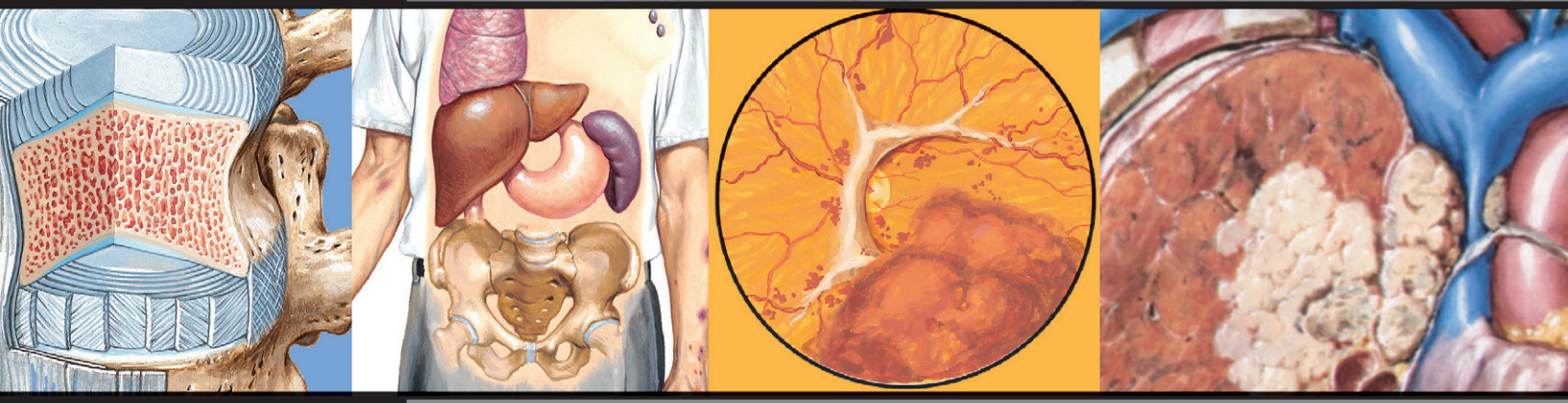
Médecine interne

de

NETTER

Médecine interne de NETTER



MARSCHALL S. RUNGE, MD, PhD

M. ANDREW GREGANTI, MD

Illustrations : Frank H. Netter, MD

ILLUSTRATEURS COLLABORATEURS
Carlos A.G. Machado, MD
John A. Craig, MD
James A. Perkins, MS, MFA
Joe Chovan

Traduit de l'américain par le Pr Pierre L. Masson

ELSEVIER MASSON

Édition originale :

Marschall S. Runge, MD, PhD, Chairman, Department of Medicine, The University of North Carolina, School of Medicine, Chapel Hill, Caroline du Nord, États-Unis d'Amérique

M. Andrew Greganti, MD, Vice Chairman, Department of Medicine, The University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, Caroline du Nord, États-Unis d'Amérique

Édition française :

Pr Pierre L. Masson, Institut de Duve, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

L'édition originale, *Netter's Internal Medecine, 2nd edition* (ISBN 978-1-4160-4417-8), a été publiée par Saunders, une filiale d'Elsevier Inc.

Acquisitions Editor : Elyse O'Grady
Developmental Editor : Marybeth Thiel
Publishing Services Manager : Linda Van Pelt
Project Manager : Priscilla Crater
Design Direction : Lou Forgione
Editorial Assistant : Liam Jackson

Édition française : Médecine interne de Netter
Responsable éditorial : Marijo Rouquette
Éditeur : Dragos Bobu, Gregg Colin
Relecture : Marie-France Minuit
Chef de projet : Aude Cauchet
Conception graphique : Véronique Lentaigne

Netter's Internal Medecine, 2nd edition, © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
© 2003 pour la première édition américaine
© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés pour la traduction française
62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
http://france.elsevier.com

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.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. En application de la loi du 1er juillet 1992, il est interdit de reproduire, même partiellement, la présente publication sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).
All rights reserved. No part of this publication may be translated, reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any other electronic means, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without prior permission of the publisher.
Pour la reproduction des images Netter, contacter Elsevier's Health Science Licensing Department, Philadelphia, PA, USA : tél 1-800-523-1649, ext. 3276 ou (215) 239-3276 ; email H.Licensing@elsevier.com.

Photocomposition : SPI Publisher Services, Pondichéry, Inde
Imprimé en Chine
Dépôt légal : avril 2011

ISBN : 978-2-294-70951-7

Avant-propos à l'édition française

Frank H. Netter est décédé en 1991, mais il nous a laissé une collection d'illustrations remarquables par leur clarté et leur qualité didactique. Heureusement, il a fait école, et son œuvre est poursuivie par des successeurs talentueux. Si cette collection d'images facilite grandement la lecture et la compréhension des nombreuses maladies, elle ne constitue pas la seule qualité du présent ouvrage de médecine interne, qui en compte bien d'autres.

M.S. Runge et M.A. Greganti, les coordonnateurs de ce livre, ont réuni plus de 200 auteurs, ce qui permet de croire qu'ils ont fait appel aux plus compétents dans leur spécialité respective. Cette diversité des collaborateurs risquait cependant d'aboutir à un ensemble très hétérogène et déséquilibré quant aux différents sujets traités. Ce qui n'est absolument pas le cas, car les deux responsables ont réussi à imposer un format et une longueur semblables aux différents chapitres. Ceux-ci se caractérisent par leur concision, permise par un recours fréquent à de multiples tableaux et encadrés. Le lecteur appréciera également les nombreux algorithmes diagnostiques ou thérapeutiques.

Chaque chapitre se termine par un paragraphe intitulé « Éviter les erreurs de traitement ». C'est une manière de souligner les priorités dans la prise en charge d'un malade. La rubrique « Futures directions » sensibilise le lecteur aux recherches en cours et l'invite à se préparer aux nouveaux procédés qui permettront des diagnostics et des traitements plus efficaces.

Les maladies sont regroupées par grands systèmes, mais l'ouvrage se distingue par des sections et des chapitres originaux. La première section, « Défis cliniques communs », comprend des chapitres de grande importance, par exemple « Vue d'ensemble de la médecine préventive » (chapitre 2) ou encore une analyse critique des tests diagnostiques (chapitre 3). Avec le vieillissement de la population, la dernière section, consacrée à la gériatrie, offre un intérêt particulier. Le dernier chapitre aborde notamment un thème essentiel, le testament de vie dans le cadre des directives préalables.

Comme la plupart des ouvrages américains, celui-ci comporte de nombreuses abréviations, rendant parfois difficile la lecture de l'un ou l'autre chapitre. Heureusement, les éditeurs de la version française ont explicité celles-ci dans une liste facile à consulter.

Médecine interne de Netter est un ouvrage qui convient non seulement à tous les étudiants en médecine et aux candidats à une spécialisation, mais aussi aux médecins généralistes et à tous les spécialistes qui souhaitent garder une vue d'ensemble de la médecine clinique.

Pr Pierre L. Masson

Préface de l'édition originale

La première édition du *Netter's Internal Medicine* était le résultat d'un effort visant à fournir, en un style concis et de manière très visuelle, la quantité sans cesse croissante des informations médicales destinées aux cliniciens. Le défi que les cliniciens doivent relever est de se tenir au courant de la littérature médicale qui n'a cessé de croître au cours des 5 années écoulées depuis la publication de la première édition. La nécessité de traiter cette inflation de données médicales et d'appliquer ces découvertes dans une prise en charge optimale des patients est aiguë dans tous les domaines de la médecine, mais est peut-être plus difficile dans des disciplines qui exigent des praticiens qu'ils appréhendent un très large spectre de maladies, comme c'est le cas en médecine interne. L'explosion des connaissances médicales est également un réel problème d'éducation pour les apprenants à tous les niveaux (étudiants, résidents et médecins praticiens), qui doivent déterminer rapidement ce qui est important ou ne l'est pas, organiser l'information clé, puis appliquer ces principes de manière efficace dans les milieux cliniques.

Pour cette seconde édition du *Netter's Internal Medicine*, notre objectif était de produire un texte amélioré, c'est-à-dire qui pose les problèmes de manière claire et focalisée, et s'étende à des domaines cliniques importants qui n'étaient pas bien couverts dans la première édition ou dans de nombreux ouvrages de médecine interne. Pour réaliser cette expansion, tout en gardant un contenu concis qui peut servir de référence rapide, nous avons à nouveau évité un traitement exhaustif des sujets. Nous nous sommes également efforcés de présenter les informations essentielles sous un format « convivial » permettant au lecteur d'apprendre les faits principaux sans se perdre dans des détails qui interfèrent dans le processus d'apprentissage.

Après un examen attentif des commentaires des lecteurs de la première édition, nous avons apporté quelques changements importants pour accroître nos chances de succès dans la réalisation de nos objectifs éducatifs. Pour répondre aux souhaits des lecteurs, qui trouvaient à juste titre que plusieurs sujets importants, couramment rencontrés en pratique clinique, n'étaient pas traités, nous en avons ajouté plusieurs, notamment : « Vue d'ensemble de la médecine préventive », « Pratiquer dans un environnement moderne : améliorer les résultats et la sécurité des patients », « Fibrillation auriculaire », « Électrocardiographie », « Saignements gastro-intestinaux », « Myélome multiple » et « Syndromes auto-inflammatoires ». L'introduction dans les chapitres de paragraphes intitulés « Éviter les erreurs de traitement » et « Traitement optimal » répond aux préoccupations croissantes concernant les erreurs thérapeutiques préjudiciables au patient. Des algorithmes, dont les codes de couleur facilitent la compréhension, guident le lecteur dans ses décisions. La bibliographie, répartie en « Ressources supplémentaires » et « Données probantes », est annotée afin de guider le lecteur qui souhaite approfondir un thème particulier.

Comme dans la première édition, les auteurs ont tiré avantage du génie de Frank Netter en choisissant avec soin le meilleur de ses œuvres pour illustrer les concepts cliniques les plus importants abordés dans chaque chapitre. Lorsque celles-ci n'étaient pas disponibles ou difficiles à appliquer pour illustrer les concepts cliniques modernes, comme dans la première édition, nous avons eu recours aux grands talents artistiques du Dr Carlos A.G. Machado pour créer des œuvres nouvelles ou habilement modifiées et mettre à jour quelques-uns des dessins de Frank Netter. La combinaison des compétences remarquables de M. Machado comme médecin artiste ainsi que sa connaissance des concepts médicaux à illustrer ont été des atouts inestimables. Cette nouvelle édition est également disponible dans une version en ligne bien utile, car elle offre la possibilité de téléchargement d'images et de documents imprimables destinés aux patients. L'offre en ligne rend le contenu plus accessible et plus maniable et permet au lecteur de recourir aux magnifiques illustrations pour ses présentations personnelles.

Comme dans la première édition, nous avons choisi de faire appel comme auteurs à des membres de l'École de médecine de l'université de Caroline du Nord à Chapel Hill. Cela nous a permis de sélectionner les sommités dans leur spécialité. Tous ont d'importantes activités cliniques qui nécessitent le recours quotidien aux informations couvertes dans leurs chapitres. Nous avons sélectionné les meilleurs cliniciens, pas nécessairement

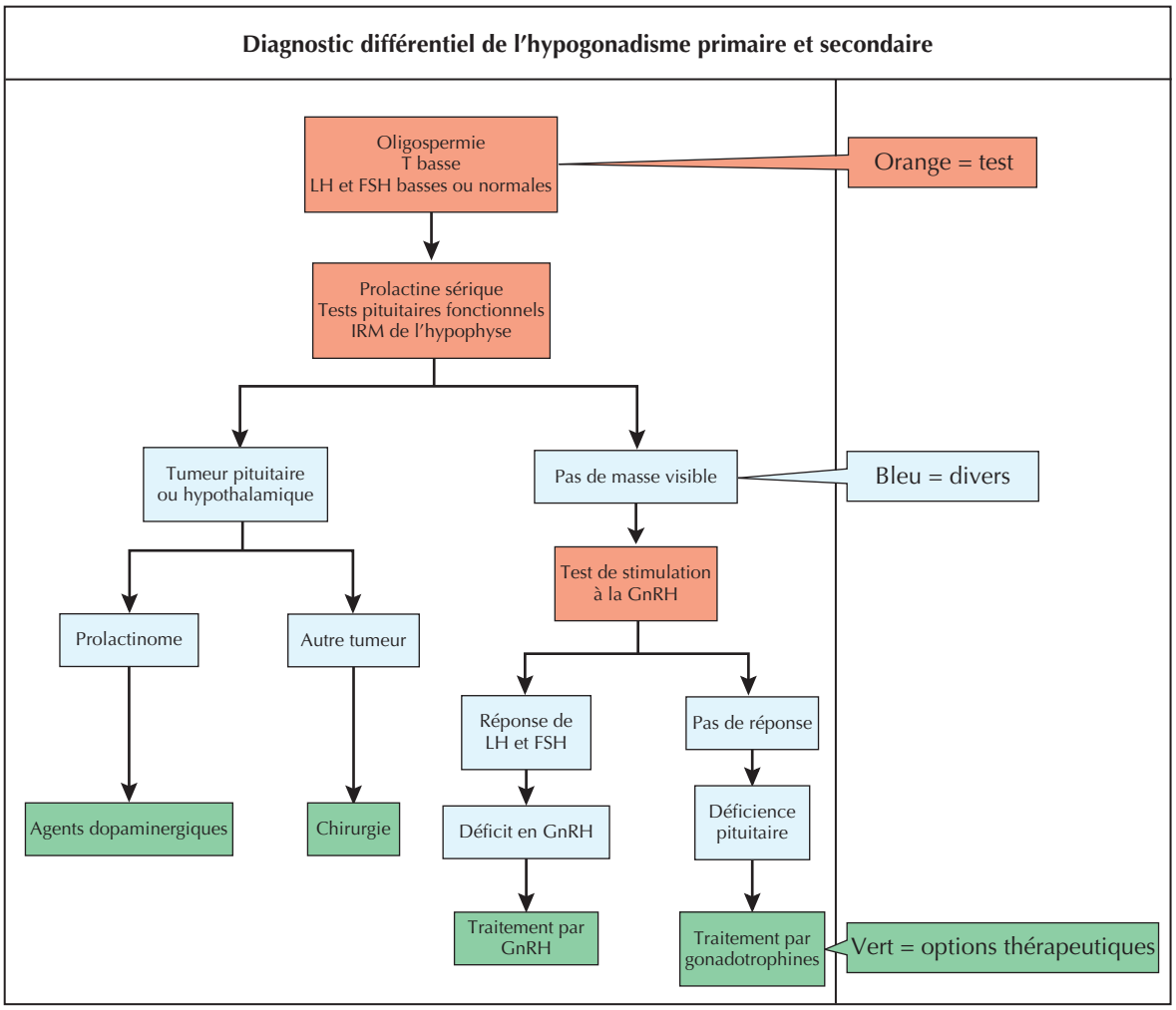
les chercheurs qui ont le plus publié dans tous les domaines. Le résultat est un texte vraiment utile en clinique ; ce n'est pas un traité systématique comme c'est souvent le cas des ouvrages de médecine interne. Bien que tous les auteurs de cette seconde édition soient des cliniciens pratiquant quotidiennement, nombre d'entre eux sont également bien connus pour leurs contributions nationales et internationales. Tous connaissent la manière dont leurs collègues d'autres institutions et d'autres milieux de pratique prennent en charge les patients. Nous basant sur notre expérience de la première édition, nous sommes convaincus que le maintien de la rédaction au sein de notre institution, en grande partie au sein du Département de médecine, nous a permis de respecter nos objectifs et de réaliser notre but final, c'est-à-dire fournir un texte utile aux cliniciens.

Nous croyons que les changements que nous avons apportés dans cette deuxième édition ont sensiblement amélioré le *Netter's Internal Medicine* et que cet ouvrage restera une ressource très utile pour tous les médecins, qu'ils soient généralistes ou hyperspécialisés ; les jeunes comme les anciens, les stagiaires comme les praticiens expérimentés, tous doivent maintenir à jour leurs connaissances en médecine interne. Avons-nous réussi ? Seuls les lecteurs en décideront. Comme après la sortie de la première édition, nous espérons recevoir des commentaires, des suggestions et des critiques de lecteurs ; ils nous aideront à améliorer les futures éditions de cet ouvrage.

Marschall S. Runge, MD, PhD
Président, Département de médecine
de l'École de médecine de l'université
de Caroline du Nord, Chapel Hill

M. Andrew Greganti, MD
Vice-président, Département de médecine
de l'École de médecine de l'université
de Caroline du Nord, Chapel Hill

Pour faciliter la consultation, les cases des algorithmes sont teintées sur la base d'un code de couleurs.



Remerciements de l'édition originale

Cette seconde édition du *Netter's Internal Medicine* a énormément bénéficié du travail acharné et compétent de nombreux personnes dévouées.

Tout d'abord, nous remercions les collaborateurs de l'École de médecine de l'université de Caroline du Nord, Chapel Hill. Sans leurs connaissances, leur dévouement et leur quête d'excellence, le *Netter's Internal Medicine* n'aurait pu être publié. Grâce aux importantes contributions des auteurs de la première édition, nous avions une base solide sur laquelle construire la seconde ; heureusement, nombre d'entre eux ont accepté de collaborer à nouveau à la présente édition.

Nous adressons une mention spéciale à M. Carlos A.G. Machado, qui a coordonné et supervisé une grande partie des illustrations venues s'ajouter à l'apport important des Drs Frank Netter et John Craig. Tous sont des médecins artistes particulièrement talentueux qui, par leur travail, ont donné vie aux principaux concepts médicaux au moyen d'illustrations nouvelles ou mises à jour. Nous remercions également Joe Chovan et Jim Perkins pour leurs contributions.

Anne Lenehan, Elyse O'Grady et Marybeth Thiel, chez Elsevier, nous ont aidés efficacement à rendre une excellente première édition à la fois plus complète et plus ciblée.

Nous sommes également redevables à Mme Angela R. Rego, dont les remarquables compétences organisationnelles ont été inestimables. Mme Carolyn Kruse mérite des remerciements particuliers pour ses efforts inlassables dans la coordination des processus éditoriaux des premières versions, une tâche particulièrement difficile pour un ouvrage rédigé par de nombreux auteurs.

Nous tenons particulièrement à remercier nos familles : nos épouses respectives, Susan Runge et Susan Greganti, dont le soutien et les encouragements constants ainsi que leur compréhension ont rendu possible la réalisation de cet ouvrage ; nos enfants, Thomas, Elizabeth, William, John et Mason Runge, ainsi que Paul et Taylor Greganti, et Katie Hall. Ils nous font réfléchir et nous rappellent qu'il y a une vie au-delà du traitement de texte. Enfin, nous n'oublions pas nos parents, dont l'engagement permanent et l'éthique du travail nous ont lancés, il y a bien longtemps, dans cette voie.

À propos des coordonnateurs de l'édition originale

Marschall S. Runge, MD, PhD, né à Austin, Texas, est diplômé de l'université Vanderbilt, où il a obtenu un baccalauréat en biologie générale et un doctorat en biologie moléculaire. Il a poursuivi des études à l'école de médecine Johns Hopkins et s'est spécialisé en médecine interne à l'hôpital Johns Hopkins. Il a été assistant en cardiologie, puis jeune enseignant à l'Hôpital général du Massachusetts. Le Dr Runge a ensuite occupé un poste à l'université Emory, où il a dirigé le programme de formation des assistants en cardiologie. Puis il a été nommé chef du service de cardiologie et directeur du Centre Sealy de cardiologie moléculaire à l'UTMB (University of Texas Medical Branch) à Galveston. En 2000, il est devenu président du Département de médecine de l'UNC (University of North Carolina) et, depuis 2006, vice-doyen des activités cliniques de l'École de médecine de l'UNC. Le Dr Runge est spécialiste en médecine interne et cardiologie. Il a présenté de nombreux exposés et publié de multiples articles sur des sujets de cardiologie clinique et de médecine vasculaire. Tout en poursuivant ses tâches d'enseignement et de gestion, il a gardé une activité clinique en cardiologie et médecine interne dans le Département de médecine.

M. Andrew Greganti, MD, né à Cleveland, Mississippi, a obtenu un baccalauréat en chimie au Millsaps College, puis son diplôme de médecine à l'École de médecine de l'université du Mississippi. Il s'est spécialisé en médecine interne au Strong Memorial Hospital de l'École de médecine de l'université de Rochester. Après 2 ans comme membre enseignant de l'École de médecine de l'université du Mississippi, il a rejoint le corps professoral de l'UNC dans la Division de médecine générale et d'épidémiologie clinique en 1977 ; il est professeur de médecine depuis 1990. Durant son mandat à l'UNC, il a été directeur de deux programmes de spécialisation, médecine interne et pédiatrie ; il a été chef de la division de médecine générale et d'épidémiologie clinique. Il a également occupé le poste de président et de président par intérim du Département de médecine. Il est actuellement vice-président du Département de médecine et membre du Conseil d'administration du système des soins de santé de l'UNC. Il est spécialiste en médecine interne ; il donne des conférences et publie sur des thèmes de médecine interne, mais aussi de formation médicale. Connu à l'UNC sous le nom de « docteur des docteurs », car les autres cliniciens font souvent appel à lui lorsqu'ils sont confrontés à des cas difficiles, le Dr Greganti est l'un des cliniciens les plus occupés de l'École de médecine et une ressource pour beaucoup dans l'institution ainsi qu'à l'échelle régionale et nationale.

Frank H. Netter, MD

Frank H. Netter est né en 1908 à New York. Il a d'abord fait des études d'art à l'Art Student's League et à la National Academy of Design avant de suivre des études médicales à l'université de New York où il passe son doctorat en 1931. Pendant ses années d'étude, les croquis dans les cahiers de Frank H. Netter attirent l'attention des enseignants de la faculté et d'autres médecins. Ceci lui permet d'augmenter ses revenus en illustrant des articles ou des livres. Il continue de réaliser des illustrations tout en commençant une carrière de chirurgien en 1933 ; toutefois, il finit par abandonner sa pratique clinique pour se consacrer entièrement à l'art. Après son passage dans les forces armées américaines pendant la Deuxième Guerre mondiale, il débute une longue collaboration avec le groupe pharmaceutique CIBA (devenu maintenant le groupe Novartis). Durant ses 45 années de collaboration, il produit une impressionnante collection d'illustrations médicales, devenue très populaire pour tous les médecins et professionnels de la santé dans l'ensemble du monde.

Icon Learning Systems a acheté les droits de la collection de Netter en juillet 2000 et a continué de mettre à jour les illustrations originales de Netter et de leur ajouter de nouvelles illustrations réalisées par d'autres artistes travaillant selon son style. En 2005, Elsevier Inc. a racheté la collection et toutes les publications de Netter à Icon Learning Systems. Aujourd'hui, plus de 50 publications du groupe Elsevier diffusent l'ouvre artistique du Dr Netter.

Les travaux de Netter représentent un des meilleurs exemples de l'utilisation de l'iconographie dans l'apprentissage des concepts médicaux. Les 13 livres de la *Netter Collection of Medical Illustrations*, qui comprend la plus grande partie des 20 000 dessins originaux de Netter, comptent parmi les œuvres médicales les plus renommées jamais publiées. *L'Atlas d'anatomie humaine de Netter*, initialement publié en anglais en 1989, regroupe les dessins anatomiques de la collection Netter. Il est désormais traduit en 16 langues et c'est l'atlas anatomique de référence des étudiants de médicine et paramédicaux dans le monde entier.

Les illustrations de Netter sont appréciées tant pour leur qualité esthétique que pour leur contenu pédagogique, ce qui est même plus important. Comme le disait Frank H. Netter en 1949 : « … le but d'une illustration est de clarifier un sujet. L'importance de l'illustration médicale ne réside pas dans la beauté du dessin ou le rendu délicat et subtil d'un sujet mais dans sa possibilité de rendre plus clair un point. » Les plans, conceptions, points de vue et approches de Frank H. Netter ont permis de rendre les illustrations très utiles sur le plan didactique et conceptuel.

Frank H. Netter, MD, médecin et artiste, est mort en 1991.

Contributeurs

Tous les contributeurs sont associés à l'University of North Carolina School of Medicine à Chapel Hill.

Marschall S. Runge, MD, PhD
Charles Addison and Elizabeth Anne Sanders Distinguished Professor,
Professor and Chairman, Department of Medicine,
Division of Cardiology

M. Andrew Greganti, MD
John Randolph and Helen Barnes Chambliss Distinguished Professor of Medicine,
Professor and Vice Chairman, Department of Medicine,
Division of Geriatric Medicine,
Program on Aging

Adaora A. Adimora, MD, MPH
Associate Professor of Medicine,
Adjunct Associate Professor of Epidemiology,
Division of Infectious Diseases

Maha Alattar, MD
Assistant Professor of Neurology,
Division of Sleep and Epilepsy,
Section of Adult Neurology

Robert M. Aris, MD
Associate Professor of Medicine,
Director, Pulmonary Hypertension Program,
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine

Victoria Lin Bae-Jump, MD, PhD
Fellow and Instructor, Division of Gynecologic Oncology

Maria Q. Baggstrom, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Oncology,
Washington University School of Medicine,
St. Louis, Missouri

A. Sidney Barritt, MD
Instructor of Medicine,
Division of Gastroenterology and Hepatology

Marc K. Bassim, MD
Chief Resident and Clinical Instructor, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery

Toby Bates, DO
Instructor of Medicine,
Division of Rheumatology, Allergy and Immunology,
Thurston Arthritis Research Center

Anne W. Beaven, MD
Post-doctoral Fellow,
Division of Hematology and Oncology

Robert G. Berger, MD
Professor of Medicine,
Director, Medical Informatics,
Associate Chief of Staff, University of North Carolina Hospitals,
Division of Rheumatology, Allergy and Immunology,
Thurston Arthritis Research Center

Lee R. Berkowitz, MD
Professor of Medicine,
Associate Chair for Education,
Division of Hematology and Oncology,
Lineberger Comprehensive Cancer Center

Stephen A. Bernard, MD
Professor of Medicine,
Co-Director, Palliative Care Program,
Division of Hematology and Oncology

William S. Blau, MD, PhD
Professor of Anesthesiology,
Chief, Division of Pain Medicine,
Director, Acute Pain Service

John F. Boggess, MD
Associate Professor of Obstetrics and Gynecology,
Division of Gynecologic Oncology

Mary C. Bowman, MD, PhD
Instructor of Medicine,
Division of Infectious Diseases

Mark E. Brecher, MD
Professor of Pathology and Laboratory Medicine,
Vice Chair, Department of Pathology and Laboratory Medicine,
Chair, McLendon Clinical Laboratories,
Director, Transfusion Medicine Service and Transplant Laboratories

Philip A. Bromberg, MD
Distinguished Professor of Medicine,
Scientific Director, Center for Environmental Medicine, Asthma and Lung Biology,
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine

Sue A. Brown, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Endocrinology,
University of Virginia,
Charlottesville, Virginia

Vickie Brown, RN, MPH
Associate Director, Hospital Epidemiology,
Department of Hospital Epidemiology,
University of North Carolina Health Care System

Paul C. Bryson, MD
Resident, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery

Robert A. Buckmire, MD
Associate Professor of Otolaryngology/Head and Neck Surgery,
Chief, Division of Voice and Swallowing Disorders,
Director, University of North Carolina Voice Center

Elizabeth Bullitt, MD
Professor of Surgery,
Division of Neurosurgery

Craig Burkhart, MD
Resident, Department of Dermatology

M. Janette Busby-Whitehead, MD
Professor of Medicine,
Chief, Division of Geriatric Medicine,
Director, Program on Aging

John B. Buse, MD, PhD
Professor of Medicine,
Chief, Division of Endocrinology and Metabolism

Debra L. Bynum, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Geriatric Medicine,
Program on Aging

Lisa A. Carey, MD
Associate Professor of Medicine,
Medical Director, University of North Carolina Breast Center,
Division of Hematology and Oncology,
Lineberger Comprehensive Cancer Center

Timothy S. Carey, MD, MPH
Professor of Medicine,
Director, Cecil G. Sheps Center for Health Services Research,
Division of General Internal Medicine and Clinical Epidemiology

Culley C. Carson III, MD
Rhodes Distinguished Professor of Surgery,
Chief, Division of Urologic Surgery

Patricia P. Chang, MD, MHS
Assistant Professor of Medicine,
Director, Heart Failure and Transplant Service,
Division of Cardiology

Sanjay Chaudhary, MD
Instructor of Medicine,
Division of Rheumatology, Allergy and Immunology,
Thurston Arthritis Research Center

David R. Clemmons, MD
Professor of Medicine,
Division of Endocrinology and Metabolism

James M. Coghill, MD
Post-doctoral Fellow,
Division of Hematology and Oncology

Romulo E. Colindres, MD, MSPH
Professor of Medicine,
Division of Nephrology and Hypertension,
University of North Carolina Kidney Center

AnnaMarie Connolly, MD
Associate Professor of Obstetrics and Gynecology,
Division of Urogynecology and Reconstructive Pelvic Surgery

Benjamin J. Copeland, MD, PhD
Practicing Otolaryngologist,
Otolaryngology Associates,
Carmel, Indiana

Todd Correll, PharmD
Clinical Pharmacy Specialist (ID-HIV),
University of North Carolina School of Pharmacy,
University of North Carolina Hospitals

Cynthia J. Denu-Ciocca, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Nephrology and Hypertension,
University of North Carolina Kidney Center

Thomas S. Devetski, OD
Practicing Optometrist,
Alamance Eye Center,
Burlington and Chapel Hill, North Carolina

Darren A. DeWalt, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine,
Division of General Internal Medicine and Clinical Epidemiology,
Cecil G. Sheps Center for Health Services Research

Luis A. Diaz, MD
Professor of Dermatology,
Chairman, Department of Dermatology

James F. Donohue, MD
Professor of Medicine,
Chief, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine

Mary Anne Dooley, MD, MPH
Associate Professor of Medicine,
Division of Rheumatology, Allergy and Immunology,
Thurston Arthritis Research Center

Jean M. Dostou, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Endocrinology and Metabolism

Douglas A. Drossman, MD
Professor of Medicine and Psychiatry,
Co-Director, University of North Carolina Center for Functional GI and Motility Disorders,
Division of Gastroenterology and Hepatology

Carla Sueta Dupree, MD, PhD
Associate Professor of Medicine,
Medical Director, University of North Carolina Hospitals Heart Center at Meadowmont,
Associate Director, Heart Failure Program,
Division of Cardiology

Rose J. Eapen, MD
Resident, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery

Charles S. Ebert Jr, MD, MPH
Resident, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery

Nurum F. Erdem, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine,
Division of Geriatric Medicine,
Program on Aging

Joseph J. Eron, MD
Professor of Medicine,
Director, Adult Clinical Trials Unit,
Division of Infectious Diseases

Ronald J. Falk, MD
Doc J. Thurston Professor of Medicine,
Chief, Division of Nephrology and Hypertension,
Director, University of North Carolina Kidney Center

Mary Katherine Farmer-Boatwright, MD
Instructor of Medicine,
Division of Rheumatology, Allergy and Immunology,
Thurston Arthritis Research Center

Elizabeth A. Fasy, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Endocrinology, Metabolism and Lipids,
Emory University,
Atlanta, Georgia

Alan G. Finkel, MD
Professor of Neurology,
Director, University of North Carolina Headache Clinic,
Section of Adult Neurology

William F. Finn, MD
Professor of Medicine,
Division of Nephrology and Hypertension,
University of North Carolina Kidney Center

David P. Fitzgerald, MD
Instructor of Medicine,
Division of Infectious Diseases

Carol A. Ford, MD
Associate Professor of Pediatrics and Medicine,
Director, NC Multisite Adolescent Research Consortium for Health (NC MARCH),
Division of General Pediatrics and Adolescent Medicine

Catherine A. Forneris, PhD
Associate Professor of Psychiatry,
Division of Adult Psychiatry

Amy M. Fowler, MD
Assistant Professor of Ophthalmology

W. Craig Fowler, MD
Associate Professor of Ophthalmology

Wesley Caswell Fowler, MD
Practicing Neurosurgeon,
Mountain Neurosurgical and Spine Center,
Asheville, North Carolina

Michael W. Fried, MD
Professor of Medicine,
Director of Hepatology,
Division of Gastroenterology and Hepatology

Don A. Gabriel, MD, PhD
Professor of Medicine,
Division of Hematology and Oncology,
Lineberger Comprehensive Cancer Center

Shannon Galvin, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Infectious Diseases

Lisa M. Gangarosa, MD
Associate Professor of Medicine,
Division of Gastroenterology and Hepatology

James C. Garbutt, MD
Professor of Psychiatry,
Medical Director, Alcohol and Substance Abuse Program, University of North Carolina Hospitals,
Research Scientist, Bowles Center for Alcohol Study,
Division of Adult Psychiatry

Cynthia Gay, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine,
Division of Infectious Diseases

Susan A. Gaylord, PhD
Assistant Professor of Physical Medicine and Rehabilitation,
Director, University of North Carolina Program on Integrative Medicine

Leonard S. Gettes, MD
Distinguished Professor of Medicine,
Division of Cardiology

Andrew J. Ghio, MD
Associate Professor of Medicine,
University of North Carolina Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Research Medical Officer,
National Health and Environmental Effects Research Laboratory,
Clinical Research Branch, Human Studies Division,
United States Environmental Protection Agency,
Chapel Hill, North Carolina

John H. Gilmore, MD
Professor of Psychiatry,
Vice Chair, Research and Scientific Affairs,
Director, University of North Carolina Schizophrenia Research Center

Paul A. Godley, MD, PhD, MPP
Associate Professor of Medicine,
Adjunct Associate Professor of Epidemiology and Biostatistics,
Division of Hematology and Oncology,
Lineberger Comprehensive Cancer Center

Lee R. Goldberg, MD
Practicing Cardiologist,
Tucson Heart Hospital,
Tucson Medical Center,
Tucson, Arizona

Richard M. Goldberg, MD
Professor of Medicine,
Chief, Division of Hematology and Oncology,
Lineberger Comprehensive Cancer Center

Matthew N. Goldenberg, MD
Chief Resident and Clinical Instructor, Department of Psychiatry

Brian P. Goldstein, MD, MBA
Associate Professor of Medicine,
Division of General Internal Medicine and Epidemiology,
Executive Associate Dean for Clinical Affairs, University of North Carolina School of Medicine,
Chief of Staff, University of North Carolina Hospitals

Robert S. Greenwood, MD
Professor of Neurology and Pediatrics,
Chief, Section of Child Neurology

Ian S. Grimm, MD
Associate Professor of Medicine,
Director, Gastrointestinal Endoscopy,
Division of Gastroenterology and Hepatology

Steven H. Grossman, MD
Associate Professor of Medicine,
Division of Nephrology and Hypertension,
University of North Carolina Kidney Center

Robert E. Gwyther, MD, MBA
Professor of Family Medicine,
Director, Medical Student Programs

John J. Haggerty Jr, MD
Professor of Psychiatry,
Director, Division of Social and Community Psychiatry

Russell P. Harris, MD, MPH
Professor of Medicine,
Director, Program on Prevention,
Director, MD-MPH Program,
Division of General Internal Medicine and Clinical Epidemiology

William D. Heizer, MD
Professor of Medicine,
Division of Gastroenterology and Hepatology

Ashley G. Henderson, MD
Instructor of Medicine,
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine

David C. Henke, MD, MPH
Associate Professor of Medicine,
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine

Michael A. Hill, MD
Professor of Psychiatry,
Director, Adult Inpatient Program,
Medical Director, Geropsychiatry Inpatient Unit,
Division of Adult Psychiatry

Alan L. Hinderliter, MD
Associate Professor of Medicine,
Division of Cardiology

Albert R. Hinn, MD
Associate Professor of Neurology,
Section of Adult Neurology

Gerald A. Hladik, MD
Associate Professor of Medicine,
Division of Nephrology and Hypertension,
University of North Carolina Kidney Center

Hal M. Hoffman, MD
Associate Professor of Pediatrics and Medicine,
Division of Allergy, Immunology, and Rheumatology,
University of California, San Diego, Medical School,
La Jolla, California

Mina C. Hosseinipour, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine,
Division of Infectious Diseases,
University of North Carolina Project-Lilongwe,
Malawi

James F. Howard Jr, MD
Distinguished Professor of Neuromuscular Disease,
Professor of Neurology and Medicine,
Chief, Division of Neuromuscular Disorders,
Section of Adult Neurology

David Y. Huang, MD, PhD
Assistant Professor of Neurology,
Director, Inpatient and Emergency Neurology,
Associate Director, University of North Carolina Hospitals Stroke Center,
Section of Adult Neurology

Xuemei Huang, MD, PhD
Assistant Professor of Neurology,
Acting Chief, Division of Movement Disorders,
Medical Director, National Parkinson's Foundation Center of Excellence,
Section of Adult Neurology

Burton R. Hutto, MD
Professor of Psychiatry,
Division of Adult Psychiatry

Kim L. Isaacs, MD, PhD
Professor of Medicine,
Associate Director, University of North Carolina Inflammatory Bowel Disease Center,
Division of Gastroenterology and Hepatology

Bruce F. Israel, MD
Practicing Physician – Infectious Diseases,
Asheville Infectious Disease Consultants,
Asheville, North Carolina

Thomas S. Ivester, MD
Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology,
Division of Maternal-Fetal Medicine

Heidi T. Jacobe, MD
Assistant Professor of Dermatology,
University of Texas Southwestern Medical Center,
Dallas, Texas

Peter Lars Jacobson, MD
Professor of Neurology,
Director, University of North Carolina Neurology Palliative Care Program,
Section of Adult Neurology

Lukas Jantac, MD
Instructor of Medicine,
Division of Cardiology

Jaspaul S. Jawanda, MD
Assistant Professor of Medicine,
University of North Carolina Division of Infectious Diseases,
First Health Infectious Diseases,
Moore Regional Hospital,
Pinehurst, North Carolina

Sandra M. Johnson, MD
Associate Professor of Ophthalmology,
Director of Glaucoma,
Medical College of Georgia,
Augusta, Georgia

Beth L. Jonas, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Rheumatology, Allergy and Immunology,
Thurston Arthritis Research Center

Joanne M. Jordan, MD, MPH
Associate Professor of Medicine and Orthopedics,
Division of Rheumatology, Allergy and Immunology,
Thurston Arthritis Research Center

Jonathan J. Juliano, MD, MSPH
Instructor of Medicine,
Division of Infectious Diseases

Kevin A. Kahn, MD
Associate Professor of Neurology,
Residency Program Director,
Section of Adult Neurology,
University of North Carolina Headache Clinic

Andrew H. Kaplan, MD†
Associate Professor of Medicine,
Division of Infectious Diseases

Nigel S. Key, MB, ChB
Harold R. Roberts Distinguished Professor,
Director, Harold R. Roberts Comprehensive Hemophilia Diagnostic and Treatment Center,
Chief, Hematology Section,
Division of Hematology and Oncology

William Y. Kim, MD
Instructor of Medicine,
Division of Hematology and Oncology,
Lineberger Comprehensive Cancer Center

John S. Kizer, MD
Professor of Medicine,
Division of Geriatric Medicine,
Program on Aging

Caroline M. Klein, MD, PhD
Assistant Professor of Neurology,
Section of Adult Neurology

Philip J. Klemmer, MD
Professor of Medicine,
Division of Nephrology and Hypertension,
University of North Carolina Kidney Center

Karen Kölln, MD
Resident, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery

Mark J. Koruda, MD
Professor of Surgery,
Chief, Division of Gastrointestinal Surgery

James E. Kurz, MD
Associate Professor of Medicine and Pediatrics,
Division of General Internal Medicine and Clinical Epidemiology

Jeffrey LaCour, MD
Resident, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery

Alim M. Ladha, MD
Surgical Resident, Division of Neurosurgery

W. Derek Leight, MD
Resident, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery

Peter A. Leone, MD
Associate Professor of Medicine,
Medical Director, North Carolina HIV/STD Prevention and Care Branch, North Carolina DHHS,
Division of Infectious Diseases

B. Anthony Lindsey, MD
Professor of Psychiatry,
Vice Chair for Clinical Affairs,
Division of Adult Psychiatry

Ryan D. Madanick, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Gastroenterology and Hepatology

Lawrence K. Mandelkehr, MBA
Director, Performance Improvement,
University of North Carolina Hospitals

J. Douglas Mann, MD
Professor of Neurology,
Section of Adult Neurology

Silva Markovic-Plese, MD
Associate Professor of Neurology,
Section of Adult Neurology

Allen F. Marshall, MD
Resident, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery

William D. Mattern, MD
Emeritus Professor of Medicine,
Division of Nephrology and Hypertension

Celeste M. Mayer, PhD, RN
Patient Safety Officer,
University of North Carolina Hospitals

Travis A. Meredith, MD
Sterling A. Barrett Distinguished Professor of Ophthalmology,
Professor and Chairman, Department of Ophthalmology

William C. Miller, MD, PhD, MPH
Associate Professor of Medicine and Epidemiology,
Division of Infectious Diseases

Beverly S. Mitchell, MD
George E. Becker Professor of Medicine,
Deputy Director, Stanford Comprehensive Cancer Center,
Division of Oncology,
Stanford University School of Medicine,
Stanford, California

Stephan Moll, MD
Associate Professor of Medicine,
Director, Thrombophilia Program,
Division of Hematology and Oncology

Douglas R. Morgan, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine,
Division of Gastroenterology and Hepatology

Dean S. Morrell, MD
Associate Professor of Dermatology,
Director, Residency Training Program

M. Cristina Muñoz, MD
Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology,
Division of Women's Primary Health Care

Patrick H. Nachman, MD
Associate Professor of Medicine,
Division of Nephrology and Hypertension,
University of North Carolina Kidney Center

Kelly C. Nelson, MD
Resident, Department of Dermatology

Carla M. Nester, MD, MSA
Instructor of Medicine,
Division of Nephrology and Hypertension,
University of North Carolina Kidney Center

Linda M. Nicholas, MD, MS
Professor of Psychiatry,
Co-Director, Outpatient Services,
Medical Director, Adult Diagnostic and Treatment Clinic

E. Magnus Ohman, MB
Professor of Medicine,
Director, Program for Advanced Coronary Disease,
Division of Cardiovascular Medicine,
Duke University Medical Center,
Durham, North Carolina

Bert H. O'Neil, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Hematology and Oncology,
Lineberger Comprehensive Cancer Center

David A. Ontjes, MD
Professor of Medicine,
Division of Endocrinology and Metabolism

Robert Z. Orlowski, MD, PhD
Associate Professor of Medicine,
Division of Hematology and Oncology,
Department of Pharmacology,
Lineberger Comprehensive Cancer Center

Daniel J. Parsons, MD, MPH
Assistant Professor of Dermatology

Dhavalkumar D. Patel, MD, PhD
Head, Autoimmunity & Transplantation Research Basel,
Novartis Institute for BioMedical Research,
Basel, Switzerland

Cam Patterson, MD
Ernest and Hazel Craige Distinguished Professor of Cardiovascular Medicine,
Professor of Medicine, Pharmacology, and Cell and Developmental Biology, Chief, Division of Cardiology,
Director, Carolina Cardiovascular Biology Center,
Associate Chair for Research, Department of Medicine

Kristine B. Patterson, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Infectious Diseases

Amanda Peppercorn, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Infectious Diseases

Harold C. Pillsbury III, MD
Thomas J. Dark Distinguished Professor of Otolaryngology/Head and Neck Surgery,
Professor and Chairman, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery

W. Kimryn Rathmell, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Hematology and Oncology,
Lineberger Comprehensive Cancer Center

Daniel S. Reuland, MD
Assistant Professor of Medicine,
NRSA Primary Care Research Fellow,
Division of General Internal Medicine and Clinical Epidemiology

Yehuda Ringel, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Gastroenterology and Hepatology

M. Patricia Rivera, MD
Associate Professor of Medicine,
Co-Director, Multidisciplinary Thoracic Oncology Program,
Co-Director, Pulmonary/Critical Care Fellowship Program,
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine

Craig N. Rosebrock, MD
Instructor of Medicine,
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine

Pinchas Rosenberg, MD
Fellow and Instructor, Department of Ophthalmology

Robert A.S. Roubey, MD
Associate Professor of Medicine,
Division of Rheumatology, Allergy and Immunology,
Thurston Arthritis Research Center

David S. Rubenstein, MD, PhD
Associate Professor of Dermatology

Susan Riggs Runge, MD
Assistant Professor of Dermatology

Mark Russo, MD, MPH
Medical Director, Liver Transplantation,
Carolinas Medical Center,
Charlotte, North Carolina

William A. Rutala, PhD, MPH
Professor of Medicine,
Division of Infectious Diseases,
Director, Hospital Epidemiology, Occupational Health and Safety Program,
University of North Carolina Health Care System

William E. Sanders Jr, MD, MBA
Associate Professor of Medicine,
Director, Clinical Cardiac Electrophysiology and Pacing,
Division of Cardiology

Hanna K. Sanoff, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Hematology and Oncology

Scott L. Sanoff, MD
Instructor of Medicine,
Division of Nephrology and Hypertension,
University of North Carolina Kidney Center

Yolanda V. Scarlett, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Gastroenterology and Hepatology

Emily J. Schwarz, MD, PhD
Resident, Department of Dermatology

Brent A. Senior, MD
Associate Professor of Otolaryngology/Head and Neck Surgery,
Chief, Division of Rhinology, Allergy and Sinus Surgery

Jonathan S. Serody, MD
Elizabeth Thomas Associate Professor of Medicine, Microbiology and Immunology,
Division of Hematology and Oncology,
Program in Stem Cell Transplantation

Nicholas J. Shaheen, MD, MPH
Associate Professor of Medicine and Epidemiology,
Director, Center for Esophageal Diseases and Swallowing,
Division of Gastroenterology and Hepatology

Thomas C. Shea, MD
Professor of Medicine,
Director, Bone Marrow and Stem Cell Transplant Program,
Division of Hematology and Oncology,
Lineberger Comprehensive Cancer Center

Richard G. Sheahan, MD
Consultant Cardiologist/Electrophysiologist,
Beaumont Hospital & Royal College of Surgeons in Ireland,
Dublin, Ireland

William W. Shockley, MD
W. Paul Biggers Distinguished Professor of Otolaryngology/Head and Neck Surgery,
Chief, Division of Facial Plastic and Reconstructive Surgery,
Vice Chair, Department of Otolaryngology/Head and Neck Surgery

Roshan Shrestha, MD
Medical Director of Liver Transplantation,
Piedmont Liver Transplant Program,
Atlanta, Georgia

Emily E. Sickbert-Bennett, MS
Public Health Epidemiologist,
Department of Hospital Epidemiology,
University of North Carolina Health Care System

Micah J. Sickel, MD, PhD
Fellow and Instructor, Program in Child and Adolescent Psychiatry

Linmarie Sikich, MD
Associate Professor of Psychiatry,
Director, Adolescent, School-Age Psychiatric Intervention Research Evaluation Program,
Division of Child Psychiatry

Ross J. Simpson Jr, MD, PhD
Professor of Medicine,
Director, Lipid and Prevention Clinics,
Division of Cardiology

Sidney C. Smith Jr, MD
Professor of Medicine,
Director, Center for Cardiovascular Science and Medicine,
Division of Cardiology

Mark A. Socinski, MD
Associate Professor of Medicine,
Director, Multidisciplinary Thoracic Oncology Program,
Division of Hematology and Oncology,
Lineberger Comprehensive Cancer Center

P. Frederick Sparling, MD
J. Herbert Bate Professor of Medicine and Microbiology and Immunology, Emeritus,
University of North Carolina Division of Infectious Diseases,
University of North Carolina Center for Infectious Diseases,
Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Duke Human Vaccine Institute

Thomas E. Stinchcombe, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Hematology and Oncology,
Lineberger Comprehensive Cancer Center

George A. Stouffer, MD
Professor of Medicine,
Director, C.V. Richardson Cardiac Catheterization Laboratory,
Director, Interventional Cardiology,
Division of Cardiology

Teresa K. Tarrant, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Rheumatology, Allergy and Immunology,
Thurston Arthritis Research Center

Mark Taylor, MD
Practicing Oncologist,
Summit Cancer Center,
Savannah, Georgia

Michael J. Thomas, MD, PhD
Practicing Endocrinologist,
Carolina Endocrine, P.A.
Raleigh, North Carolina

Nancy E. Thomas, MD, PhD
Associate Professor of Dermatology

John M. Thorpe Jr, MD
McAllister Distinguished Professor of Obstetrics and Gynecology,
Division of Maternal-Fetal Medicine,
Division of Women's Primary Care,
Director, North Carolina Program on Women's Health Research

Stephen L. Tilley, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine

Jenny P. Ting, PhD
Professor, Department of Microbiology and Immunology, Lineberger Comprehensive Cancer Center

Robert S. Tomsick, MD
Associate Professor of Dermatology

Charles M. van der Horst, MD
Professor of Medicine,
Associate Director, Division of Infectious Diseases

Bradley V. Vaughn, MD
Professor of Neurology and Biomedical Engineering,
Chief, Division of Sleep and Epilepsy,
Section of Adult Neurology

Pamela G. Vick, MD
Adjunct Assistant Professor of Anesthesiology,
Division of Pain Medicine

Robert J. Vissers, MD
Adjunct Associate Professor,
Oregon Health Sciences University,
Medical Director, Department of Emergency Medicine,
Emanuel Hospital,
Portland, Oregon

Peter M. Voorhees, MD
Assistant Professor of Medicine,
Division of Hematology and Oncology,
Lineberger Comprehensive Cancer Center

Tracy Y. Wang, MD, MS
Instructor of Medicine,
Division of Cardiovascular Medicine,
Duke University Medical Center,
Durham, North Carolina

Lea C. Watson, MD, MPH
Assistant Professor of Psychiatry,
Division of Adult Psychiatry

David J. Weber, MD, MPH
Professor of Medicine, Pediatrics, and Epidemiology,
Division of Infectious Diseases,
Medical Director, Hospital Epidemiology and Occupational Health,
University of North Carolina Health Care System

Robert S. Wehbie, MD, PhD
Associate Professor of Medicine,
University of North Carolina Division of Hematology and Oncology,
Cancer Centers of North Carolina,
Raleigh, North Carolina

Mark C. Weissler, MD
Joseph P. Riddle Distinguished Professor of Otolaryngology/Head and Neck Surgery,
Chief, Division of Head and Neck Oncology

Ellen C. Wells, MD
Associate Professor of Obstetrics and Gynecology,
Chief, Division of Urogynecology and Reconstructive Pelvic Surgery

Young E. Whang, MD, PhD
Associate Professor of Medicine and Pathology and Laboratory Medicine,
Division of Hematology and Oncology,
Lineberger Comprehensive Cancer Center

Park W. Willis IV, MD
Sarah Graham Distinguished Professor of Medicine and Pediatrics,
Director, Cardiac Ultrasound Laboratories,
Division of Cardiology

John B. Winfield, MD
Herman and Louise Smith Distinguished Professor of Medicine in Arthritis, Emeritus,
Senior Member, University of North Carolina Neurosensory Disorders Center

Gary S. Winzelberg, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine,
Division of Geriatric Medicine,
Program on Aging

David A. Wohl, MD
Associate Professor of Medicine,
Division of Infectious Diseases,
AIDS Clinical Trials Unit

Leslie P. Wong, MD
Practicing Nephrologist,
Minor & James Medical,
Seattle, Washington

Diem N. Wu, MD
Assistant Professor of Dermatology

Steven Zacks, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine,
Division of Gastroenterology and Hepatology

Liste des abréviations utilisées dans cet ouvrage

β2-GPI	β_2 glycoprotéine I
β-HCG	gonadotrophine chorionique humaine
4-MP	4-méthylpyrazole
5-ASA	5-aminosalicylates
5FC	5-fluoro-cytosine
5-FU	5-fluoro-uracile
AA	amylose associée à l'amyloïde
AAA	anévrisme de l'aorte abdominale
AAF	aspiration à l'aiguille fine
AAM	anticorps antimitochondries
AAP	anticorps antiphospholipides
ACE	antigène carcinoembryonnaire
ACG	artérite à cellules géantes
ACh	acétylcholine
ACT	*artemisinin combination therapy*
ACTH	hormone corticotrope
ADH	hormone antidiurétique
AFP	α-fœtoprotéine
AHMA	anémie hémolytique microangiopathique
AI	angine de poitrine instable
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AIS	adénocarcinome endocervical in situ
AIT	accident ischémique transitoire
AL	amylose associée aux chaînes légères
ALAT	alanine transaminase
AMIR	anomalies microvasculaires intrarétiniennes
AMS	atrophie multisystémique
ANA	anticorps antinucléaires
ANCA	*antineutrophil cytoplasmic antibodies*
anti-ADNdb	anti-ADN double brin
anti-Sm	anti-Smith
AOS	apnée obstructive du sommeil
AP-1	*activator protein-1*
APA	adénome producteur d'aldostérone
APC	*adenomatous polyposis coli*
APIH	agrégation plaquettaire induite par l'héparine
APIT	anastomose portosystémique intrahépatique transjugulaire
aPL	anticorps antiphospholipides
APO E-4	apolipoprotéine E-4
ARA	antagoniste du récepteur de l'angiotensine
ARF	ablation par radiofréquence
ARM	angiographie par résonance magnétique
ARMM	agents antirhumatismaux modificateurs de la maladie
ARN	acide ribonucléique
ARP	activité de la rénine plasmatique
ASAT	aspartate aminotransférase
ASC	*atypical squamous cells*
ASCA	anticorps dirigés contre *Saccharomyces cerevisiae*
ASCUS	*atypical squamous cell of undetermined significance*
AT	antithrombine III
ATDM	angiographie par tomodensitométrie
ATG	aldostéronisme traitable par des glucocorticoïdes
ATTAF	aspiration transthoracique à l'aiguille fine
AV	atrioventriculaire ; auriculoventriculaire
AVC	accident vasculaire cérébral
BA	bactériurie asymptomatique ; bronchite aiguë
BC	bronchite chronique
BCG	bacille de Calmette-Guérin
BIE	bronchospasme induit par l'exercice
BOOP	bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique ou pneumopathie organisée

BPA	biopsie pleurale à l'aveugle
BPCO	bronchopneumopathie chronique obstructive
BR-PID	bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse
CAEBV	infection chronique active à EBV
cagA	*cytotoxin-associated gene A*
CAM	*complementary and alternative medicine*
CBC	carcinome basocellulaire
CC	courant continu
CCHSP	cancer colorectal héréditaire sans polypose
CCIP	cathéter central inséré en périphérie
CCIS	carcinome canalaire in situ
CCR	cancer colorectal
CEA	*carcinoembryonic antigen*
CGA	cellule glandulaire atypique
CGRP	*calcitonin-gene related peptide*
CGRP	curage ganglionnaire rétropéritonéal
CHC	carcinome hépatocellulaire
ChE	cholinestérase
CINCA	syndrome chronique, infantile, neurologique, cutané, articulaire
CIS	carcinome in situ
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée
CK	créatine kinase
CMA	complexe *Mycobacterium avium*
CMD	cardiomyopathie dilatée
CMH	cardiomyopathie hypertrophique
CMHO	cardiomyopathie hypertrophique obstructive
CMI	concentration minimale inhibitrice
CMP	cervicite mucopurulente
CMR	cardiomyopathie restrictive
CMT	cancer médullaire de la thyroïde
CMT	Charcot-Marie-Tooth
CMV	cytomégalovirus
COC	contraceptifs oraux combinés
COMT	catéchol-O-méthyl transférase
COP1	copolymère 1
COX	cyclo-oxygénase
CPA	concentration plasmatique d'aldostérone
CPAA	colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques
CPNPC	cancer pulmonaire non à petites cellules
CPPC	cancer pulmonaire à petites cellules
CPRE	cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique
CPT	capacité pulmonaire totale
CRF	capacité résiduelle fonctionnelle
CRP	protéine C réactive
CSC	carcinome spinocellulaire
CSI	corticostéroïde inhalé
CSP	cholangite sclérosante primitive
CSR	crise de sclérodermie rénale
CV	capacité vitale
CVC	cathéter veineux central
CVDA	cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène
CVF	capacité vitale forcée
CVP	cyclophosphamide, vincristine et prednisone
DAC	dermatite allergique de contact
DAI	défibrillateur automatique implantable
DAV	dispositif d'assistance ventriculaire
DBAL	dermatose bulleuse à IgA linéaire
DBG	dysplasie de bas grade
DCA	acide dichloroacétique
DCL	démence à corps de Lewy
DCV	dysfonctionnement des cordes vocales
ddC	zalcitabine
ddI	didanosine
DE	dysfonction érectile
DEM	débit expiratoire maximal
DEP	débit expiratoire de pointe
DEXA	*dual energy X-ray absorptiometry*
DFG	débit de filtration glomérulaire
DFM	dysplasie fibromusculaire
DG	diabète gestationnel
DGNI	diplocoques à Gram négatif intracellulaires
DH	dermatite herpétiforme
DHEAS	sulfate de déhydroépiandrostérone
DHG	dysplasie de haut grade
DIU	dispositif intra-utérin
DLCO	capacité de diffusion du monoxyde de carbone
DM	dermatomyosite
DMO	densité minérale osseuse
DMV	décompression microvasculaire
DOC	désoxycorticostérone
DOT	*directly observed treatment*
DP	dialyse péritonéale
DPAR	déficit pupillaire afférent relatif
DPG	diabète prégestationnel
DPP	dérivé protéique purifié
DPP	dipeptidyl peptidase
dRVVT	*dilute Russell viper venom time*
DS	diabète sucré
dsg-1	desmogléine 1
DSI	déficit du sphincter interne
DSM-IV	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th *edition*
DSR	débit sanguin rénal
DT	delirium tremens
DV	diarrhée des voyageurs
DVa	démence vasculaire
DVDA	dysplasie ventriculaire droite arythmogène
EA-D	*early antigen-D*
EBA	épidermolyse bulleuse acquise
EBNA-1	*Epstein-Barr nuclear antigen-1*

EBS	endocardite bactérienne subaiguë
EBV	virus d'Epstein-Barr
ECA	enzyme de conversion de l'angiotensine
ECG	électrocardiogramme
EDC	échographie Doppler couleur
EEG	électroencéphalogramme
EEP	exploration électrophysiologique
EI	endocardite infectieuse
ELISA	*enzyme-linked immunosorbent assay*
EM	endomysium
EMDR	*eye movement desensitization and reprocessing*
EMG	électromyographie
ENA	extractable nuclear antigen
ENOG	électroneurographie
EP	éjaculation précoce ; embolie pulmonaire
EPV	endocardite sur prothèse valvulaire
ERC	essai randomisé contrôlé
ETM	excision totale du mésorectum
ETO	échocardiographie transœsophagienne
ETT	échographie transthoracique
FCAS	*familial cold autoinflammatory syndrome*
FE	fraction d'éjection
FENa	fractions excrétées de sodium
FLAIR	*fluid-attenuated inversion recovery*
FOI	fièvre d'origine inconnue
FPI	fibrose pulmonaire idiopathique
FPS	facteur de protection solaire élevé
FSH	folliculostimuline hypophysaire
FTA-ABS	*fluorescent treponemal antibody absorbed*
FV	fibrillation ventriculaire
G6PD	glucose-6-phosphate déshydrogénase
GAD	acide glutamique décarboxylase
GAJ	glycémie à jeun
GAM	glycoprotéine associée à la myéline
GAT	globulines antithymocytes
GB	globule blanc
GCM	glomérulopathie à changements minimes
GCS	*Glasgow Coma Scale*
G-CSF	*granulocyte colony-stimulating factor*
GCSH	greffe de cellules souches hématopoïétiques
GGT	γ-glutamyl transférase
GI	gastro-intestinal
GLP-1	*Glucagon-Like Peptide-I*
GM-CSF	*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*
GMO	greffe de moelle osseuse
GMPc	guanosine monophosphate cyclique
GMSI	gammapathie monoclonale de signification indéterminée
GNM	glomérulopathie membraneuse
GNMP	glomérulonéphrite membranoprolifératives
GnRH	gonadolibérine
GNRP	glomérulonéphrite rapidement progressive
GPAO	glaucome primaire à angle ouvert
GR	globule rouge
GRC	globules rouges concentrés
GSSF	glomérulosclérose segmentaire et focale
GVT	*graft-versus-tumor*
HB	hépatite B
Hb	taux d'hémoglobine du patient
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HCS	hyperplasie congénitale surrénalienne
HD	hyperactivité du détrusor
HDI	hémodialyse intermittente
HELLP	*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*
HFPM	héparine de faible poids moléculaire
HG	herpès gestationis
HGJ	hyperglycémie à jeun
HGPO	hyperglycémie provoquée par voie orale
HHIE	*hearing handicap inventory for the elderly*
HHV	virus herpès humain
HI	hirsutisme idiopathique
HIC	hémorragie intracrânienne
HIDS	*hyperimmunoglobulin D syndrome*
HLA	*human leukocyte antigen*
HM	hépatite médicamenteuse
HMG-CoA	glutaryl hydroxyméthyl-coenzyme A
HNF	héparine non fractionnée
HNP	hémoglobinurie nocturne paroxystique
HNPP	*hereditary neuropathy with liability to pressure palsy*
H-PF4	héparine-facteur plaquettaire 4
HPN	hydrocéphalie à pression normale
HR	*hairless receptor*
HRV	hypertension rénovasculaire
HSA	hémorragie sous-arachnoïdienne ; hypertrophie septale asymétrique
HSC	hémorragie sous-conjonctivale
HSH	hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes
HSV	Herpès simplex
HTAP	hypertension artérielle pulmonaire primaire

HTLV-1	*human T-cell leukemia virus-1*
i12p	isochromosome 12p
IC	insuffisance cardiaque
ICB	index cheville-bras
ICC	inhibiteurs des canaux calciques; insuffisance cardiaque congestive
ICD10	*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision*
IC-FSP	insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée
ICP	intervention coronarienne percutanée
IC-SARM	infection d'origine communautaire à *S. aureus* résistant à la méthicilline
ICT	irradiation corporelle totale
ICTM	infections cutanées et des tissus mous
IDM	infarctus du myocarde
IEC	enzyme de conversion de l'angiotensine
IECA	inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IFN	interféron
Ig	immunoglobuline
IGF	*insuline-like growth factor*
IgIV	immunoglobulines intraveineuses
IGP	indice de gravité de la pneumonie
IGVZ	immunoglobulines contre le virus varicelle zona
IICS	injection intracytoplasmique de spermatozoïdes
IIM	impédance intraluminale à multicanaux
IL	interleukine
IMC	indice de masse corporelle
INNTI	inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
INR	*international normalized ratio*
INTI	inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
IO	infection opportuniste
IP	inhibiteur de la protéase
iPDE5	inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5
IPL	iridotomie périphérique au laser; lumière intense pulsée
IPP	inhibiteur de la pompe à protons
IR	incontinence par regorgement
IRC	insuffisance rénale chronique
IRCT	insuffisance rénale chronique terminale
IRM	imagerie par résonance magnétique
IRS	infection des voies respiratoires supérieures; inhibiteur de la recapture de la sérotonine
ISRS	inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
ITG	intolérance au glucose
ITL	index de la thyroxine libre; infection tuberculeuse latente
IUE	incontinence urinaire d'effort
IV	intraveineuse
IVU	infection des voies urinaires
KIM-1	*kidney injury molecule-1*
KPR	kératectomie photoréfractive
LASEK	*laser epithelial keratomileusis*
LASIK	*laser-assisted in situ keratomileusis*
LB	lymphome de Burkitt
LBA	lavage bronchoalvéolaire
LCR	liquide céphalorachidien
LDH	lactate déshydrogénase
LE	lupus érythémateux
LED	lupus érythémateux disséminé
LFA-1	*lymphocyte function-associated antigen-1*
LH	hormone lutéinisante
LHRH	*luteinizing hormone-releasing hormone*
LIE	lymphocyte intraépithélial
LIO	lentille intraoculaire
LIV	liquide intraveineux
LLA	leucémie lymphoblastique aiguë
LLC	leucémie lymphoïde chronique
–LLR	*négative likelihood ratio*
+LLR	*positive likelihood ratio*
LMA	leucémie myéloïde aiguë
LMC	leucémie myéloïde chronique
LNH	lymphome non hodgkinien
LP	lichen plan
LPB	lichen plan buccal
LRA	lésion rénale aiguë
LT	leucotriène
LV	leucovorine
MA	maladie d'Alzheimer
MAC	maladie artérielle coronaire
MALT	*mucosa-associated lymphoid tissue*
MAP	maladie artérielle périphérique
MBG	membrane basale glomérulaire
MCC	maladie cardiaque coronarienne
MCJ	maladie de Creutzfeldt-Jakob
MCR	maladie cœliaque réfractaire
MCS	mort cardiaque subite
MCV	maladie cardiovasculaire
MDH	maladie de Hodgkin
MDI	*metered dose inhaler*
MDR	*multidrug resistance*
MDRD	*modification of diet in renal disease*
MELAS	*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like*
MG	myasthénie
MGCH	maladie du greffon contre l'hôte
MI	mononucléose infectieuse
MIBG	méta-iodobenzylguanidine
MII	maladie inflammatoire de l'intestin
MIP	maladie inflammatoire pelvienne

MLT	mortalité liée au traitement
MMR	*mismatch repair*
MMSE	*mini mental state examination*
MP	maladie de Parkinson
MPA	micropolyangéite
MPB	maladie mains, pieds, bouche
MPI	maladie pulmonaire interstitielle ; médicament potentiellement inapproprié
MPOC	maladie pulmonaire obstructive chronique
MPPV	mouvement paradoxal des plis vocaux
MPR	maladie pulmonaire restrictive
MSH	*melanocyte-stimulating hormone*
MSS	meilleurs soins de soutien
MST	maladie sexuellement transmissible
MT	membrane tympanique
MTHFR	méthylène-tétrahydrofolate réductase
MuSK	*muscle-specific receptor tyrosine kinase*
MVK	mévalonate kinase
MvW	maladie de von Willebrand
MWS	*Muckle-Wells syndrome*
NAN	nombre absolu de neutrophiles
Nd-YAG	*neodymium-doped yttrium aluminium garnet*
NEM	néoplasie endocrine multiple
NFκB	*nuclear factor-κB*
NFS	numération formule sanguine
NGAL	*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*
NIC	néoplasie intraépithéliale cervicale ; néphropathie induite par les produits de contraste
NK	*natural killer*
NKT	*natural killer T cell*
NMDA	*N*-méthyl *D*-aspartate
NOMID	*neonatal-onset multisystem inflammatory disease*
NREM	*non-rapid eye movement*
NSAH	neuropathie sensorielle et autonome héréditaire
NST	*nonstress test*
NTA	nécrose tubulaire aiguë
NTG	névralgie du trijumeau
OEA	otite externe aiguë
OMA	otite moyenne aiguë
PA	pancréatite aiguë
PAF	polypose adénomateuse familiale
PAS	acide périodique de Schiff
PB	pemphigoïde bulleuse
PBA	biopsie pleurale à l'aveugle
PC	pancréatite chronique ; pemphigoïde cicatricielle
PCA	protéine C activée
PCB	phosphate de calcium basique
PCC	peptides cycliques citrullinés
PCG	pontage coronarien par greffe
PCN	peptide cérébral natriurétique dans le sérum
PCR	réaction en chaîne à la polymérase
PDE	phosphodiestérase
PDE5	phosphodiestérase de type 5
PDF	produit de dégradation de la fibrine
PDIC	polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique
PDS	*paroxysmal depolarisation shift*
PEG	polyéthylène glycol
PEH	pneumonie extrahospitalière
PET	tomographie par émission de positons
PF	pemphigus foliacé
PFAPA	*periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis*
PFC	plasma frais congelé
PFN	planification familiale naturelle
PGE1	prostaglandine E_1
PHF	*paired helical filaments*
PHS	purpura d'Henoch-Schönlein
PIC	pression intracrânienne
PID	pneumopathie infiltrante diffuse
PIDC	polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique
PIO	pression intraoculaire
PIOPED	*prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis*
PL	perception de la lumière ; ponction lombaire
PLP	protéines de liaison à la pénicilline
PM	particulate matter ; polymyosite
PMMA	polyméthacrylate de méthyle
PMN	leucocytes polynucléaires
PMR	polymyalgia rheumatica
PNL	perception nulle de la lumière
POTS	*postural orthostatic tachycardia syndrome*
PPAR-γ2	*peroxisome proliferator-activated receptor-γ2*
PPC	pneumonie à pneumocyste
PPC	pression positive continue
PPDC	pyrophosphate dihydrate de calcium
PPN	pemphigus paranéoplasique
PR	phénomène de Raynaud ; polyarthrite rhumatoïde
pro-PCN	peptide cérébral natriurétique N-terminal de la prohormone
PS	phobie sociale
PSA	*prostatic-specific antigen*
PSP	paralysie supranucléaire progressive
PSST	syndrome de stress post-traumatique
PTH	parathormone
PTI	purpura thrombopénique idiopathique ; purpura thrombopénique immun
PTT	purpura thrombotique thrombocytopénique

PTTG	*pituitary tumor transforming gene*
PTU	propylthio-uracile
PUVA	psoralène plus ultraviolet A
PV	pemphigus vulgaire
QDV	qualité de vie
QI	quotient intellectuel
RACh	récepteur de l'acétylcholine
RAR	rapport aldostérone-rénine
RAST	*RadioAllergoSorbent test*
RCS	radiochirurgie stéréotaxique
REM	rapid eye movement
REVERSE	*REsynchronization reVErses Remodeling in Sytolic left vEntricular dysfunction*
RGO	reflux gastro-œsophagien
RIN	rapport international normalisé
RIT	radio-immunothérapie
RLP	reflux laryngopharyngé
RO	récepteur des œstrogènes
RP	récepteur de la progestérone
RPR	*rapid plasma reagin*
RR	rémittente-récurrente
RSOS	recherche de sang occulte dans les selles
RTP	rhizotomie trigéminale percutanée par radiofréquence
RT-PCR	*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*
RVAS	résistance des voies aériennes supérieures
RVR	résistance vasculaire rénale
RVS	réponse virologique soutenue
SA	spondylarthrite ankylosante
SAPL	syndrome des antiphospholipides
SAR	sténose de l'artère rénale ; système d'activation réticulaire
SARM	*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline
SARM-AC	*S. aureus* résistant à la méthicilline acquis dans la communauté
SBHGA	streptocoques β-hémolytiques du groupe A
SC	sous-cutané
SCA	syndrome coronarien aigu
Scd	sclérodermie cutanée diffuse
SCI	syndrome du côlon irritable
Scl	sclérodermie cutanée limitée
SCN	staphylocoques à coagulase négative
SCP	stimulation cérébrale profonde
SCr	concentration sérique de la créatinine
ScS	sclérodermie systémique
SCT	syndrome de choc toxique
SDRA	syndrome de détresse respiratoire aiguë
SEP	sclérose en plaques
SERM	*selective estrogen receptor modulators*
SFAF	syndrome familial auto-inflammatoire au froid
SFC	syndrome de fatigue chronique
SG	survie globale
SGB	syndrome de Landry-Guillain-Barré
SGT	syndrome de Gilles de la Tourette
SHBG	*sex hormone-binding globulin*
SHNA	stéatose hépatique non alcoolique
SHU	syndrome hémolytique et urémique
SIO	sphincter inférieur de l'œsophage
SMD	syndrome myélodysplasique
SMN	syndrome malin des neuroleptiques
SMW	syndrome de Muckle-Wells
SNc	substance noire
SNC	système nerveux central
SNR	stimulation nerveuse répétitive
SOPK	syndrome des ovaires polykystiques
SPM	syndrome prémenstruel
SRA	système rénine-angiotensine
SRAS	syndrome respiratoire aigu sévère
SSA	*Sjogren's syndrome A* ; syndrome de stress aigu
SSC	syndrome de sensibilité centrale
SSHI	sténose sous-aortique hypertrophique idiopathique
SSPT	syndrome de stress post-traumatique
STAT	*signal-activated transcription factors*
STICH	*surgical treatment for intracerebral hemorrhage*
TAAN	test d'amplification des acides nucléiques
TAB	trouble affectif bipolaire
TAG	trouble d'anxiété généralisée
TAHA	traitement antirétroviral hautement actif
TAN	test d'amplification nucléique
TAVR	tachycardie atrioventriculaire réentrante
TCA	acide trichloracétique ; agent tricyclique ; temps de céphaline activée
TCC	thérapie cognitivocomportementale
TCT	test cutané à la tuberculine
TDAH	trouble déficit de l'attention et hyperactivité
TDM	tomodensitométrie ; trouble dépressif majeur
TDO	traitement directement observé
TDP	trouble dysphorique prémenstruel
TE	tremblement essentiel
TEP	tomographie par émission de positons
TEP-FDG	[^{18}F] -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose
TFH	test de fonction hépatique
TFP	test de fonction pulmonaire
TGNS	tumeur germinale non séminomateuse

TGT	transglutaminase tissulaire
THDV	transplantation hépatique à partir d'un donneur vivant
THS	traitement hormonal substitutif
TIH	thrombopénie induite par l'héparine
TIPS	*transjugular intrahepatic portal systemic shunt*
TLME	test de latence multiple d'endormissement
TME	test de maintien d'éveil
TMP-SMX	triméthoprime-sulfaméthoxazole
TNF	*tumor necrosis factor*
TNM	tumeur, nœud, métastase
TO	tremblement orthostatique
TOC	trouble obsessionnel-compulsif
TOI	tachycardie orthostatique idiopathique
TP	temps de prothrombine; tremblement physiologique; trouble panique
tPA	activateur tissulaire du plasminogène
TPMT	thiopurine méthyltransférase
TPOC	trouble de la personnalité obsessionnelle compulsive
TPPA	*T. pallidum particle agglutination*
TR	toucher rectal
TRAPS	*tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*
TRH	thyréolibérine
TRNAV	tachycardie par réentrée nodale atrioventriculaire
TRR	thérapie de remplacement rénal
TRRC	thérapie de remplacement rénal continu
TRU	test rapide de l'uréase
TSH	thyréostimuline
TSOF	test de sang occulte fécal
TSV	tachycardie supraventriculaire
TV	tachycardie ventriculaire
TVP	thrombose veineuse profonde
TXB	toxine botulinique
UDI	utilisateurs de drogues injectables
UFC	unités formatrices de colonie
UGD	ulcère gastroduodénal
UNG	urétrite non gonococcique
UR	ultrarésistante
USI	unité de soins intensifs
UV	ultraviolet
VB	vaginose bactérienne
VCA	*viral capsid antigen*
VCI	veine cave inférieure
VDRL	*venereal disease research laboratory*
VEGF	*vascular endothelial growth factor*
VEMS	volume expiratoire maximal par seconde
VG	ventricule gauche
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 de l'herpès simplex
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VPH	virus du papillome humain
VPPB	vertige positionnel paroxystique bénin
VR	volume résiduel
VRP	volume résiduel postmictionnel
VS	vitesse de sédimentation
VVZ	virus varicelle zona
WPW	Wolff-Parkinson-White

Brian P. Goldstein ▪ Lawrence K. Mandelkehr ▪ Celeste M. Mayer

1

Pratiquer dans un environnement moderne : améliorer les résultats et la sécurité des patients

Introduction

Dans cette première décennie du xxie siècle, la médecine aux États-Unis reste une profession libérale, à la fois intellectuelle et altruiste. Les patients et le grand public gardent de l'estime pour les médecins. Les praticiens disposent d'une batterie devenant toujours plus vaste de moyens diagnostiques et thérapeutiques de plus en plus ciblés et donc plus efficaces. En outre, de nombreux tests et explorations sont moins envahissants que par le passé. En général, les soins offerts aux personnes n'ont jamais été plus puissants ni plus efficaces.

Dans le même temps, les Américains ont pris de plus en plus conscience des imperfections médicales, et ils sont particulièrement conscients des faiblesses du système par lequel ils doivent passer pour obtenir des soins adéquats. Le public sait maintenant que les soins médicaux restent en deçà de leur potentiel ; qu'ils peuvent causer des torts évitables et que les coûts varient fortement sans nécessairement refléter la compétence professionnelle. Les soignants et les organisations au sein desquelles ils pratiquent doivent de plus en plus montrer que leurs pratiques respectives répondent aux normes disponibles et réduisent au mieux les risques potentiels.

Comme les médecins le savent, la possibilité de recueillir des données valides et fiables et de comparer correctement les différents types de pratique et les différents types de patient reste limitée. Tout aussi important, les modèles de remboursement s'écartent fondamentalement des objectifs d'optimisation des résultats et de la sécurité pour les patients. Les pressions publiques et privées pour modifier la pratique sont, pour l'instant, modestes, et les médecins devront faire face à ces besoins tout en continuant à faire face à d'autres qui, parfois, semblent plus urgents, tels que les règlements en matière de facturation, le manque de personnel et la baisse des revenus. Malgré ces pressions supplémentaires, le gouvernement, les sociétés d'assurances et leurs clients (ou leurs employeurs) ainsi que le public continueront à surveiller la pratique des médecins.

Avant le milieu des années 1990, les sociétés d'assurances, les décideurs et la profession ont prêté peu d'attention aux lacunes du système des soins de santé. Cependant, la responsabilité civile aux États-Unis a longtemps permis l'indemnisation des personnes victimes de négligence. Pour qu'un demandeur puisse être indemnisé, le défendeur doit être considéré comme n'ayant pas respecté une norme de qualité de soins et donc responsable plus probable qu'improbable d'avoir causé un dommage. La médecine résiste aux crises périodiques de hausse des primes d'assurance, et peu d'États ont imposé des réformes, mais le système des fautes professionnelles aux États-Unis reste fondamentalement inchangé dans sa structure, et a peu contribué, ou pas du tout, à l'évolution réelle du contrôle de la pratique clinique.

L'attention à la qualité et à la sécurité des soins de santé est le résultat de plusieurs autres tendances. Durant la période approximative de 1960 à 1980, ce que nous appelons maintenant les chercheurs sur les services de

santé ont progressivement normalisé des méthodes d'évaluation de la structure des modèles de prestations de soins, les processus d'administration de ces soins et les résultats cliniques. Les progrès de la technologie de l'information ont apporté progressivement la puissance de calcul permettant d'appliquer ces méthodes à l'évaluation des soins, des processus et des résultats. Le soutien fédéral pour l'évaluation de la pratique médicale a été renforcé par la création en 1990 de l'Agence pour la politique et la recherche en soins de santé (devenue Agence pour la recherche et la qualité en soins de santé). Pendant ce temps, une multitude de groupes ont prêté de plus en plus d'attention à la qualité des services de soins de santé et à la valeur des services reçus en fonction de leur coût. Parmi ces groupes, on trouve : les employeurs qui financent l'assurance maladie, l'État fédéral et les gouvernements des États qui prennent en charge une part croissante des soins de santé, les assureurs des soins organisés et des associations de consommateurs.

Plus récemment, la profession médicale a insisté vigoureusement (mais un peu tard) sur la nécessité d'un changement systémique dans la manière dont les médecins, les hôpitaux et les autres organisations dispensent les soins médicaux. L'Institute for Healthcare Improvement (IHI) [Institut pour l'amélioration des soins de santé] est une société privée sans but lucratif fondée en 1991 par un pédiatre, Donald Berwick. L'IHI a toujours inclus des médecins dans sa direction et a commencé de manière solitaire, parmi les professions de la santé, à préconiser des changements fondamentaux dans la prestation des soins. Plus tard, l'IHI a été rejoint progressivement par un ensemble d'organisations de la médecine « officielle », comprenant de nombreuses associations de spécialistes, l'American Medical Association (Association médicale américaine) et l'Institute of Medicine (IOM) [Institut de médecine]. Cet institut a publié une série de rapports sur les lacunes et les possibilités d'amélioration du système de soins de santé, qui ont marqué un véritable tournant en éveillant la conscience nationale à ces questions et en stimulant le mouvement vers une réelle évolution, tant au sein de la profession qu'en politique générale.

Au cours de cette décennie, un contrôle étendu des soins est devenu une réalité. Une commission mixte, The Joint Commission (TJC), a adopté une série croissante de mesures des rendements que les hôpitaux sont tenus de recueillir et de communiquer. Les données sont envoyées à un site web public. Les Centers for Medicare et Medicaid Services (CMS) [Centres pour les services de Medicare et de Medicaid] ont désormais rejoint la TJC dans cet effort ; à partir de 2005, les hôpitaux qui souhaitent recevoir des CMS leur ajustement annuel complet au taux d'inflation doivent communiquer leurs mesures de performance. Les CMS ont proposé un changement, attendu depuis longtemps : la motivation sera « payer pour la performance » et non plus « payer pour l'exactitude des rapports », une certaine fraction des paiements à un hôpital étant ajustée en fonction de son succès dans l'amélioration des soins évalués sur base des critères définis. Le Leapfrog Group, un consortium de grands employeurs fondé en 1998 pour faire pression en faveur de changements dans la prestation des soins de santé, a sa propre carte d'évaluation des performances des hôpitaux. La participation aux enquêtes Leapfrog est facultative, mais les assureurs et le public examinent de plus en plus ces séries d'informations sur la qualité des soins hospitaliers. Les instruments des TJC/CMS et de Leapfrog évaluent les processus (par exemple, a-t-on veillé à prescrire un cachet d'aspirine après un infarctus du myocarde ?) par opposition aux résultats cliniques (par exemple, quelle est la proportion de patients qui, après un premier infarctus du myocarde, en font un second ?). Les processus paraissent plus faciles à évaluer, car il s'agit en général d'un comportement instantané, alors que l'évaluation des résultats peut prendre beaucoup plus de temps. Il est aussi plus facile de parvenir à un consensus d'experts sur la validité des modes d'évaluation d'un processus. Les évaluations des processus évitent aussi les complications liées aux diversités socioéconomiques des populations et aux ajustements nécessaires en fonction de la gravité des pathologies. L'évaluation des résultats hospitaliers tend à être rapportée à des bases de données nationales propres à une discipline ou à une spécialité, ou comme résultats de recherche. Les exemples comprennent la base de données de Vermont-Oxford pour les soins néonataux, la base de données de la Society for Thoracic Surgeons (Société des chirurgiens thoraciques), et les données collectées par des groupes constitués, comme l'University Health System Consortium (Consortium des systèmes universitaires de santé), de nombreux centres médicaux académiques.

Aux États-Unis, l'évaluation individuelle des médecins a été plus lente à s'organiser, mais est en train d'émerger comme un autre élément important dans ce domaine. Les CMS ont lancé en 2006 un système de déclaration volontaire d'une série limitée de mesures des processus appliqués au cabinet du médecin. En décembre 2006, le président Bush a signé la loi Tax Relief and Health Care Act of 2006 (Allégement fiscal et soins de santé) ; elle oblige l'établissement d'un système d'évaluation de la compétence individuelle des médecins et autorise le paiement d'une incitation financière (du moins, au début). En 2006, la participation des médecins à l'initiative de rapport sur la qualité aux CMS était encore volontaire et, au deuxième semestre de 2007, les médecins qui partageaient des données sur leur manière de soigner certaines maladies ont reçu une incitation financière de 1,5 % de la part de Medicare. Les assureurs privés ont aussi lancé quelques programmes pour encourager les médecins à faire rapport sur leur pratique. Un exemple est le Bridges to Excellence Program (Passerelles vers un programme d'excellence), qui offre des primes aux médecins dont la prise en charge de plusieurs maladies chroniques répond à certaines normes. Les efforts visant à aligner plus étroitement les honoraires

avec la qualité et la sécurité des soins sont encore faibles, mais ils se renforcent progressivement.

D'autres contributeurs importants au mouvement vers la transparence et la responsabilisation dans le système des soins de santé se sont moins intéressés au lien entre performance et accréditation ou paiement, mais ont davantage insisté sur l'évolution graduelle liée à la stimulation par les pairs et soutenue par une médecine factuelle. Un exemple important est la 2005 IHI 100,000 Lives Campaign (Campagne 2005 de l'IHI pour 100 000 vies). Les hôpitaux participants (3 000 inscrits) et leur personnel médical se sont engagés à consacrer des ressources pour mettre en œuvre une série de mesures qui, selon la littérature médicale, réduisaient significativement le nombre de décès hospitaliers. Les données de l'IHI indiquent que la plupart des hôpitaux ont réussi à améliorer les résultats et la sécurité cliniques dans une ou plusieurs des six interventions proposées. La plupart des participants continuent à travailler sur ces interventions. En décembre 2006, l'IHI a lancé une nouvelle campagne visant à réduire la morbidité évitable chez des patients hospitalisés. Une autre organisation, le National Quality Forum (NQF) [Forum national de la qualité], a mis l'accent sur la création, la codification et la diffusion des normes de pratique clinique, basées sur les faits les mieux établis (et le consensus d'experts). Le NQF exerce une fonction très utile en accélérant l'adoption de normes nationales, fondées sur le consensus, pour les évaluations et les déclarations des données sur des diagnostics cliniques et des interventions thérapeutiques spécifiques. D'autres groupes, tels que Leapfrog, TJC, CMS et les sociétés de spécialistes, pourraient adopter ces normes plutôt que de créer les leurs et pourraient alors aider davantage les fournisseurs de soins à améliorer leurs prestations.

Bien que l'impact final des initiatives décrites sur la qualité des soins fournis aux patients individuels reste à établir, on peut difficilement contester l'objectif central de l'amélioration de notre système de soins de santé et l'importance de tous les efforts nécessaires. L'hésitation de certains fournisseurs de soins à adhérer et à participer aux initiatives visant à améliorer la qualité reflète souvent les contraintes de temps d'une pratique clinique chargée plutôt qu'un manque d'intérêt. Pour faire face aux réalités de l'époque moderne et à un environnement clinique aux ressources limitées, les décideurs doivent reconnaître la nécessité pour les cliniciens de disposer de meilleures infrastructures afin qu'ils puissent respecter les nouvelles lignes directrices. Dans de nombreux cas, cela nécessitera une augmentation des coûts hospitaliers et des honoraires professionnels pour couvrir les frais généraux additionnels.

Ressources supplémentaires

Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. Milbank Mem Fund Q 1966; 44 : 166-206. PMID : 5338568.

Cet article fournit une bonne revue générale.

Donabedian A. Explorations in quality assessment and monitoring, Vols I-III. Ann Arbor, MI : Health Administration Press; 1980, 1985.

Ce texte est considéré comme la «bible» de l'approche méthodologique préférée pour la recherche sur les services de santé.

Institute for Healthcare Improvement. Accessible à http://www.ihi.org. Consulté le 4 février 2007.

Le site web de l'IHI est une excellente source d'informations sur les activités internationales et aux États-Unis visant à l'amélioration des soins. Certaines parties du site sont réservées aux membres, et il faut payer pour accéder à certaines publications, mais une grande partie de l'information est disponible gratuitement.

Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS eds, pour le Committee on Quality of Health Care in America. Institute of Medicine. To err is human : building a safer health system. Washington, DC : National Academy Press; 2000.

Ce premier rapport du Committee on the Quality of Health Care in America (comité sur la qualité des soins de santé en Amérique) est la source du chiffre souvent cité de «98 000 morts d'erreurs médicales chaque année». Ce chiffre est basé sur des données limitées, mais l'affirmation a attiré l'attention sur le reste du document, qui traite des obligations de toutes les parties concernées de prévenir et de réduire les risques alors qu'elles essaient de soulager les patients.

National Quality Forum. Accessible à http://www.qualityforum.org. Consulté le 4 février 2007.

Le NQF s'est avéré le meilleur dans l'établissement des normes pour les soins de santé sur base de consensus. Attendez-vous à ce que ses publications continuent à servir de base aux programmes P4P et aux objectifs de la Joint Commission.

US Department of Health and Human Services, Centers for Medicare and Medicaid Services. Physician voluntary reporting program. Accessible à : http://www.cms.hhs.gov/PQRI. Consulté le 4 février 2007.

Ce site web passe en revue les exigences, les attentes et l'organisation générale de ce programme.

Données probantes

1. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. Crossing the quality chasm : a new health system for the 21st century. Washington, DC : National Academy Press; 2001.

   Un excellent résumé de l'état du système des soins de santé au début de ce siècle, et le résumé du consensus définitif sur les changements fondamentaux que les médecins et les organisations de soins de santé peuvent effectuer pour améliorer leurs prestations. Les six objectifs pour une amélioration repris dans le document constituent la définition la plus largement citée de la qualité : les soins de santé doivent être sûrs, efficaces, centrés sur le patient, administrés à des moments opportuns, efficients et impartiaux.

2. US Department of Health and Human Services. Hospital compare : a quality tool for adults, including people with Medicare. Accessible à : http://www.hospitalcompare.hhs.gov/ Consulté le 4 février 2007.

   Ce site web d'accès facile fournit des données fournies par plus de 90 % des hôpitaux des États-Unis, ce qui permet des comparaisons entre ces hôpitaux.

Russell P. Harris

2

Vue d'ensemble de la médecine préventive

Introduction

Des soins de santé de qualité exigent non seulement le traitement des affections médicales, mais aussi que l'on prête une attention particulière à l'efficacité des mesures préventives. La prévention est définie comme la réduction des risques de futurs événements indésirables. Un certain nombre de services variés sont considérés comme relevant de la prévention, entre autres la vaccination, le dépistage, les interventions individuelles et de groupe pour les changements de mode de vie et la prophylaxie. Avec les connaissances actuelles, on estime que près de 50 % des décès aux États-Unis pourraient être évités.

Comme les autres soins médicaux, les mesures préventives peuvent causer des dommages, ainsi que des bénéfices. Contrairement aux traitements de maladies graves, le risque que l'on fait courir par la prévention est faible sur le plan individuel. Par exemple, la probabilité d'une femme de 50 ans, asymptomatique, ayant un cancer du sein détectable à sa prochaine mammographie est de 4 à 5 sur 1000, et la probabilité que sa vie soit prolongée grâce à cette mammographie est inférieure à 1 sur 1000. Mais, parce qu'il y a tant de gens concernés, le nombre absolu de personnes bénéficiant des mesures préventives peut être important. Par exemple, la vie de quelque 10 000 femmes chaque année aux États-Unis est, ou pourrait être, étendue par un dépistage du cancer du sein. Ainsi, il est plus utile de penser aux avantages et aux inconvénients de la prévention en termes de population totale de patients. Des taux élevés de participation sont nécessaires pour maximiser le nombre de patients qui en bénéficieront.

Pour de nombreuses affections, aucune véritable stratégie de prévention n'est encore disponible. C'est parfois frustrant et cela peut amener des promoteurs à recommander diverses mesures de prévention non testées ou insuffisamment expérimentées. Parce que ces services peuvent en fin de compte faire plus de mal que de bien, et puisque prendre des mesures inefficaces peut détourner du temps et des efforts qui pourraient être mieux utilisés ailleurs, il importe que les cliniciens s'appuient sur deux critères pour classer par ordre de priorité des mesures de prévention :

1. elles doivent concerner un important problème de santé pour le patient ;
2. il a été démontré qu'elles offrent plus d'avantages que d'inconvénients.

Bien que les cliniciens puissent être submergés par le nombre de propositions de mesures de prévention, seules quelques-unes répondent en fait à ces critères. Peser les avantages et les inconvénients de chaque mesure est complexe. Nous suggérons aux cliniciens de suivre de près les recommandations de la US Preventive Services Task Force (USPSTF) [Groupe de travail des services de prévention des États-Unis], un groupe non fédéral d'experts de la prévention, pour distinguer les mesures préventives prioritaires. Pour les vaccinations, les meilleures recommandations sont celles de l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Comité consultatif sur les pratiques vaccinales], mis en place par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Centres pour la prévention et le contrôle des maladies].

Dans la prochaine section, nous examinerons brièvement les « stratégies de prévention » dont disposent les cliniciens. Les sections suivantes traitent d'affections fréquentes et proposent des mesures préventives, tout en examinant lesquelles répondent à nos critères et lesquelles sont prioritaires. Le tableau 2.1 donne un aperçu des mesures préventives prioritaires proposées pour les adultes. Le tableau 2.2 reprend une sélection de mesures qui ne devraient pas être considérées comme prioritaires, tandis

Tableau 2.1 Mesures de prévention pour les adultes

Problème de santé prioritaire	Population prioritaire	Mesures efficaces/commentaires
Maladies évitables par la vaccination	Tout âge	Diverses vaccinations, voir : http://www.cdc.gov/nip/recs/adult-schedule.htm
Problèmes liés au tabac (par exemple MCV, cancer du poumon, emphysème)	Tout âge	Dépistage et conseils aux fumeurs actuels, plus conseils de prévention aux adolescents
MCV	Dépistage à tout âge du tabagisme et contrôle de la pression sanguine ; analyse des lipides chez les hommes âgés de 45 ans et plus ; chez les femmes âgées de 55 ans et plus ; se concentrer sur le dépistage du diabète chez les personnes atteintes d'hypertension et de dyslipidémie	Dépistage et traitement approprié des facteurs de risque des MCV : les dyslipidémies, le tabagisme, l'hypertension, le diabète Noter que l'agressivité du traitement dépend du niveau global de risque des MCV Pas besoin de dépistage pour les personnes diabétiques sans hypertension ni dyslipidémie
MCV	Se concentrer sur les hommes âgés de 45–75 ans et les femmes âgées de 55–75 ans	Aspirine à faible dose pour les personnes à plus de 10 % de risque à 10 ans
Rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale	Hommes âgés de 65–75 ans, fumeurs anciens ou actuels	Échographie abdominale, un seul dépistage sauf en cas d'anomalie Dépistage inutile chez les non fumeurs et les femmes
Cancer colorectal	Hommes et femmes âgés de 50–75 ans, en cas de bonne santé	Dépistage par un des quatre procédés : test à la maison de sang occulte fécal (TSOF) par carte, à faire chaque année ; sigmoïdoscopie tous les 5 ans ; TSOF et sigmoïdoscopie ; coloscopie tous les 10 ans
Cancer du sein	Femmes âgées de 50–75 ans ; femmes âgées de 40–50 ans qui ont examiné les avantages et les inconvénients du dépistage	Mammographie et examen clinique des seins par un fournisseur de soins tous les 1–2 ans (note : les femmes de plus de 50 ans avec une mammographie négative et sans anomalie dans les 2 années précédentes peuvent n'être contrôlées que tous les 2 ans)
Cancer du col de l'utérus	Femmes sexuellement actives âgées de moins de 65 ans, avec un col intact	Frottis de Papanicolaou tous les 3 ans, à moins d'un test positif récent Pas besoin de dépistage chez les femmes sans col utérin, chez les femmes non actives sexuellement, chez les femmes âgées de plus de 65 ans si le dépistage précédent était négatif
Dépression	Tout adulte	Test de dépistage aux deux questions : « Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) découragé(e), déprimé(e) ou désespéré(e)? » et « Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous ressenti peu d'intérêt ou de plaisir dans vos activités? » Interview diagnostique et traitement/suivi approprié nécessaire pour un test de dépistage positif
Chutes et fractures	Hommes et femmes âgés de 65 ans et plus	Vérifier si l'apport de vitamine D est adéquat et, s'il est trop faible, donner les conseils adéquats Enquêter sur d'éventuelles chutes antérieures ; s'il y en a eu, évaluer les facteurs de risque de nouvelle chute Réduire au minimum les substances psychoactives Dépister l'ostéoporose chez les personnes âgées de 65 ans et traiter de manière appropriée les personnes ostéoporotiques Pas besoin de dépistage pour les personnes de moins de 65 ans, sauf si elles ont d'importants facteurs de risque
Accidents de la route	Tout adulte	Dépister l'abus d'alcool et, si c'est le cas, donner les conseils nécessaires Conseiller le port de la ceinture de sécurité (sous-abdominale et diagonale)
Obésité	Tout adulte	Dépister l'obésité par le calcul de l'IMC et le niveau d'activité physique Expliquer au patient le diagnostic de l'obésité et les risques d'une faible activité physique et envisager avec lui les possibilités de changement, y compris l'inscription à des programmes d'exercice intensif

(Suite)

Tableau 2.1 Mesures de prévention pour les adultes (Suite)

Problème de santé prioritaire	Population prioritaire	Mesures efficaces/commentaires
Infections sexuellement transmissibles (par exemple chlamydia et gonorrhée)	Femmes actives sexuellement, âgées de 15 à 26 ans et plus, avec facteurs de risque	Dépister et traiter de façon appropriée : (1) les chlamydia dans tous les groupes répondant aux critères ; (2) la gonorrhée, en attachant une attention particulière aux femmes vivant dans des zones de haute prévalence
VIH	Tout âge	Dépister et traiter de façon appropriée : les patients qui demandent un dépistage ; les patients exposés à l'un des risques ; les patients qui vivent dans des zones à taux moyen ou élevé d'infection par le VIH Les seules personnes exclues sont des personnes sans facteurs de risque qui vivent dans des zones à faible risque
Problèmes visuels	Adultes âgés de 65 ans et plus	Dépister en interrogeant sur la fonction visuelle et en recourant à l'échelle de lecture de Snellen ; en cas de déficit visuel, adresser le patient à un ophtalmologue
Problèmes d'audition	Adultes âgés de 65 ans et plus	Dépister par le test de voix chuchotée ou le questionnaire HHIE ; en cas de déficit auditif, adresser le patient à un service d'audiologie

IMC : indice de masse corporelle ; MCV : maladie cardiovasculaire ; HHIE : Hearing Handicap Inventory for the Ederly ou évaluation de l'handicap auditif chez la personne âgée ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau 2.2 Mesures préventives non prioritaires*

Mesure préventive	Population	Commentaires
Dosage en routine du PSA (Prostate-Specific Antigen) et toucher rectal pour le dépistage de cancer de la prostate	Hommes adultes	Peut être discuté avec les hommes âgés de 50 à 70 ans ; faire ces examens chez ceux qui ont compris les avantages et inconvénients et qui souhaitent quand même être testés
Examen cutané complet en routine pour le dépistage du mélanome	Adultes	Le patient avec toute lésion suspecte détectée lors d'un examen habituel pour d'autres raisons doit être adressé au dermatologue
Examen de routine de la cavité buccale pour le dépistage du cancer buccal	Adultes	Le patient avec toute lésion suspecte détectée lors d'un examen habituel pour d'autres raisons doit être adressé au spécialiste
Dépistage en routine de signes de violence domestique ou familiale	Adultes	Les femmes atteintes de dépression ou de symptômes vagues doivent éveiller fortement l'attention
Dépistage en routine d'une démence ou dégradation cognitive	Adultes	Les personnes avec des troubles cognitifs ou un manque de jugement doivent éveiller fortement l'attention
Dépistage en routine du glaucome	Adultes	Les hommes américains d'origine africaine plus âgés se plaignant de troubles oculaires doivent éveiller fortement l'attention
Dépistage en routine d'un dysfonctionnement thyroïdien	Adultes	Les femmes plus âgées avec des plaintes non spécifiques doivent éveiller fortement l'attention

* Notez que toutes ces suggestions se réfèrent à des personnes exposées à un risque habituel sans symptôme connu. Elles ne concernent pas les personnes à haut risque ou se trouvant dans des situations à risque particulier. Les personnes présentant des symptômes doivent être examinées et testées de façon appropriée ; ce n'est pas du dépistage.

que le tableau 2.3 fournit quelques exemples de mesures à éviter, sauf dans des circonstances particulières.

Stratégies de prévention

Vaccinations

Six vaccins sont actuellement recommandés par l'ACIP pour une utilisation en routine chez les adultes.

- Tétanos, diphtérie avec rappel tous les 10 ans (pour les personnes âgées de 19 à 64 ans, au moins un rappel est nécessaire pour les vaccins antitétanique, antidiphtérique et le vaccin acellulaire anticoqueluche).
- Influenza (inactivé, intramusculaire), vaccin une fois par an pour les personnes âgées de 50 ans et plus (et pour les personnes à risque de moins de 50 ans ; le vaccin vivant [FluMist®] peut être proposé aux patients âgés de 5 à 49 ans en bonne santé, mais pas aux femmes enceintes).
- Vaccin contre le pneumocoque, une seule fois après l'âge de 65 ans (et les personnes à risque de moins de 65 ans).

Tableau 2.3 Mesures préventives généralement inutiles*

Mesure préventive	Population
Recherche de sang dans l'urine pour le dépistage du cancer de la vessie	Adultes
Supplémentation en bêtacarotène, vitamines E, A et C	Adultes ayant un régime alimentaire normal
Hormonothérapie post-ménopausale	Femmes après la ménopause
ECG de dépistage, ECG à l'effort, calcium coronaire, index cheville-bras pour une maladie coronarienne ou le risque d'une future maladie coronarienne	Adultes
CA-125, échographie de dépistage du cancer de l'ovaire	Femmes adultes
Échographie ou TDM pour le dépistage du cancer du pancréas	Adultes
Examen testiculaire pour le dépistage du cancer des testicules	Hommes adultes
Apprentissage de routine de l'autoexamen des seins pour le dépistage du cancer du sein	Femmes adultes
Analyse d'urine de routine pour le dépistage d'une bactériurie asymptomatique	Adultes
Dépistage systématique de l'hépatite C	Adultes
Radiographie du thorax ou la TDM spiralée en routine pour le dépistage du cancer du poumon	Adultes
Échographie carotidienne duplex pour une sténose de l'artère carotide	Adultes
TDM corps entier	Adultes

* Notez que toutes ces suggestions se réfèrent à des personnes exposées à un risque habituel sans symptôme connu. Elles ne concernent pas les personnes à haut risque ou se trouvant dans des situations à risque particulier. Les personnes présentant des symptômes doivent être examinées et testées de façon appropriée ; ce n'est pas du dépistage.
TDM : tomodensitométrie ; ECG : électrocardiographie.

- La rougeole, les oreillons, la rubéole pour les personnes nées en 1957 ou après, et non vaccinées.
- La varicelle pour les personnes nées en 1966 ou après qui n'ont jamais eu la varicelle ou une vaccination antérieure.
- Vaccin contre le virus du papillome humain chez les femmes âgées de 9 à 26 ans.

Un autre vaccin approuvé par la Food and Drug Administration est un très puissant vaccin contre la varicelle pour les adultes de 60 ans et plus afin de prévenir le zona. D'autres vaccins (par exemple contre l'hépatite A et B et contre le méningocoque) sont recommandés pour des groupes particuliers. L'ACIP propose un tableau complet de recommandations vaccinales pour les adultes ; il est accessible sur le site web des CDC.

Dépistage

Le dépistage est une vaste stratégie qui est souvent mal comprise. Nous faisons du dépistage en permanence. Les « contrôles annuels » comportent en fait une série de questions de dépistage, d'examens, de tests visant à détecter une maladie ou des facteurs de risque chez des personnes asymptomatiques. L'idée à la base du dépistage est qu'un traitement précoce peut produire de meilleurs résultats qu'un traitement tardif, c'est-à-dire mis en route après l'apparition des signes ou des symptômes. Cette idée est intuitive, mais elle n'est que partiellement correcte. En effet, le dépistage peut entraîner plus de mal que de bien.

Le dépistage peut faire du tort au moins de trois manières. Les effets néfastes peuvent provenir :

1. du test de dépistage lui-même ;
2. des résultats faux positifs ;
3. de la détection d'affections qui nécessitent une surveillance ou un traitement, mais n'auraient jamais progressé jusqu'à créer des problèmes cliniques, ce que l'on appelle parfois une pseudo-maladie.

Effets indésirables des tests de dépistage

La plupart des tests de dépistage ont peu d'effets indésirables. Certains tests, cependant, peuvent causer des complications. Une étude publiée en 2006, par exemple, a trouvé un taux de complications graves de 5 pour 1000 personnes subissant une coloscopie. Tout risque de complication d'un test de dépistage doit être confronté au nombre de personnes dont la vie est prolongée grâce au dépistage.

Effets indésirables des tests faussement positifs

Parce que le dépistage est effectué chez des personnes qui courent un risque faible (mais pas nul) d'attraper telle affection, la plupart des tests de dépistage donnent plus de résultats faussement positifs que de résultats véritablement positifs. Par exemple, moins de 10 % des mammographies « positives » aboutissent à un diagnostic du cancer du sein ; plus de 90 % sont des faux positifs. Les personnes avec des tests de dépistage faussement positifs passent souvent par une période d'anxiété considérable jusqu'à ce que le test de confirmation s'avère négatif. Cette inquiétude peut se prolonger si le test de confirmation lui-même donne des résultats douteux ; par exemple, une biopsie de la prostate effectuée à la suite d'un taux trop élevé de l'antigène prostatique découvert lors d'un dépistage. En outre, si le test de confirmation comporte un certain inconfort ou risque, le dommage à la personne victime d'un test de dépistage faussement positif sera encore aggravé. C'est le cas, par

exemple, d'une laparoscopie effectuée pour un test de dépistage du cancer de l'ovaire ou d'une biopsie pulmonaire pour une image suspecte à la tomodensitométrie spiralée. À nouveau, ces effets nocifs éventuels doivent être confrontés au nombre de personnes dont la vie est prolongée par le dépistage.

Effets indésirables de la détection des pseudo-maladies

Des études à grande échelle rapportent que certaines affections détectées par le dépistage ne perturberont pas la vie des patients. C'est notamment le cas des affections suivantes :

- les cancers in situ, par exemple le carcinome canalaire in situ du sein ;
- des états précurseurs comme le « prédiabète » ou « la préhypertension » ;
- des affections bénignes qui ne s'aggravent que rarement, par exemple des polypes du côlon ou des néoplasies intraépithéliales type I ou II du col de l'utérus ;
- des affections lentement progressives, par exemple de nombreux cancers prostatiques.

La détection de telles affections suscite souvent une grande anxiété chez le patient. Plus préoccupant encore, puisque nous ignorons souvent quelles sont les personnes qui évolueront vers des complications cliniques, nous soumettons en général la plupart, sinon tous ces patients, à un traitement. Pour ceux qui n'auraient jamais eu de manifestations cliniques, ce comportement est proche de l'acharnement thérapeutique et peut causer des souffrances inutiles liées aux effets secondaires du traitement. C'est le cas par exemple de la prostatectomie radicale pour cancer de la prostate, ce qui conduit à l'impuissance ou à l'incontinence.

Changement de mode de vie

Des modes de vie à risque comme le tabagisme, l'obésité, le manque d'activité physique, l'abus d'alcool, le fait de ne pas utiliser la ceinture de sécurité en voiture ou un casque quand on fait du vélo ainsi qu'un rangement imprudent des armes à feu contribuent à de nombreux décès aux États-Unis. Changer ces modes de vie malsains aurait d'importants avantages pour la santé publique. Des études ont montré clairement que les cliniciens peuvent aider les patients à arrêter de fumer ou à réduire une consommation excessive d'alcool par des conseils transmis de manière compétente. Changer des comportements comme l'inactivité physique et l'excès de nourriture, en revanche, est plus difficile à réaliser dans le cadre d'une consultation. De plus en plus d'études suggèrent que des programmes plus larges, visant des groupes cibles avec des interventions comportementales et sociales associées à de l'information, peuvent contribuer à corriger des modes de vie malsains. Ces programmes peuvent être organisés et offerts au sein de la communauté ou dans le cadre de plans de santé. Les cliniciens devraient envisager l'utilité éventuelle de recommander à certains patients de participer à ces programmes. Les patients susceptibles de bénéficier de cette participation sont ceux qui ont compris l'importance de changer de style de vie. Les cliniciens peuvent utiliser des techniques de motivation pour encourager les patients à s'engager dans ces changements.

Prophylaxie

La prophylaxie peut être une intervention thérapeutique afin de prévenir un accident de santé, par exemple le « traitement » de l'hypertension et de l'hyperlipidémie, afin d'éviter des troubles cardiovasculaires. Pour tenter de maximiser les avantages et de minimiser les dommages des interventions prophylactiques, on doit tenir compte des points suivants.

- L'importance du risque justifie-t-elle le lancement du traitement ?
- Quelle intensité doit-on donner à ce traitement ?
- Quelle devrait être la cible du traitement ?
- Quels sont les effets indésirables du traitement ?

En général, les personnes à risque plus élevé tirent plus de profit et peuvent être traitées de façon plus énergique. Souvent, cependant, nos critères pour définir un individu à un risque suffisant pour justifier un traitement ne sont pas évidents. En outre, la sécurité des interventions prophylactiques est une limitation importante à leur généralisation. Si même une faible proportion du nombre important de personnes traitées souffre d'effets néfastes du traitement, cela peut l'emporter sur un bénéfice éventuel. C'est le cas, par exemple, pour la prophylaxie du tamoxifène dans la prévention du cancer du sein chez la plupart des femmes.

Affections fréquentes et mesures de prévention recommandées

Notez que les recommandations ci-dessous s'adressent à des patients à risque habituel, et non aux patients atteints d'affections particulières qui les exposent à un très haut risque.

Maladies cardiovasculaires

Un petit nombre d'activités de prévention, appliquées largement, pourraient effectivement réduire le fardeau des maladies cardiovasculaires. Il s'agit notamment de traitements appropriés de facteurs de risque : recommandation du sevrage tabagique et de l'usage prophylactique d'aspirine. La démarche commence par une évaluation « du risque cardiovasculaire global » du patient. Les personnes à risque global élevé devraient se soumettre à un contrôle énergique des facteurs de risque (voir les recommandations de l'USPSTF quant à l'hypertension artérielle, les lipides,

l'aspirine et le tabagisme). Les personnes même à risque modéré devraient toujours envisager de prendre régulièrement de l'aspirine, de cesser de fumer et de se soumettre à un contrôle modéré d'autres facteurs de risque. Les plus importants facteurs de risque à prendre en considération sont ceux du modèle de Framingham : la pression artérielle, le cholestérol, le tabagisme, le diabète, l'âge et le sexe.

Outre la prévention de la maladie coronarienne et d'un accident vasculaire cérébral, un dépistage unique d'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) de grande taille (> 5,5 cm) chez les hommes âgés de 65 à 75 ans qui ont toujours fumé pourrait réduire le nombre de décès dus à la rupture d'un AAA.

Cancer

Les cancers qui causent le plus grand nombre de décès aux États-Unis sont ceux du poumon, du gros intestin, du sein et de la prostate. Le dépistage est efficace dans la réduction de la mortalité pour les cancers mammaire et colorectal. Le moyen le plus efficace pour réduire la mortalité du cancer pulmonaire est la cessation du tabagisme. Nous n'avons pas encore un moyen clairement efficace de réduire la mortalité du cancer prostatique. Des essais de dépistage sont en cours, mais ne seront pas achevés avant plusieurs années.

Il existe quatre moyens efficaces pour dépister le cancer colorectal :

- le test de sang occulte fécal (TSOF) à effectuer annuellement, à domicile, au moyen d'une carte spéciale ;
- la sigmoïdoscopie flexible tous les 5 ans ;
- le TSOF et la sigmoïdoscopie tous les 10 ans ;
- la coloscopie tous les 10 ans.

L'approche idéale est celle que le patient supporte le mieux.

Le dépistage optimal du cancer du sein comprend à la fois la mammographie et l'examen clinique des seins. Les femmes de plus de 50 ans qui n'ont eu aucun test révélant des anomalies au cours des dernières années peuvent être contrôlées tous les 2 ans. Les femmes dans la quarantaine peuvent se soumettre au dépistage, mais à cet âge, le bénéfice est faible.

Outre ces cancers, le dépistage du cancer du col de l'utérus est clairement efficace. Une femme dont le col utérin a été réséqué pour des raisons non malignes n'a pas besoin d'être contrôlée. Les femmes chez qui le dépistage répété n'a jamais rien révélé peuvent être contrôlées tous les 3 ans plutôt qu'annuellement. Les femmes dont les tests de dépistage ont été récemment négatifs ne doivent pas être contrôlées après l'âge de 65 ans.

Dépression

Un dépistage bref de la dépression, associé à l'évaluation et à un traitement éventuel des personnes déprimées, est efficace dans l'amélioration de la qualité de vie. Deux questions suffisent généralement à la détection de nombreux cas de dépression subclinique.

- « Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ou désespéré(e) ? »
- « Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous ressenti moins d'intérêt ou de plaisir dans vos activités ? »

Prévention des blessures

Les cliniciens devraient envisager la prévention des blessures dans trois domaines principaux : la prévention des chutes et des fractures osseuses, la prévention des accidents de la route et la prévention de la violence domestique.

Une évaluation des risques multifactoriels, des programmes de contrôle et la pratique d'exercices réduisent efficacement les chutes chez les personnes âgées. Ces programmes peuvent détecter une hypotension posturale, une démarche instable, un usage de médicaments psychotropes ; ils permettent aussi d'évaluer la force, la qualité de la nutrition et de détecter une baisse de l'audition ou de la vue. Il est également pertinent de questionner régulièrement sur des chutes éventuelles et de recourir à des examens plus fouillés si ces personnes ont fait une chute récente.

Le dépistage de l'ostéoporose chez les femmes âgées de plus de 65 ans est une autre stratégie importante. Le traitement au bisphosphonate réduit le risque de fractures chez les femmes ostéoporotiques. En raison du faible risque de fracture, contrôler des jeunes femmes, sauf si elles ont une prédisposition, n'est pas indiqué.

L'utilisation de la ceinture de sécurité (sous-abdominale et diagonale) atténue les conséquences des accidents de voiture. On les utilise plus facilement bien sûr lorsqu'elles sont bouclées automatiquement et ne nécessitent pas de décision individuelle. Les cliniciens devraient être sensibles aux complications de l'abus d'alcool, d'autant qu'en cette matière, leurs conseils peuvent convaincre du bienfondé de la modération.

Il n'est pas évident que le dépistage de la violence familiale et domestique soit utile ; nous ne le recommandons pas pour le moment. Toutefois, être attentif à des signes et symptômes, parfois discrets, de violence familiale vous permettra d'identifier les victimes de mauvais traitements physiques ou émotionnels. Les femmes qui souffrent de violence domestique devraient être informées et guidées afin qu'elles trouvent un organisme d'assistance sociale adéquat.

Risques liés au mode de vie

L'obésité et l'inactivité physique sont les risques croissants et principaux dans notre société. Une réduction intentionnelle de poids et une augmentation de l'activité physique diminuent les risques de diabète, d'hypertension et de mortalité. Quelques conseils suffisent rarement à changer

ces modes de vie ; des programmes comportementaux et sociaux plus intenses sont généralement nécessaires. Nous recommandons que les cliniciens se familiarisent avec les programmes de santé organisés par les communautés pour les obèses et les patients physiquement inactifs et orientent leurs patients vers ces programmes.

Infections sexuellement transmissibles

Les femmes à risque accru d'infection à chlamydia et de gonorrhée doivent être examinées. Pour l'infection à chlamydia, les femmes âgées de 15 à 25 ans et les femmes plus âgées avec des facteurs de risque comportementaux, tels que de multiples partenaires sexuels, devraient subir ces contrôles. Pour la gonorrhée, le contrôle s'adresse aux femmes plus jeunes et sexuellement actives dans les zones à haut risque.

La recommandation de dépistage des virus de l'immunodéficience humaine (VIH) s'étend à plus de personnes que dans le passé en raison de la disponibilité de tests avec très peu de résultats faussement positifs et de l'efficacité des nouveaux traitements. Le dépistage doit maintenant être étendu aux hommes et femmes qui sont atteints d'une autre infection sexuellement transmissible, qui ont des comportements à risque (par exemple les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, des partenaires sexuels multiples) ou qui vivent dans des zones de prévalence élevée ou modérée.

Risques liés aux toxicomanies

L'abus d'alcool est fréquent et une cause importante de morbidité et de mortalité dans notre société. Le dépistage avec conseils et suivi de la consommation dans le cadre de consultation s'est révélé à même de réduire l'alcoolisme.

Le tabagisme provoque plus de 400 000 décès chaque année aux États-Unis. Le dépistage avec des conseils d'abstention a une certaine efficacité à long terme. Des traitements d'appoint comme le remplacement de la nicotine et l'usage du bupropion (antidépresseur) peuvent diminuer le taux d'échecs.

Troubles de la vision et de l'audition

Chez les personnes de plus de 65 ans, les troubles de la vision et de l'audition sont fréquents. Ces troubles peuvent se développer si lentement que les patients n'en sont pas conscients. Aussi, des questions sur la fonction, basées entre autres sur le questionnaire HHIE (Hearing Handicap Inventory for the Elderly) [Évaluation du handicap auditif chez la personne âgée], ainsi que des tests comme celui de la voix chuchotée pour l'audition et un test simple d'acuité visuelle, permettent de repérer les personnes pour qui une évaluation plus approfondie serait nécessaire.

Ce qu'il ne faut pas faire

Si les cliniciens se concentraient principalement sur les mesures qui viennent d'être décrites, ils contribueraient de manière importante à la santé de leurs patients. D'autres mesures peuvent être très recommandées par d'autres, mais elles causent souvent des dommages sérieux ou ne s'appuient que sur des preuves insuffisantes de leur réel intérêt. Le tableau 2.3 dresse une liste de mesures qui font l'objet de fréquentes discussions et que nous recommandons de *ne pas* appliquer, si ce n'est dans des circonstances particulières.

Examens périodiques de santé (les contrôles annuels)

Une grande partie de l'examen périodique de santé est du dépistage. Cet examen est une approche insuffisante pour assurer une prévention efficace et cela pour au moins deux raisons :

1. la périodicité des examens n'est pas respectée par de nombreuses personnes ;
2. certaines mesures, comme le contrôle de la pression artérielle, l'analyse des lipides et des conseils contre le tabagisme, sont peu efficaces si elles se limitent à une seule visite.

En outre, ce que le médecin effectue habituellement lors de ces visites, un passage en revue du fonctionnement de l'ensemble des systèmes et un examen physique complet, ne constitue pas un dépistage suffisant pour de nombreux patients.

En revanche, un examen focalisé prenant en compte les éléments exposant le patient à un risque particulier et associé aux mesures préventives les plus efficaces pour réduire ce risque peut se révéler bénéfique pour certaines personnes. Cette manière d'agir peut avoir l'avantage supplémentaire de développer les relations entre le médecin et son patient et d'aider ainsi celui-ci à mieux comprendre comment recourir au système des soins de santé.

Conclusion

Bien que la prévention ne soit pas la panacée, comme certains l'ont suggéré, elle peut apporter une contribution substantielle à la santé des patients. Il est préférable de bien connaître ses patients : quelles sont les affections auxquelles ils sont le plus exposés ? Ensuite, il est important de comprendre les bases rationnelles de la prévention : quelles sont les mesures les plus efficaces pour réduire le risque ?

Dans le passé, certains ont utilisé une approche aléatoire en proposant des mesures préventives à chaque patient, en mettant l'accent sur celles qui, à un moment donné, suscitent le plus d'intérêt, ce qui est dans l'air du temps. Nous privilégions plutôt une approche réfléchie et proactive afin de déterminer à l'avance ce que l'on peut recommander à chaque patient et de trouver alors des

approches systématiques dans de cadre de sa pratique, afin de s'assurer que tous les patients soient bien informés et encouragés à adhérer aux mesures de prévention qui leur conviennent le mieux. Ce comportement vous aidera à garder vos patients en bonne santé aussi longtemps que possible.

Ressources supplémentaires

Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices. Accessible à : http://www.cdc.gov/nip/acip/. Consulté le 20 décembre 2006.

Ce site web présente les recommandations approuvées à l'échelle nationale pour les vaccinations. Elles sont mises à jour régulièrement. Le tableau complet des recommandations de l'ACIP pour les vaccinations de l'adulte est accessible à : http://www.cdc.gov/nip/recs/adult-schedule.htm.

The Community Guide. Recommendations of the Community Task Force on Preventive Health Practices. Sponsored by CDC's National Center for Health Marketing and the Community Guide Partners. Accessible à : http://www.thecommunityguide.org. Consulté le 9 janvier 2007.

Ce site web fournit les recommandations d'un groupe de travail des communautés, un groupe se basant sur des données probantes, invité par les CDC à examiner les interventions en matière de prévention à l'échelle des communautés.

Med-Decisions.com. Accessible à : http://www.med-decisions.com. Consulté le 20 décembre 2006.

Ce site web propose une approche simple et cliniquement utile d'estimation du risque global de maladie coronarienne.

Données probantes

1. United States Preventive Services Task Force. Accessible à : http://www.preventiveservices.ahrq.gov. Consulté le 28 janvier 2007.

   C'est le site web qui recommande les mesures préventives les mieux fondées sur des données probantes. Les recommandations sont mises à jour régulièrement et le site Web contient des références cruciales pour les recommandations reprises dans ce chapitre.
2. National Cancer Institute. Statements of the «Physician Data Query» (PDQ) Screening and Prevention Board of the NCI. Accessible à : http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening. Consulté le 9 janvier 2007.

   Ce site web communique des prises de position mises à jour régulièrement basées sur des données probantes à propos de difficultés rencontrées dans le dépistage du cancer et sa prévention.

John S. Kizer

3

Tests de diagnostic : l'exemple de la thrombo-embolie (EP/TVP)

Introduction

Le recours aux tests est une démarche visant à se rapprocher de la certitude diagnostique. Elle est nécessaire du fait qu'il est statistiquement improbable que le tableau clinique d'une maladie soit conforme à celui des descriptions classiques. La certitude diagnostique requise par un clinicien dépend de la gravité de la maladie en question et des dangers de la thérapie; c'est la notion du seuil d'action. Par exemple, pour une maladie bénigne ne nécessitant qu'une thérapie douce (de l'acétaminophène pour une pharyngite virale), on n'a pas besoin d'une très grande certitude pour prendre des mesures, alors qu'une maladie plus grave comme une thrombo-embolie, c'est-à-dire une embolie pulmonaire (EP) et une thrombose veineuse profonde (TVP), qui requiert une thérapie plus dangereuse, nécessite une plus grande certitude diagnostique.

En général, les cliniciens se demandent si un test était positif ou négatif pour leur permettre d'«exclure» ou d'«inclure» la possibilité d'une maladie. Les tests, cependant, ne fournissent pas des résultats dichotomiques; ceux-ci sont d'autant plus informatifs qu'ils s'écartent de la norme. Par exemple, chez un patient qui a ressenti en pleine épreuve d'effort une violente douleur dans la poitrine alors que son électrocardiogramme (ECG) montrait une dépression du segment ST atteignant 4 mm, le diagnostic de maladie coronarienne est beaucoup plus probable que chez un patient qui n'a éprouvé aucune douleur, mais dont la dépression du segment ST est de 2 mm, bien que ce résultat soit également anormal. Inversement, une carence en vitamine B12 est tout aussi probable à des taux de 192 ng/ml ou de 194 ng/ml, même si le premier est «anormal» et le second «normal» selon les normes du laboratoire. Par extrapolation, on ne peut jamais affirmer que le patient fait ou ne fait pas une maladie; on ne peut s'exprimer qu'en termes de probabilité. Le médecin doit alors décider si le seuil d'intervention a été franchi.

Le syndrome EP/TVP est particulièrement frustrant en raison de sa morbidité, de la difficulté du diagnostic et de la complexité de la batterie de tests diagnostiques. De nombreux algorithmes diagnostiques ont été proposés, mais ils sont lourds et reposent encore sur la notion de seuils dichotomiques : si «négatif», aller à A; si «positif», aller à B. Des méthodes de diagnostic qui permettent d'acquérir une estimation réaliste de la maladie et de décider si un seuil d'action a été franchi seraient plus utiles. De telles méthodes permettraient de contourner la lourdeur des algorithmes et de permettre aux cliniciens de réfléchir en termes d'un continuum du risque. Il est probable que des évaluations concrètes du risque sont en général mieux comprises par les cliniciens que des termes vagues, comme *faible probabilité* ou *risque élevé*. Par exemple, le risque périopératoire d'infarctus du myocarde dans une population à haut risque est de 4 à 5 %.

Glossaire

Sensibilité, tests de diagnostic : taux de détection de personnes atteintes par la maladie en question, ou taux de vrais positifs.

Spécificité, tests de diagnostic : taux de détection de personnes non atteintes par la maladie en question, ou taux de vrais négatifs.

Taux de faux positifs, tests de diagnostic : (1 – spécificité).

Taux de faux négatifs, tests de diagnostic : (1 – sensibilité).

Probabilité, tests de diagnostic (ou hasard) : survenue d'un événement donné, exprimée en fraction de tous les événements possibles. Par exemple, lorsque vous lancez une pièce de monnaie à deux reprises, la probabilité d'obtenir la face est de 2/(2 + 2) = 2/4 = 50 %.

Cote, tests de diagnostic : nombre d'occurrences d'un événement exprimé par un rapport au nombre d'occurrences d'un deuxième événement. Par exemple, pour les deux faces et les deux piles, les chances sont 2/2 ou 1/1 pour la face. D'où un rapport de cotes de 1/1 = une probabilité de 1/2 (50 %). (Notez que l'on ne peut multiplier les cotes.)

Rapport de vraisemblance positif, tests de diagnostic (+LLR) [*positive likelihood ratio*] : taux de vrais positifs divisé par le taux de faux positifs.

Rapport de vraisemblance négatif, tests de diagnostic (–LLR) [*négative likelihood ratio*] : taux de faux négatifs divisé par le taux de vrais négatifs.

Probabilité pré-test de la maladie, tests de diagnostic : probabilité que le patient ait une maladie avant le test. Le pré-test de probabilité de la maladie d'un patient spécifique est égal à la prévalence de la maladie dans une population similaire de patients.

Cote pré-test, tests de diagnostic : comme pour la probabilité pré-test, mais calculée comme cote.

Probabilité post-test, tests de diagnostic : avec un test positif, valeur prédictive également positive. Compte tenu d'un test positif, probabilité que le patient ait la maladie pour laquelle il a été testé.

Probabilité post-test : avec un test négatif, valeur prédictive également négative.

Cote post-test avec test positif, tests de diagnostic : comme pour la probabilité post-test, mais exprimée comme cote. Cote post-test = cote pré-test × LLR1 × LLR2× LLR… *n* = cote post-test.

Cote post-test avec test négatif, tests de diagnostic : comme ci-dessus.

Pour les rapports de vraisemblance

Traditionnellement, les tests de haute sensibilité ont été préconisés pour « exclure » la maladie et les tests à forte spécificité pour « inclure » la maladie. Considérez, cependant, les deux tests suivants. S'il est négatif, quel test exclut le mieux la maladie chez un patient avec une probabilité de 50 % d'avoir la maladie (cote pré-test, 1/1) ?

	Sensibilité	Spécificité	+LLR	–LLR
Test A	90 %	10 %	1,0	1,0
Test B	80 %	30 %	1,1	0,7

Cote pré-test du test A (1/1) × –LLR (1,0) = cote post-test (1/1) = probabilité post-test de 50 % (sans changement).
Cote pré-test du test B (1/1) × –LLR (0,7) = cote post-test (0,7/1) = probabilité post-test de 0,7/1,7 = 41 %.
Par conséquent, le test B est le meilleur. Ainsi, un LLR peut exprimer pleinement la valeur d'un test par un chiffre unique. Comme guide, des +LLR proches de 10 et des –LLR proches de 1/10 sont très bons et affecteront les décisions de façon décisive.

Rappelez-vous, selon le théorème de Bayes, pratiquer des tests pour une maladie à très haute probabilité ou à très faible probabilité pré-test peut ne pas avoir de grande incidence sur une décision clinique. Par exemple, quelle est la probabilité de cancer du sein chez une femme de 40 ans dont la mammographie de dépistage est considérée comme suspecte ? La probabilité pré-test d'un cancer du sein (prévalence) pour une femme de 40 ans = 1/4000 = cote pré-test de 1/3999. Le +LLR du dépistage par mammographie à l'âge de 40 ans = 80. Le risque post-test = 1/3999 × 80 = 80/3999. La probabilité est de 80/4079, soit 1,9 %. Ainsi, 98 % des femmes, comme celle-ci, n'ont pas de cancer du sein, même si elles ont une mammographie suspecte.

En corollaire, exprimer la performance du test comme une « précision » (une valeur prédictive positive ou négative) est peu utile, car ces termes sont des composites de probabilité pré-test (très dépendante du scénario clinique) et de LLR (seule mesure invariante de performance du test).

Estimations de la probabilité pré-test de thrombo-embolie (TVP/EP)

Le calcul de la probabilité post-test de la maladie dépend donc de la connaissance de la LLR d'un test donné et d'une d'évaluation raisonnablement précise de la probabilité du pré-test (prévalence).

Embolie pulmonaire

Les deux meilleurs outils connus servant à établir des scores pour l'évaluation pré-test du risque pour l'EP est le système dit de Genève (malades externes) et celui de Wells (malades hospitalisés et externes). La concordance entre les deux est excellente, mais le second est plus simple, plus largement utilisé et, peut-être, plus précis.

- EP/TVP antérieure : 1,5 point.
- Pulsations cardiaques > 100/min : 1,5 point.
- Chirurgie récente ou immobilisation : 1,5 point.
- Signes cliniques de TVP : 3 points.
- Autres diagnostics moins probables : 3 points.
- Cancer : 1 point.
- Hémoptysie : 1 point.

Valeurs ≤ 1 (probabilité < 5 %); 2 à 6 (20–30 %); ≥ 7 (50–70 %). Certains ont suggéré de dichotomiser les résultats en probabilités faibles (0 à 4) et fortes (≥ 5), mais cette modification affaiblit le pouvoir discriminant.

Thrombose veineuse profonde

De manière similaire, le système de prédiction simplifié de Wells pour la TVP s'est avéré utile pour l'évaluation des

Tableau 3.1 Les tests en cas de soupçon d'embolie pulmonaire

Test		+LLR	–LLR
Gaz du sang artériel, gradient A-a, etc.		~1	~1
Scintigraphie V/Q	Haute probabilité	17	
	Intermédiaire	1,1	
	Faible	0,7	
	Normale ou proche de la normale	0,1	
TDM multidétecteur pulmonaire		7,8	0,24
Imagerie par résonance magnétique thoracique		Inconnu	
Angiographie pulmonaire		50	0,02
D-dimères	Faible sensibilité	1,5	2,4
	Haute sensibilité	0,06	0,10

A-a : alvéolaire-artériel ; V/Q : ventilation-perfusion.

Tableau 3.2 Les tests en cas de soupçon de thrombose veineuse profonde

Test (patients symptomatiques)	+LLR	–LLR
Doppler duplex et échographie couleur	24	0,04
Pléthysmographie d'impédance	10	0,06
D-dimères (voir plus haut)		

patients externes, bien que sa validité en soins primaires requière des études supplémentaires.

- Cancer dans les 6 derniers mois, traité ou non : 1 point.
- Paralysie, plâtre ou éclisse de la partie inférieure de la jambe : 1 point.
- Maintien au lit pendant 3 j, chirurgie importante au cours des 3 mois précédents : 1 point.
- Sensibilité le long du système de la veine profonde : 1 point.
- Gonflement de toute la jambe : 1 point.
- Signe du godet limité à la jambe atteinte : 1 point.
- Gonflement du mollet, largeur > 3 cm par rapport à l'autre jambe : 1 point.
- Veines collatérales superficielles (sans varicosité) : 1 point.
- TVP antérieure : 1 point.
- Autre diagnostic aussi probable que la TVP : –2 points.

Valeurs ≤ 0 (probabilité 2–5 %); 1 à 2 (30 %); ≥ 3 (50–60 %).

Tests de laboratoire pour TVP/EP

Voir les tableaux 3.1 et 3.2.

Les LLR pour la tomodensitométrie thoracique (TDM) présentés dans le tableau 3.1 sont moins optimistes que ceux proposés par les chercheurs de la Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) II, car ceux-ci ont omis tout résultat indéterminé dans leurs calculs, une méthode qui gonfle faussement les sensibilités et les spécificités d'un test. Ainsi, malgré son usage répandu, les performances de la TDM thoracique sont inférieures à celles de la scintigraphie V/Q. En présence d'une maladie pulmonaire chronique, toutefois, les LLR pour la scintigraphie V/Q sont dégradés, peut-être de moitié, en raison de la présence d'un plus grand nombre de résultats indéterminés, ce qui rend la TDM et la scintigraphie V/Q de valeur égale dans ce contexte.

La confiance accordée au test des D-dimères est justifiée par la précision croissante des dosages tant sur le plan de la sensibilité que de la spécificité, mais il faut souligner que ce test n'est pas applicable chez les malades hospitalisés. En effet, les LLR sont moins favorables en raison d'une coagulation modérée dans les sites d'accès veineux. Le recours au dosage des D-dimères pour l'évaluation du risque d'une rechute a été proposé, mais cela n'a pas été vérifié à grande échelle.

Les stratégies en matière de tests

Les stratégies pour le diagnostic de l'EP reposent fortement sur la compréhension de la maladie. Premièrement, l'évidence immédiate d'une thrombose veineuse proximale manque souvent chez les patients qui se présentent avec une EP, probablement parce que le caillot est maintenant dans le poumon. Deuxièmement, chez le patient stable avec une EP récente, le but de la thérapie n'est pas de traiter l'EP actuelle mais de prévenir une rechute. Troisièmement, si le système veineux profond (défini comme les veines proximales à partir du creux poplité) reste vide de caillot, le risque de nouvelle EP est très faible. Ces constatations, couplées au fait que les thrombus de la veine du mollet embolisent rarement à moins qu'ils ne se prolongent de façon proximale, ont focalisé les stratégies diagnostiques sur la TVP proximale chez des patients chez qui il est difficile de détecter une EP. Quatrièmement, puisque ces stratégies diagnostiques n'ont été validées que chez des patients ambulants, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on les applique à des malades hospitalisés. Finalement, on ne dispose pas d'argument ferme pour que chacun de ces tests et chacune des règles de prédiction soient indépendants statistiquement.

Chez un patient dont les symptômes suggèrent une EP, la stratégie de départ est d'effectuer une scintigraphie V/Q ou une TDM, car la probabilité de trouver un caillot dans le poumon est plus élevée que d'en trouver un dans les

Encadré 3.1 Embolie pulmonaire

Patient à haut risque (probabilité de 75 %) et le premier test est :
- scintigraphie V/Q positive : cote pré-test (3/1) × +LLR (17) = cote post-test (51/1) ou probabilité post-test de 98 %. Action : traiter ;
- TDM positive : (3/1) × + (7,8) = cote post-test (23/1) = probabilité post-test de 96 %. Action : traiter ;
- scintigraphie V/Q normale : (3/1) × + (0,1) = cote post-test (0,3/1) ou probabilité post-test de 23 %, bien au-dessus du seuil d'action. Action : test pour TVP (voir ci-dessous) ;
- TDM négative : probabilité post-test de 38 %. Action : poursuivre les investigations ;

Patient à risque modéré (33 % probabilité) et le test initial est :
- scintigraphie V/Q positive : cote pré-test (1/2) × +LLR (17) = cote post-test (17/2) ou probabilité post-test de 89 %. Action : traiter ;
- scintigraphie normale : (1/2) × + (0,1) = cote post-test (0,1/2) = probabilité post-test de 5 %. Action : pas de traitement ;
- TDM négative : probabilité post-test de 9 %. Action : poursuivre les investigations ;
- D-dimères négatifs : probabilité post-test (en utilisant un LLR conservateur) de 5 %.

Patient à faible risque (5 %) et le test initial est :
- scintigraphie V/Q positive : cote pré-test (5/95) × +LLR (17) = cote post-test (85/95) ou probabilité post-test de 47 %. Action : test pour TVP, car un résultat négatif peut réduire la probabilité sous le seuil d'action (voir TVP, ci-dessous) ;
- scintigraphie V/Q négative : (5/95) × (0,1) = cote post-test (0,5/95) ou probabilité de 0,5 %. Action : pas de traitement ;
- TDM négative : (5/95) × (0,24) = cote post-test (1,2/95) ou probabilité de 1 %. Action : pas de traitement ;
- D-dimères négatifs : (5/95) × (0,1) = cote post-test (0,5/95) ou probabilité de 0,5 %. Action : pas de traitement.

Une scintigraphie V/Q de probabilité faible ou intermédiaire n'a pas d'impact sur la décision, car les LLR sont proches de l'unité.

TVP : thrombose veineuse profonde ; LLR : rapport de probabilité ; V/Q : ventilation-perfusion.

Encadré 3.2 Thrombose veineuse profonde

Patient à haut risque (85 %) et le test initial est :
- échographie positive : cote pré-test (85/15) × (24) = cote post-test (2040/15) ou probabilité post-test de 99 %. Action : traiter ;
- échographie négative : (85/15) × (0,04) = cote post-test (3,4/15) ou probabilité post-test de 18 %. Action : aucun autre test n'est requis.

Patient à risque modéré (33 %) et le test initial est :
- échographie positive : cote pré-test (1/2) × (24) = cote post-test (24/2) ou probabilité de 92 %. Action : traiter ;
- échographie négative : (1/2) × (0,04) = cote post-test (0,04/2) ou probabilité post-test de 2,0 %. Action : pas de traitement ;
- D-dimères négatifs : (1/2) × (0,1) = cote post-test = 0,1/2 ou probabilité post-test de 5 %. Action : aucun traitement.

Patient à faible risque et le test initial est :
- échographie positive : cote pré-test (5/95) × (24) = cote post-test (120/95) ou probabilité de 56 %. Action : traiter (seule une phlébographie peut diminuer la probabilité sous le seuil d'action) ;
- échographie négative : (5/95) × (0,04) = cote post-test (0,2/95) ou probabilité de 0,2 % ;
- D-dimères négatifs : (5/95) × (0,1) = probabilité post-test de 0,5 %. Si le test initial est celui des D-dimères, et s'il est positif (probabilité post-test de la maladie environ 10 %), alors il faut poursuivre avec une échographie.

jambes. Pour des raisons semblables, lorsqu'une TVP est suspectée, les investigations commencent par des examens des jambes (encadrés 3.1 et 3.2).

Pour une EP et une TVP, le seuil d'action calculé se situe à environ 5 % (la probabilité de maladie à partir de laquelle les bénéfices thérapeutiques nets commencent à excéder le dommage net de l'absence de thérapie). Dès lors, puisque les buts de la thérapie sont identiques, la raison de tester est de réduire la probabilité d'une thrombo-embolie veineuse à moins de 5 %. Si ce seuil ne peut être atteint par n'importe quelle combinaison de tests, on est alors obligé de traiter.

Tests supplémentaires

Pour le diagnostic d'EP, lorsque la scintigraphie V/Q (ou la TDM) ne parvient pas à baisser la probabilité post-test de thrombo-embolie sous le seuil d'action de 5 à 10 %, le recours à l'échographie peut contribuer à une meilleure évaluation de la probabilité de thrombo-embolie (encadré 3.3).

Encadré 3.3 Tests supplémentaires en cas de résultats équivoques

Patient à haut risque (75 %) d'EP avec scintigraphie V/Q négative (voir encadré 3.1), probabilité post-test de 23 % :
- si l'échographie est maintenant positive : cote (0,3/1) × (24) = cote post-test (7,2/1) ou probabilité de 88 %. Action : traiter maintenant ;
- si l'échographie est maintenant négative : cote (0,3/1) × (0,04) = cote post-test (0,012/1) ou probabilité de 1,2 %. Action : pas de traitement.

Pour le diagnostic de TVP, un examen supplémentaire comme le dosage des D-dimères peut modifier l'évaluation de la maladie.

Patient à haut risque (85 %) de TVP, avec échographie négative (voir encadré 3.2), probabilité post-test de 18 % :
- si les D-dimères sont maintenant négatifs : cote (3,4/15) × (0,1) = cote post-test (0,34/15) ou probabilité de 2,2 %. Action : pas de traitement.

TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; V/Q : ventilation-perfusion.

Ressources supplémentaires

Black ER, Bordley DR, Tape TG, Panzer RJ. Diagnostic strategies for common medical problems. 2e éd. Philadelphie : American College of Physicians ; 1999.

Les auteurs discutent des méthodes pour l'usage des LLR et des estimations de la probabilité pré-test pour de nombreux problèmes médicaux.

Données probantes

1. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, et al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. Arch Intern Med 1994 ; 154 : 289-97. PMID : 8297195.

   Présentation d'un essai empirique de stratégie non invasive pour l'évaluation et le traitement en cas de suspicion d'EP.

2. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. A randomized trial of diagnostic strategies after normal proximal vein ultrasonography for suspected deep venous thrombosis : D-Dimer testing compared with repeated ultrasonography. Ann Intern Med 2005 ; 142 (7) : 490-6. PMID : 15809460.

   Les auteurs décrivent une évaluation pragmatique comparant diverses stratégies combinées pour le diagnostic de TVP.

3. PIOPED Investigators : Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism : Results of the PIOPED. JAMA 1990 ; 263 : 2753-9. PMID : 2332918.

   Cet article décrit la première évaluation à grande échelle de l'exactitude diagnostique de la scintigraphie V/Q pour le diagnostic de l'EP.

4. PIOPED II Investigators : Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2006 ; 354 : 2317-27. PMID : 16738268.

   Ce rapport est le seul essai clinique à grande échelle et bien planifié pour l'évaluation de l'exactitude diagnostique de la TDM pour l'EP.

5. Wells PS, Owen C, Doucette S, et al. Does this patient have deep venous thrombosis ? JAMA 2006 ; 295 : 199-207.

   Les auteurs font une revue systématique des études des D-dimères et des règles cliniques pour la prédiction d'une TVP.

Pamela G. Vick ▪ William S. Blau

4

Obésité

Introduction

L'obésité est un trouble multifactoriel complexe qui résulte de l'accumulation d'un excès de tissu adipeux ; il augmente le risque de morbidité et de mortalité et diminue sensiblement l'espérance de vie (figures 4.1 et 4.2). Les définitions des termes *surpoids*, *obésité* et *obésité morbide* ou *sévère* varient selon les sources faisant autorité et dépendent du sexe et de l'origine ethnique. En règle générale, le surpoids et l'obésité sont définis en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC), le poids en kilogrammes divisé par la taille en mètres au carré. Le surpoids chez les Blancs est défini comme un IMC de 25 à 29,9 kg/m^2 et l'obésité comme un IMC supérieur à 30 kg/m^2. On parle d'obésité morbide ou sévère lorsque les patients ont un IMC supérieur à 40 kg/m^2. Certaines études ont démontré que la taille/hanche, qui définit le degré d'obésité viscérale, corrélait mieux avec la morbidité cardiovasculaire ou autre ; cependant, la définition fondée sur l'IMC est la norme utilisée dans la plupart des directives cliniques (voir la figure 4.1).

Le monde développé est actuellement confronté à une épidémie d'obésité. Sur la base des données de l'enquête National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) qui comparent les données de 1999 à 2000, de 2001 à 2002 et 2003 à 2004 aux États-Unis, la prévalence de l'obésité chez les hommes a augmenté de façon significative de 1999 à 2000 (27,4 %), de 2003 à 2004 (31,1 %). Les données de 2003 à 2004 indiquent que 32,1 % des adultes aux États-Unis étaient obèses. Dans ce pays, la prévalence de l'obésité morbide chez les hommes en 2003–2004 était de 2,8 % et, parmi les femmes, de 6,9 %. Plus inquiétante encore est l'augmentation de la prévalence de la surcharge pondérale des enfants et des adolescents : 17,1 % de 2003 à 2004. Les pourcentages sont encore plus élevés chez les Américains d'origine hispanique et les Afro-Américains. L'épidémie actuelle d'obésité et de maladies qui y sont liées représente probablement la menace pour la santé qui croit le plus rapidement aux États-Unis pour les hommes, les femmes et les enfants. Bien que l'obésité soit la plus répandue aux États-Unis, son incidence en augmentation rapide devient un problème mondial, avec des tendances similaires dans la plupart des pays européens.

Étiologie et pathogénie

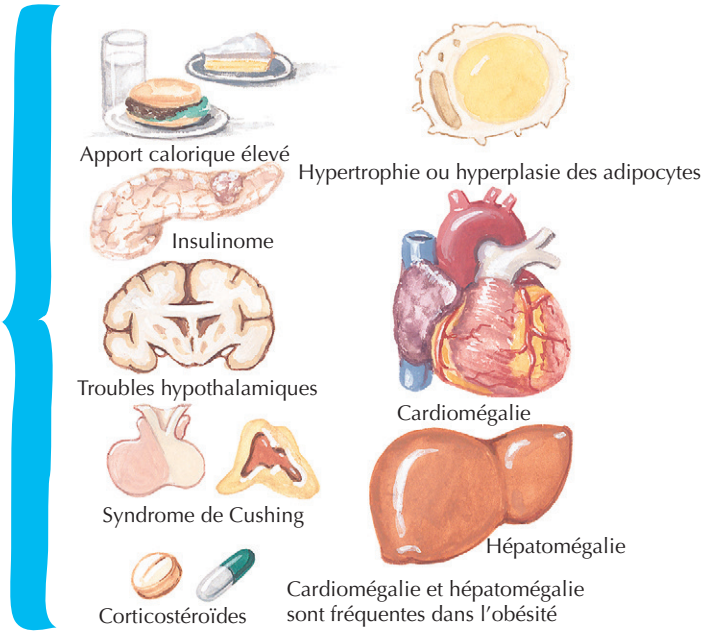
L'obésité résulte de l'interaction complexe de facteurs environnementaux et génétiques et d'un déséquilibre entre l'apport calorique et les dépenses. L'augmentation de l'apport calorique et une diminution des exercices sont les marques distinctives de l'obésité (figure 4.3). Les facteurs qui prédisposent à l'obésité adulte agissent probablement dès la vie intra-utérine, l'apport calorique maternel influençant la taille et la composition corporelles ultérieures. Le tabagisme maternel et le diabète exposent l'enfant à un risque d'obésité plus tard dans la vie. L'allaitement maternel diminue le risque de l'obésité tant infantile que de l'adulte. Avoir un parent souffrant d'obésité double, au moins, le risque d'obésité à l'âge adulte.

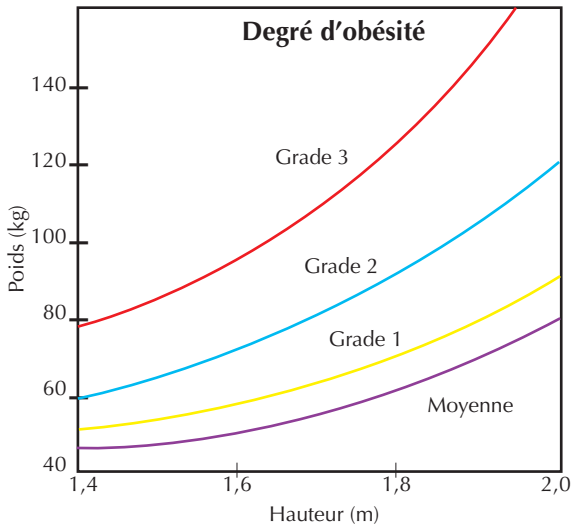
Bien que les facteurs génétiques soient sans aucun doute importants, la plupart des experts estiment que l'augmentation de l'obésité aux États-Unis au cours des 40 dernières années est due à une convergence de deux facteurs principaux.

1. Seulement 20 % de la population fait assez d'exercice pour être considérée en bonne forme physique. Le pourcentage d'adultes américains qui se livrent à une activité physique diminue avec l'âge, et la diminution de la dépense énergétique prédispose à un gain de poids. Plusieurs facteurs ont conduit à une génération d'Américains qui ne font pas d'exercice régulièrement. Il s'agit notamment du passage d'un milieu rural et agricole à une société métropolitaine, d'une

Figure 4.1 Obésité I.







Le degré d'obésité peut être mesuré par calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) = Poids (kg)/taille (m^2) et référence à des normes

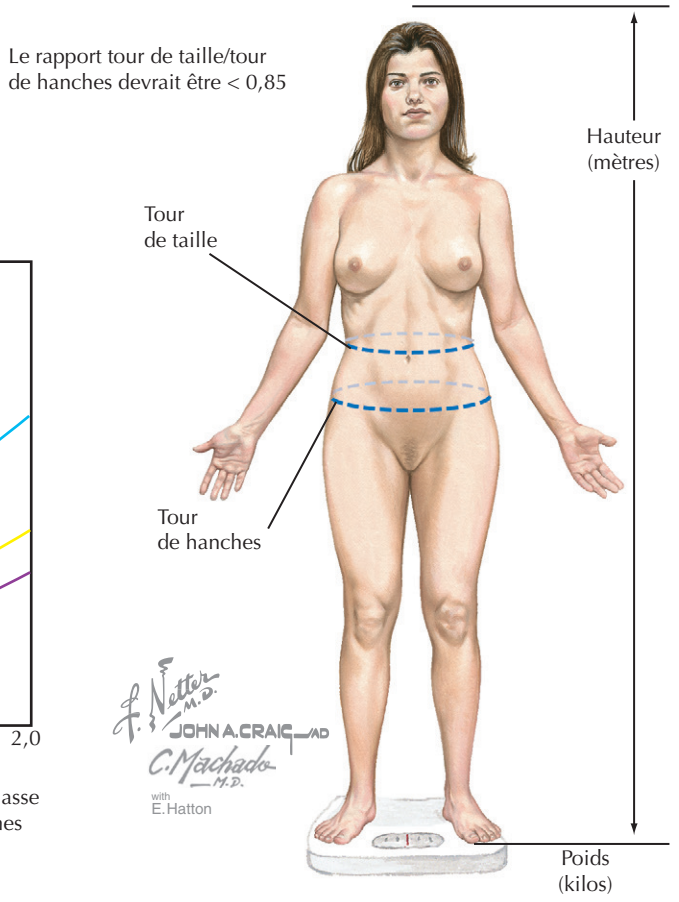
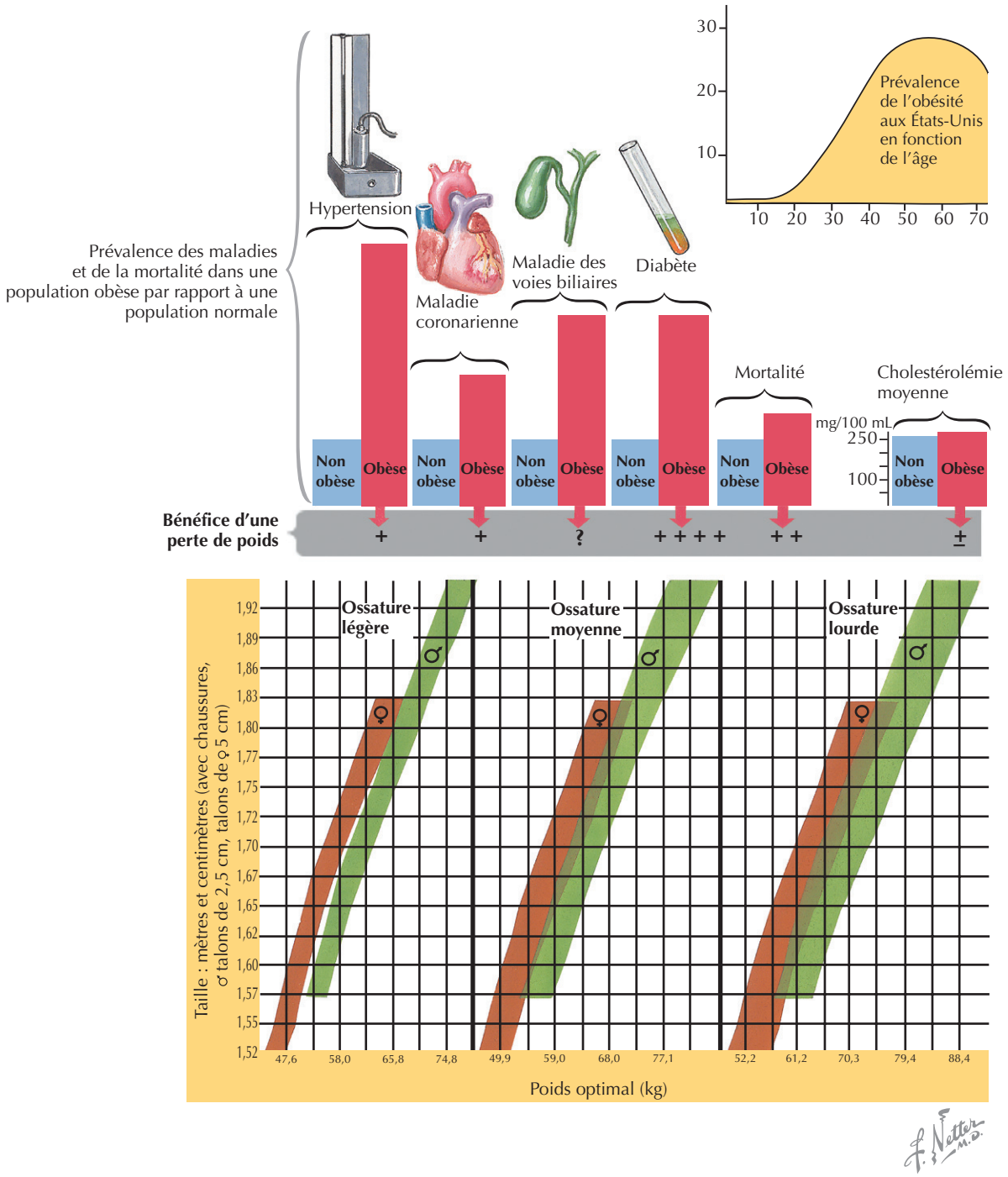


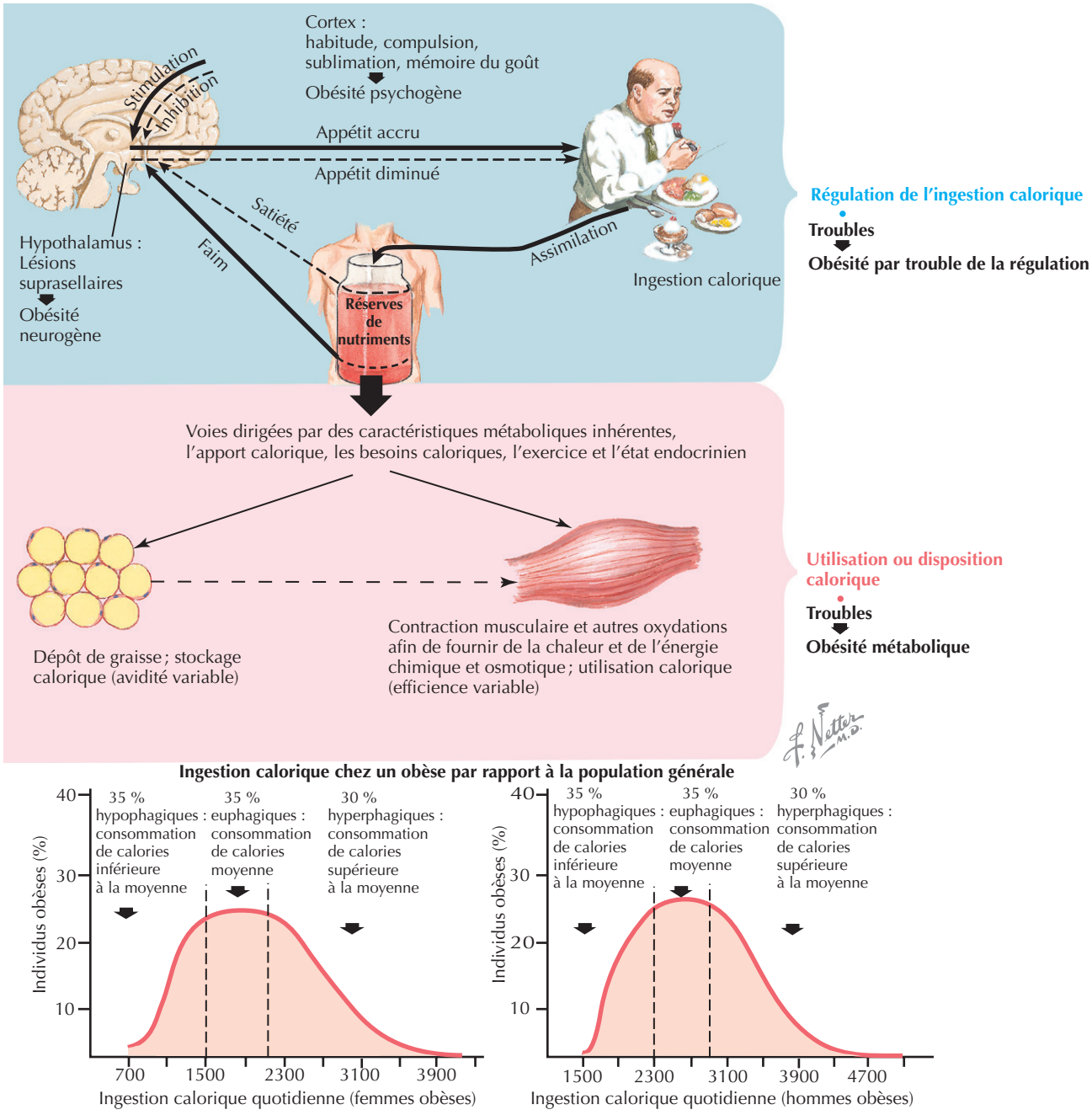
Figure 4.2 Obésité II.



moindre promotion de l'exercice au cours des années de formation (en particulier l'enseignement primaire et secondaire) et, de plus en plus, du fait du « rythme de la vie », cité par de nombreux Américains. Un autre point important est la relation avec le temps passé quotidiennement à regarder la télévision ; il permet de prédire le risque d'obésité et de diabète : une augmentation de 2 h est associée à un risque accru de 14 % pour le diabète sucré et à un risque accru de 23 % pour l'obésité.

2. Des changements alimentaires sont tout aussi importants. On consomme de plus en plus d'aliments riches en matières grasses fournis par la restauration rapide et les distributeurs automatiques (même dans les écoles publiques). De plus, on a promu la consommation de glucides simples, comme en témoigne la pyramide alimentaire traditionnelle de l'American Dietetic Association, ce qui a contribué à un déséquilibre entre apport et dépense caloriques. Des études de population ont clairement documenté la relation directe

Figure 4.3 Obésité et calories.



entre le pourcentage de graisses alimentaires et le poids corporel. La possibilité de restreindre l'apport calorique, une tendance plus évidente dans les classes socioéconomiques plus élevées, joue un rôle dans l'obésité et explique en partie l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans les classes socioéconomiques inférieures. Les habitudes d'ingérer plus de 50 % des calories quotidiennes le soir et l'hyperphagie boulimique nocturne contribuent également à l'obésité.

Les études récentes de génétique moléculaire de l'obésité chez les animaux ont mis de plus en plus en avant le rôle de la prédisposition génétique. Cinq gènes en cause ont été identifiés chez les rongeurs. L'un, parmi les mieux étudiés, est le gène *ob* ou *Lep*, qui code la leptine, une protéine produite par les cellules adipeuses, l'intestin et le placenta. L'augmentation de tissu adipeux induit la sécrétion de leptine, qui envoie au cerveau un signal de diminution de l'appétit, de réduction d'apport énergétique et d'augmentation de dépense énergétique. La leptine pourrait agir en diminuant la sécrétion du neuropeptide Y dans le noyau arqué. Le neuropeptide Y est un puissant stimulateur de la prise alimentaire. Une déficience en leptine a

été observée dans deux familles consanguines. Le traitement de ces personnes avec des doses physiologiques de leptine a entraîné une baisse de la prise d'aliments et une perte de poids. Une déficience en récepteur de leptine a également été rapportée chez l'homme, une affection qui se manifeste par une résistance à la leptine. Sur la base de ces observations, l'administration de leptine dans un nombre limité d'essais cliniques n'a pas été suivie d'une perte de poids significative dans la population en général.

La déficience génique *agouti* est responsable de l'obésité chez des souris. Le produit du gène *agouti* entre en compétition avec la mélanotrophine (MSH) [*melanocyte-stimulating hormone*] pour le récepteur de la mélanocortine-4 dans l'hypothalamus. Ce récepteur diminue la prise alimentaire, et son absence produit une hyperphagie. Le rôle de la protéine de signalisation, agouti, dans l'obésité humaine reste mal connu, de même que celle de deux autres gènes étudiés chez la souris : les gènes *fat* et *tub*.

Dans la population générale, bien que des défauts de gènes spécifiques doivent encore être identifiés, des études de familles, entre autres de jumeaux et d'enfants adoptés, suggèrent clairement le rôle de facteurs génétiques dans l'obésité humaine. Les gènes du récepteur β_3-adrénergique, de PPAR-γ2 (*peroxisome proliferator-activated receptor-γ2*) et du récepteur de la mélanocortine-4 retiennent actuellement l'attention.

L'obésité peut également se développer en raison d'anomalies d'un système complexe de contrôle rétroactif de signaux émis par les adipocytes et le tractus gastro-intestinal. Nous avons déjà décrit le rôle de la leptine dans la signalisation émise par le tissu adipeux. Des études ont impliqué plusieurs hormones intestinales, entre autres la ghréline, qui stimule la sécrétion de l'hormone de croissance et la prise d'aliments. Les niveaux de ghréline baissent après un repas. La perte de poids après un pontage gastrique chirurgical peut être secondaire, en partie, à une production moindre de ghréline.

Que la pathogénie sous-jacente principale soit environnementale, génétique ou une combinaison des deux, il est très difficile pour les patients obèses de continuer à perdre du poids en raison des changements métaboliques qui accompagnent l'amaigrissement. En effet, la perte de poids chez une personne prédisposée à l'obésité déclenche des mécanismes rétroactifs qui augmentent l'appétit et réduisent les dépenses d'énergie, l'organisme s'efforçant de maintenir le poids initial. Des études ont montré que le montant total des dépenses d'énergie baisse de 15 % de plus que le pourcentage de diminution du poids corporel. Selon une théorie, ce système physiologique aurait, dans le passé, protégé l'homme et permis sa survie lorsque la nourriture venait à manquer. Aujourd'hui, avec la forte teneur en matières grasses des aliments disponibles, cette physiologie n'est évidemment plus adaptée, mais explique les nombreuses frustrations des patients obèses qui ont échoué à maintes reprises dans leurs tentatives de maigrir.

Tableau clinique

En cas d'obésité, le tissu adipeux peut avoir deux distributions corporelles principales, chacune exposant à un risque sanitaire différent. L'obésité dite abdominale, centrale ou viscérale se caractérise par une augmentation des dépôts de graisse dans les zones viscérales. Elle est plus fréquente chez les hommes et se manifeste par une augmentation du rapport tour de taille/tour de hanches ; c'est l'obésité dite en forme de pomme. Chez la femme, l'aspect est plutôt celui d'une « poire », le tissu adipeux étant réparti de manière prépondérance dans les zones glutéofémorales avec diminution du rapport taille/hanches (voir la figure 4.1). Les conséquences métaboliques bien connues et les risques liés à l'augmentation de la graisse viscérale (obésité abdominale) comprennent l'hyperinsulinémie, la résistance à l'insuline, l'intolérance au glucose, le diabète de l'adulte et des anomalies lipidiques : augmentation des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et de faible densité (LDL) avec diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL). La relation entre l'obésité abdominale et l'hypertension artérielle est bien documentée, de même que l'augmentation de la prévalence de cholécystite et de calculs biliaires. L'obésité viscérale chez certaines femmes est associée à une hyperandrogénémie, l'anovulation, et l'augmentation de la sécrétion de cortisol (syndrome des ovaires polykystiques). L'hyperinsulinémie associée à l'obésité viscérale augmente la disponibilité des androgènes et se manifeste par un hirsutisme et d'autres conséquences de l'augmentation du taux d'androgènes. Chez les hommes et les femmes, le risque de l'obésité viscérale (abdominale) s'ajoute à celui associé à une augmentation de l'IMC et est en corrélation avec un tour de taille supérieur à 88,9 cm chez la femme et 101,6 cm chez l'homme.

En revanche, l'obésité glutéofémorale est associée à une moindre prévalence d'hyperinsulinémie, d'hypertension et de maladies cardiovasculaires. La graisse viscérale est mobilisée plus rapidement que la graisse périphérique ; elle a donc un impact négatif plus important sur le métabolisme.

Démarche diagnostique

Le diagnostic de la surcharge pondérale, de l'obésité et de l'obésité morbide est basé sur l'IMC et le rapport tour de taille/tour de hanches, que nous avons définis plus haut. Connaître le poids à l'âge de 18 à 20 ans et le gain pondéral depuis cet âge peut être utile. L'anamnèse devrait porter sur la régularité des activités physiques et sur la prise de médicaments qui pourraient favoriser la prise de poids, comme les antidépresseurs, les antipsychotiques ou des anticonvulsivants. Compte tenu de l'association de l'obésité à l'hypertension, une mesure précise de la pression artérielle est essentielle. L'évaluation devrait inclure les tests de laboratoire suivants : glycémie à jeun, hémoglobine A1C, thyréostimuline, cholestérol total, cholestérol HDL, cholestérol LDL et triglycérides.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de l'obésité est limité et, chez la plupart des personnes obèses, *il n'y a pas* de troubles endocriniens ni d'autres causes identifiables (voir la figure 4.1). Toutefois, les maladies endocriniennes, entre autres l'hypothyroïdie et l'hypercorticisme, doivent être envisagées. Ces causes sont généralement exclues facilement par l'examen physique de routine et les tests de laboratoire. La distribution glutéofémorale du tissu adipeux dans l'hypercorticisme, la bosse de bison, des stries abdominales, une faiblesse musculaire proximale constituent des indices suggestifs d'un excès de cortisol. Plusieurs membres de la famille du patient ont souvent un excès de poids. En outre, le problème remonte fréquemment à la petite enfance ou à la puberté. Des lésions du noyau ventromédial de l'hypothalamus secondaires à un traumatisme, à une inflammation, à une intervention chirurgicale sur la fosse postérieure ou une augmentation de la pression intracrânienne peuvent entraîner un syndrome rare d'obésité hyperphagique. Le syndrome des ovaires polykystiques est associé à l'obésité chez plus de la moitié des femmes atteintes de cette maladie.

Traitement

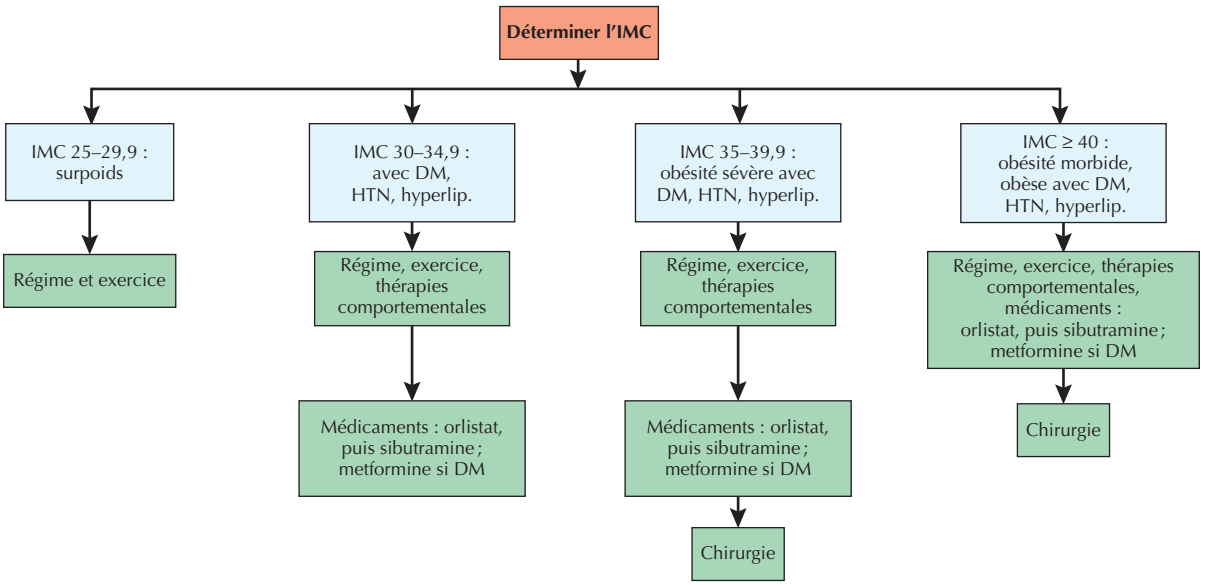
Le traitement de l'obésité est très frustrant tant pour les patients que pour ceux chargés de les aider. En effet, le taux de réponse soutenue à la thérapie est inférieur à 10 % et l'espoir de certains patients qui pensent qu'ils devraient perdre 20 à 30 % de leur poids est irréaliste. Un objectif de 5 à 15 % de réduction est probablement plus rationnel et plus susceptible d'être atteint et maintenu. Cette perte de poids permettra de réduire le profil de risque chez la plupart des patients, entre autres celui du diabète, de l'hyperlipidémie et de l'hypertension. La figure 4.4 donne un aperçu des options thérapeutiques.

Thérapie basée sur le régime alimentaire et l'exercice

Une restriction calorique est une condition absolue du succès de tout programme de réduction de poids ; on peut y parvenir en respectant les directives générales pour une alimentation saine ou par l'adoption d'un régime restrictif tant en nourriture qu'en boissons. Pour réussir à perdre du poids, il faut que le total des calories consommées reste au-dessous du total des calories dépensées. En raison de l'augmentation de masse maigre, les hommes dépensent plus de calories et perdent plus de poids que les femmes de même IMC. Les patients obèses plus âgés dépensent moins d'énergie et perdent du poids plus lentement.

L'équilibre optimal entre les contenus en glucides, lipides et protéines reste controversé. La plupart des lignes directrices recommandent que la teneur en matières grasses alimentaires quotidiennes reste à 30 % ou au-dessous de l'apport calorique total. Des recherches récentes ont souligné le fait que les aliments faibles en graisses contiennent souvent des taux élevés de glucides malsains qui induisent de l'hyperinsulinémie et l'augmentation du risque de complications cardiovasculaires. En outre, des variations subtiles de la glycémie (chez les patients non diabétiques) dues à des aliments riches en calories mais sans valeur nutritive, comme les sucres simples, accentuent les difficultés de contrôle de l'appétit chez les individus obèses.

Figure 4.4 Traitement de l'obésité.
DM : diabète ; HTN : hypertension ; hyperlip. : hyperlipidémie.



Les régimes riches en glucides utiles, entre autres ceux contenus dans les fruits, les légumes et les graines, ne compliquent pas le contrôle de l'appétit. Ces observations ont conduit à promouvoir les régimes pauvres en calories et qui ne stimulent pas une forte sécrétion d'insuline ; ils sont riches en fibres (glucides « santé ») ainsi qu'en protéines et contiennent peu de graisses. Des régimes pauvres en glucides mais riches en graisses ont au début fait craindre la possibilité de rendre dangereux le profil des lipides sériques, mais plusieurs essais randomisés ont démontré que de tels régimes sont sûrs et font maigrir plus rapidement que les diètes à faible teneur en graisses. Si l'on choisit un régime à plus forte teneur en matières grasses, il importe de sélectionner des graisses mono- et poly-insaturées. À long terme, s'astreindre à un régime pauvre en glucides est difficile pour de nombreux patients. En dernière analyse, la question essentielle n'est pas tant l'équilibre choisi entre les différentes classes d'aliments que le respect des restrictions alimentaires par la personne concernée.

Les patients obèses avec un IMC de plus de 30 peuvent nécessiter une restriction calorique plus drastique, l'apport étant limité à 800 calories ou moins par jour. Il n'y a aucune preuve que des régimes de moins de 800 calories par jour soient plus efficaces à long terme, mais ils permettent une perte de poids rapide au début. Cependant, ils ont un inconvénient évident ; lorsque l'on arrête des régimes alimentaires très pauvres en calories, on regagne du poids souvent rapidement. Avec un tel degré de restriction, il importe d'assurer un apport non seulement de protéines, au moins 1,5 g par kilo de poids corporel, mais aussi de quantités suffisantes de vitamines, de minéraux, d'électrolytes et d'acides gras essentiels. Ces régimes sont contre-indiqués pendant la grossesse et la lactation, chez les patients atteints de boulimie ainsi que chez les patients atteints d'anorexie mentale. Ils sont également à déconseiller chez les patients souffrant d'une maladie chronique : diabète de type I, affection hépatique ou rénale chronique, pathologie requérant une corticothérapie permanente ou troubles coronariens se manifestant par de l'arythmie ou un angor instable. Des régimes aussi restrictifs peuvent causer de la fatigue, de la faiblesse et des troubles du transit intestinal, soit constipation soit diarrhée. Ils peuvent également favoriser la formation de calculs biliaires par la mobilisation rapide du cholestérol des matières grasses et provoquer des crises de goutte à la suite du catabolisme protéique. Un avantage de ces régimes très restrictifs est l'effet encourageant de la perte rapide de poids.

De nombreux patients préfèrent s'inscrire à des programmes commerciaux d'assistance comme Weight Watchers, OPTIFAST ou Take Off Pounds Sensibly. À l'exception d'un seul essai randomisé et contrôlé de Weight Watchers qui a fait état d'une perte de 3,2 % du poids initial en 2 ans, les arguments en faveur de ces programmes restent assez faibles.

On peut rendre la restriction calorique plus efficace en l'associant à une thérapie comportementale et à l'exercice. Les personnes engagées dans des programmes de groupe concentrés sur la réduction de poids bénéficient du soutien des autres participants, en particulier si le groupe reste intact au cours du temps et s'il est dirigé par quelqu'un de compétent, connaissant les nuances des divers comportements alimentaires. La participation à un programme soutient le patient qui a réussi à modifier son comportement et rend courage à celui qui n'y est pas encore parvenu. Les responsables de groupe doivent apprendre aux participants à se surveiller eux-mêmes, par exemple en tenant à jour un journal où ils notent ce qu'ils consomment ainsi que les circonstances et les causes extérieures de stress susceptibles d'influencer cette consommation. Cela permet un meilleur contrôle des facteurs favorisants comme l'association d'activités que l'on sait favoriser les apports caloriques, par exemple, l'habitude de manger en regardant la télévision. Pour de nombreuses personnes souffrant d'obésité, le stress stimule fortement la suralimentation, ce qui nécessite l'apprentissage de comportements mieux adaptés au contrôle du stress, comme l'exercice physique et la méditation.

L'exercice est essentiel, mais son impact est limité par la tendance mentionnée plus haut ; le corps fait tout pour résister à la réduction de poids. Lors d'un amaigrissement, l'énergie dépensée pour une activité physique donnée diminue. Ce qui décourage souvent les patients quand ils réalisent que toute diminution de poids requiert une intensité disproportionnée d'activité physique. L'exercice aérobie reste un élément clé du succès des programmes ; il est souvent complété par des exercices anaérobiques de musculation visant à renforcer la masse maigre. On recommande au moins 30 min d'exercice 3 j par semaine avec au maximum 1 h par jour 6 j par semaine. Ajouter des exercices au cours des activités quotidiennes, comme prendre les escaliers plutôt que les ascenseurs, s'avère également utile.

Bien que l'exercice physique seul aboutisse rarement à une perte de poids durable, l'impact de l'exercice ne doit pas être sous-estimé. L'exercice peut renforcer la motivation de l'individu. Consumer Reports a publié récemment les résultats d'une enquête auprès de 32 000 sujets qui s'étaient soumis à un régime ; les personnes dont le poids avait diminué d'au moins 10 % et s'était maintenu ainsi durant 1 à 5 ans ont attribué cet effet à l'exercice, et non à la privation de nourriture.

Médicaments

De nombreux patients obèses placent leurs espoirs dans des médicaments pour traiter leur surpoids et y recourent en cas d'échec des régimes alimentaires. Jusqu'à récemment, les études ont montré combien les succès des tentatives pharmacologiques étaient limités. La littérature a rapporté en général une série décourageante de succès initiaux suivis d'échec, en raison soit d'une efficacité limitée dans le temps soit d'effets secondaires intolérables. Heureusement, quelques données récentes permettent un optimisme prudent.

Les amphétamines ont été parmi les premiers médicaments que l'on a essayés pour atténuer l'appétit. Elles ont fait perdre du poids de manière transitoire, mais elles avaient trop d'effets secondaires et créaient trop facilement une dépendance. Plus tard, on a testé des anorexigènes de type amphétamines (phentermine et autres), mais ils n'ont apporté aucun effet bénéfique soutenu.

La combinaison de fenfluramine et de phentermine (le régime «Phen-fen») a suscité pendant quelque temps de l'enthousiasme, qui était fondé sur des essais montrant une réduction de poids de 16,5 % contre 4,3 % dans le groupe placebo après 34 semaines de traitement. La réduction de poids se stabilisait après 6 mois, et un traitement continu était nécessaire afin que les patients ne retrouvent pas rapidement leur poids de départ. Au début, aucun effet secondaire inquiétant n'a été constaté; en fait, les promoteurs soulignaient que les effets secondaires connus d'un agent semblaient annuler ceux de l'autre. Les premières questions à propos de cette thérapie ont été soulevées par un rapport de 1997 de la Mayo Clinic qui décrivait 24 cas de valvulopathies semblables à celles du syndrome carcinoïde. Les premiers rapports étaient contradictoires, mais l'on considère à présent que l'épaississement valvulaire, la régurgitation valvulaire gauche, l'hypertension artérielle pulmonaire sont effectivement liés à cette thérapie. Ces observations ont conduit la Food and Drug Administration (FDA) américaine à interdire l'usage de la fenfluramine et de la dexfenfluramine, un autre agent de type fenfluramine qui augmente la libération de sérotonine et diminue sa recapture. La dexfenfluramine était devenue l'un des agents les plus couramment utilisés en dehors des États-Unis et a connu un record anecdotique de succès dans la perte de poids.

Les sympathomimétiques étudiés comprennent la phentermine, la benzphétamine, la phendimétrazine, le diéthylpropion, la sibutramine et la phénylpropanolamine. Sauf la sibutramine, ils ont une courte demi-vie plasmatique. La phénylpropanolamine et le diéthylpropion se sont révélés efficaces dans des études à court terme. Pour la phénylpropanolamine, un bénéfice à long terme n'a pas été démontré, mais il s'est avéré que cet agent était associé de manière significative à un risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique chez les femmes, ce qui l'a fait retirer du marché. Le diéthylpropion est un médicament dit d'annexe IV [1]; il est approuvé pour un usage limité à 12 semaines.

La sibutramine inhibe, au niveau central, la recapture de neurotransmetteurs comme la noradrénaline, la sérotonine et, dans une moindre mesure, la dopamine. Elle a montré des résultats encourageants dans le traitement de l'obésité. Dans un essai multicentrique avec des doses allant de 5 à 30 mg/j, il y avait une nette relation entre les effets et la dose; les sujets recevant la dose de 30 mg ont perdu 9,5 % de leur poids alors que le groupe placebo n'a perdu que 1 %. Les sujets chez qui le traitement a été maintenu ont encore perdu en moyenne 5,2 kg en 1 an, alors que le groupe placebo a repris du poids. Un autre essai a montré la stabilité de la perte de poids chez des sujets traités avec 10 mg de sibutramine par jour pendant 15 mois après une perte de poids obtenue par un régime. Les bénéfices supplémentaires ont été une réduction des triglycérides, de l'acide urique ainsi que du cholestérol total et associé aux LDL, avec augmentation du cholestérol associé aux HDL. Chez les patients atteints de diabète, on a constaté d'importantes baisses de la glycémie et de l'hémoglobine A1C. Parmi les effets négatifs, on a relevé des nausées, de la constipation, une sécheresse de la bouche, de l'insomnie et une augmentation du rythme cardiaque chez certains patients. De l'hypertension peut également survenir, mais elle est relativement modérée et exige rarement l'arrêt du traitement. L'utilisation de la sibutramine doit être évitée chez les patients atteints de maladie coronaire, de décompensation cardiaque, d'arythmie ou d'accident vasculaire cérébral.

Les antidépresseurs comme la fluoxétine et la sertraline dans le groupe des inhibiteurs de la recapture sélective de sérotonine se sont avérés bénéfiques à court terme chez certains patients. La fluoxétine à la dose de 60 mg dans une étude comparative avec placebo a permis une perte de 4,8 kg en 6 mois, mais 50 % ont été repris au cours des 6 mois suivants.

L'orlistat est un inhibiteur de la lipase pancréatique; il diminue de 30 % l'absorption de toutes les matières grasses consommées lorsqu'il est utilisé à la dose supérieure. Les effets secondaires gastro-intestinaux associés à la malabsorption des graisses constituent un incitant supplémentaire à limiter l'apport de matières grasses. Dans un essai randomisé, en double insu et avec groupe placebo, sur plus de 3000 patients, le groupe traité par l'orlistat a perdu au bout de 1 an 11 % du poids de départ, alors que le groupe placebo a perdu 6 %. Dans une autre étude, en plus de la perte de poids, les avantages comportaient une réduction du cholestérol associé aux LDL, une augmentation du cholestérol associé aux HDL, une diminution de l'insulinémie à jeun, une amélioration de contrôle de la glycémie et une diminution de la pression artérielle. Il faut remarquer que les effets négatifs des effets gastro-intestinaux n'ont pas abouti à un taux élevé d'abandons du traitement. Le risque de malabsorption des vitamines solubles dans les graisses exige que des suppléments multivitaminés soient pris séparément de l'orlistat.

Récemment, un comité de la FDA a recommandé la vente libre d'orlistat dosé à 60 mg au lieu de 120 mg, dose qui requiert une prescription. Selon ce comité, une dose plus faible donnerait les meilleurs résultats, bien que des études poussées aient montré un effet de la dose.

La pharmacothérapie moderne du diabète sucré a conduit à quelques succès dans la réduction de poids et dans le contrôle de facteurs de risque associés. La metfor-

1 Aux États-Unis, les médicaments susceptibles de générer une dépendance sont classés par ordre décroissant de risque en cinq catégories allant de l'annexe I à l'annexe V. *(N.d.T.)*

mine, un agent hypoglycémiant d'usage courant, réduit la néoglucogenèse hépatique, inhibe le transport intestinal du glucose et améliore l'absorption du glucose dans le muscle et le tissu adipeux. Contrairement à l'insuline exogène et aux agents oraux qui stimulent la production d'insuline, la metformine provoque une perte de poids en partie parce qu'elle diminue l'appétit. Le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète insulinodépendant ou insulino-indépendant s'améliore, de même que les profils lipidiques. Les cas d'acidose lactique, un risque connu, sont rares lorsque les patients avec insuffisance hépatique et rénale sont exclus. Les thiazolidinediones, entre autres la pioglitazone, ont des effets positifs semblables liés à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques. Les patients sont souvent en mesure de réduire leur dose d'insuline et perdent en même temps du poids. Cependant, des effets négatifs à long terme, comme l'œdème et une augmentation des triglycérides, peuvent compliquer le traitement par ces agents.

Un nouveau médicament expérimental, le rimonabant, interfère dans le système endocannabinoïde en bloquant le récepteur de cannabinoïde-1, qui régule l'appétit et le poids corporel. Des animaux avec une délétion de ce récepteur ont une constitution maigre et résistent à l'obésité et aux dyslipidémies induites par des régimes particuliers. Les résultats des premiers essais contrôlés avec placebo ont montré que le rimonabant à haute dose (20 mg) produisait 5 à 10 % de réduction de poids de manière significative par rapport au placebo. Ces résultats positifs, quoique encore précoces, justifient de poursuivre un examen approfondi de cette classe de médicaments. Le rimonabant a également donné des résultats prometteurs dans le sevrage tabagique [2].

Traitement optimal

Le manque évident d'un premier choix dans le traitement de l'obésité exclut toute recommandation dogmatique, toutefois, de nombreux experts conviennent qu'un régime et l'exercice méritent un premier essai chez les patients avec un IMC de 25 à 34,9 kg/m^2. En cas d'échec, l'orlistat devrait être essayé chez des patients atteints d'hypertension, de maladie cardiovasculaire ou de dyslipidémie. La metformine devrait être utilisée d'abord chez les patients obèses et diabétiques. Chez les patients obèses, par ailleurs en bonne santé, la sibutramine est un premier choix rationnel si les mesures alimentaires et l'exercice ont échoué.

Traitement chirurgical

La chirurgie doit être envisagée chez les patients avec un IMC de plus de 40 kg/m^2, mais aussi chez ceux avec un IMC dépassant 35 kg/m^2 qui ont échoué lors d'autres tentatives de réduction de poids et qui souffrent de complications comme l'apnée du sommeil, une insuffisance cardiaque, un diabète non contrôlé ou une stase veineuse grave. L'objectif de la chirurgie est d'améliorer le métabolisme et le fonctionnement des organes en général afin de réduire la morbidité et la mortalité associées à l'obésité sévère. Les patients qui ne respectent pas les recommandations médicales doivent être exclus, car il importe de prendre régulièrement le supplément de vitamines et d'autres nutriments essentiels.

Deux types de chirurgie ont été développés : l'une limite la taille du réservoir gastrique, l'autre diminue l'efficacité de l'absorption des éléments nutritifs. Les procédés consistant en dérivations de l'intestin grêle qui induisent une malabsorption ont été largement abandonnés en raison d'un risque inacceptable de complications métaboliques mettant la vie en danger ; ils ont été largement remplacés par la gastroplastie par agrafage vertical, la gastroplastie avec anneau ajustable et des procédés de dérivation gastrique. La figure 4.5 présente un aperçu des diverses interventions à considérer.

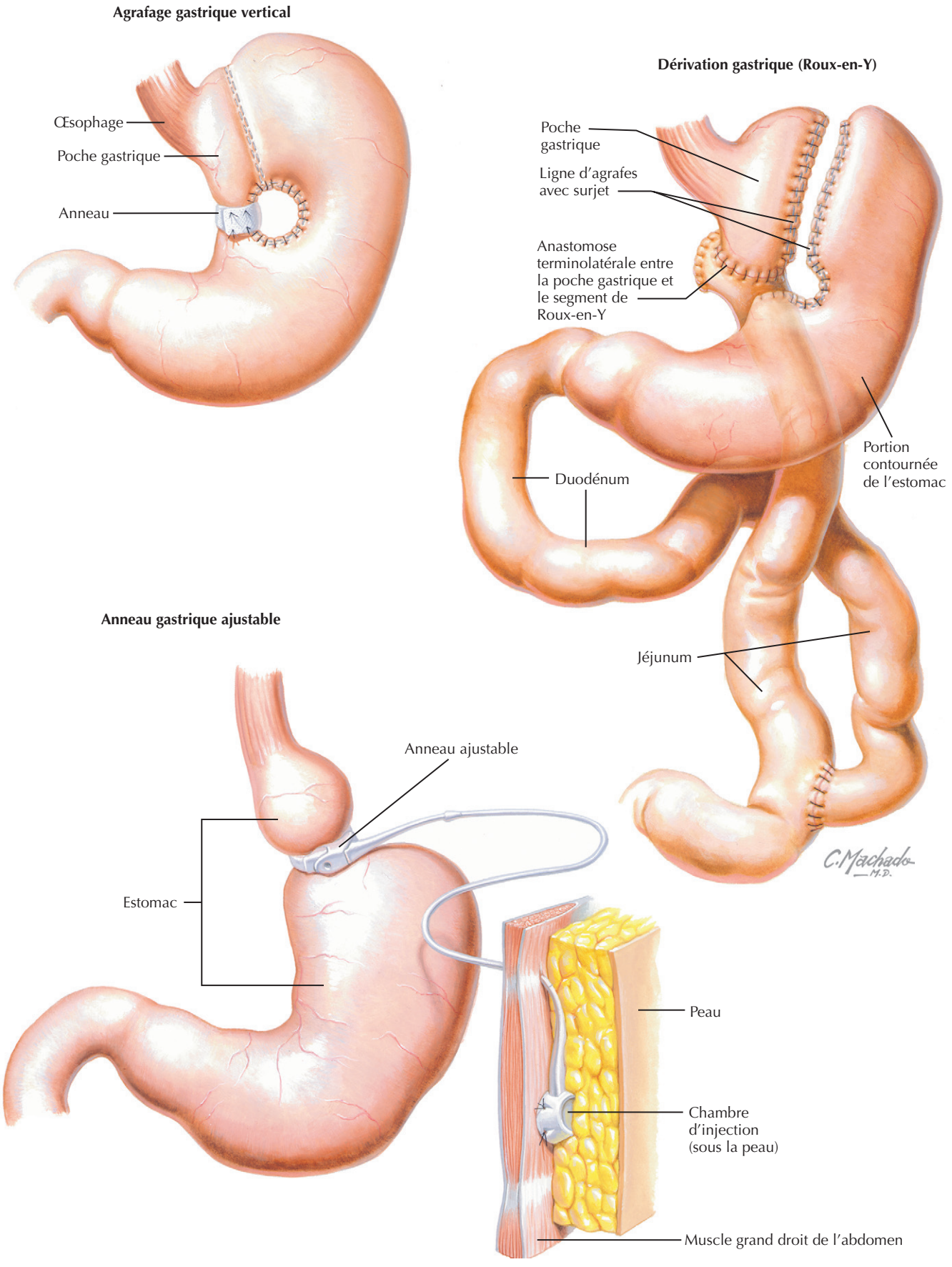
L'agrafage gastrique vertical réduit la taille du réservoir gastrique et limite le transit gastrique. Les patients ont une perte de poids excédentaire de 66 % à 2 ans et de 55 % à 9 ans. Le procédé échoue chez les patients continuant à se gorger de boissons riches en glucides qui peuvent passer par l'orifice rétréci de la sortie gastrique et faire regagner du poids. Une réintervention a été nécessaire chez un grand nombre de patients (20 à 56 %) en raison de l'érosion de l'anneau de sortie, de la dissociation de la ligne d'agrafes, d'une sténose à la sortie de la poche gastrique, de reflux gastro-œsophagien, de vomissements récurrents ou de l'élargissement de la poche gastrique.

L'anneau gastrique ajustable est posé par laparoscopie à l'entrée de l'estomac. Il en résulte une entrée limitée des aliments. L'anneau peut être plus ou moins serré par l'injection de solution saline dans une chambre d'injection placée sous la peau. En général, le procédé entraîne moins de complications que la gastroplastie par agrafage vertical. Les résultats des études varient, mais certaines données rapportent une perte de poids excédentaire de 15 à 20 % à 3 mois, de 40 à 53 % à 1 an et de 45 à 58 % à 2 ans. Des ajustements fréquents du serrage de l'anneau sont nécessaires pour contrôler la rapidité et l'importance de la perte de poids. Des études ont montré des améliorations du diabète, de l'hypertension et de l'apnée du sommeil.

La dérivation gastrique a un effet restrictif et diminue l'absorption. Elle consiste en la formation d'une poche gastrique qui se vide par une gastrojéjunostomie dans un segment jéjunal qui est relié, par une boucle de Roux, au segment gastrique exclu et au duodénum où se déversent les sécrétions biliopancréatiques. L'anatomie intestinale modifiée exclut une zone d'absorption de l'intestin grêle. La malabsorption et le syndrome de chasse aboutissent à une réduction du poids, mais exposent aussi à des risques

2 Des études récentes ont mis en garde contre des effets indésirables : dépression, anxiété, tendances suicidaires et convulsions. Ce qui a fait retirer le rimonabant du marché européen depuis le 23 octobre 2008. *(N.d.T.)*

Figure 4.5 Options chirurgicales.



de carence en vitamines et minéraux, sauf si un régime complémentaire soigneux est suivi. La perte de poids excédentaire à 1 an est en moyenne de 62 à 68 % et 50 à 75 % à 2 ans.

La mortalité dans les mains d'un chirurgien bariatrique expérimenté est d'environ 1 %. La liste de complications possibles est longue : déhiscence ou infection de la plaie, fuites anastomotiques, sténose de la stomie, ulcères marginaux, pneumonie, thrombophlébite, embolie pulmonaire. Certains risques tiennent surtout à l'anesthésie et à la chirurgie pratiquées sur des patients atteints d'obésité morbide. Des vomissements réfractaires peuvent survenir avec ou sans sténose de la stomie. Une dilatation œsophagienne, un reflux ou ulcère œsophagien, l'ulcération de la poche peuvent également compliquer la gastroplastie. Des carences en acide folique, fer et vitamine B12 ainsi que d'autres carences en micronutriments sont propres à la dérivation gastrique et exigent un suivi attentif et un respect strict des recommandations médicales. Même face à d'importants risques de morbidité, la chirurgie bariatrique apporte de l'espoir à des patients sélectionnés, et les études continuent à montrer ses avantages par rapport aux régimes et aux médicaments.

Éviter les erreurs de traitement

Un des aspects les plus critiques dans le choix d'un traitement à la fois sûr et efficace est de prévoir comment le patient se conformera aux recommandations médicales. Le manque de thérapies très efficaces augmente la probabilité que le risque dépassera les avantages, en particulier chez les patients qui ne respectent pas les consignes de leur médecin. Cela est particulièrement vrai dans le cas de la chirurgie bariatrique ; la négligence après une dérivation gastrique peut entraîner une morbidité importante, et même se révéler fatale. Des effets indésirables peuvent aussi résulter d'un abus d'agents pharmacologiques qui peuvent avoir des effets négatifs considérables sur la pression artérielle et la fonction cardiaque. Les patients doivent se conformer à un schéma thérapeutique décrit soigneusement et s'engager à se conformer au suivi médical.

Futures directions

Les thérapies pharmacologiques sont prometteuses pour les années à venir. Des agents du type rimonabant qui bloquent des récepteurs spécifiques impliqués dans le contrôle de l'appétit et la satiété permettront probablement la conception de médicaments de plus en plus spécifiques.

Alors que les études sur les médicaments existants se poursuivent, il est possible que certains de ceux-ci deviennent accessibles au grand public sans ordonnance. L'accès en vente libre pourrait, bien sûr, prouver l'innocuité et l'efficacité de ces traitements, mais aussi leur inefficacité. Les médecins et les fournisseurs de soins pourraient être confrontés à des perturbations du métabolisme et des électrolytes (ou autres), inconnues jusqu'alors, et liées à l'utilisation de médicaments obtenus sans prescription et dont le mode d'action est une diminution de l'appétit ou de l'absorption digestive. Les prestataires de soins devront être attentifs à l'utilisation des médicaments en vente libre par les obèses ou par ceux qui l'ont été, et devront procéder au dépistage des effets secondaires connus de ces médicaments.

Plus prometteurs, mais lents à venir, sont les progrès de la génétique qui devraient mener à l'amélioration de la thérapie pharmacologique de l'obésité. La leptine et les médiateurs apparentés sont actuellement à l'étude et, même si leur administration sous-cutanée ou intraveineuse limitera quelque peu leur utilisation, ils pourraient se révéler utiles en évitant la reprise de poids chez les patients qui ont réussi à maigrir en recourant à une autre thérapie. L'abondance d'informations fournies par le séquençage complet du génome humain ouvrira probablement de nouvelles pistes pharmacologiques. La probabilité que des approches purement génétiques puissent aider les patients obèses reste faible en raison des relations complexes de cette maladie polygénique et des nombreux facteurs environnementaux qui peuvent influer sur le gain ou la perte de poids. Récemment, le National Human Genome Project, en collaboration avec le National Institute for Environmental Health Sciences, a lancé le projet Genes and Environment Initiative (GEI). Le GEI offre l'espoir d'une meilleure compréhension des médiateurs spécifiques de l'obésité (sur tous les plans, de la cellule à l'organisme entier) ainsi que des interactions entre ces facteurs de l'environnement et le génome humain.

Ressources supplémentaires

Centers for Disease Control and Prevention. Overweight and obesity. Accessible à http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/. Consulté le 22 août 2006.

Ce site web bien organisé des CDC fournit une large vue d'ensemble du problème de l'obésité. Le site est structuré de manière facilement compréhensible pour le grand public.

Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. N Engl J Med 1999 ; 341 : 427-34. PMID : 10432328.

Cet article fournit des informations utiles sur des directives en matière de poids optimal et souligne l'importance d'éviter le gain de poids tant chez les personnes de poids normal que chez celles déjà en surpoids.

Données probantes

1. Aronne LJ. Obesity. Med Clin North Am 1998 ; 82 : 161-81. PMID : 9457156.

Cette revue utile souligne que l'obésité est une maladie chronique qui requiert un traitement à long terme, qui ne peut réussir que si le patient a la volonté de changer ses habitudes en matière d'alimentation, d'exercice et de mode de vie en général.

2. Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, et al. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents : a randomized trial. Ann Intern Med 2006 ; 145 : 81-90. PMID : 16847290.

Cet article rapporte les résultats d'une étude comparative de la sibutramine contre placebo chez des adolescents obèses inscrits à un programme de thérapie comportementale. Les auteurs montrent que la sibutramine, ajoutée à la thérapie comportementale, a réduit l'IMC ainsi que le poids plus que ne l'a fait le placebo et a corrigé le profil des facteurs de risque métabolique de ces adolescents obèses.

3. Bray GA. Health hazards of obesity. Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25 : 907-19. PMID : 8977052.

   L'auteur fournit une analyse approfondie des multiples complications médicales de l'obésité qui augmentent la morbidité et la mortalité.

4. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery : a systematic review and meta-analysis. JAMA 2004; 292 : 1724-37. PMID : 15479938.

   Cette méta-analyse montre le haut niveau d'efficacité de la chirurgie bariatrique dans la perte de poids des patients souffrant d'obésité morbide et dans l'amélioration de la morbidité associée comme le diabète, l'hyperlipidémie, l'hypertension et l'apnée du sommeil.

5. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. JAMA 2005; 293 : 1861-7. PMID : 15840860.

   En utilisant les données du rapport National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), les auteurs montrent que la maigreur et l'obésité sont associées à une mortalité accrue, mais que l'impact de l'obésité sur la mortalité peut avoir diminué avec le temps.

6. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of life lost due to obesity. JAMA 2003; 289 : 187-93. PMID : 12517229.

   En utilisant les données du rapport National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), les auteurs montrent les années de vie perdues à cause de l'obésité, en soulignant le plus grand impact sur l'espérance de vie dans les groupes d'âge plus jeune.

7. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States 1999-2004. JAMA 2006; 295 : 1549-55. PMID : 16595758.

   Cet article fournit des données utiles sur la prévalence du surpoids et de l'obésité. Sur la base des données du rapport National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 1999 à 2004, les auteurs montrent la prévalence croissante du surpoids chez les enfants et les adolescents, et de l'obésité chez les adultes, sur une période de 6 ans.

8. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. N Engl J Med 1997; 337 : 396-407. PMID : 9241130.

   Cet article passe en revue la pathophysiologie de l'obésité, les facteurs génétiques et les diverses thérapies, y compris les régimes, les exercices, les médicaments et les interventions chirurgicales.

9. Tsai AG, Wadden TA. Systematic review : an evaluation of major commercial weight loss programs in the United States. Ann Intern Med 2005; 142 : 56-66. PMID : 15630109.

   Cette revue fournit des données sur l'efficacité des principaux programmes commerciaux d'aide à la perte de poids aux États-Unis, en notant que la preuve de leur utilité reste faible et que des études contrôlées demeurent nécessaires.

10. West DB. Genetics of obesity on humans and animal models. Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25 : 801-13. PMID : 8977046.

    L'auteur insiste sur l'importance de découvrir les mécanismes génétiques de l'obésité afin de permettre des démarches thérapeutiques et préventives plus spécifiques.

11. Williamson DA, Perrin LA. Behavioral therapy for obesity. Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25 : 943-54. PMID : 8977054.

    Ces auteurs insistent sur l'importance de la thérapie comportementale pour la stabilisation de la perte de poids.

12. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. N Engl J Med 2002; 346 : 591-602. PMID : 11856799.

    Cet article, qui comprend une partie historique, dessine des perspectives très utiles sur la thérapie médicamenteuse de l'obésité.

13. Zachwieja JJ. Exercise as treatment for obesity. Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25 : 965-88. PMID : 8977056.

    L'auteur insiste sur l'importance d'un programme d'exercice qui entraîne une dépense de 300 kcal par jour dans le maintien de la perte de poids induite par une restriction calorique alimentaire.

Pamela G. Vick ▪ William S. Blau

5

Évaluation et traitement de la douleur chronique

Introduction

Des millions de personnes souffrent d'affections douloureuses aiguës ou chroniques qui coûtent 100 milliards de dollars pour les traitements et par perte de productivité au travail. La *douleur*, comme le définit l'Association internationale pour l'étude de la douleur, est une expérience sensorielle ou émotionnelle désagréable associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles, ou décrite comme telle. La douleur est subjective, et toutes les douleurs ne sont pas égales. Il n'y a pas de test clinique utile qui puisse quantifier la douleur. La douleur ressentie par un patient est le résultat d'une interrelation de facteurs physiques et psychologiques, comprenant la réponse physiologique aux lésions tissulaires effectives ou potentielles, de l'expérience de douleurs antérieures, des croyances à propos de la douleur, de la capacité d'adaptation, et des émotions et influences familiales et sociales. La douleur chronique est une douleur persistante, réfractaire aux traitements basés sur des remèdes spécifiques ou aux méthodes habituelles de contrôle de la douleur, comme les analgésiques non narcotiques. Dans une situation chronique, la douleur devient une maladie, plutôt qu'un simple symptôme. La meilleure stratégie pour le traitement des patients souffrant de douleur chronique est une approche multidisciplinaire combinant thérapies pharmacologique, interventionnelle, physique et psychologique. Chaque patient est un individu dont la réponse à la thérapie peut être imprévisible, et des essais séquentiels de thérapies alternatives sont souvent nécessaires pour arriver à un plan de traitement optimal. Certains types de douleur résistent à presque toutes les thérapies disponibles.

Étiologie et pathogénie

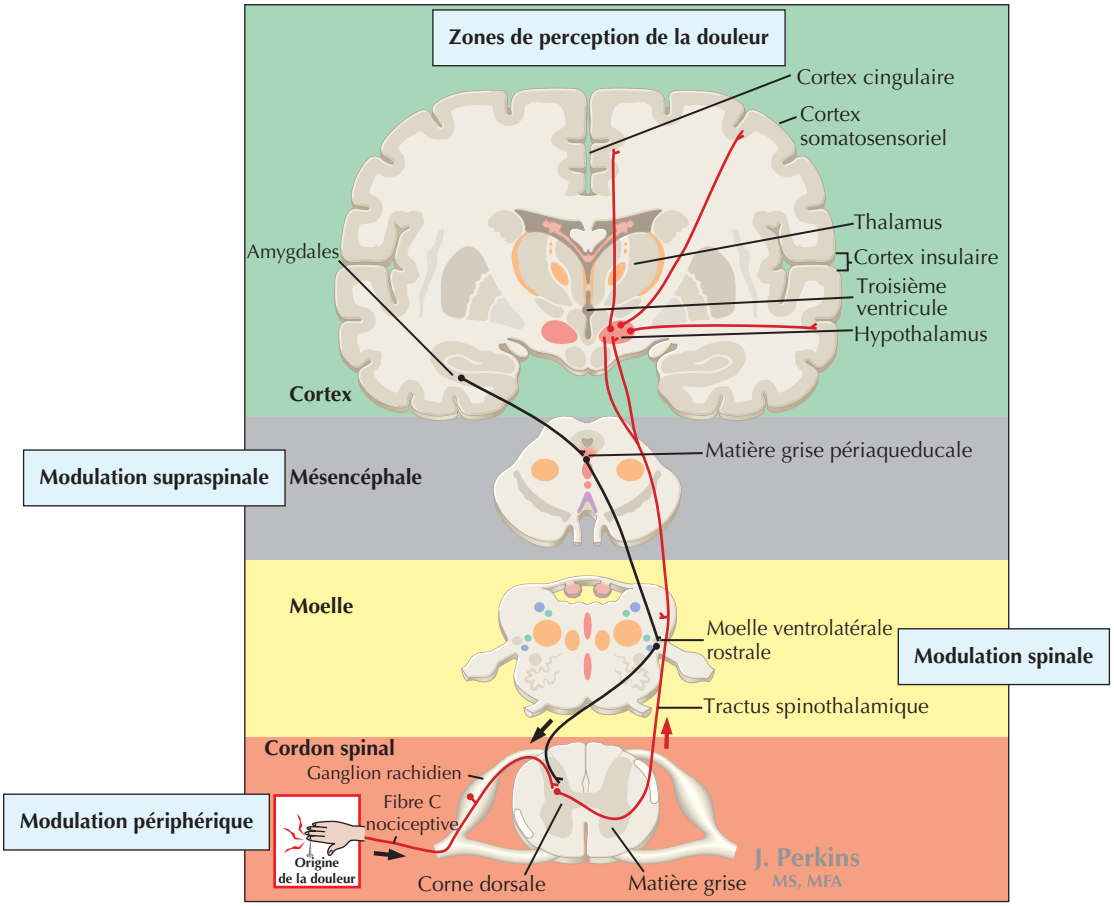
La transduction de la douleur passe par des terminaisons nerveuses libres dans le tégument, les viscères et le périoste. Les réponses nociceptives sont déclenchées directement par un traumatisme exogène des tissus, mais sont également influencées par de nombreux facteurs endogènes dont les mécanismes précis sont inconnus. Trois classes de médiateurs endogènes sont impliquées :

1. ceux qui activent des nerfs afférents nociceptifs et déclenchent la douleur par application locale (par exemple la bradykinine, l'acétylcholine, le potassium) ;
2. ceux qui facilitent la douleur en sensibilisant des nocicepteurs, mais sont eux-mêmes incapables de susciter la douleur (par exemple les prostaglandines) ;
3. ceux qui produisent une extravasation locale (par exemple la substance P).

Ces médiateurs contribuent à l'hyperalgésie primaire, dans laquelle le seuil de douleur dans les tissus traumatisés est abaissé.

La transmission nociceptive implique principalement des fibres nerveuses C non myélinisées et les Aδ, finement myélinisées. Les corps cellulaires sont situés dans les ganglions rachidiens, avec une synapse de premier ordre dans les couches marginales de la corne dorsale de la moelle épinière. La substance P, le glutamate, le CGRP (*calcitonin-gene related peptide*), la cholécystokinine, le polypeptide intestinal vasoactif ont tous été impliqués dans la transmission synaptique de la douleur. Les voies spinothalamique, spinoréticulaire et spinomésencéphalique sont les principales voies de transmission vers le cerveau, où la douleur est finalement perçue. L'hypothalamus, le thalamus médian et les systèmes limbiques sont impliqués dans les caractéristiques affectives et motivationnelles de la douleur (figure 5.1).

Figure 5.1 Transmission de la douleur.



La matière grise périaqueducale et les voies descendantes inhibitrices suppriment sélectivement la transmission de la douleur au niveau de la moelle épinière. La noradrénaline, la sérotonine, l'enképhaline et les endorphines sont les principaux neurotransmetteurs inhibiteurs.

La douleur chronique peut impliquer une nociception périphérique continue, comme dans l'arthrose ou la douleur associée à la dégénérescence d'un disque intervertébral. Dans de nombreux autres cas, la persistance de la douleur neuropathique peut résulter d'une altération pathologique dans les processus de signalisation de la douleur eux-mêmes, par exemple dans les névralgies diabétiques ou post-herpétiques. Dans les deux cas, la douleur peut, dans une certaine mesure, s'autoentretenir comme conséquence de la plasticité du système nerveux central liée au N-méthyl-D-aspartate, aboutissant à une sensibilisation centrale.

Classification de la douleur

La gravité de la douleur peut être classée selon différentes échelles : verbale (légère, modérée, sévère), numérique (0 à 10, où 0 = aucune douleur et 10 = douleurs imaginables les plus fortes), visuelle analogique, faciale (la plus appropriée pour l'évaluation pédiatrique) ou des questionnaires plus élaborés (par exemple, le questionnaire sur la douleur de McGill). En fin de compte, toutes les échelles cliniquement utiles sont subjectives et se fondent sur le rapport du patient.

Les schémas de classification de la douleur en fonction de la pathophysiologie sous-jacente restent relativement simples. La douleur nociceptive résulte de la stimulation continue des nocicepteurs périphériques, comme dans le cas de traumatismes chroniques ou récurrents ou d'une maladie dégénérative, l'origine pouvant être somatique ou viscérale. La douleur névralgique est associée à certains des syndromes les plus douloureux (encadré 5.1). Les sensations décrites vont de la brûlure à la constriction en passant par les picotements, la douleur fulgurante et les engourdissements. Les anomalies sensorielles cutanées peuvent aller de l'anesthésie à l'hyperalgésie ou allodynie (réponse douloureuse à un stimulus normalement non douloureux). Certaines variétés de névralgie dépendent de l'activité tonique du système nerveux sympathique (douleur entretenue par le système sympathique), de sorte que la douleur et d'autres symptômes peuvent être abolis par le blocage

Encadré 5.1 Étiologie des neuropathies douloureuses : catégories principales

Toxique ou métabolique
- Endocrine (par exemple diabétique)
- Chimiothérapie (par exemple isoniazide)
- Associée à une exposition chimique
- Alimentaire (par exemple béribéri)

Post-traumatique
- Syndrome douloureux régional complexe de types I et II

Compressive
- Syndromes de compression nerveuse (par exemple syndrome du tunnel carpien)

Auto-immune
- Vasculitique
- Démyélinisante
- Paranéoplasique
- Para-infectieuse

Infectieuse
- Virale (par exemple VIH, herpès zoster)
- Spirochétale (par exemple maladie de Lyme)
- Maladie de Guillain-Barré

Héréditaire
- Maladie de Fabry
- Amyloïde

sympathique avec des anesthésiques locaux. Le syndrome douloureux régional complexe (dystrophie et causalgie sympathiques réflexes) est caractérisé par la persistance de la douleur spontanée après une blessure, accompagnée d'anomalies sudomotrices, d'œdème et de modifications de la couleur et de la texture cutanées ; il est souvent entretenu par le système sympathique.

L'anesthésie douloureuse est la manifestation clinique qui définit le syndrome douloureux de désafférentation.[1] ; la douleur spontanée est ressentie dans une zone qui est par ailleurs insensible. La douleur dite « du membre fantôme » peut être considérée comme un exemple extrême de désafférentation. La sensation douloureuse en absence de voies intactes de conduction nerveuse implique que l'intégration sensorielle au niveau du système nerveux central est défectueuse. Les autres syndromes douloureux d'origine centrale peuvent être fonctionnels (psychogènes) ou dus à des dommages occasionnés directement au système nerveux central, par exemple les douleurs qui surviennent après une lésion de la moelle épinière ou celles déclenchées à la suite d'un syndrome thalamique causé par un accident vasculaire cérébral.

La douleur liée au cancer est parfois classée dans une catégorie distincte – ce qui est quelque peu artificiel, car elle est définie ainsi par le contexte plutôt que par sa physiopathologie. En fait, la douleur cancéreuse peut être causée par un ou plusieurs des types de douleur que nous venons de décrire.

Tableau clinique

Les patients peuvent se plaindre d'un ou plusieurs types de douleur, et le diagnostic précis peut rester difficile. Certaines caractéristiques cliniques distinguent les syndromes de douleur neuropathique communs (tableau 5.1).

Démarche diagnostique

Différents algorithmes peuvent être utilisés pour l'élaboration des meilleures options de traitement pour les patients

1 Interruption des sensations provenant des voies nerveuses afférentes. *(N.d.T.)*

Tableau 5.1 Caractéristiques cliniques des syndromes communs de douleur neuropathique

Diagnostic	Tableau clinique caractéristique
Neuropathie diabétique douloureuse	Perte sensorielle symétrique et sensation de brûlure dans le bas des jambes
Radiculopathie lombosacrée	Douleur lancinante irradiant dans la partie antérieure de la cuisse (L2, L3) ou inférieure de la jambe (L4-S1) avec faiblesse motrice ou perte sensorielle
Névralgie post-herpétique	Douleur unilatérale, perte sensorielle ou allodynie dans le dermatome où le zona s'est développé
Neuropathie liée au VIH	Paresthésies symétriques douloureuses, plus importantes dans les orteils et la plante des pieds
Syndromes de douleur régionale complexes	Douleur régionale (par exemple un membre) avec œdème, afflux sanguin cutané et anomalies de la transpiration
Douleur neuropathique post-chirurgicale	Perte sensorielle autour de l'incision, douleur et allodynie durant plus de 3 mois après l'intervention, douleur du membre fantôme après amputation ou mastectomie

D'après Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain : a practical guide for the clinician. CMAJ 2006 ; 175 (3) : 265–75.

souffrant de douleur chronique. On peut recourir à une procédure en 10 étapes pour organiser un traitement à long terme de la douleur chronique au moyen d'opiacés (encadré 5.2).

Encadré 5.2 Dix étapes pour un traitement à long terme de la douleur chronique par des opiacés

Étape I : effectuer une évaluation initiale complète

Étape II : établir le diagnostic
- Radiographies, imagerie par résonance magnétique, tomodensitométrie

Étape III : établir la nécessité médicale
- Diagnostic physique
- Traitement interventionnel de la douleur
- Modalités physiques
- Thérapie comportementale

Étape IV : évaluer le rapport risques/bénéfices
- Le traitement est bénéfique

Étape V : établir les objectifs du traitement

Étape VI : obtenir le consentement médical et l'accord après informations

Étape VII : ajuster la dose initiale (jusqu'à 8–12 semaines)
- Début à faible dose
- Utiliser les opiacés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les adjuvants
- Cesser à cause des effets secondaires :
  - absence d'analgésie
  - effets secondaires
  - pas d'amélioration fonctionnelle

Étape VIII : évaluer la stabilité de phase
- Évaluer les quatre A :
  - *analgesia* (analgésie)
  - *activity* (activité)
  - *aberrant behavior* (comportement aberrant)
  - *adverse effect* (effet secondaire)

Étape IX : surveiller le respect du traitement
- Programme de surveillance de la prescription
- Dépistage aléatoire de drogues
- Comptage des comprimés

Étape X : évaluer les résultats
- Succès : continuer :
  - doses stables
  - analgésie, activité
  - pas d'abus ni d'effets secondaires
- Échec : arrêter si :
  - pas d'analgésie
  - manque d'observance du traitement
  - abus
  - effets secondaires
  - complications

Adapté de Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, et al. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. Pain Physician 2006; 9 : 1–39.

Soins et traitement

Les syndromes de douleur chronique entraînent souvent d'importants problèmes affectifs et comportementaux, conduisent fréquemment à des handicaps fonctionnels et s'accompagnent d'importantes perturbations du sommeil. Ces aspects de la maladie du patient ne peuvent pas être négligés, et il est souvent nécessaire de recourir à l'aide de spécialistes en psychologie, psychiatrie, physiatrie, physio- et ergothérapie ou en toute autre activité thérapeutique utile.

Le traitement médical de la douleur commence souvent par une thérapie pharmacologique. Il n'existe que deux catégories d'analgésiques primaires d'application générale actuellement en usage : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les opiacés. L'utilité de ces classes de médicament est limitée par divers facteurs : toxicité, effets secondaires, inefficacité envers de nombreuses variétés de douleur chronique ou de douleurs à l'activité, tolérance, dépendance physique, risque de dépendance ou d'abandon du traitement.

Des adjuvants comme des antidépresseurs ou des anticonvulsivants renforcent l'efficacité d'un analgésique primaire, limitent ses effets secondaires, traitent des symptômes simultanés qui peuvent augmenter la douleur et assurent une analgésie pour certains types de douleur. Ils peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec des analgésiques. Certains adjuvants sédatifs ou anxiolytiques ont des effets secondaires qui peuvent être utiles dans le traitement de l'insomnie ou l'anxiété. On devrait utiliser les adjuvants au début à faibles doses puis ajuster celles-ci lentement afin de minimiser les effets secondaires et de maximiser les avantages. Il importe de tester des médicaments d'une durée suffisante. Parfois, les meilleurs effets analgésiques ne s'observent que 4 à 6 semaines après que les niveaux thérapeutiques ont été atteints. Il importe donc de préparer les patients à un tel délai. Il faut également les avertir qu'il faudra parfois essayer une série de médicaments avant de trouver la combinaison adéquate.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (acétaminophène ou paracétamol)

Les AINS sont les plus efficaces pour une douleur inflammatoire légère à modérée, la douleur post-chirurgicale et la douleur associée à un traumatisme, à l'arthrose et au cancer (tableau 5.2). Leur effet analgésique est potentialisé par une combinaison avec des opiacés ou d'autres adjuvants. Les AINS diffèrent des analgésiques opiacés sur les points suivants :

1. leur effet analgésique plafonne ;
2. ils ne produisent pas de tolérance, de dépendance physique ou psychologique ;
3. ils ont un potentiel significatif de toxicité envers certains organes ;

Tableau 5.2 Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens couramment utilisés et leur posologie

Médicament	Dose moyenne (mg)	Intervalle (h)	Maximum quotidien (mg)	Commentaires
Ibuprofène	200–400	4–6	3200	
Naproxène	500 au début, 250 ensuite	8–12	1250	
Indométacine	25	8–12	100	
Trisalicylate de choline et de magnésium	1000–1500	8–12	1500	N'augmente pas le temps de saignement
Nabumétone	1000–1500	12–24	2000	Absorption augmentée avec la nourriture
Diclofénac sodique	50–100	6–8	200	
Célécoxib	200	12	400	Cyclo-oxygénase-2 sélectif
Acétaminophène	500–1000	4–6	4000	Une hépatotoxicité peut survenir si la dose maximale est dépassée

4. le principal mécanisme d'action est l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX), ce qui prévient la formation de prostaglandines qui sensibilisent les nerfs périphériques et les neurones sensoriels centraux aux stimulus douloureux.

Des inhibiteurs COX-2 sélectifs ont été développés qui réduisent le risque de saignement gastro-intestinal et n'inhibent pas l'agrégation plaquettaire. Toutefois, des observations indiquent un risque accru d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral lié aux AINS COX-2 sélectifs. Aussi la sécurité de la classe de ces médicaments est-elle en cours de réévaluation. Aux États-Unis, chaque notice accompagnant un AINS comporte un encadré particulier avertissant du risque. L'utilisation de ces médicaments est contre-indiquée chez les patients subissant un pontage coronarien.

Opiacés

Les opiacés sont indiqués lors de douleurs chroniques liées ou non à un cancer ne répondant pas aux autres analgésiques (tableau 5.3). Ils exercent une activité sur le système nerveux central, mais agissent aussi en périphérie, particulièrement en cas d'inflammation. De nombreux opiacés sont disponibles en combinaison avec d'autres substances, qui constituent le facteur limitant. Par exemple, la limite supérieure de la dose pour les préparations de paracétamol est de 4000 mg/j chez l'adulte et de 90 mg/kg/j chez les enfants pesant moins de 45 kg. Pour une douleur quotidienne, les formulations à longue durée d'action sont préférables.

Un sous-dosage est souvent causé par l'idée fausse que la thérapie aux opiacés conduira à une tolérance non maîtrisable et à une dépendance physique et psychologique.

Tableau 5.3 Opiacés à longue durée d'action couramment utilisés et leur posologie

Médicament	Dose équianalgésique (orale)	Dose de départ PO	Commentaires
Morphine (MS Contin®, Oramorph®, Kadian®)	30 mg	15–30 mg/j	Pour l'ensemble des opiacés, il faut être prudent chez les patients dont la ventilation est altérée, en cas d'asthme, d'augmentation de la pression intracrânienne ou d'insuffisance hépatique
Oxycodone (OxyContin®)	20 mg	20–40 mg/j	
Méthadone	À utiliser avec une extrême prudence lors d'un changement en raison de la variabilité de la réponse des patients	10–20 mg/j	Longue demi-vie plasmatique (> 12 h); s'accumule sur plusieurs jours; ne pas augmenter la dose rapidement
Fentanyl (système transdermique Duragesic®)	Système transdermique de fentanyl 25 mg/h, équivalent à environ 45 mg/j de morphine à libération soutenue	25 µg/h transdermique	12 h de retard par rapport à l'application et au retrait

Une tolérance peut survenir, mais ce n'est pas la cause la plus probable de la nécessité d'une augmentation de prescription du stupéfiant. La progression de la maladie ou un nouveau syndrome douloureux devraient être exclus. La dépendance physique et les symptômes de sevrage peuvent être prévenus par une surveillance attentive et le retrait lent et progressif du stupéfiant. Une dépendance psychologique est rare, si les stupéfiants sont prescrits correctement. La pseudo-toxicomanie est un mode de comportement de recherche de drogue dans une tentative de soulagement de la douleur et peut être perçue comme une toxicomanie. Elle est souvent la conséquence d'un manque de contrôle de la douleur du à une insuffisance du traitement. Ce problème s'arrête une fois que la douleur est soulagée adéquatement. L'utilisation à long terme d'analgésiques opioïdes est souvent appropriée pour le contrôle de la douleur impossible à traiter autrement, mais elle exige une surveillance étroite et une relation continue entre le médecin et son patient.

Antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques ont été utilisés comme thérapie de première ligne pour une variété de troubles douloureux neuropathiques et peuvent se révéler utiles dans le traitement des troubles du sommeil associés à la douleur chronique. Des antidépresseurs atypiques, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et des inhibiteurs de la monoamine oxydase peuvent également aider, bien que les résultats des essais cliniques d'efficacité comme analgésiques soient restés équivoques (tableau 5.4). La duloxétine a été approuvée pour traiter la neuropathie diabétique périphérique.

Antiépileptiques

Les antiépileptiques (ou anticonvulsivants) peuvent soulager les douleurs lancinantes résultant de syndromes nerveux périphériques comme la névralgie du trijumeau, la névralgie post-herpétique, la neuropathie diabétique, la douleur cancéreuse et la névralgie post-traumatique. Les antiépileptiques sont aussi efficaces comme médicaments des troubles de l'humeur et dans la prophylaxie de la migraine (tableau 5.5).

Autres adjuvants

Les antispasmodiques soulagent la douleur d'origine musculaire, mais une longue utilisation entraîne de la somnolence et un risque de dépendance. Le baclofène est le plus utile dans le traitement de la spasticité d'origine spinale. Ce sont généralement les patients atteints de lésions de la moelle épinière et de sclérose en plaques qui répondent le mieux. La tizanidine est un agoniste central α_2-adrénergique. Elle est efficace dans le traitement de la spasticité et des spasmes musculaires douloureux.

Le tramadol se lie faiblement aux récepteurs μ des opiacés, son affinité étant moindre encore pour les récepteurs κ et σ. Il inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Les effets secondaires sont : vertiges, nausées, constipation, sécheresse de bouche et maux de tête. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients avec augmentation de la pression intracrânienne et insuffisance rénale.

La mexilétine est un anesthésique local, mais pris par voie orale il est utilisé comme anti-arythmique *(N.d.T.)* et l'a été comme analgésique pour inhiber les douleurs neuropathiques comme la myotonie, la neuropathie diabétique douloureuse et la spasticité. Les contre-indications sont :

Tableau 5.4 Antidépresseurs couramment utilisés et leur posologie

Médicament	Dose	Effets secondaires
Tricycliques		Effets anticholinergique et antagoniste α-adrénergique, cardiotoxicité, hypotension orthostatique, glaucome à angle fermé, abaissement du seuil épileptique
Amitriptyline	10–100 mg	
Nortriptyline	25–60 mg	
Désipramine	25–100 mg	
Doxépine	25–100 mg	
Atypiques		Priapisme
Trazodone	25–300 mg	Léger effet anticholinergique
IRSNA		Insomnie, agitation, troubles gastro-intestinaux, tremblements, retard primaire d'éjaculation, nausées
Fluoxétine	20–60 mg	
Paroxétine	10–40 mg	
Sertraline	50–200 mg	
ISRS		
Duloxétine	60 mg/j (max 120 mg/j)	Sédation, ataxie, nausées, bouche sèche, hyperhidrose
Venlafaxine	150–225 mg/j (max 375 mg/j)	Hypertension, ataxie, sédation, insomnie, nausées, anxiété, anorexie

IRSNA : inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Tableau 5.5 Antiépileptiques couramment utilisés et leur posologie

Médicament	Dose journalière	Effets secondaires
Gabapentine	Commencer avec 300 mg toutes les heures en fonction des besoins ; ajuster à 900–1200 mg 3 fois par jour	Sédation, ataxie, œdème, tremblements, ralentissement psychomoteur, difficultés de concentration
Prégabaline	Commencer avec 50 mg/j en doses fractionnées toutes les 8 h ; ajuster à 300–600 mg/j (max 600 mg/j)	Sédation, ataxie, œdème, prise de poids, diplopie, sécheresse de la bouche
Topiramate	Commencer avec 50 mg toutes les heures en fonction des besoins ; ajuster jusqu'à une dose maximale de 200 mg 2 fois par jour	Sédation, fatigue, ralentissement psychomoteur, difficultés de concentration, paresthésies, calculs rénaux
Lamotrigine	Commencer avec 25 mg toutes les heures en fonction des besoins ; ajuster à 300–500 mg 2 fois par jour	Eruptions, interaction médicamenteuse avec d'autres anticonvulsivants
Carbamazépine	Commencer avec 200 mg toutes les heures en fonction des besoins ; ajuster à 400–2400 mg/j	Sédation, ataxie, hépatite, anémie aplastique, ralentissement de la conduction intracardiaque
Valproate	5–10 mg/kg/j ; ajuster à 15–60 mg/kg/j	Sédation, élévation transitoire des AST/ALT, thrombocytopénie, dysfonction plaquettaire à des doses plus élevées

ALT : alanine transaminase ; AST : aspartate aminotransférase.

un bloc cardiaque préexistant du deuxième ou troisième degré, une hypotension artérielle chronique, une décompensation cardiaque et une atteinte hépatique.

La capsaïcine est le médicament topique le plus couramment utilisé pour les douleurs neuropathiques, notamment la neuropathie diabétique, la névralgie post-herpétique et la douleur post-mastectomie. De nombreux patients signalent un soulagement de la douleur, mais plusieurs ne peuvent tolérer la sensation de brûlure au site d'application.

Interventions physiques

L'exercice, les massages, les applications de chaleur et de froid, la stimulation électrique transcutanée et l'acupuncture sont des interventions physiques qui sont utilisées en plus des médicaments. Celles-ci sont particulièrement utiles dans le syndrome myofascial et les douleurs localisées.

Divers types d'injections et de blocs nerveux peuvent être utilisés comme importants outils diagnostiques et thérapeutiques. Les injections dans les points déclencheurs ou « gâchettes » (*trigger points*) sont efficaces dans le syndrome myofascial ; elles facilitent l'exercice et la restauration d'une fonction musculaire normale. L'injection épidurale d'un stéroïde et des blocs sélectifs d'une racine nerveuse sont efficaces dans les cas de douleur neuropathique radiculaire et une sténose du canal rachidien. Des injections dans les articulations des facettes vertébrales et des blocs de la branche médiale qui innerve les facettes sont utiles dans les cas de douleur mécanique du dos et du cou.

Des blocs des nerfs sympathiques (ganglion stellaire, plexus cœliaque, sympathique lombaire) peuvent servir au diagnostic et de traitement pour des douleurs entretenues par le système sympathique et peuvent faciliter une thérapie basée sur la réadaptation. Un patient chez qui des blocs nerveux procurent un soulagement profond mais temporaire peut être un candidat à une neurolyse chimique ou chirurgicale. Les effets de ce type de traitement ne sont généralement pas permanents et ne sont pas sans risque ; il devrait être envisagé comme un dernier recours, en particulier pour les patients à faible espérance de vie.

Parmi les interventions thérapeutiques plus agressives de la douleur, on trouve la dénervation par radiofréquence, la stimulation de la moelle épinière ou le recours aux pompes intrathécales.

Éviter les erreurs de traitement

Un programme individualisé est important dans le traitement de la douleur chronique. Les meilleures options de traitement disponibles sont basées sur une compréhension du mécanisme de la douleur, les antécédents médicaux et les médicaments disponibles. Les effets secondaires de certains médicaments, en particulier des sédatifs, peuvent être avantageux. Le traitement de la douleur chronique nécessite également un suivi attentif des patients, leur éducation et le dépistage diagnostique de toute maladie sous-jacente. L'analgésie, la tolérance et d'autres avantages comme l'amélioration du sommeil ou de la qualité de vie doivent être surveillés. L'éducation des patients doit inclure une description de l'histoire naturelle de la maladie et des attentes réalistes quant à l'efficacité du traitement. Des objectifs fonctionnels, comme l'amélioration du sommeil, de l'activité et de la qualité de vie, doivent être soulignés. Il faut réévaluer et ajuster la posologie des médicaments afin d'améliorer la fonctionnalité et la qualité de vie. Si un traitement n'est pas bénéfique, il faut reprendre le problème à la base, et envisager la prescription d'autres adjuvants, d'un autre opiacé ou d'éventuelles thérapies interventionnelles ou par injection.

Futures directions

Jusqu'à ce que nous trouvions les moyens d'éliminer efficacement la douleur chronique, de nouveaux modèles efficients d'évaluation et de soins multidisciplinaires des patients sont nécessaires. Notre compréhension des mécanismes de la douleur neuropathique et de sa physiopathologie est encore débutante mais progresse rapidement; on n'a jamais testé autant de nouveaux médicaments analgésiques. Par des analgésiques plus spécifiques, on cherche à agir sur les processus de douleur au niveau cellulaire pour : bloquer la nociception, contrer les processus des douleurs neuropathiques et prévenir la sensibilisation centrale. De nouvelles techniques interventionnelles continueront à être développées et explorées comme traitements des causes de douleurs intolérables. La prévention de la douleur chronique est un domaine mûr pour la recherche et le développement clinique.

Ressources supplémentaires

American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. Accessible à : http://www.ampainsoc.org/pub/principles.htm. Consulté le 17 novembre 2006.

Voici une excellente source d'informations concises sur le choix des médicaments, la posologie, le traitement des accès douloureux transitoires et la minimisation des effets secondaires.

Données probantes

1. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain : a practical guide for the clinician. CMAJ 2006; 175 (3) : 265-75. PMID : 16880448.

   Cet article donne une excellente description de la physiopathologie, des caractéristiques cliniques et de la pharmacologie indiquée pour le traitement de la douleur neuropathique. Un algorithme des soins primaires est également fourni afin d'aider la démarche thérapeutique face à une douleur neuropathique.

2. Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, et al. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. Pain Physician 2006; 9 : 1-39. PMID : 16700278.

   Ces lignes directrices ont été établies après l'examen et l'analyse systématique de la littérature disponible sur l'utilisation des opiacés dans le traitement des maladies chroniques non cancéreuses. Ces lignes directrices fondées sur des preuves devraient contribuer à la cohérence dans le recours aux opiacés et dans les traitements entre les divers types de douleur chronique.

M. Andrew Greganti

6

Le syndrome de fatigue chronique

Introduction

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) a été défini sur des bases opérationnelles en 1988. Il s'agit de patients qui se plaignent, en général après une maladie virale, d'une fatigue tellement grande que l'exercice des activités régulières est devenu impossible. Les symptômes associés sont des douleurs musculaires généralisées et de la faiblesse, un manque de concentration, de l'irritabilité et de la fatigue qui dure plus de 24 h après un exercice. Le début est le plus souvent brutal, survenant en quelques heures ou quelques jours, et perturbe une vie par ailleurs productive, souvent chez un individu très motivé et dynamique. Des experts médicaux n'ont pas fourni d'explication acceptable, que ce soit sur la base d'une maladie organique ou d'une affection non organique comme l'anxiété ou la dépression. L'absence d'une explication définitive est frustrante tant pour les patients que pour les médecins, et le SFC est devenu l'une des maladies dites médicalement inexpliquées.

Aperçu historique et perspectives générales

Des auteurs médicaux ont décrit des patients avec fatigue chronique dès la fin des années 1800, lorsque le terme « neurasthénie » définissait une affection similaire, de cause incertaine, caractérisée par une forte fatigue physique et mentale, une asthénie prolongée après exercice, de la dyspepsie nerveuse et des troubles de l'humeur. Le syndrome semblait toucher davantage les femmes et les grands travailleurs. Il a souvent été attribué à l'impact des stress de la vie sur le système nerveux. Au fil du temps, le terme « neurasthénie » a cédé la place à diverses autres appellations, chacune définissant un syndrome clinique semblable survenant brusquement dans un groupe comme s'il s'agissait d'une épidémie. Citons entre autres la maladie islandaise, la maladie dite de l'hôpital Royal Free, la neuromyasthénie épidémique, l'encéphalomyélite myalgique, le syndrome de fatigue post-viral, la brucellose chronique, l'infection chronique par le virus d'Epstein-Barr et la maladie du lac Tahoe. L'apparition de ces syndromes au sein de groupes a fait penser à une maladie infectieuse, d'où sont venus des noms comme « syndrome post-infectieux » ou « post-viral ». Une grande partie de la recherche sur le SFC au cours des derniers 50 à 60 ans a porté sur une éventuelle étiologie virale.

Le SFC est devenu l'une de ces affections très répandues qui attendent une explication étiologique et pathogénique et remettent en question le modèle dualiste de la maladie médicale. Ce modèle suppose que l'esprit et le corps sont séparés et classe chaque maladie en mentale ou physique. Le débat, souvent houleux, des dernières années découle de préjugés moralistes qui associent ces maladies « mentales » à une faiblesse personnelle et à une infériorité, alors que les maladies « physiques » n'impliquent pas de faute personnelle.

Le modèle dualiste de la maladie a produit deux démarches, chacune représentant une tentative d'expliquer les symptômes somatiques et psychologiques qui caractérisent le SFC. L'approche médicale définit ce type de syndrome comme une maladie organique avec des anomalies fonctionnelles plutôt que structurelles et parle donc de fatigue chronique, de côlon irritable ou de fibromyalgie. L'approche psychiatrique considère ces maladies comme des troubles psychologiques avec des manifestations somatiques. Selon ce modèle, les symptômes somatiques de la SFC sont l'expression de la dépression et de l'anxiété sous-jacente, qui se manifestent d'une manière somatoforme atypique. Le rôle des facteurs psychologiques a été soutenu par un réexamen, en

1970, d'anciens rapports concernant des foyers d'encéphalomyélite myalgique bénigne; il concluait que ces épidémies étaient secondaires à une réaction hystérique de groupe. Le débat se poursuit alors que les patients et leurs médecins continuent à chercher des explications.

Épidémiologie

Les estimations de prévalence sont des plus variées, allant de 2,3 à 600 cas pour 100 000 habitants, ce qui n'est pas surprenant puisqu'il n'existe pas de consensus sur la définition du SFC et que l'on ne dispose d'aucun test de diagnostic. Sur base de critères publiés en 1988 par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), on a trouvé, dans quatre sites de surveillance, une prévalence de 2,3 à 7,4 cas pour 100 000 habitants âgés de plus de 18 ans. Ces estimations étaient prudentes, car les patients atteints de troubles préexistants de type affectif, d'anxiété ou de somatisation avaient été exclus. Une étude plus récente, à Wichita (Kansas), a rapporté une prévalence de 235 cas pour 100 000 personnes et une incidence en 1 an de 180 cas pour 100 000 personnes. Comme indiqué précédemment, un effet de groupe est bien documenté; cependant, en général, le SFC survient sporadiquement chez les adultes; l'âge moyen était de 37,8 ans dans cinq études basées sur les critères définis par les CDC. Ces enquêtes rapportaient également que les femmes représentaient 76 % des patients. Selon des données démographiques, assez limitées, la plupart des personnes touchées seraient des Blancs, de classe moyenne et bien éduqués, d'où le nom « grippe des yuppies » donné au SFC. Comme dans le cas du syndrome du côlon irritable et d'autres affections similaires, une recherche plus agressive des cas conduirait probablement à une plus grande prévalence.

Étiologie et pathogénie

Une étiologie spécifique a échappé jusqu'à présent aux enquêteurs. Puisque le SFC aigu se développe habituellement après une infection respiratoire ou gastro-intestinale, les chercheurs ont concentré, en grande partie, leurs efforts sur la recherche d'un agent infectieux, mais d'autres mécanismes pathogènes ont également été recherchés.

Virus

Des études ont impliqué un certain nombre de virus, y compris les entérovirus, en particulier le Coxsackie B. D'autres candidats sont le virus de l'herpès humain de type 6, les virus herpès simplex des types 1 et 2, le virus humain T-lymphotrope de type 2, les rétrovirus et le virus d'Epstein-Barr (EBV). La théorie proposée est qu'une infection initiale par un virus pathogène provoquerait à long terme un dysfonctionnement immunitaire chez des sujets sensibles. C'est l'infection chronique par l'EBV qui a reçu le plus d'attention. Plusieurs épidémies de SFC semblaient être le prolongement d'une mononucléose infectieuse aiguë. Cette association reposait sur la présence des marqueurs sérologiques de l'infection à EBV, mais des études récentes ont montré que la séropositivité de l'EBV n'est pas plus fréquente chez les patients atteints du SFC que dans la population générale. Il semble maintenant peu probable que le virus EBV, ou un autre, soit le pathogène énigmatique en cause.

Maladie de Lyme chronique et autres infections

L'enthousiasme initial suscité par le spirochète de la maladie de Lyme comme agent causal s'est également affaibli. Comme dans le cas des agents viraux, les chercheurs ont eu beaucoup de mal à confirmer une association à ce pathogène. Il en va de même pour les études d'autres agents pathogènes, entre autres *Brucella abortus*, *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae* et *Toxoplasma gondii*.

Un dysfonctionnement du système immunitaire

La littérature a rapporté un certain nombre d'anomalies du système immunitaire : lymphopénie, prolifération lymphocytaire réduite en réponse à des mitogènes, nombres anormaux de lymphocytes T auxiliaires et suppresseurs, altération de l'activité des cellules tueuses, affaiblissement des réactions cutanées d'hypersensibilité retardée, déficience en l'une ou l'autre sous-classe d'immunoglobuline G et production excessive d'interféron α par les cellules mononuclées. Cependant, ces études n'ont pas donné de résultats reproductibles et cohérents; plus de données sont nécessaires pour que l'on puisse définir des associations particulières.

Causes psychologiques

La proportion de patients atteints du SFC qui avaient des antécédents de troubles psychiatriques ou des symptômes compatibles avec la dépression, l'anxiété et des troubles somatoformes varie entre 42 et 82 % dans certaines études. L'association avec une dépression non psychotique est particulièrement remarquable et a donné lieu à un débat sur ce qui est primaire et secondaire, c'est-à-dire : la dépression est-elle une réaction à la maladie ou est-ce la cause principale ? Une autre question fondamentale est de savoir si les troubles psychiatriques peuvent expliquer les dérèglements observés et la dégradation de l'immunité.

Tableau clinique

La définition la plus récente, basée sur un consensus international de chercheurs, est une tentative de fournir une définition de travail utile en attendant une meilleure compréhension de l'étiologie et de la pathogénie du SFC. L'encadré 6.1 énumère les critères diagnostiques.

Le chevauchement des symptômes énumérés et de ceux de la dépression et de l'anxiété est évident (figure 6.1). Le

Encadré 6.1 Définition d'un cas de syndrome de fatigue chronique

Critères d'inclusion

- Fatigue qui dure depuis au moins 6 mois, évaluée cliniquement et médicalement inexpliquée :
  - elle est d'apparition nouvelle (le patient ne l'éprouve pas depuis le début de sa vie)
  - elle n'est pas la conséquence d'exercices en cours
  - elle n'est pas sensiblement atténuée par le repos
  - elle provoque une réduction substantielle du niveau précédent d'activité
- La présence de quatre ou plus des symptômes suivants :
  - perte subjective de mémoire
  - maux de gorge
  - ganglions lymphatiques
  - douleurs musculaires
  - douleurs articulaires
  - maux de tête
  - sommeil non réparateur
  - lassitude après exercice durant plus de 24 h

Critères d'exclusion

- Maladie active, non guérie ou suspecte
- Dépression psychotique, mélancolique ou bipolaire (mais pas la dépression majeure non compliquée)
- Troubles psychotiques
- Démence
- Anorexie et boulimie
- Alcool ou autres dépendances
- Obésité sévère

Fakuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome : a comprehensive approach to its definition and study. Ann Intern Med 1994 ; 121 : 953.

diagnostic clinique est encore rendu plus complexe par le fait qu'une grande proportion de patients atteints du SFC ont des antécédents de dépression majeure. Chez les patients qui répondent aux critères du SFC et de dépression majeure, l'apparition des deux syndromes coïncident. Malgré cette forte association, plus de la moitié des patients diagnostiqués avec un SFC ne peuvent être considérés comme souffrant d'un trouble dépressif majeur. Considérer l'anxiété comme un trouble sous-jacent en plus de la dépression n'explique pas plus l'ensemble des autres symptômes trouvés chez de nombreux patients atteints de SFC.

La plupart des patients ne montrent pas de signes physiques nettement anormaux, du moins d'une certaine spécificité. Certains patients ont un peu de fièvre (37,6 à 38,6 °C). D'autres ont une pharyngite non exsudative avec des ganglions lymphatiques palpables et douloureux à la pression. Des adénopathies axillaires ont également été observées.

Diagnostic différentiel

Les maladies qui peuvent se manifester par de la fatigue sont l'anémie, l'hypothyroïdie, la maladie d'Addison, une maladie hépatique chronique, l'hypercalcémie, des états de faible débit cardiaque, des maladies neuromusculaires, des troubles du sommeil et la dépression.

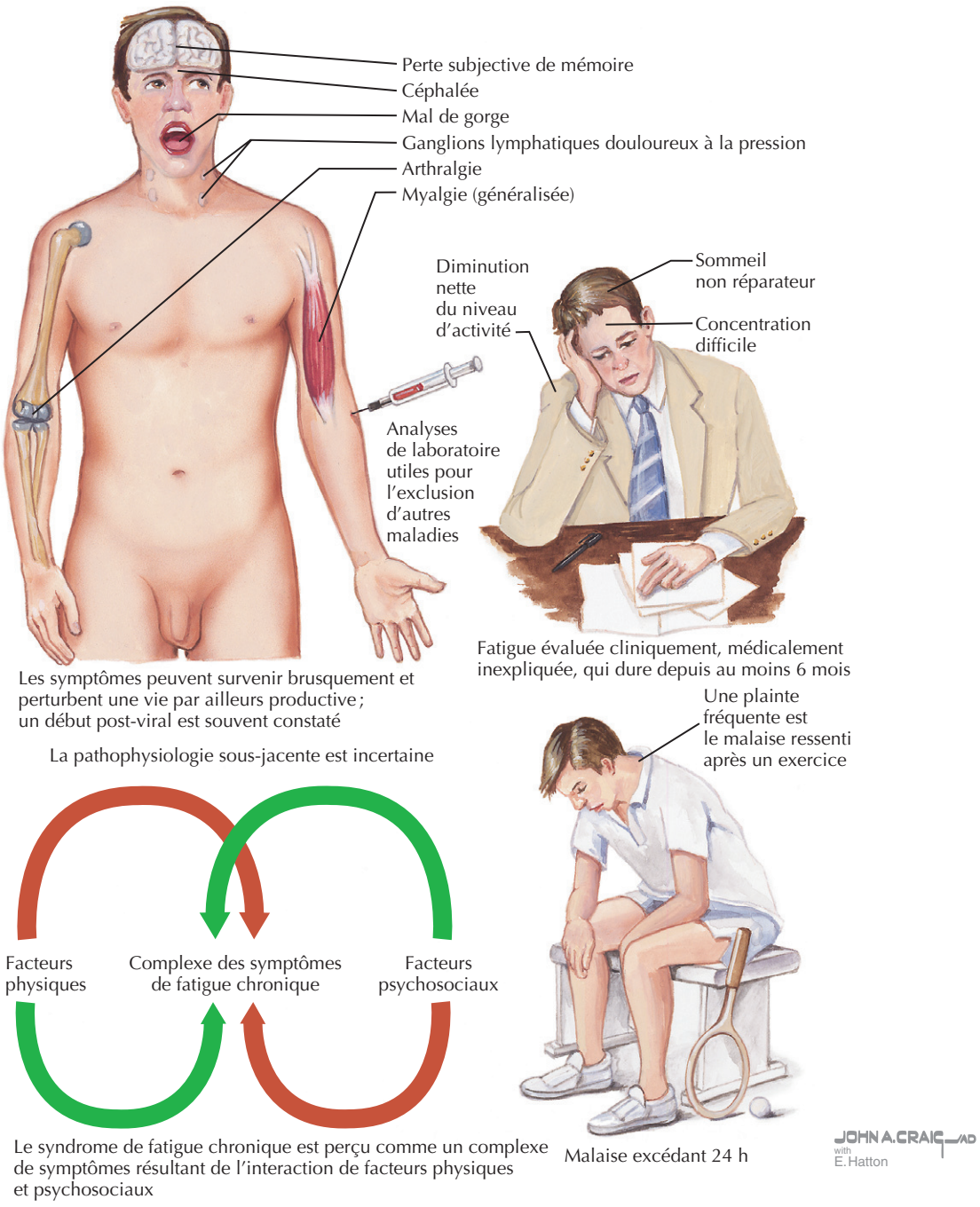
Démarche diagnostique

Le diagnostic repose sur un relevé attentif de l'histoire du patient. En général, les tests de laboratoire ne sont pas utiles étant donné l'absence d'un test sensible et spécifique et les faibles rapports de vraisemblance associés (voir le glossaire du chapitre 3). Les tests de laboratoire servent surtout à exclure d'autres diagnostics qui peuvent s'accompagner de fatigue. La dépression est un diagnostic particulièrement difficile à exclure. Les tests recommandés sont les suivants : hémogramme complet, vitesse de sédimentation des érythrocytes, profil des électrolytes, calcium, phosphore, créatinine sérique, analyse d'urine, glycémie, tests de fonction hépatique, thyréostimuline et créatine kinase. La recherche d'anticorps antinucléaires et de facteur rhumatoïde se justifie en particulier chez les patients souffrant de graves arthralgies et myalgies. Il faut aussi pouvoir exclure l'insuffisance surrénalienne sur la base des taux de cortisol du matin et du soir. Il est également raisonnable d'envisager l'implication de troubles du sommeil, en particulier en cas de signes de somnolence diurne. La recherche d'anticorps contre l'EBV ou les entérovirus n'est pas recommandée. De même, tester la fonction immunitaire est sans valeur diagnostique en raison de la variabilité des résultats. L'essentiel est d'abord d'exclure les autres causes de fatigue. On évitera ainsi d'émettre prématurément un diagnostic de SFC.

Soins et traitement

En général, les objectifs thérapeutiques sont, d'une part, de soutenir affectivement le patient afin de soulager ses symptômes et sa détresse et, d'autre part, de le protéger contre le mal que pourrait lui occasionner une série de traitements hasardeux. Puisque l'étiologie est inconnue, l'accent est mis nécessairement sur une thérapie symptomatique. Accepter les symptômes et l'invalidité du patient comme « réels » est un premier pas essentiel. Les patients atteints de SFC, après avoir interagi avec le système médical à plusieurs reprises, comprennent que la science médicale les place dans la catégorie des maladies inexpliquées, ce qui fait souvent poser la question : sont-ils réellement malades ? Aborder le sujet d'un rôle possible de l'anxiété ou de la dépression suscite régulièrement l'hostilité parce que ces diagnostics sont synonymes de faiblesse et d'infériorité et donc d'absence de « vraie » maladie. Il est utile de souligner que, confrontés à l'insuffisance des connaissances sur l'étiologie, le patient et le médecin doivent faire face à une variété de causes sous-jacentes, mais les deux doivent se concentrer sur le traitement des symptômes, quelle que soit la cause. Cela les oblige à abandonner le modèle dualiste et à accepter le caractère indissociable de l'esprit et du corps dans tous les processus de la maladie. Les patients sont beaucoup plus disposés à accepter la dépression et l'anxiété comme composantes de leur maladie après avoir été rassurés par le fait que « ce n'est pas tout

Figure 6.1 Syndrome de fatigue chronique : signes et symptômes.



dans la tête ». Ils sont aussi prêts à reconnaître qu'il n'y a pas de solution rapide étant donné la complexité des interactions en cause.

Traitement optimal

Comme c'est souvent le cas pour les maladies sans étiologie connue, le traitement doit être individualisé. Il est essentiel de fournir au patient et à la famille du matériel pédagogique sur la nature de la maladie, tout en évitant les arguments stériles sur ce qui est et n'est pas une cause probable. En cas de dépression et d'anxiété identifiables, il faut recourir aux antidépresseurs. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine avec des propriétés anxiolytiques sont souvent utiles. Ces agents peuvent également aider à lutter contre l'insomnie, qui ne peut qu'aggraver la fatigue. Le médecin doit encourager aimablement le patient à reprendre un mode de vie normal et à rester physiquement actif. Il proposera des programmes d'exercices d'intensité progressive tout en

restant attentif à ce que les patients considèrent comme étant trop exigeant. Forcer à exécuter des exercices mal tolérés peut diminuer la confiance en soi du patient et sa capacité de récupérer. Certaines études ont démontré que la thérapie comportementale et cognitive au cours de périodes prolongées avec des thérapeutes compétents peut aider le patient à développer sa capacité d'adaptation à la maladie chronique. Une psychothérapie de soutien peut contribuer à restaurer chez le patient la confiance et l'estime de soi.

Éviter les erreurs de traitement

Il n'existe pas d'arguments convaincants en faveur de l'utilisation d'antibiotiques par voie intraveineuse ou orale, d'antiviraux ou de gammaglobulines intramusculaires ou intraveineuses. Par ailleurs, ces traitements peuvent entraîner des complications iatrogènes, entre autres des troubles rénaux, des infections des canules intraveineuses et des réactions allergiques.

Souvent, le traitement est compromis en raison de différences des points de vue du patient et du médecin sur les mécanismes qui sous-tendent la maladie et sur la thérapie. Les patients et les membres de leur famille peuvent s'être forgés de solides opinions fondées sur de la documentation non scientifique, des informations trouvées sur Internet ou provenant de groupes d'entraide. Des divergences surviennent lorsque le médecin doit remplir un rapport officiel sur l'invalidité alors qu'il hésite entre, d'une part, aider le patient et, d'autre part, éviter que celui-ci ne considère que le SFC est une maladie sans espoir selon le principe de la prophétie autoréalisatrice, c'est-à-dire une prophétie qui se réalise parce que la personne concernée croit qu'elle doit se réaliser. Le médecin ne doit rejeter immédiatement les idées du patient dans aucun de ces domaines. Il faut souvent consacrer un laps de temps à une discussion approfondie avec lui et sa famille. La nécessité de ces entretiens particuliers est l'une des nombreuses difficultés qui rendent le traitement du SFC particulièrement exigeant et conduit les médecins à éviter de devoir soigner ce type de patients.

Pronostic

La littérature actuelle ne fournit pas d'informations fiables sur le pronostic, mais les écarts entre patients sont importants. La maladie varie fortement non seulement d'une journée à l'autre, mais aussi avec des périodes de rechutes invalidantes survenant après des phases d'amélioration. La durée de la maladie est variable, allant de 1 à 5 ans ou plus. Une proportion de 26 à 57 % des patients s'améliore ou guérit après des périodes plus ou moins longues. Le risque de complications est élevé, en particulier chez les patients qui restent malades indéfiniment. En revanche, la mortalité est rare. La maladie iatrogène est un risque majeur, lié aux tentatives, à la fois des patients et de leur médecin, de recourir à n'importe quel traitement, même si les effets de celui-ci sont peu connus. Les patients évoluent mal quand ils insistent sur le fait que seule une explication organique est acceptable et refusent le modèle biopsychosocial de la maladie qui implique une connexion complexe entre corps et esprit. Cette situation est grandement exacerbée par un système de soins de santé qui insiste sur la séparation des services médicaux et psychiatriques, en favorisant ainsi l'approche dualiste. L'exclusion des options psychothérapeutiques par les patients limite fortement ce qui peut être fait pour corriger le processus de leur maladie. Malheureusement, les médecins très occupés, y compris ceux qui ont la compétence et l'expérience nécessaires, hésitent à prendre en charge de tels patients, ce qui tend également à perpétuer le modèle dualiste.

Futures directions

Pour le syndrome de fatigue chronique, dont la dénomination est purement descriptive et qui regroupe des symptomatologies très hétérogènes, il paraît essentiel de parvenir à définir une ou plusieurs entités plus homogènes. Comme d'autres syndromes médicalement inexpliqués, le SFC nous rappelle que notre modèle actuel de classification des maladies perpétue la séparation dualistique corps et esprit, et affecte la qualité des soins de ce vaste groupe de patients. Les médias ont beaucoup parlé du SFC et ont ainsi contribué à rendre plus évidente la nécessité d'opter pour un modèle biopsychosocial tant pour les patients que leurs médecins et, espérons-le, pour ceux qui financent la recherche. Il n'y a pas d'autre choix tant que l'étiologie de ce syndrome n'aura pas été découverte. Il est évident que davantage de recherches doivent être consacrées à la découverte des mécanismes sous-jacents et à l'élaboration d'un classement plus utile des maladies qui relèvent à la fois du corps et de l'esprit.

Ressources supplémentaires

Buchwald D. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome : similarities and differences. Rheum Dis Clin North Am 1996 ; 22 : 219-43. PMID : 9157484.

L'auteur souligne les similitudes démographiques et cliniques entre le SFC et la fibromyalgie, et souligne que des éclaircissements sur les différences et les similitudes entre ces deux entités peuvent être utiles dans les études de pronostic et pour la définition des sous-groupes de patients pouvant bénéficier de thérapies spécifiques.

Centers for Disease Control and Prevention. Chronic fatigue syndrome. Accessible à http://www.cdc.gov/cfs/. Consulté le 9 juillet 2006.

Ce site utile tient à jour les informations sur le diagnostic, la thérapie et les nouveaux résultats de la recherche, la gestion de l'information pour les patients et les professionnels de la santé.

Klonoff DC. Chronic fatigue syndrome. Clin Infect Dis 1992 ; 15 : 812-23. PMID : 1445980.

Cet article passe en revue l'histoire, la définition, l'épidémiologie, l'étiologie, les manifestations cliniques et le traitement du SFC.

Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, et al. Chronic fatigue syndrome : a clinically empirical approach to its definition and study. BMC Med 2005 ; 3 : 19.

Cet article montre que le SFC peut être défini à l'aide de critères facilement accessibles qui évaluent les principales composantes précisées dans la définition proposée en 1994. Par cette approche, les patients atteints du SFC peuvent

être distingués cliniquement des patients atteints de fatigue inexpliquée. Les auteurs demandent instamment que les futures études définissent le SFC de cette manière.

Resource for myalgic encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome, and fibromyalgia. Accessible à http://www.supportme.co.uk/. Consulté le 9 juillet 2006.

Ce site web destiné aux patients fournit des informations compréhensibles par le non spécialiste et comprend une liste de références accessibles.

Schluederberg A, Straus SE, Peterson P, et al. NIH conference. Chronic fatigue syndrome research : definition and medical outcome assessment. Ann Intern Med 1992 ; 117 : 325-31. PMID : 1322076.

Ce document présente les résultats d'un groupe de travail au NIH qui s'est penché sur les problèmes cruciaux en matière de recherche concernant le SFC. Les sujets suivants y ont été discutés : définitions de cas, diagnostics confus, évaluation des résultats médicaux.

Sharpe M. Chronic fatigue syndrome. Psychiatr Clin North Am 1996 ; 19 : 549-73. PMID : 8856816.

L'auteur fait remarquer que la tentative de définir le SFC comme une affection strictement médicale ou psychiatrique n'est pas cliniquement utile. Il fournit aussi des recommandations utiles sur le traitement des patients.

Straus SE. The chronic mononucleosis syndrome. J Infect Dis 1988 ; 157 : 405-12. PMID : 2830340.

Cet article, qui passe utilement en revue les premières approches du SFC, a établi les bases des études ultérieures.

Données probantes

1. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome : a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Ann Intern Med 1994 ; 121 : 953-9. PMID : 7978722.

   Les auteurs proposent un cadre conceptuel et un ensemble de lignes directrices dans le but de fournir une approche globale, systématique et intégrée de l'évaluation, de la classification et de l'étude des patients souffrant de fatigue inexpliquée.

2. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic fatigue syndrome : a working case definition. Ann Intern Med 1988 ; 108 : 387-9. PMID : 2829679.

   Les auteurs proposent un nouveau nom, le « syndrome de fatigue chronique », pour ce qui avait été décrit comme le syndrome chronique dû au virus d'Epstein-Barr. L'article présente une définition opérationnelle du SFC en vue d'améliorer la comparabilité et la reproductibilité de la recherche clinique et de fournir une base pour l'évaluation clinique des patients.

3. Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. Arch Intern Med 2003 ; 163 : 1530-6. PMID : 12860574.

   Ce document présente les résultats d'une étude de la prévalence et de l'incidence du SFC parmi la population générale de Wichita, Kansas, dans le souci de fournir des données épidémiologiques plus précises.

Robert J. Vissers

7

Empoisonnement et surdosage médicamenteux

Introduction

Une surdose intentionnelle chez des adultes suicidaires est la cause la plus fréquente d'intoxication qui conduit à l'hospitalisation ou au décès. L'ingestion de substances toxiques à la maison par les enfants de moins de 6 ans compte pour la plupart des intoxications signalées, mais la morbidité est beaucoup plus faible. L'incidence a plus que doublé au cours de la dernière décennie, en particulier chez les adolescents et les personnes âgées. D'autres circonstances sont : les abus de drogues par injection, l'exposition aux produits chimiques, les interactions médicamenteuses et les envenimements. Le diagnostic nécessite d'abord la reconnaissance du syndrome toxique et le recours à des analyses de laboratoire appropriées. Des traitements spécifiques utilisant des méthodes de décontamination et des antidotes peuvent être nécessaires pour certaines intoxications, mais la plupart sont traitées par des moyens symptomatiques.

Étiologie et pathogénie

Les produits pharmaceutiques, notamment les analgésiques et les préparations sans prescription, sont impliqués le plus souvent ; ils sont suivis par les produits de nettoyage, les cosmétiques et les plantes. L'intoxication se produit le plus souvent par ingestion, mais elle peut aussi survenir par inhalation et par exposition soit cutanée, soit muqueuse, soit parentérale, et par envenimement.

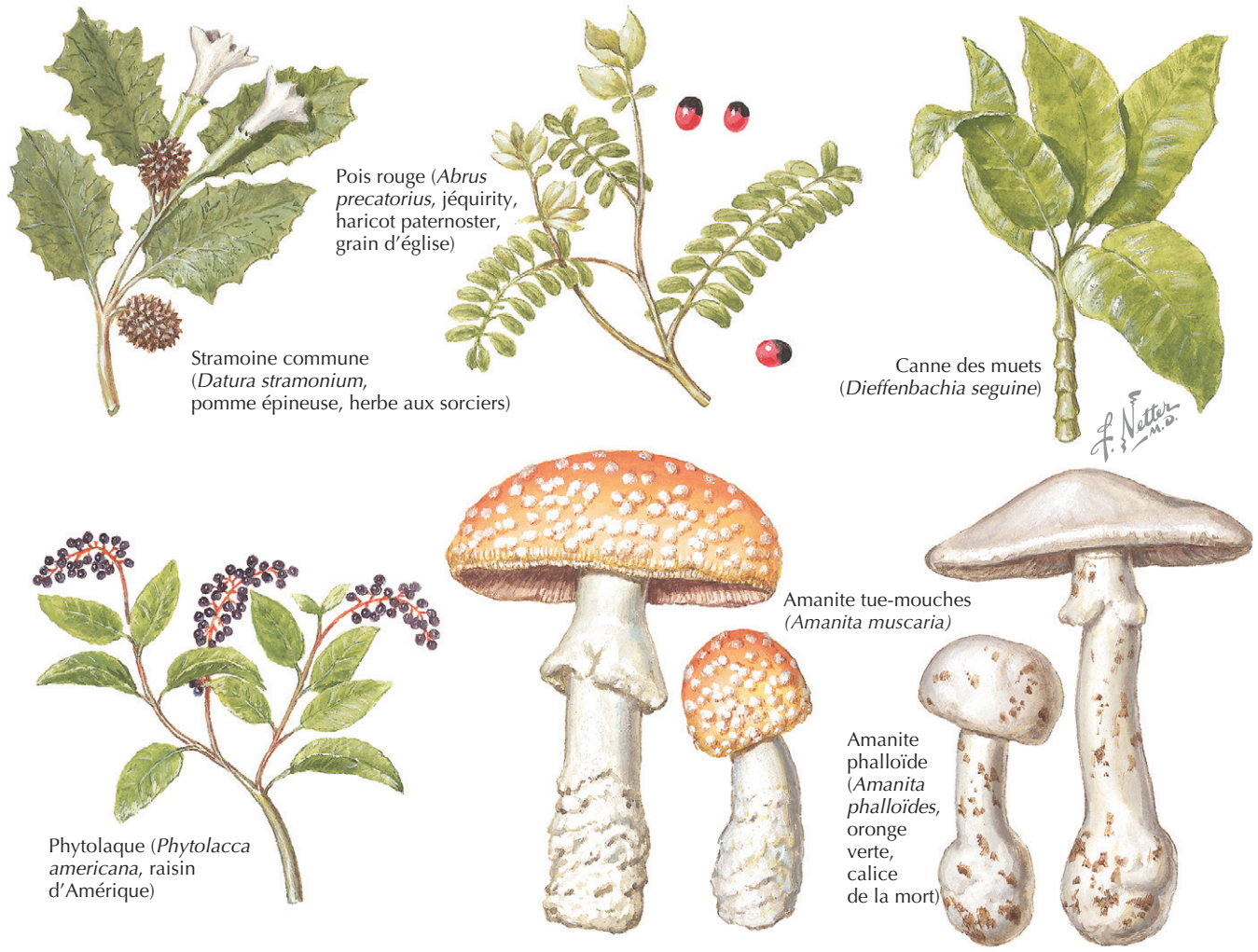
Le mécanisme de la toxicité varie avec la substance. Les effets peuvent être limités au site de contact et représenter des réactions chimiques non spécifiques. Les effets systémiques sont le résultat des interactions entre la toxine et des cibles comme des récepteurs ou même des organes. La plupart des décès surviennent avant l'arrivée à l'hôpital, souvent en raison de la dépression du système nerveux central et de la respiration. Les autres mécanismes qui mettent la vie en danger sont les arythmies, l'hypotension et la nécrose d'un organe.

Tableau clinique

Les présentations sont très variables, non seulement entre les différentes substances, mais également pour une toxine particulière. Les signes et les symptômes dépendent de la durée de l'ingestion, de la quantité ingérée et de l'interaction avec ce qui été avalé en même temps. En raison de cette variabilité, l'anamnèse et l'examen physique sont très importants ; il faut toujours penser à une ingestion éventuelle de toxiques au cours du diagnostic différentiel chez tous les patients ayant un brusque changement inexpliqué dans leur état physiologique. L'état des patients empoisonnés peut se détériorer rapidement ; en conséquence, des réévaluations fréquentes et une surveillance étroite sont indispensables.

L'identification des toxines potentielles et le moment de l'ingestion sont essentiels pour le diagnostic et les soins (figure 7.1). La plupart des patients admettront l'ingestion de substances, mais les précisions quant à la quantité prise sont en général peu fiables. En outre, les patients peuvent ne pas être en mesure de répondre aux questions en raison de leur état de conscience. Il faut toujours envisager un scénario du pire en ce qui concerne les quantités prises (vous devez présumer que la bouteille était pleine) et la présence probable d'autres substances. Les informations obtenues auprès des membres de la famille, d'amis et du

Figure 7.1 Quelques plantes vénéneuses communes.



personnel préhospitalier se révèlent souvent utiles. Les surdoses intentionnelles sont associées à un risque de mortalité beaucoup plus élevé qu'en cas de surdosage accidentel.

Un examen physique complet de tous les systèmes, suivi de contrôles fréquents des signes vitaux, répond à plusieurs objectifs :

1. l'identification du syndrome toxique (ou *toxidrome*) et des complications associées à la toxine ;
2. la détection d'une maladie sous-jacente ou d'un traumatisme coexistant ;
3. un suivi attentif de la réponse au traitement (tableau 7.1 ; figure 7.2).

Les sympathomimétiques et les anticholinergiques peuvent provoquer une excitation du système nerveux central, de la mydriase et une élévation de la pression artérielle, des fréquences cardiaque et respiratoire ainsi que de la température. Des symptômes comme la sécheresse de la peau et des muqueuses, la diminution des bruits intestinaux, la rétention urinaire, une bouffée congestive et une diminution de l'acuité visuelle constituent des arguments en faveur d'une intoxication par un agent anticholinergique. Une intoxication par un agent cholinergique produit un mélange d'effets muscariniques et nicotiniques. Les effets muscariniques sont : hypersécrétion salivaire, larmoiement, miction, défécation, hyperactivité gastro-intestinale, vomissements, d'où l'acronyme *sludge* (***s**alivation*, ***l**acrimation*, ***u**rination*, ***d**efecation*, ***g**astro-intestinal hyperactivity*, ***e**mesis*) [1]. Les effets nicotiniques sont la mydriase, l'hypertension, la tachycardie, les fasciculations musculaires et la faiblesse. Les manifestations peuvent êtres atypiques lorsque plusieurs toxines sont en cause.

Diagnostic différentiel

Les possibilités sont multiples et varient en fonction des manifestations. On doit envisager l'hypothèse d'empoisonnement chez les patients avec des altérations graves inex-

1 Ces effets cholinergiques sont également résumés dans l'expression « patient humide ». *(N.d.T.)*

Tableau 7.1 Syndromes toxiques

Syndrome	Manifestations cliniques	Toxines en cause
Sympathicomimétique	Excitation SNC, convulsions, tachycardie, hypertension, mydriase, diaphorèse	Cocaïne, caféine, théophylline, amphétamines
Anticholinergique	Délire, hallucinations, sécheresse des muqueuses, mydriase, diminution des bruits intestinaux, peau sèche, tachycardie, convulsions	Atropine, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, phénothiazines
Cholinergique	Excitation ou dépression du SNC, bradycardie ou tachycardie, myosis ou mydriase, diarrhée, salivation, diaphorèse, larmoiement, paralysie	Organophosphorés, pilocarpine, acétylcholine
Opiacé	Dépression du SNC, myosis, hypoventilation, hypotension, réponse à la naloxone	Héroïne, codéine, propoxyphène, pentazocine, oxycodone
Sérotonine	État mental altéré, augmentation du tonus musculaire, hyperréflexie, hyperthermie, tremblements	IMAO + ISRS, IMAO + mépéridine, ISRS + tricycliques, surdose d'ISRS

SNC : système nerveux central ; IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

Figure 7.2 Les pupilles en cas d'empoisonnement.



Myosis (diminution du diamètre des pupilles par contraction de l'iris)
S'observe sous l'effet, entre autres, des agents suivants : morphine et dérivés, certains types de champignons, inhibiteurs de cholinestérase, parasympathicomimétiques, nicotine, hydrate de chloral, sympathicolytiques



Mydriase (pupilles dilatées et non réactives)
S'observe sous l'effet, entre autres, des agents suivants : barbituriques, monoxyde de carbone, méthanol et autres alcools, acide oxalique, cocaïne, dérivés de la belladone, camphre, cyanure, sympathicomimétiques, parasympathicolytiques

pliquées de l'état mental, des convulsions ou des troubles du rythme cardiaque.

Démarche diagnostique

Laboratoire

En cas de traitement aigu, l'identification du médicament n'est que peu utile. Il est préférable de demander des tests de détection spécifique en cas d'ingestion probable et quand l'identification conditionne la nature du traitement. Des tests toxicologiques quantitatifs peuvent aider les soins notamment pour l'acétaminophène, la carboxyhémoglobine, la digoxine, l'éthanol, l'éthylène glycol, le méthanol, le fer, le lithium, la méthémoglobine, les salicylates et la théophylline.

La recherche systématique de l'acétaminophène est indiquée dans tous les cas de surdosage intentionnel, car ce médicament est fréquemment en cause ; de plus, les symptômes sont atypiques, et l'on peut prévenir la toxicité hépatique de ce médicament. La même remarque peut être faite à propos de la détection de l'acide acétylsalicylique et de l'éthanol, mais les observations ne sont pas aussi convaincantes. Une augmentation du trou anionique ou un trou osmolaire élevé suggèrent l'implication de toxines particulières (encadré 7.1).

Encadré 7.1 Anomalies biologiques associées à certains agents toxiques

Acidose avec trou anionique augmenté
- Éthanol
- Méthanol
- Éthylène glycol
- Paraldéhyde
- Fer
- Isoniazide
- Salicylates

Augmentation du trou osmolaire*
- Éthanol
- Méthanol
- Éthylène glycol
- Mannitol
- Alcool isopropylique

* Trou osmolaire = osmolalité mesurée – [2X Na (mEq/l) + glucose (mg/dl)/18 + urée (mg/dl)/2,8 + éthanol (mg/dl)/4,3].

Les tests de fonction hépatique peuvent être utiles en cas d'intoxication par l'acétaminophène. Des cristaux d'oxalate de calcium apparaissent dans l'urine en cas d'ingestion d'éthylène glycol.

Électrocardiographie et radiographie

Un électrocardiogramme fournit rarement un diagnostic, mais il peut détecter des complications, en particulier lorsque les agents toxiques bloquent les canaux sodiques. Un élargissement du QRS en cas de surdosage d'un antidépresseur tricyclique est associé à des convulsions et des dysrythmies. Des radiographies abdominales peuvent parfois mettre en évidence – mais pas exclure leur présence – certains produits radio-opaques (du fer, des phénothiazines, des condoms ayant servi à cacher de la cocaïne, des comprimés entériques, des métaux lourds).

Soins et traitement

La plupart des ingestions sont traitées avec succès plus par des moyens symptomatiques que par un antidote spécifique. Soutenir la respiration et la circulation constitue la première priorité. Une insuffisance respiratoire peut survenir à la suite d'une dépression de centres nerveux, d'œdème pulmonaire, de bronchoconstriction ou de paralysie. Une intubation endotrachéale est souvent nécessaire afin d'assurer une ventilation adéquate et de faciliter l'oxygénation. Une hypotension reflète habituellement une accumulation veineuse et non une dépression myocardique ; par conséquent, le traitement initial consiste en une perfusion intraveineuse et la mise du patient en position de Trendelenburg. La noradrénaline est indiquée comme soutien inotrope, car un blocage de la contractilité cardiaque est une cause fréquente d'hypotension en cas d'intoxication.

État mental altéré et coma

Un état mental altéré est une complication fréquente de l'intoxication. Attribuer les symptômes à l'alcool est un piège potentiel, car de nombreuses ingestions impliquent plusieurs agents toxiques. Le recours au scanner multidétecteur est indiqué chez les patients atteints de déficits neurologiques focalisés ou présentant des antécédents de traumatisme crânien. Tous les patients comateux ou avec des troubles sensoriels doivent subir un contrôle immédiat de leur glycémie. Une injection intraveineuse de dextrose à 50 % est la thérapie aiguë la plus efficace d'une hypoglycémie. Tous les patients souffrant de malnutrition et ayant abusé de l'alcool doivent recevoir de la thiamine (100 mg par voie intraveineuse). La naloxone par voie intraveineuse (2 mg) est recommandée chez tous les patients avec un coma d'étiologie inconnue. Il faut envisager l'administration de doses titrées de 0,4 mg si l'on suspecte que les patients courent un risque élevé de syndrome de sevrage. Si une surdose d'opiacés est fortement suspectée (voir ci-dessus les toxidromes), jusqu'à 10 mg peuvent être nécessaires pour inhiber les effets de certains opiacés (propoxyphène, pentazocine, codéine). Le flumazénil est un antagoniste compétitif des benzodiazépines. Des convulsions incontrôlables et des dysrythmies ventriculaires peuvent compliquer son administration chez des patients avec des antécédents soit d'alcoolisme, soit d'abus de benzodiazépines, soit d'épilepsie. Son utilisation aveugle chez des patients comateux n'est pas recommandée.

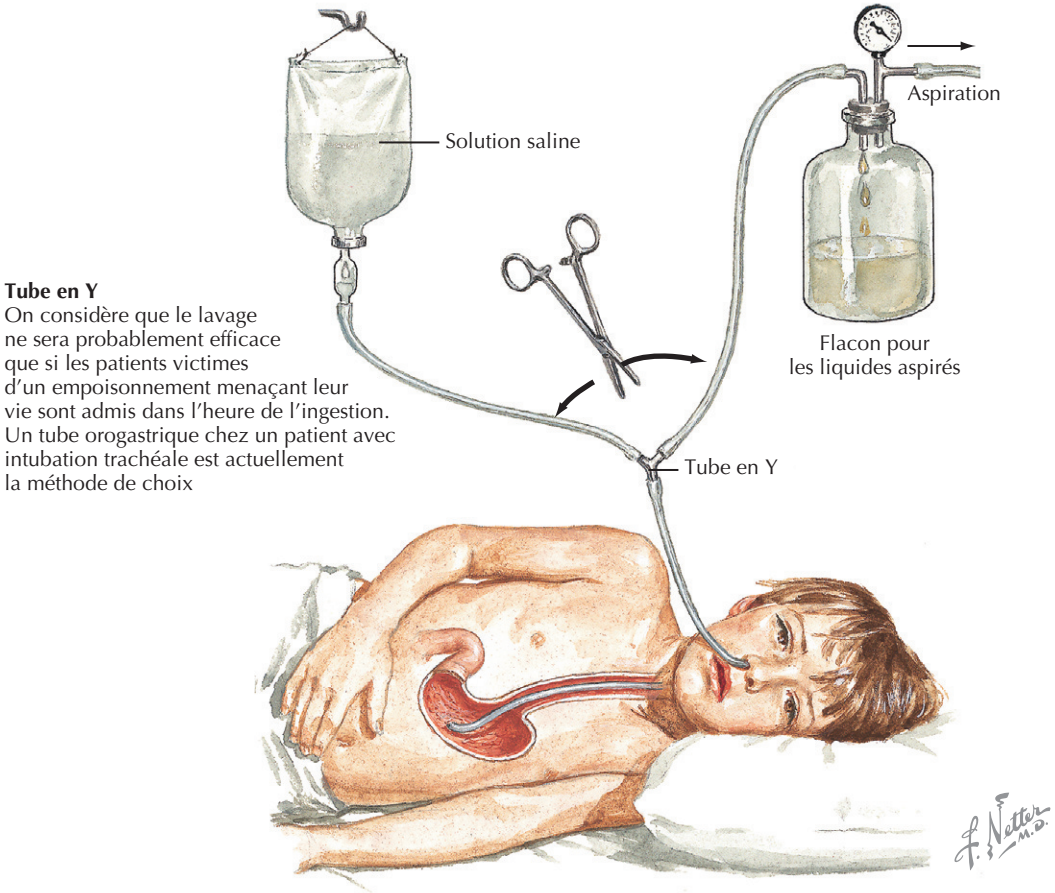
Décontamination de surface

La décontamination de surface requiert le déshabillage du patient suivi d'un rinçage cutané avec d'abondantes quantités d'eau. Il n'est pas indiqué de chercher à neutraliser l'agent toxique par une solution acide ou basique. Des précautions doivent être prises afin de protéger le personnel soignant d'une contamination secondaire.

Décontamination gastro-intestinale

Par « décontamination gastro-intestinale », on entend des interventions qui vident le tube digestif afin d'éliminer la toxine ou qui cherchent à fixer celle-ci sur un produit susceptible d'empêcher son absorption. Le sirop d'ipéca est un agent émétique qui n'a plus d'indication en milieu hospitalier, et qui a été retiré du marché car certains boulimiques en abusaient. Le lavage orogastrique ou nasogastrique est maintenant rarement utilisé en raison des complications possibles et de son efficacité contestable dans la plupart des ingestions (figure 7.3). Il peut être bénéfique chez certains patients qui se présentent dans l'heure qui suit l'ingestion d'une toxine mortelle. Le lavage est contre-indiqué en cas d'ingestion d'alcali et chez des patients sans intubation trachéale et qui sont ainsi incapables de protéger leurs voies respiratoires. Le lavage s'effec-

Figure 7.3 Lavage gastrique : équipement spécial.



tue au moyen d'un tube de gros calibre (36 à 40 unités dites French ou Charrière [2]). Les patients doivent être placés en décubitus latéral gauche et en position de Trendelenburg. Le contenu gastrique est aspiré après confirmation de la localisation correcte du tube, et le lavage gastrique est répété au moyen de volumes de 300 ml jusqu'à la clarification du liquide aspiré. L'irrigation intestinale totale nécessite de grandes quantités de la solution utilisée pour la préparation des interventions chirurgicales sur le côlon ; elle est administrée par une sonde nasogastrique, afin d'accélérer le transit gastro-intestinal et de réduire l'absorption de l'agent toxique. Ce traitement est indiqué pour les substances mal retenues par le charbon activé (fer, lithium), pour les poches scellées des passeurs de drogues (*body-packers*) et pour les produits à libération prolongée. Les contre-indications sont un iléus, une obstruction ou une perforation de l'intestin. Le charbon activé a une remarquable capacité de lier les toxines en raison de sa grande surface. Jadis, il a été recommandé dans la plupart des intoxications, mais il est actuellement réservé aux cas où il est le plus susceptible d'être bénéfique (voir plus loin). Le charbon activé peut gêner l'examen endoscopique nécessaire en cas d'ingestion d'un caustique et ne lie pas bien le lithium, le fer, les alcools et les liquides très acides ou très alcalins. La dose recommandée de 1 g/kg administrée par voie orale ou nasogastrique peut être combinée à du sorbitol cathartique afin de réduire la constipation et de rendre l'ingestion plus acceptable. L'administration de doses multiples et l'ajout de purgatifs ne sont probablement pas utiles.

Augmentation de l'élimination

La diurèse forcée n'est plus recommandée, car son efficacité n'est pas prouvée et elle expose au risque de surcharge liquidienne. L'alcalinisation de l'urine (pH de l'urine de 7 à 8) peut améliorer l'élimination de certaines substances (salicylates, phénobarbital). L'acidification urinaire n'est pas recommandée en cas d'intoxication à cause de la possibilité d'aggraver une insuffisance rénale à la suite d'une rhabdomyolyse. La dialyse n'est utile que pour un nombre limité d'agents toxiques, de préférence ceux qui sont solubles dans l'eau, ont un faible volume de distribution et

2 Ce qui correspond à un diamètre d'environ 12–13 mm. *(N.d.T.)*

peu d'affinité pour les protéines (les amphétamines, l'hydrate de chloral, l'éthylène glycol, le lithium, le méthanol, le phénobarbital, les salicylés, la théophylline). La décision de dialyse est basée sur les taux sériques, une aggravation malgré le traitement symptomatique, une insuffisance rénale ou une comorbidité.

Antidotes

Des antidotes spécifiques sont disponibles pour de très rares intoxications mais, pour certaines d'entre elles, la thérapie par antidote peut sauver la vie (tableau 7.2). La demi-vie thérapeutique de l'antidote peut être inférieure à celle de la toxine, ce qui nécessite la répétition de la dose ou de l'infusion (par exemple, la naloxone pour une surdose de méthadone).

Aides au traitement

Les centres antipoison régionaux sont généralement disponibles 24 h sur 24. Une équipe infirmière intervient en première ligne comme consultant, mais un toxicologue est en général disponible sur demande et prêt à venir en aide pour les cas complexes. POISINDEX est une base de données disponible dans la plupart des services d'urgence et accessible par Internet. Des nomogrammes (abaques) sont disponibles pour des produits comme l'acétaminophène, mais des critères spécifiques, comme le moment précis de l'ingestion, le nombre d'ingestions, le fait qu'il s'agit ou non d'une formulation à libération lente, doivent être remplis pour être cliniquement utiles. L'administration précoce de N-acétylcystéine peut sauver la vie des gens victimes d'un surdosage d'acétaminophène.

Tableau 7.2 Toxines et traitement par un antidote spécifique

Toxine	Antidote
Acétaminophène	N-acétylcystéine
β-bloquants	Glucagon intraveineux
Inhibiteurs des canaux calciques	Calcium intraveineux, glucagon
Inhibiteurs de la cholinestérase	Atropine, pralidoxime
Cyanure	Trousse anticyanure
Antidépresseurs cycliques	Bicarbonate de sodium
Monoxyde de carbone	Oxygène
Digitale	Digibind®[3]
Éthylène glycol	Éthanol, 4-méthylpyrazole
Fluorure	Calcium, magnésium intraveineux
Hypoglycémiants	Glucose intraveineux
Isoniazide	Pyridoxine intraveineux
Fer	Desferrioxamine
Méthanol	Éthanol, 4-méthylpyrazole
Producteurs de méthémoglobine	Bleu de méthylène intraveineux
Stupéfiants	Naloxone, naltrexone
Salicylates	Bicarbonate de sodium

Traitement optimal

La littérature toxicologique reste principalement basée sur la description de cas. Cependant, de récentes études cliniques ont changé le traitement des patients intoxiqués, en particulier en ce qui concerne l'efficacité douteuse de la décontamination gastrique. Actuellement, le lavage gastrique est rarement, sinon jamais, indiqué. Le charbon activé ne peut plus être recommandé en routine en cas d'empoisonnement. Son utilisation devrait être restreinte à certains cas, comme ceux des patients se présentant peu de temps après l'ingestion de drogues ou si celles-ci provoquent un retard de vidange (anticholinergiques, opiacés ou médicaments à libération soutenue). Une irrigation intestinale totale peut être utile en cas d'intoxication grave au lithium ou par des métaux; elle peut aussi aider à l'évacuation des paquets de drogue chez les passeurs (*body-packers*).

Dans certaines circonstances, des traitements spécifiques par antidote et dialyse peuvent sauver des vies. Cependant, la plupart des intoxications sont traitées surtout par des moyens symptomatiques, avec un soin particulier pour les fonctions respiratoire et cardiovasculaire.

Éviter les erreurs de traitement

Un dépistage toxicologique guide rarement la prise en charge des patients et les modalités du traitement. De nombreuses substances communément ingérées ne sont pas détectables ou, lorsqu'elles le sont, l'interprétation des résultats est rendue difficile par les proportions élevées de faux positifs ou de faux négatifs. Un dépistage de routine des drogues ne peut être recommandé dans tous les cas d'empoisonnement. On demandera plutôt un dosage sélectif de la drogue que le contexte clinique permet de suspecter. L'acétaminophène est l'un des rares médicaments qui devrait être systématiquement recherché dans la plupart des ingestions intentionnelles chez l'adulte en raison de sa fréquence, du retard des manifestations cliniques et de la possibilité de changer le résultat clinique. Une période d'observation de 6 h pour des patients avec très peu de symptômes est généralement suffisante, mais des préparations à libération prolongée peuvent nécessiter un suivi plus long et une hospitalisation.

Futures directions

Pour prévenir la toxicité d'une drogue ou d'une protéine, on peut recourir à des anticorps spécifiques de ces anti-

3 Le Digibind® est un fragment d'anticorps de mouton antidigoxine. *(N.d.T.)*

gènes. Afin de favoriser la diffusion des anticorps, on utilise généralement les fragments dits Fab (*ab*, pour *antibody*) plutôt que les molécules entières. Ces fragments sont excrétés assez rapidement dans l'urine. Actuellement, ils sont utilisés pour neutraliser la digoxine et les venins de serpent (surtout de la famille des crotalidés), mais d'autres dirigés contre plusieurs autres toxines sont en développement. Un inhibiteur de l'alcool déshydrogénase, le 4-méthylpyrazole (4-MP), est disponible comme antidote d'intoxication au méthanol et à l'éthylène glycol. Il ne provoque pas la sédation, qui est associée à la thérapie traditionnelle à base d'éthanol. Des drogues hallucinogènes artificielles, comme l'ecstasy et le γ-hydroxybutyrate, constituent de nouveaux défis en matière d'identification et de soins. Les traitements traditionnels à base de plantes peuvent également être associés à des toxicités ; des bases de données sont disponibles pour aider à leur identification et aux remèdes à leur opposer. Il est nécessaire aussi de renforcer la préparation aux catastrophes qui pourraient survenir à la suite de libération massive de toxines en cas de guerre chimique ou d'actes terroristes.

Ressources supplémentaires

POISINDEX. Accessible à http://www.micromedex.com/products/poisindex/. Consulté le 4 juin 2007.

Ce site Internet consacré aux intoxications est très complet ; il fournit des réponses immédiates et des brochures utiles en version.pdf.

Goldfrank L, Flomenbaum N, Lewin N, et al. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8e éd. New York : McGraw-Hill ; 2006.

Ce texte complet et approfondi sur le diagnostic et le traitement des intoxications aiguës en est à sa huitième édition.

Données probantes

1. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statements : ipecac syrup, gastric lavage, single-dose activated charcoal, cathartics, whole bowel irrigation. Clin Toxicol 1997 ; 35 : 699.

   Cette revue approfondie de la littérature en faveur et contre la décontamination gastro-intestinale comporte une importante prise de position quant au rôle de plus en plus limité de ces modes d'interventions.
2. Eldridge DL. Utilizing diagnostic investigations in the poisoned patient. Med Clin North Am 2005 ; 89 : 1079-105. PMID : 16227055.

   Cette étude récente des outils diagnostiques devant un patient intoxiqué atypique fournit un aperçu riche de références.
3. Hartington K, Hartley J, Clancy M. Measuring plasma paracetamol concentrations in all patients with drug overdoses : development of a clinical decision rule and clinicians willingness to use it. Emerg Med J 2002 ; 19 : 408-11. PMID : 12204986.

   Ce n'est qu'un exemple des nombreuses études qui ont été utilisées comme justification des analyses de laboratoire pour la recherche systématique de médicaments chez le patient intoxiqué, atypique.
4. Kulig K. General approach to the poisoned patient. In : Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, éds. Rosen's emergency medicine, concepts and clinical practice. 6e éd. Saint Louis : Mosby ; 2006. p. 2325-31.

   Ce chapitre d'un manuel de médecine d'urgence faisant autorité résume bien comment l'on doit aborder un patient intoxiqué. Il est rédigé par un chef de file reconnu en toxicologie et il intègre la littérature toxicologique récente et les gestes pratiques.
5. Merigian KS, Woodard M, Hedges JR, et al. Prospective evaluation of gastric emptying in the self-poisoned patient. Am J Emerg Med 1990 ; 8 : 479-83. PMID : 1977400.

   Cette étude classique démontre l'utilité limitée de la vidange gastrique chez le patient qui s'est empoisonné lui-même.
6. Perrone J, De Roos F, Jayaraman S, Hollander JE. Drug screening versus history in detection of substance use in ED psychiatric patients. Am J Emerg Med 2001 ; 19 : 49-51. PMID : 11146019.

   Ce n'est qu'un exemple des nombreuses études qui ont été utilisées comme justification des analyses de laboratoire pour la recherche systématique de médicaments chez le patient intoxiqué, atypique.

Daniel S. Reuland

8

Pharyngite

Introduction

La pharyngite représente 1 à 2 % des consultations hospitalières, des visites au cabinet médical et des entrées en service d'urgence. Entre 10 et 20 % de ces cas sont dus à une infection par des streptocoques β-hémolytiques du groupe A (SBHGA). L'identification et le traitement de ce type de pathogène sont le principal objectif en pratique clinique.

Étiologie et pathogénie

La plupart des cas de pharyngite sont en fait dus le plus souvent à des virus respiratoires comme les adénovirus et les rhinovirus. La pharyngite est également considérée comme faisant partie du syndrome de la mononucléose infectieuse aiguë, surtout chez les adolescents et les jeunes adultes. D'autres virus peuvent encore être impliqués, par exemple le VIH lors de l'infection primaire, les virus herpès simplex et Coxsackie A.

La bactérie pathogène commune la plus importante, SBHGA ou *Streptococcus pyogenes* (strep), se rencontre fréquemment dans les services d'urgence, en particulier pendant l'hiver. Ces micro-organismes, qui se propagent par les gouttelettes de sécrétions des patients atteints de pharyngite ou des porteurs asymptomatiques, produisent diverses enzymes, comme la streptolysine, la streptokinase, une désoxyribonucléase et une hyaluronidase, qui favorisent l'invasion directe des tissus. Le SBHGA peut aussi libérer des exotoxines, qui interviennent dans la pathogénie de la scarlatine et du syndrome de choc toxique streptococcique. D'autres streptocoques des groupes C et G peuvent provoquer une pharyngite, mais sans les complications potentielles liées à l'infection par le SBHGA.

Tableau clinique

Bien qu'aucun signe clinique fiable ne distingue une angine virale des maux de gorge causés par le SBHGA, la combinaison des données cliniques avec les résultats des tests de laboratoire peut guider la décision thérapeutique. Les quatre caractéristiques cliniques suivantes ont tendance à être associées à la pharyngite causée par le SBHGA :

- antécédents de fièvre ;
- exsudats amygdaliens ;
- adénopathie cervicale antérieure ;
- absence de toux.

Un algorithme clinique pour estimer la probabilité d'une infection par le SBHGA chez des patients souffrant d'un mal de gorge a été élaboré et validé sur la base de ces quatre signes cliniques (voir « Démarche diagnostique »).

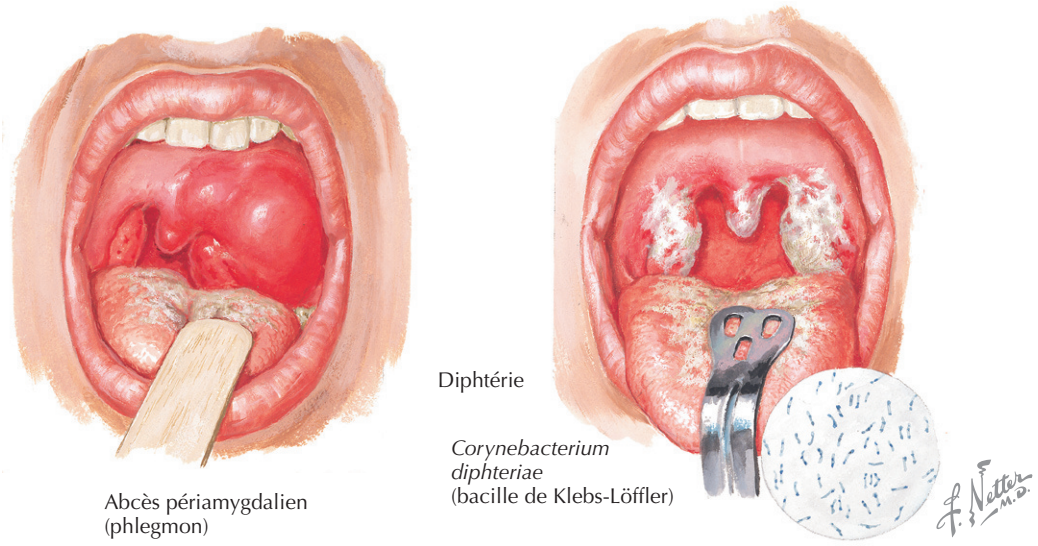
Les complications de la pharyngite streptococcique

Les complications de la pharyngite streptococcique sont soit *suppuratives* soit *non suppuratives*.

Complications suppuratives

Un abcès périamygdalien ou rétropharyngien ne complique que 1 à 2 % des cas, mais exige un diagnostic et un traitement immédiats en raison de complications sérieuses, pouvant même être létales. Les symptômes graves sont en général de la fièvre et un état d'intoxication systémique. La douleur est telle que les patients sont souvent incapables de prendre des liquides, ce qui aboutit à de la déshydratation. En cas d'abcès périamygdalien, la voix est étouffée et modifiée, et le pilier amygdalien antérieur est gonflé, l'amygdale étant déplacée vers le milieu du pharynx (figure 8.1). La bactériémie streptococcique avec choc est une complication rare mais grave de l'infection pharyngée à SBHGA. Le traitement précoce aux antibiotiques de ce type de pharyngite semble réduire l'incidence de ces complications.

Figure 8.1 Infections du pharynx.



Le terme d'«angine de Ludwig» (voir le chapitre 16, figure 16.1) se réfère à d'autres infections de l'espace parapharyngé, y compris les régions sous-mandibulaire, sublinguale et sous-maxillaire. Celles-ci sont parfois polymicrobiennes et associées à des corps étrangers ou à une mauvaise hygiène dentaire. Une épiglottite à SBHGA ou à *Haemophilus influenzae* est rare chez l'adulte, mais peut progresser rapidement et entraîner une obstruction des voies aériennes. Toute suspicion de l'une de ces affections est une indication d'envoi urgent chez un oto-rhino-laryngologiste.

La *scarlatine*, qui survient principalement chez les enfants, est associée à certaines souches de SBHGA productrices de toxines. Elle se manifeste par une éruption cutanée érythémateuse et papuleuse qui commence sur le tronc. On peut observer une bouffée congestive du visage avec pâleur périorale, des pétéchies et une desquamation palmaire. En général, le syndrome s'arrête spontanément.

Complications non suppuratives

Le *rhumatisme articulaire aigu* est la plus grave des complications non suppuratives de la pharyngite streptococcique. Les antibiotiques ont réduit le risque de plus de deux tiers. Toutefois, étant donné le très faible risque absolu de cette complication dans le monde développé, la prescription d'antibiotiques pour l'éviter est controversée. La *glomérulonéphrite post-streptococcique*, l'autre principale complication non suppurative, survient avec des degrés de gravité variables, mais elle s'arrête généralement spontanément. On ignore si le traitement antibiotique du SBHGA réduit le risque de cette complication.

Diagnostic différentiel

Une pharyngite peut correspondre à une candidose oropharyngée (muguet) chez des sujets immunodéprimés ou qui reçoivent des antibiotiques à large spectre ou des corticostéroïdes (que ce soit par voie systémique ou inhalation). Des gonocoques causent parfois une pharyngite à la suite de relations sexuelles orogénitales. Bien que rarement identifiés, les micro-organismes suivants peuvent être responsables de pharyngite : *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Treponema pallidum* (syphilis primaire ou secondaire), *Yersinia enterocolitica* et des fusobactéries. Certains spirochètes et anaérobies occasionnent une pharyngite membraneuse associée à une odeur fétide appelée «angine de Vincent». La diphtérie, due à *Corynebacterium diphtheriae*, se caractérise par la formation d'une membrane grisâtre sur les amygdales, le pharynx, la luette et les narines (voir la figure 8.1); elle requiert un diagnostic et un traitement immédiats. Des flambées peuvent se produire dans une population non immunisée. Une pharyngite fait également partie du syndrome rétroviral aigu, avec fièvre, arthralgies et lymphadénopathie, lié à l'infection primaire par le VIH.

Démarche diagnostique

Le tableau 8.1 propose, au médecin confronté à un cas de pharyngite, une démarche diagnostique et thérapeutique basée sur des données probantes. La prévalence (c'est-à-dire la probabilité pré-test) de SBHGA en cas de consultations au cabinet est d'environ 10 %. Dans les services d'urgence, la prévalence est d'environ 20 %. Le score de Centor est utilisé pour améliorer cette estimation de la

Tableau 8.1 Attitude recommandée envers un patient avec pharyngite et se présentant au cabinet du médecin

Score de Centor*	Probabilité post-test d'infection streptococcique (%)	Action
0	1	Traitement symptomatique
1	4	Traitement symptomatique
2	9	Identification antigénique, antibiotiques si le test est positif
3	21	Antibiothérapie empirique *ou* recherche d'antigène, antibiotiques si elle est positive
4	43	Antibiothérapie empirique

* Le score de Centor est obtenu en attribuant 1 point pour chacune des constatations cliniques suivantes : antécédents de fièvre, exsudats amygdaliens, adénopathie cervicale antérieure, absence de toux. Notez que les probabilités post-test seront plus élevées (environ le double) dans les services d'urgence.

probabilité pré-test de l'infection streptococcique et est obtenu en attribuant 1 point pour la présence de chaque manifestation clinique : fièvre, exsudats amygdaliens, adénopathie cervicale antérieure et absence de toux.

Analyses de laboratoire

La détection antigénique au cabinet médical a une sensibilité de 85 % et une spécificité de 95 %. Elle offre des résultats rapides qui permettent d'améliorer la précision du diagnostic par rapport à la seule évaluation clinique. La culture à partir d'un frottis de gorge, lorsqu'elle est pratiquée par des laboratoires de référence, a une sensibilité de 90 % et une spécificité approchant 99 %. Faut-il demander une culture si le résultat du test de recherche d'antigène est négatif? La réponse reste controversée. L'Infectious Diseases Society of America recommande la confirmation en laboratoire, alors que l'American College of Physicians adopte plusieurs options, y compris le traitement empirique des patients avec des scores de Centor de 3 et 4. Un compromis raisonnable est d'effectuer une culture de confirmation lorsque le soupçon clinique d'angine streptococcique est modérément élevé (c'est-à-dire un score strep de 3) lorsque le test d'antigène est négatif.

Soins et traitement

Bien que les lignes directrices varient quelque peu, la thérapie antibiotique empirique est généralement recommandée pour les patients atteints de pharyngite aiguë avec un score de Centor de 4, et lorsque des scores intermédiaires (2 ou 3) sont associés à un résultat positif au test des antigènes (voir le tableau 8.1). Des seuils plus bas d'indication d'antibiothérapie doivent être envisagés chez des patients ayant été en contact avec un proche atteint d'infection streptococcique prouvée, ainsi que chez les personnes ayant des antécédents de rhumatisme articulaire aigu.

Traitement antibiotique optimal

La pénicilline est encore le traitement antibiotique de choix pour les adultes, bien que l'utilisation des céphalosporines soit associée à moins d'échecs thérapeutiques chez les enfants. La pénicilline V à la dose de 500 mg prise 3 fois par jour pendant 10 j abrège le cours de la maladie. Lorsque le respect du traitement est difficile, la benzathine pénicilline par voie intramusculaire est très efficace, mais le risque d'anaphylaxie est plus élevé. Chez les patients allergiques à la pénicilline, l'érythromycine, l'azithromycine, la clarithromycine, la clindamycine ou une céphalosporine orale sont une option raisonnable.

Traitement symptomatique

Quelle que soit l'étiologie, les patients avec pharyngite demandent à être soulagés. L'acétaminophène, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont probablement également efficaces pour soulager les symptômes. Il existe peu de preuves sur l'efficacité d'autres traitements tels que les corticostéroïdes. Une petite étude a montré une réduction de la durée des symptômes chez les enfants atteints de pharyngite modérée à sévère et traités par la dexaméthasone orale. Toutefois, aucune donnée probante ne soutient une utilisation en routine de ces agents pour traiter les pharyngites de l'adulte.

Éviter les erreurs de traitement

L'algorithme thérapeutique du tableau 8.1 devrait permettre un traitement raisonnable des maux de gorge d'origine virale, tout en évitant qu'une infection à SBHGA ne soit pas reconnue et traitée efficacement. Il importe de rester attentif à tout indice de suspicion de complications, comme un abcès périamygdalien ou rétropharyngien.

Futures directions

Étant donné que le bénéfice global du traitement antibiotique des pharyngites à SBHGA est faible, des études qui aboutiraient à une meilleure distinction des populations à risque plus élevé ou plus faible de complications permettraient une estimation plus précise de l'utilité de l'antibiothérapie. Plus précisément, les études de pronostic dans les pays développés ainsi que dans des régions plus

densément peuplées ou déprimées sur le plan socio-économique permettront de définir les risques de complications de la pharyngite streptococcique dans ces populations. Des études recourant à des mesures rigoureusement définies des résultats centrés sur le patient, comprenant des mesures de la *gravité* ainsi que la durée des symptômes, permettraient l'évaluation du véritable degré de bénéfice d'un traitement antibiotique dans la pharyngite streptococcique.

Ressources supplémentaires

Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database Syst Rev 4 : CD000023, 2006.

Cette revue systématique, récemment mise à jour, se concentre spécifiquement sur l'évaluation des avantages des antibiotiques pour des maux de gorge, y compris la réduction des symptômes et les complications suppuratives et non suppuratives. La conclusion des auteurs est que le bénéfice procuré par l'antibiothérapie est modeste pour ceux qui souffrent de mal de gorge dans le contexte de la société occidentale moderne.

Thomas M, Del Mar C, Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? Br J Gen Pract 2000; 50 (459) : 817-20.

Les auteurs présentent une revue systématique des essais de traitement des maux de gorge sans antibiotiques.

Données probantes

1. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults : background. Ann Intern Med 2001; 134 (6) : 509-17. PMID : 11255530.

   Il s'agit d'une prise de position après une analyse approfondie et systématique des données probantes en matière de diagnostic, de traitement et de complications de la pharyngite aiguë chez les adultes.

2. Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. Ann Intern Med 2001; 134 (6) : 506-8. PMID : 11255529.

   Cet article accompagnant le précédent présente un guide de pratique axée sur les moyens par lesquels les cliniciens peuvent distinguer une pharyngite causée par SBHGA des pharyngites d'autres origines.

Daniel S. Reuland ▪ Brent A. Senior

9

Rhinosinusite

Introduction

La rhinosinusite, caractérisée par l'inflammation des sinus ethmoïdaux et maxillaires, est responsable d'environ 25 millions de consultations médicales annuelles aux États-Unis. Elle est la cinquième indication la plus fréquente des prescriptions d'antibiotiques. Pour des raisons pratiques, la *sinusite* et la *rhinosinusite* sont des termes interchangeables, quoique de nombreux experts préfèrent la dernière dénomination, car les structures nasales contiguës aux sinus sont systématiquement enflammées en même temps que les sinus.

Étiologie et pathogénie

La stérilité normale des sinus est maintenue par un drainage mucociliaire continu. Diverses anomalies physiologiques et anatomiques peuvent conduire à la perte de la perméabilité des ostiums des sinus et du complexe ostio-méatal, la région de drainage sinusal commun dans le méat antérieur médian. Ce mécanisme semble être impliqué dans la pathogénie de la plupart des cas de sinusite bactérienne (figure 9.1), tant aiguë que chronique. Bien qu'une infection virale des voies respiratoires supérieures (IRS) soit l'antécédent le plus fréquent, la rhinite allergique et vasomotrice peut aussi prédisposer à la sinusite bactérienne. Des facteurs anatomiques peuvent également y contribuer; il peut s'agir d'une déviation de la cloison nasale ou d'une concha bullosa, qui est une bulle d'air (pneumatisation) piégée à l'intérieur du cornet moyen des fosses nasales. Des polypes nasaux formés à la suite d'une inflammation chronique des sinus facilitent les infections, à l'instar des corps étrangers comme les sondes nasotrachéales et nasogastriques chez le patient hospitalisé.

La cigarette et certains médicaments peuvent altérer la motilité ciliaire intranasale, prédisposant ainsi à la sinusite. Ce qui peut causer de l'œdème dans l'ostium sinusal et empêcher le drainage des sinus. Un mécanisme relativement distinct est l'extension d'un abcès dentaire dans un des sinus maxillaires, et qui peut s'étendre aux sinus adjacents.

Les cultures du liquide obtenu par ponction du sinus maxillaire ou par prélèvement dans le méat moyen par endoscopie dirigée montrent que les bactéries le plus fréquemment trouvées sont *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*; parfois, on isole d'autres streptocoques et *Moraxella catarrhalis*.

Chez les patients atteints de diabète non contrôlé, de neutropénie ou d'autres déficiences immunitaires, des agents pathogènes comme *Aspergillus*, *Rhizopus* (*Mucor*), *Candida*, *Alternaria*, *Pseudomonas*, *Nocardia*, *Legionella*, des mycobactéries atypiques et certains parasites sont rares, mais importants sur le plan étiologique. Les sinusites nosocomiales associées à une sonde nasogastrique ou nasotrachéale sont souvent polymicrobiennes, les germes en cause étant le plus souvent *Staphylococcus aureus*, des bactéries entériques à Gram négatif et des anaérobies, en particulier des streptocoques anaérobies, *Bacteroides*.

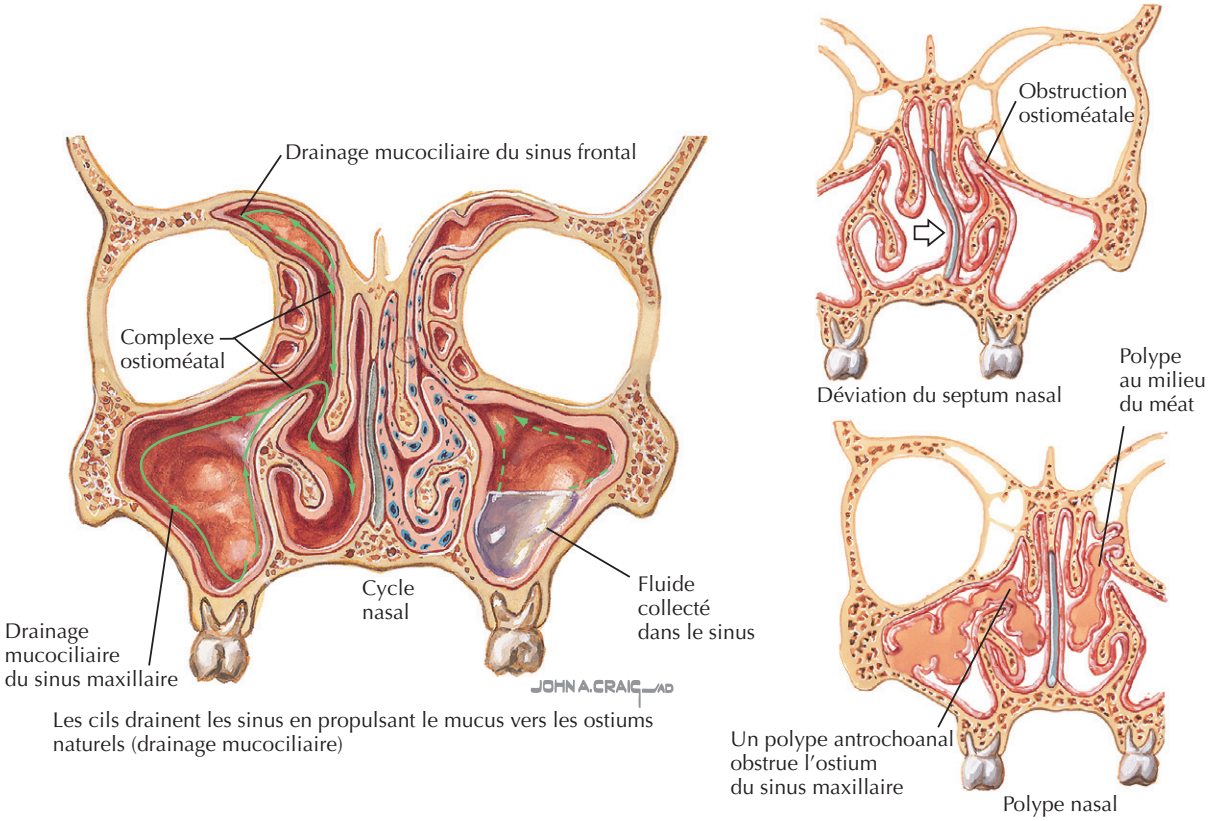
Les cultures en cas de rhinosinusite chronique révèlent une bactériologie différente. Des anaérobies ont été associés à certains cas de rhinosinusite chronique, bien que leur rôle pathologique ne soit pas clair. Il en est de même pour les staphylocoques coagulase négatifs, que l'on trouve fréquemment, ainsi que pour *Staphylococcus aureus*, souvent isolé en cas de purulence franche. Après intervention chirurgicale, les cultures révèlent une proportion élevée de bactéries à Gram négatif, notamment de *Pseudomonas aeruginosa*, dans 30 % des cas.

Des études récentes ont suggéré plusieurs mécanismes associés qui pourraient contribuer au développement de la rhinosinusite chronique, la distinguant de la forme aiguë et justifiant de nouvelles modalités de traitement. Les théories proposées comprennent l'intervention d'un superantigène staphylococcique, une ostéite chronique, des biofilms et une réponse anormale à des mycoses nasales.

Tableau clinique

Les patients atteints de rhume ou rhinosinusite virale (IRS) ont en général les symptômes suivants : éternuements,

Figure 9.1 Histologie et physiologie de la cavité nasale et des sinus.



rhinorrée, congestion, pression faciale, écoulements rétropharyngés, hyposmie ou anosmie, maux de gorge, toux, oreilles bouchées, fièvre et myalgies. La couleur du mucus sécrété n'indique pas nécessairement qu'il est infecté par une bactérie. Les rhinosinusites d'origine virale ou bactérienne se ressemblent. Un rhume avec congestion et douleur faciale se prolongeant au-delà de 10 j, avec ou sans écoulement purulent, suggère une origine bactérienne. Certains patients décrivent une maladie biphasique. La fièvre est inconstante. Certains patients ont des symptômes subaigus, d'une durée de 4 à 12 semaines, ou chroniques, d'une durée excédant 12 semaines.

L'examen clinique peut révéler une sensibilité faciale, alors qu'en rhinoscopie antérieure, on constate de l'œdème des cornets inférieurs avec, éventuellement, la présence de polypes ou de mucopurulence (figure 9.2). L'utilité de la transillumination pour la prise de décision en routine clinique est probablement très limitée.

Des complications graves et mortelles de la sinusite sont rares ; elles requièrent une intervention rapide. Les orbites osseuses sont entourées par les sinus paranasaux. Par conséquent, une infection orbitaire peut faire suite à une sinusite, en particulier lorsque le sinus ethmoïde est concerné, l'infection pouvant s'étendre, chez les enfants, à travers la lamina papyracea. Un gonflement des paupières supérieures peut être le premier signe, suivi par une ptôse, un chémosis, de l'exophtalmie et une ophtalmoplégie. La propagation antérieure de l'infection du sinus frontal peut aboutir à une ostéomyélite de l'os frontal, qui se manifeste par des céphalées, de la fièvre, un œdème de consistance pâteuse de l'os frontal appelé « tumeur boursouflée de Pott » (*Pott's puffy tumor*).

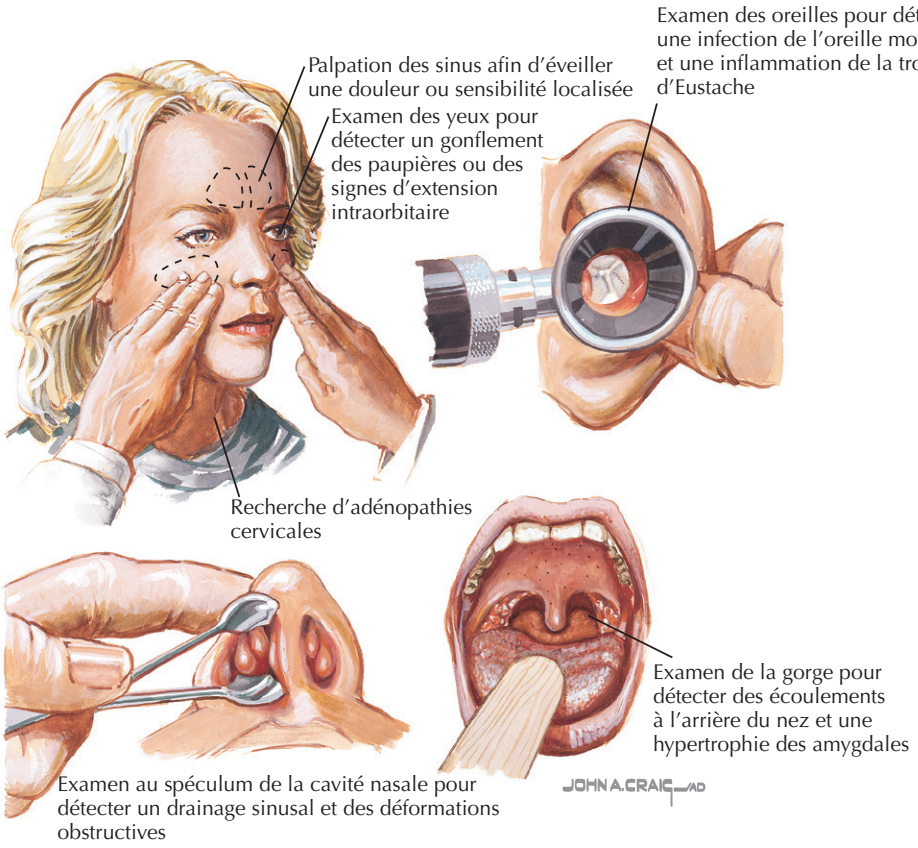
Une migration rétrograde de thrombus septiques le long des canaux veineux à partir d'une infection des sinus postérieurs, y compris le sinus sphénoïde, peut causer une thrombophlébite du sinus caverneux. Les symptômes sont : fièvre, signes d'intoxication, chémosis, exophtalmie, paralysie des nerfs crâniens impliquant les nerfs III (oculomoteurs), IV (trochléaires) et VI (abducens). Une thrombose du sinus caverneux peut rapidement devenir bilatérale en se propageant par les anastomoses intercaverneuses. Une extension aux méninges ou au parenchyme cérébral peut survenir directement ou par les canaux veineux et peut aboutir à un abcès épidural ou sous-dural, à un abcès du lobe frontal ou à une méningite.

Les individus immunodéficients, ainsi que les patients diabétiques, sont exposés au risque d'infection fongique invasive des sinus principalement avec les espèces des genres *Aspergillus* et *Mucor*.

Diagnostic différentiel

Une IRS virale, une rhinite allergique, une rhinite vasomotrice (non allergique), une utilisation chronique de

Figure 9.2 Examen physique.



décongestionnants nasaux (rhinite médicamenteuse) et une déviation du septum nasal sont les hypothèses diagnostiques les plus fréquentes chez les patients se plaignant de sinusite.

Des causes moins fréquentes de sinusite sont : une vasculite ou des affections granulomateuses (granulomatose de Wegener, syndrome de Churg-Strauss, sarcoïdose), une tumeur, une fuite de liquide céphalorachidien, une rhinite vasomotrice liée à la prise de substances comme la cocaïne, la prazosine, et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un corps étranger et certains troubles hormonaux (hypothyroïdie, grossesse). Certains patients souffrant des sinus peuvent aussi se plaindre de migraine (avec ou sans aura).

Démarche diagnostique

Le diagnostic clinique de la rhinosinusite bactérienne aiguë devrait généralement être réservé aux patients présentant des symptômes de sinusite qui durent depuis plus de 7 j, avec douleur ou sensibilité à hauteur d'un sinus maxillaire unilatéral et sécrétions nasales purulentes. Chez beaucoup de ces patients, une étiologie virale reste probable, et bien que les antibiotiques soient souvent prescrits, de nombreux experts estiment qu'une attente sous surveillance est une option raisonnable.

Des examens d'imagerie comme une simple radiographie ou la tomodensitométrie (TDM) sont généralement de peu d'utilité dans l'évaluation initiale d'un patient atteint de rhinosinusite clinique. La radiographie n'est que modérément sensible et spécifique pour une sinusite bactériologique avérée. La TDM sinusale est un test très sensible, mais sa spécificité est faible, et ne distingue pas les inflammations d'origine virale ou bactérienne. Des radiographies des sinus maxillaires chez les jeunes adultes atteints d'une IRS virale typique montrent des anomalies de la muqueuse dans environ 40 % des cas, au 7e jour de la maladie, et les examens en TDM sont anormaux dans environ 85 % des cas similaires.

Le recours à l'imagerie dans l'évaluation initiale en cas de suspicion de sinusite coûte plus cher et n'est pas beaucoup plus efficace que d'autres stratégies, comme un traitement antibiotique empirique chez les patients avec une probabilité clinique assez élevée de rhinosinusite bactérienne, et une thérapie symptomatique pour les autres. Pour ces raisons, la radiographie n'est recommandée que si la thérapie initiale est inefficace, ou pour les cas de rhinosinusite chronique ou récurrente. En outre, de nombreux spécialistes en oto-rhino-laryngologie trouvent que l'endoscopie nasale est plus utile que l'imagerie dans les cas réfractaires, récurrents ou compliqués, car elle permet de voir des sécrétions purulentes et de prélever un échantillon en vue d'une culture bactériologique.

Soins et traitement

Sélection des patients pour la thérapie antibiotique

La plupart des cas dits de sinusite aiguë diagnostiquée en pratique ambulatoire générale sont de simples IRS virales. Même quand des sinus sont enflammés, les étiologies bactériennes et virales sont difficiles à distinguer sur la base de la clinique. Bien que les antibiotiques soient clairement prescrits de manière excessive pour cette indication, leur utilisation peut être justifiée dans un sous-groupe de patients avec des plaintes sinusales. Des revues systématiques récentes ont examiné la question de l'antibiothérapie en cas de rhinosinusite aiguë. Considérées dans leur ensemble, des études contrôlées avec placebo de la réponse clinique montrent un bénéfice absolu de l'ordre de 15 % ; pour que 1 patient en tire bénéfice, il faut donc traiter près de 7 patients. Le résultat est donc faible ; de plus, la plupart des patients sous placebo se sont améliorés sans antibiothérapie. Aucune complication grave n'a été signalée chez les patients ayant reçu un placebo.

Compte tenu de l'aggravation de la résistance aux antibiotiques, la plupart des experts préconisent de réserver ceux-ci aux patients dont les symptômes durent plus de 7 jours, avec douleur maxillaire ou sensibilité dans le visage ou les dents et sécrétions nasales purulentes, ainsi que pour ceux qui ne répondent pas aux décongestionnants ou qui ont des symptômes graves. Ces recommandations s'appliquent à la plupart des patients immunocompétents rencontrés en routine. Une thérapie antibiotique précoce avec évaluation diagnostique agressive et consultation d'un spécialiste est indiquée chez tout patient présentant des signes de toxicité ou des signes de complications. L'intervention d'un oto-rhino-laryngologiste est également indiquée lorsque la sinusite est soit récurrente soit réfractaire au traitement empirique.

Traitement optimal

Traitement antibiotique pour rhinosinusite bactérienne aiguë

Trois méta-analyses récentes ont conclu que de nouveaux antibiotiques à large spectre n'étaient pas plus efficaces que les agents à spectre étroit. Lorsqu'un antibiotique est prescrit, il devrait être celui avec le spectre le plus étroit, qui est actif contre les bactéries pathogènes les plus communes, *S. pneumoniae* et *H. influenzae*. Les nouvelles lignes directrices de consensus de l'American Academy of Otolaryngology et les Centers for Disease Control and Prevention suggèrent que l'amoxicilline avec ou sans clavulanate et les céphalosporines cefpodoxime et le céfuroxime semblent être aussi efficaces que les agents plus récents, plus chers en cas d'utilisation comme thérapie de première ligne chez des patients qui n'ont pas reçu un antibiotique au cours des 4 à 6 semaines. Les sulfamidés, triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX), la doxycycline et les macrolides conviennent pour les patients allergiques aux pénicillines. Chez ceux qui ont reçu récemment un traitement antibiotique, de nouvelles quinolones seraient appropriées. La durée optimale du traitement est inconnue, mais on traite en général pendant 7 à 14 j. Dans une étude, les TMP-SMX pendant 3 j ont été aussi efficaces qu'un traitement de 10 j. Compte tenu de l'augmentation rapide de la résistance de *S. pneumoniae* et *H. influenzae* aux antibiotiques, le clinicien peut vouloir tenir compte également des recommandations actuelles pour le traitement contre ces germes lors du choix thérapeutique, en particulier si la prévalence d'organismes résistants est grande ou le risque de complications élevé.

Traitement sans antibiotique

Puisque les complications sont rares et la rhinosinusite guérit habituellement sans antibiotique, les patients atteints d'une simple rhinosinusite aiguë peuvent souvent être traités par des analgésiques, des décongestionnants et l'application locale de chaleur pour soulager l'inconfort. On pense que les décongestionnants locaux diminuent l'œdème de l'ostium des sinus et du complexe ostioméatal. Le problème du rebond à court terme est minimisé lorsque ces médicaments sont utilisés pendant moins de 4 j. On dit que les antihistaminiques favorisent l'épaississement des sécrétions et, par conséquent, sont déconseillés, du moins au début, même si les preuves sont limitées. L'inhalation de vapeur chaude et l'irrigation nasale avec une solution saline peuvent être utiles.

Éviter les erreurs de traitement

Les médecins ont tendance à prescrire des antibiotiques dans 90 % des cas de sinusite, même si la plupart des cas guérissent spontanément. Manifestement, la prescription excessive d'antibiotiques pour traiter ce qui est le plus souvent une infection virale est la plus commune des erreurs thérapeutiques. Ce n'est pas tout à fait évitable compte tenu de la difficulté à distinguer les étiologies virales des étiologies bactériennes. Toutefois, rappeler aux patients à la fois le problème de la résistance aux antibiotiques et les bénéfices relativement modestes des antibiotiques pour une rhinosinusite aiguë pourrait aider à réduire les excès de l'antibiothérapie en routine clinique.

Futures directions

Puisque le praticien ne dispose d'aucun test simple et précis pour diagnostiquer une sinusite, des études visant à améliorer notre aptitude à exploiter les observations cliniques afin de prendre des décisions appropriées seraient utiles. Pour améliorer la pratique clinique, il conviendrait de pouvoir évaluer les résultats à différents moments et d'adapter l'aide au patient à la gravité des symptômes.

D'autres études sont nécessaires pour évaluer la prévalence des souches résistantes des micro-organismes et les implications thérapeutiques.

Ressources supplémentaires

Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults : background. Ann Intern Med 2001 ; 134 (6) : 498-505. PMID : 11255528.

Cet article présente une revue détaillée du diagnostic et du traitement de la rhinosinusite sur la base de données probantes de haute qualité. Il est extrêmement bien référencé et comprend les différents degrés de fiabilité de tous les principes et recommandations.

Williams JW Jr, Aguilar C, Makela M, et al. Antibiotic therapy for acute sinusitis : a systematic literature review. The Cochrane Collection Web Site. Accessible à : http://www.cochrane.org. Consulté le 4 octobre 2006.

Cette revue approfondie des données probantes montre un effet favorable modéré des antibiotiques en cas de sinusite maxillaire aiguë durant plus de 7 j. Ce site web commente aussi des sujets connexes tels que les techniques de chirurgie sinusale endoscopique en cas de sinusite chronique et l'usage des corticoïdes par voie intranasale pour traiter la sinusite aiguë ; pour ce dernier thème, il apparaît qu'il y a trop peu d'études randomisées pour que l'on puisse émettre un avis pertinent.

Zucher DR, Balk E, Engels E, et al. Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Agency for Health Care Policy and Research Publication n° 99-E016 : Evidence Report/Technology Assessment Number 9. Accessible à : http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/sinussum.htm. Consulté le 4 octobre 2006.

Il s'agit d'une autre revue globale des données probantes, avec analyse des décisions et du rapport coût/efficacité. Il propose également un plan détaillé pour de futures recherches.

Données probantes

Van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, Peeters MF. Primary-care-based randomized placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. Lancet 1997 ; 349 (9053) : 683-7. PMID : 9078199.

Voici un exemple d'essai clinique randomisé et bien planifié démontrant la modeste utilité d'une antibiothérapie empirique et l'absence d'utilité de la radiographie dans l'administration des soins de première ligne à des patients atteints de rhinosinusite.

David C. Henke

10

Rhinite allergique et idiopathique

Introduction

La congestion nasale est le symptôme principal d'une rhinite, les autres étant les écoulements, les démangeaisons, les éternuements et la pression sinusale attribuée à l'hyperréactivité inflammatoire des muqueuses des voies aériennes supérieures. Le processus inflammatoire s'étend souvent aux cavités sinusales paranasales et aux trompes d'Eustache, en causant ainsi des maux de tête frontaux et une sensation d'éclatement de bulles dans les oreilles. L'écoulement postnasal de mucus peut également faire tousser et, souvent, aggraver les symptômes des voies respiratoires inférieures tels que la respiration sifflante chez les asthmatiques. La plupart des gens éprouvent des symptômes de rhinite au cours de leur vie.

Plusieurs syndromes s'accompagnent de rhinite chronique ; ils peuvent être d'origine allergique, idiopathique ou secondaire. La rhinite allergique est provoquée par l'exposition à l'allergène, mais les symptômes peuvent être pérennes lorsque l'exposition est chronique. Classiquement, il existe aussi des symptômes oculaires, des larmoiements excessifs et des démangeaisons. La rhinite idiopathique, qualifiée aussi de vasomotrice ou dite non allergique et non infectieuse, partage de nombreuses caractéristiques avec la rhinite allergique, y compris l'hyperréactivité des muqueuses nasales mais, dans ce cas, les tests cutanés sont négatifs. Il ne sera pas question ici de la rhinite infectieuse aiguë guérissant spontanément, « le rhume banal ».

La rhinite allergique est la cinquième affection chronique la plus répandue aux États-Unis, affectant plus de 24 millions de personnes. La prévalence de la rhinite allergique a augmenté de 25 % au cours des deux dernières décennies. Des diagnostics connexes tels que des polypes nasaux, une déviation de la cloison nasale et des maladies chroniques des amygdales et des végétations adénoïdes affectent plus de 5,3 millions d'Américains. Les coûts directs de la rhinite allergique aux États-Unis sont estimés à 1,23 milliards de dollars annuellement. Ces chiffres ne comprennent pas les coûts de la pharmacothérapie sans prescription, ni ne tiennent pas compte des coûts associés à l'introduction de nouvelles générations d'antihistaminiques, de tests diagnostiques ou d'immunothérapie. Chez les patients souffrant d'asthme et de rhinite allergique, l'asthme seul étant exclu, le coût des soins augmente de 46 %.

Étiologie et pathogénie

La rhinite allergique et non allergique est associée à la libération de l'histamine, de prostaglandines, de leucotriènes et de cytokines par les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles. Dans la maladie allergique, la libération des médiateurs est déclenchée par l'allergène qui interconnecte les immunoglobulines E (IgE) liées aux mastocytes (figures 10.1 et 10.2). La même réaction se produit dans la rhinite cellulaire non allergique par un mécanisme inconnu.

L'expression clinique de la rhinite allergique serait liée à un déséquilibre entre deux sous-populations de lymphocytes, les Th1 ou Th2, dont la différenciation dépend des interactions entre les cellules T et la cellule présentatrice d'antigène (voir la figure 10.2). Si celle-ci (par exemple une cellule dendritique) permet aux cellules Th2 de prédominer, divers facteurs seront libérés, dont l'interleukine 4 (IL-4), l'IL-5, l'IL-9 et l'IL-13, le facteur de libération de l'histamine et des neuropeptides. Ces facteurs interagissent avec d'autres médiateurs, notamment l'interféron γ, l'IL-11, l'IL-12 et les leucotriènes. La réponse conduit à la

Figure 10.1 Asthme extrinsèque : mécanisme de l'hypersensibilité de type 1 (immédiate).
CPA, cellule présentatrice d'antigène.

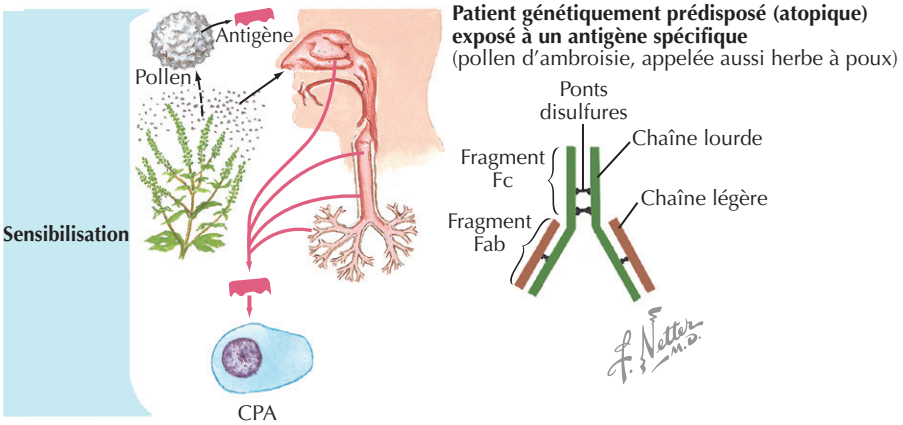
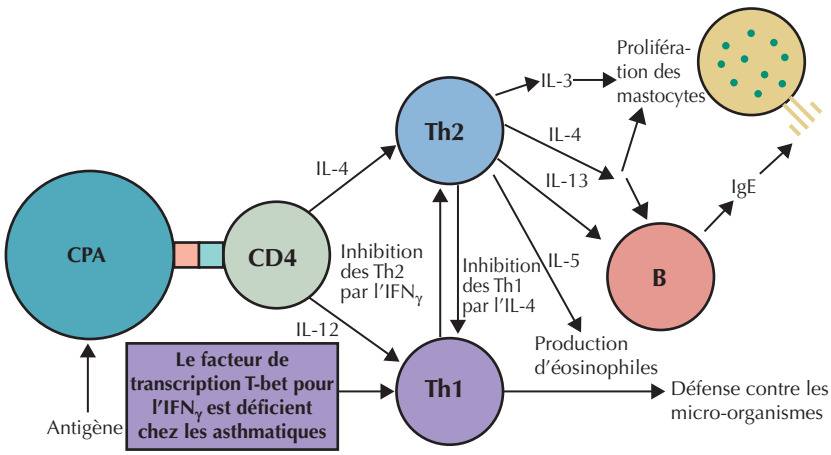


Figure 10.2 Inflammation allergique.
CPA : cellule présentatrice d'antigène ; IFNγ : interféron γ ; IgE : immunoglobuline E ; IL : interleukine.



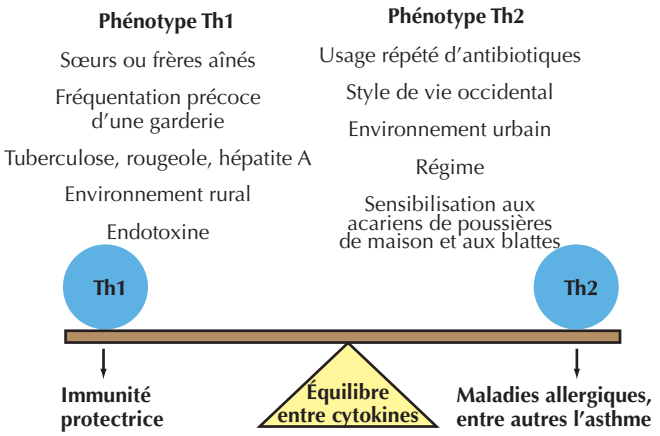
production d'IgE, à l'accumulation d'éosinophiles et basophiles dans les poumons et les voies aériennes supérieures, à la prolifération des mastocytes, à une hyperréactivité des voies respiratoires, à la surproduction de mucus et à l'exsudation de protéines dérivées du sang dans les voies respiratoires. Une association d'une nouvelle sous-classe de cellules à l'asthme, les cellules NKT (*natural killer T cells*), restreintes au CD1d, pourrait contribuer à nous faire mieux comprendre la pathogénie de la rhinite, qui se complique souvent d'asthme.

Des facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle dans la sélection d'une réponse inflammatoire Th2. Chez les individus non atopiques, peu après la naissance, la réponse aux allergènes est de type Th1. Il existe une association entre un allèle de HLA-DR et un polymorphisme des IgE et l'atopie. La maladie atopique semble également être associée :

1. au mode de vie occidental, même dans un environnement du tiers-monde ;
2. à une hygiène excessive ;
3. à l'administration d'antibiotiques au cours des 2 premières années de la vie ;
4. à la vaccination (figure 10.3).

Certaines observations suggèrent que des micro-organismes peuvent influer sur les réponses des cellules T. Par exemple, des produits d'*Aspergillus fumigatus* suscitent une production d'IgE dépendant des Th2. En revanche, l'interféron γ provenant des cellules Th1 et l'IL-18 libérée par les macrophages inhiberaient la production d'IgE. L'immunothérapie et les séquences cytosine guanosine (C-p-G) répétées de l'ADN bactérien, en particulier lorsqu'elles sont utilisées comme adjuvants, peuvent faire basculer le phénotype Th2 en Th1.

Figure 10.3 Facteurs favorisant les phénotypes Th1 et Th2.



L'augmentation de la prévalence de la rhinite allergique a également été associée à des concentrations plus élevées de pollen qui, à leur tour, ont été attribuées à une augmentation du CO_2 atmosphérique. Elle a également été associée à la construction de bâtiments plus économes en énergie, ce qui ralentirait les échanges avec l'air extérieur et favoriserait ainsi la concentration des allergènes intérieurs.

Tableau clinique

Les différentes formes de rhinite sont diagnostiquées par la reconnaissance de l'ensemble des symptômes et, dans une moindre mesure, par un examen physique et les tests de laboratoire. Les symptômes comprennent les éternuements, le larmoiement, le prurit oculaire et auriculaire, la sensation d'éclatement de bulles dans les oreilles, la douleur sinusale et la rhinorrhée. Il est important d'établir la durée, la chronicité et les circonstances dans lesquelles les symptômes se manifestent. Des facteurs déclenchants comme l'exposition à des plantes en fleur, des environnements riches en moisissures, en poils d'animaux, des exacerbations au printemps ou en automne et des antécédents familiaux suggèrent qu'il s'agit d'une rhinite allergique. Mais, lorsque l'on est confronté à un cas de congestion nasale, il faut encore envisager de nombreuses autres possibilités ; par exemple, l'irritation des voies respiratoires supérieures peut être secondaire à l'usage de drogues illicites.

L'utilisation fréquente de décongestionnants nasaux peut conduire à la rhinite dite médicamenteuse. Chez les personnes asthmatiques, il faut penser à des réactions possibles aux β-bloquants ou à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Des antécédents professionnels ou de loisirs peuvent révéler une exposition à des irritants nasaux et à des poussières de bois potentiellement cancérigènes. Les allergies alimentaires provoquent rarement une rhinite chez l'adulte, mais le font plus fréquemment chez les enfants. La rhinite allergique peut provoquer le syndrome de résistance des voies aériennes supérieures (RVAS), ce qui conduit à hypersomnolence. Ces patients peuvent ne pas avoir une franche apnée obstructive du sommeil.

En cas de rhinorrhée chronique, les frottements répétés peuvent à la longue creuser un pli transverse sur le dos du nez ; ce signe peut s'accompagner de rougeur de la muqueuse enflammée, d'œdème autour des yeux et d'une décoloration bleuâtre périorbitaire secondaire à une stase veineuse (« *allergic shiners* » ou « coquart allergique »). Des polypes, des corps étrangers, un déviation ou perforation du septum, des tumeurs, une conjonctivite, une otite séreuse, une éruption cutanée due à une vasculite, de l'urticaire et une respiration sifflante suggèrent des causes spécifiques et requièrent un examen attentif. Une douleur sinusale, un écoulement purulent et de la fièvre indiquent une complication infectieuse. La rhinite idiopathique est un diagnostic d'exclusion.

Des tests de laboratoire et l'examen physique sont nécessaires pour diagnostiquer des troubles locaux et systémiques qui peuvent imiter la rhinite allergique. Une rhinite a été liée à la fibrose kystique, à des tumeurs, à des corps étrangers, à une rhinite atrophique, à une hypothyroïdie, à une infection par le VIH, à des affections liées à des fluctuations hormonales comme la grossesse, à la granulomatose de Wegener, à la sarcoïdose et à la granulomatose allergique du syndrome de Churg-Strauss.

Le diagnostic de rhinite allergique est établi par la mise en évidence d'anticorps IgE spécifiques soit in vivo par le test d'égratignure cutanée (*scratch test*), soit in vitro par le test RAST (*RadioAllergoSorbent test*). Ces tests sont importants pour l'organisation des mesures de prévention et d'immunothérapie. Une formule sanguine révélant une éosinophilie, un taux sérique élevé des IgE totales, une obstruction réversible de la circulation de l'air révélée par les tests de fonction pulmonaire, une hyperréactivité bronchique et une capacité augmentée de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) peuvent être utiles pour confirmer le diagnostic de rhinite allergique associée à l'asthme.

Soins et traitement

Traitement optimal

Les interventions conservatrices comprennent : les décongestionnants locaux ou systémiques, les corticostéroïdes topiques, les anticholinergiques, les antihistaminiques, des mesures d'évitement des allergènes et des irritants, l'immunothérapie et, en cas de RVAS, des dispositifs mécaniques qui maintiennent une pression positive continue (PPC) dans les voies respiratoires. Si ces mesures échouent et s'il y a une pathologie

anatomique, comme des polypes nasaux responsables de symptômes persistants chez le patient, il faut envisager la chirurgie. En cas de rhinite allergique, la thérapie optimale doit être adaptée à chaque patient. Toutefois, pour l'ensemble des patients, il convient d'abord de maîtriser les symptômes en recourant à une ou plusieurs des thérapies mentionnées ci-dessus. Ce contrôle des symptômes est particulièrement important lorsque la rhinite allergique déclenche des crises d'asthme chez le patient. Lorsque les symptômes seront enfin contrôlés, il faut diminuer systématiquement, et finalement éliminer, les traitements systémiques avec, comme premier objectif à long terme, de réduire au minimum les effets secondaires des médicaments. Cependant, il est en général difficile d'arrêter complètement les antihistaminiques systémiques, surtout si l'on a renoncé à l'immunothérapie.

Décongestionnants

Les décongestionnants topiques sont utiles, mais peuvent causer une rhinite médicamenteuse lorsque l'on y recourt de manière excessive. La rhinite médicamenteuse est traitée par une diminution lente de l'utilisation de ce type de médicament et son remplacement par des stéroïdes topiques. Les décongestionnants topiques doivent être utilisés avec modération et la durée du traitement ne devrait pas dépasser 7 j. Les décongestionnants systémiques sont efficaces sur l'inflammation nasale, mais ils ont des effets secondaires : tremblements, sécheresse buccale, palpitations et insomnie. Ils peuvent aggraver une maladie cardiaque, l'hypertension, le diabète, le glaucome, la thyrotoxicose et l'obstruction de la vessie. Les décongestionnants systémiques ou topiques n'ont pas d'effet significatif sur le prurit, les éternuements ou la rhinorrhée. La combinaison des décongestionnants et des antihistaminiques est plus efficace que l'usage isolé de ces agents (encadrés 10.1 et 10.2).

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes réduisent l'inflammation et agissent sur les vaisseaux sanguins, dont ils favorisent la constriction et diminuent la perméabilité. L'application topique est la meilleure voie d'administration des corticoïdes, car elle permet d'éviter les effets indésirables de leur administration orale ou parentérale. Les propriétés vasoconstrictrices des stéroïdes topiques offrent l'avantage d'un effet décongestionnant rapide. Toutefois, leur activité desséchante sur la muqueuse peut produire une irritation nasale, des saignements, une perforation du septum et favoriser la candidose. Les patients doivent adapter les stéroïdes topiques de façon à maîtriser les symptômes tout en évitant cet effet de dessèchement de la muqueuse. À cette fin, il est recommandé d'utiliser les formulations aqueuses de ces produits. Les stéroïdes topiques sont plus efficaces que les antihistaminiques dans le contrôle de la rhinite (encadré 10.3).

Encadré 10.1 Antihistaminiques

Nom générique

Première génération

- Chlorphéniramine
- Diphénhydramine
- Hydroxyzine
- Triprolidine

Seconde génération

- Cétirizine
- Fexofénadine
- Loratadine
- Desloratadine

Topiques

- Azélastine (nasal)
- Lévocabastine (ophtalmique)
- Olopatadine (ophtalmique)

Adapté de Corey JP, Houser SM. Nasal congestion : a review of its etiology, evaluation, and treatment. Ear Nose Throat J 2000; 79 : 690–3.

Encadré 10.2 Combinaisons d'antihistaminiques et de décongestionnants*

- Acrivastine et pseudoéphédrine
- Azatadine et pseudoéphédrine
- Fexofénadine et pseudoéphédrine
- Loratadine et pseudoéphédrine
- Triprolidine et pseudoéphédrine

* La Food and Drug Administration des États-Unis a pris des mesures pour supprimer la phénylpropanolamine (PPA) dans tous les médicaments et a publié un avis de santé publique contre cette substance, qui était traditionnellement utilisée comme un décongestionnant oral mais créait une forte dépendance.
Adapté de Corey JP, Houser SM. Nasal congestion : a review of its etiology, evaluation, and treatment. Ear Nose Throat J 2000; 79 : 690–3.

Encadré 10.3 Stéroïdes inhalés

- Béclométasone
- Budésonide
- Fluticasone
- Mométasone
- Triamcinolone

Adapté de Corey JP, Houser SM. Nasal congestion : a review of its etiology, evaluation, and treatment. Ear Nose Throat J 2000; 79 : 690–3.

Antihistaminiques

Les agents bloquants les récepteurs H1 sont utilisés dans le traitement de la rhinite allergique (voir l'encadré 10.1). Ce sont en fait l'une des thérapies les plus efficaces et le plus largement utilisées. La sédation reste cependant un important facteur limitant. Elle est moindre avec la dernière génération d'antihistaminiques (acrivastine, cétirizine, fexofénadine, loratadine et desloratadine). En plus, ceux-ci ne causent pas de retard dans la repolarisation

cardiaque (allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme), évitant ainsi le risque de complication de mort cardiaque subite causée par des torsades de pointe occasionnées par l'astémizole et la terfénadine. Les nouveaux antihistaminiques (azélastine, lévocabastine et olopatadine) sont disponibles en formulations topiques. L'azélastine inhibe la libération d'histamine, ainsi que la production d'autres médiateurs inflammatoires, mais elle cause de la somnolence. La lévocabastine et l'olopatadine sont disponibles sous forme de collyres, qui agissent rapidement et n'ont pas d'effet sédatif (voir l'encadré 10.1).

Antileucotriènes

Les métabolites de l'acide arachidonique, les leucotriènes, sont des médiateurs importants, qui joueraient un rôle dans de nombreuses maladies inflammatoires. L'agent bloquant du récepteur du leucotriène D4, le montélukast, s'est révélé efficace dans le contrôle de la rhinite allergique. Il est plus largement prescrit que le zileuton, qui inhibe la 5-lipoxygénase et bloque ainsi la formation de tous les leucotriènes, car il ne requiert qu'une seule prise par jour, alors que le zileuton doit être pris plus fréquemment et peut être toxique pour le foie (voir le chapitre 20).

Stabilisateurs des mastocytes

Le cromolyn et son dérivé plus puissant, le nédocromil, augmentent l'adénosine monophosphate cyclique intracellulaire, élevant ainsi le seuil de la dégranulation des mastocytes et la libération d'histamine. Ils atténuent les symptômes allergiques, mais dans une moindre mesure que les stéroïdes topiques. Le cromolyn est disponible sans prescription; le nédocromil est disponible en préparation ophtalmique, mais n'est pas encore disponible pour application topique nasale. Un inconvénient des stabilisateurs des mastocytes est la nécessité de les utiliser plusieurs fois par jour.

Anticholinergiques

Le bromure d'ipratropium inhibe les sécrétions des glandes séreuses et séromuqueuses innervées par le système vagal par une activité antagoniste sur les récepteurs de l'acétylcholine. Ce médicament, bien toléré, est peu absorbé et n'entraîne pas d'effet rebond de la rhinorrhée. Il est surtout efficace dans la réduction de la rhinorrhée, mais exerce moins d'effet sur la congestion nasale et des éternuements.

Immunothérapie

L'immunothérapie est réservée aux patients présentant des symptômes graves de rhinite allergique, qui souffrent durant la plus grande partie de l'année ou qui ne peuvent pas être soignés par des médicaments et des mesures d'évitement. Le mécanisme thérapeutique exact est inconnu. On pense qu'il s'agirait d'une commutation des cellules T auxiliaires en une sous-population inhibant la production d'IgE. En général, ce traitement se poursuit pendant environ 6 ans. Après l'arrêt, les patients se sentent bien pour une période plus ou moins longue, au cours de laquelle aucun traitement n'est nécessaire. On considère que, chez les patients atteints d'asthme grave, l'immunothérapie comporte un risque trop grave d'effets indésirables comme l'anaphylaxie et même la mort.

Éviter les erreurs de traitement

Le traitement de la rhinite allergique requiert une attention particulière sur deux points. Il faut absolument que le diagnostic soit correct afin de ne pas laisser échapper des affections graves pouvant être traitées et associées à une rhinite chronique, comme la fibrose kystique, la sarcoïdose et certaines vasculites. Le deuxième point est la nécessité d'éviter d'aggraver des affections qui pourraient être liées au traitement, comme les effets secondaires d'un usage prolongé de décongestionnant.

Futures directions

Distinguer la rhinite allergique de l'idiopathique est difficile. Fas, une molécule de surface cellulaire qui induit l'apoptose, a été liée à la rhinite. La concentration du Fas soluble dans le sérum est normale en cas de rhinite idiopathique, une affection imputée à un trouble du système nerveux autonome. Le Fas soluble est réduit dans la rhinite allergique, qui est à ce jour la seule maladie associée à ce changement.

L'anticorps anti-IgE, l'omalizumab, est efficace dans la rhinite allergique avec asthme, mais son utilisation pour la rhinite allergique est improbable avant que le coût de ce médicament, en moyenne 12 000 $ par an, ne soit réduit. Les agents qui bloquent les interleukines suscitent également de l'intérêt. Un récepteur soluble de l'IL-4, par exemple, s'est montré efficace dans l'asthme et pourrait se révéler utile dans le traitement de la rhinite allergique. Un anti-IL-5 a diminué l'éosinophilie chez les asthmatiques, mais n'a pas eu d'effet clinique.

Des thérapies futures pourraient recourir aux séquences C-p-G répétées de l'ADN bactérien comme adjuvants dans les vaccins et pour l'immunothérapie dans le but de modifier l'apprêtement des allergènes et ainsi de prévenir ou guérir les affections atopiques. Elles vont aussi probablement se concentrer sur les fonctions immunorégulatrices des cellules NKT restreintes au CD1d.

Ressources supplémentaires

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Fiche d'information des patients sur la rhinite allergique. Accessible à : http://www.aaaai.org/patients/resources/fact_sheets/allergic_rhinitis.pdf.
Cette fiche d'information a été rédigée pour les patients.

Données probantes

1. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, et al. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. N Engl J Med 2006 ; 354 (11) : 1117-29. PMID : 16540612.

   C'est la première description d'une nouvelle classe de lymphocytes, qui résiste à la modulation par les stéroïdes et qui est liée à l'asthme.
2. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 1999 ; 160 : 1816-23. PMID : 10588591.

   Cet article présente une revue du rôle des interleukines et d'autres médiateurs de l'inflammation dans l'asthme et un rapport sur l'efficacité thérapeutique du récepteur de l'IL-4 qui lie et séquestre l'IL-4 circulante.
3. Kato M, Hattori T, Ito H, et al. Serum-soluble Fas levels as a marker to distinguish allergic and nonallergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1999 ; 103 : 1213-14. PMID : 10359909.

   Cette étude est un exemple de recherche de marqueurs biologiques permettant de distinguer des maladies particulières dont les manifestations cliniques se ressemblent.
4. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. N Engl J Med 2001 ; 344 : 30-7. PMID : 11136958.

   Il s'agit de la première partie d'une revue en deux parties de l'état de l'art, décrivant les voies immunologiques impliquées dans la maladie allergique.
5. Kay AB. Allergy and allergic diseases. Second of two parts. N Engl J Med 2001 ; 344 : 109-13. PMID : 11150362.

   Il s'agit de la deuxième partie d'une revue en deux parties de l'état de l'art, décrivant les voies immunologiques impliquées dans la maladie allergique.
6. Naclerio R, Solomon W. Rhinitis and inhalant allergens. JAMA 1997 ; 278 : 1842-8. PMID : 9396645.

   Bonne revue consacrée à la rhinite allergique et à son traitement.
7. Van Cauwenberge P, Watelet JB. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. Thorax 2000 ; 55 (Suppl 2) : S20-S21.

   Cette revue lucide des mécanismes immunologiques dirigeant la réponse biologique « non engagée » vers soit l'immunité (le résultat souhaité) soit la maladie allergique reprend l'hypothèse de l'hygiène, qui suggère que l'exposition à des agents infectieux dans les premières semaines de vie peut être essentielle pour encourager le système immunitaire à réagir à l'environnement plus tard dans la vie par le développement d'une immunité, plutôt que par une maladie allergique.
8. Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. J Allergy Clin Immunol 2001 ; 107 : 3-8. PMID : 11149982.

   Les auteurs décrivent les impacts économiques et humains de la rhinite.
9. Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, et al. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma : frequency and impact on health care charges. J Allergy Clin Immunol 1999 ; 103 : 54-9. PMID : 9893185.

   Ceci est un autre point de vue sur l'épidémiologie et les limites de la technologie actuelle pour comprendre l'ampleur de l'impact de la rhinite.

Rose J. Eapen ▪ William W. Shockley

11

Lésions buccales

Introduction

La cavité buccale, comme la cavité nasale, représente le premier point de contact pour les pathogènes et les agents irritants entrant dans les systèmes digestif et respiratoire. Les frontières de cette région s'étendent des lèvres à la jonction entre la partie molle du palais et les papilles caliciformes de la langue. La cavité buccale comprend les lèvres, les gencives et la muqueuse buccale, les dents, le palais dur, le plancher de la bouche, le trigone rétromolaire et les deux tiers antérieurs de la langue. Un examen complet de la cavité buccale doit inclure la visualisation de toutes les surfaces muqueuses et la palpation des surfaces buccales, de la langue, du palais et du plancher de la bouche. Une grande variété de processus pathologiques peut se manifester par des lésions buccales semblables, ce qui rend leur diagnostic difficile.

Ulcérations aphteuses récurrentes

Les ulcérations aphteuses récurrentes (aphtes) sont les ulcères de la muqueuse buccale les plus fréquents en Amérique du Nord, affectant 5 à 66 % de la population adulte (figure 11.1). Les aphtes sont plus fréquents dans les classes socioéconomiques plus élevées et surviennent généralement dans la deuxième décennie de la vie. Leur étiologie reste incertaine. Les carences nutritionnelles, des changements hormonaux, des infections bactériennes et virales, des hypersensibilités alimentaires, le stress et des prédispositions génétiques ont été proposées comme causes possibles.

Selon leur aspect, les aphtes sont classés comme *majeurs*, *mineurs* ou *herpétiformes*. Ces trois types se développent en général sur la muqueuse mobile non kératinisée de la région buccale, des lèvres et du plancher de la bouche. Les aphtes ne s'accompagnent pas de fièvre ni d'autres réactions systémiques. Les récidives sont plus fréquentes chez les jeunes patients, et 30 % des patients peuvent avoir une maladie persistant pendant des mois ou des années.

Les *aphtes majeurs*, la forme la plus sévère, touchent 7 à 20 % des patients. Les lésions de ce type ont plus de 10 mm de diamètre et peuvent durer de quelques semaines à quelques mois. Elles peuvent fusionner et former de grands ulcères irréguliers qui laissent des cicatrices après leur guérison. Ces ulcères surviennent sur la muqueuse molle et mobile, mais peuvent également apparaître plus à l'arrière, sur le palais mou, les amygdales et le pharynx.

Les *aphtes mineurs* sont les plus fréquents, représentant 70 à 87 % de l'ensemble des ulcérations aphteuses. Ils mesurent moins de 10 mm de diamètre et se présentent sous forme d'ulcérations distinctes, peu profondes et douloureuses, avec un exsudat central fibreux entouré d'un bord érythémateux. Ils sont généralement situés sur la muqueuse buccale. La durée de l'ulcère est de 1 à 2 semaines ; il guérit alors spontanément et ne laisse pas de cicatrice.

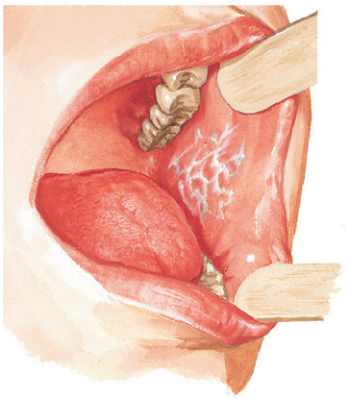
Les *aphtes herpétiformes* représentent 7 à 10 % de l'ensemble des lésions aphteuses. Ces ulcères mesurent moins de 5 mm et forment des groupes de 10 à 100. Ils peuvent aussi fusionner et former des ulcères plus grands ; ils peuvent se trouver n'importe où dans la bouche, mais sont le plus souvent localisés sur la partie dorsale de la langue et sur le palais ; ils guérissent spontanément en 1 à 4 semaines.

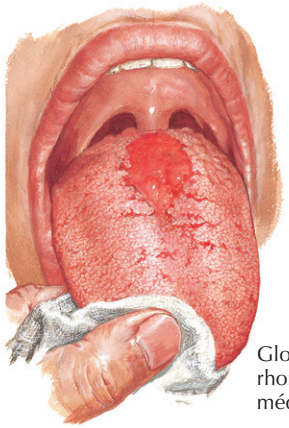
Le diagnostic différentiel comprend des maladies infectieuses (virus herpès, VIH), des maladies rhumatismales (syndrome de Behçet, syndrome de Reiter), une maladie cutanée (érythème polymorphe), une maladie gastro-intestinale (maladie cœliaque ou sensibilité au gluten) et des effets secondaires de médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens, β-bloquants, nicorandil, alendronate). Le diagnostic repose essentiellement sur une anamnèse fouillée et l'examen physique. Les patients atteints de lésions qui persistent après 3 semaines de traitement doivent être adressés à un spécialiste pour biopsie et pour des soins plus poussés.

Figure 11.1 Lésions buccales fréquentes.

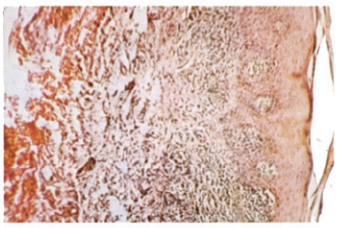


Ulcérations aphteuses récurrentes





Glossite rhomboïde médiane



Lichen plan



Traitement optimal

Il existe de nombreux traitements disponibles, et leur utilisation doit être guidée par la gravité de la maladie, la fréquence des ulcères, et les effets néfastes potentiels des médicaments utilisés. Les nouveaux traitements approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis comprennent une pâte dentaire contenant 0,1 % de triamcinolone, qui contribue à diminuer l'inflammation, et une pâte à 5 % d'amlexanox, qui interfère dans la cascade inflammatoire en agissant spécifiquement contre l'interleukine 3. Ces pâtes sont appliquées sur l'ulcère 2 à 4 fois par jour jusqu'à la guérison. Des corticostéroïdes topiques sont également utilisés dans le traitement. Lorsqu'ils sont appliqués directement sur l'ulcère sec ou sur la zone de la douleur ou de paresthésie prodromique, ils réduisent la durée de la lésion, mais ils n'ont pas d'incidence sur la fréquence des récurrences. Des injections intralésionnelles de stéroïdes et l'administration systémique des corticoïdes systémiques sont à réserver aux cas d'aphtes majeurs persistants. On a montré que la thalidomide réduisait la durée des lésions et prolongeait les périodes de rémission en cas d'aphtes réfractaires. Toutefois, ce traitement a de graves effets secondaires ; il est tératogène et peut causer des neuropathies périphériques, ce qui limite son utilisation.

Lésions infectieuses

Stomatite virale

Herpès simplex

Herpès simplex (HSV) est l'agent le plus fréquemment impliqué dans la stomatite virale. L'exposition à ce virus se produit généralement pendant l'enfance. Après guérison de la première infection, le virus reste latent dans le ganglion trijumeau. La primo-infection est souvent asymptomatique. Si des symptômes surviennent, ils consistent en l'apparition soudaine de vésicules de 1–2 mm entourées d'un érythème inflammatoire et associées à de la fièvre. Les vésicules se rompent et forment alors des ulcères. Les lésions orales primaires affectent surtout la muqueuse buccale, la maladie récurrente étant généralement limitée aux zones kératinisées, comme les lèvres ou les zones péribuccales. Les ulcérations guérissent spontanément en 10 à 14 j. Les poussées récurrentes d'herpès oral, qui ne s'accompagnent pas de fièvre, sont déclenchées par l'exposition au soleil, par des traumatismes locaux ou un stress émotionnel. La plupart des patients éprouvent une douleur, une sensation de brûlure ou des picotements 24 h environ avant une nouvelle poussée. Le diagnostic différentiel de ces lésions est similaire à celui des aphtes. Il est essentiellement

clinique, mais peut être confirmé par l'identification des cellules géantes multinucléées sur un frottis de Tzanck. La culture virale à partir du liquide des vésicules fournit la preuve diagnostique indiscutable.

Traitement optimal. La plupart des individus immunocompétents victimes d'un herpès labial récurrent ne nécessitent pas d'autre traitement que le recours occasionnel à des analgésiques locaux. Le recours aux stéroïdes est contre-indiqué. L'administration systémique d'aciclovir peut raccourcir la durée des poussées et allonger les périodes de rémission, mais ce médicament agit quand le virus est le plus actif, ce qui est habituellement le cas avant que les lésions n'apparaissent. D'autres agents antiviraux, comme le valaciclovir, sont également efficaces.

Infection primaire par le virus de la varicelle et du zona

L'infection primaire par le *virus de la varicelle et du zona* (VZV), appelé aussi virus herpès 3 humain, cause la varicelle chez l'enfant. L'infection se manifeste par des vésicules groupées ou des érosions sur le palais dur, la muqueuse buccale, la langue et les gencives. Le virus reste alors dormant dans les ganglions sensoriels. Il peut parfois se réactiver et provoquer un zona, c'est-à-dire une éruption de multiples vésicules douloureuses de 1–2 mm qui éclatent bientôt en laissant des lésions ulcéreuses. Ces lésions sont classiquement distribuées dans un dermatome unilatéral. Lorsqu'il touche la tête, le zona peut se présenter de manière très variée, allant de la paralysie du nerf facial dans le syndrome de Ramsay-Hunt à l'uvéite, à la kératoconjonctivite et à la névrite optique du zona ophtalmique. Ces éruptions indiquent généralement un état de déficience immunitaire, qui peut nécessiter un complément d'enquête.

Traitement optimal de l'infection primaire par le VZV. Le traitement de la varicelle est généralement symptomatique chez les patients immunocompétents, l'aciclovir étant le médicament de choix pour la varicelle chez les adultes et les patients immunodéprimés. Le valaciclovir et le famciclovir sont aussi efficaces. Les corticoïdes sont contre-indiqués dans l'infection primaire. La vaccination est recommandée pour tous les enfants entre 12 mois et 13 ans. La vaccination est également recommandée pour les adultes qui sont exposés au risque d'infection (par exemple le personnel des centres de jour), pour ceux qui ont des contacts familiaux avec des sujets immunodéprimés et pour les femmes en âge de procréer. La vaccination n'est pas recommandée pour les sujets immunodéprimés, car le vaccin est composé de VZV vivant atténué.

Traitement optimal de l'infection récurrente par le VZV. L'aciclovir, le valaciclovir ou le famciclovir, ainsi que des corticoïdes, constituent le traitement de l'infection récurrente par l'herpès zoster. Il doit être commencé dans les 72 h du premier symptôme chez les patients de plus de 50 ans afin de maximiser les avantages potentiels du traitement.

Coxsackie A

L'herpangine est due au virus Coxsackie types A1 à A6, A8, A10 et A22, qui touche les enfants âgés de 3 à 10 ans. L'affection se manifeste par de petites lésions aphteuses sur le palais mou et les piliers des amygdales et par de la fièvre et de l'odynophagie (déglutition douloureuse). Cette maladie guérit spontanément et ne nécessite qu'un traitement symptomatique.

La *maladie mains*, *pieds*, *bouche* (MPB) est causée par le virus Coxsackie type A16. Elle survient le plus souvent au printemps et au début de l'été chez des enfants de moins de 5 ans. Ils ont de petites lésions aphteuses sur la muqueuse buccale et sur la langue, ainsi que des papules pâles de forme ovale avec un rebord érythémateux sur la paume des mains et la plante des pieds. Ces lésions ont tendance à épargner la bouche et les gencives, contrairement au HSV. Cette maladie guérit spontanément et n'a besoin que d'un traitement symptomatique.

Stomatite fongique

Candidose orale

Candida est la cause la plus fréquente des infections fongiques orales. Ce champignon est présent dans la bouche de 30 à 60 % des adultes en bonne santé et, par conséquent, son isolement ne signifie pas nécessairement un processus pathologique. Toutefois, le nombre de véritables infections à *Candida* est à la hausse, pour des raisons iatrogènes. Les facteurs qui prédisposent les patients à ce type d'infection sont les âges extrêmes, un état immunodéprimé, la malnutrition, les infections concomitantes, l'antibiothérapie à large spectre, une mucosite due à des rayons et la xérostomie (sécheresse de la bouche). La *candidose buccale* classique est parfois qualifiée de pseudo-membraneuse ou appelée «muguet» à cause des plaques blanches présentes sur la muqueuse buccale, le palais, la langue ou l'oropharynx; ces plaques s'enlèvent facilement, laissant un tissu mis à nu légèrement hémorragique. La *candidose hyperplasique* se présente également sous forme de plaques blanches, mais qui ne peuvent pas être enlevées facilement. La candidose atrophique chronique est la forme la plus commune de la candidose orale et se retrouve chez 60 % des patients porteurs de prothèse dentaire. Il se présente comme un épaississement érythémateux de la muqueuse sous la prothèse dentaire. La *glossite rhomboïde médiane* (voir la figure 11.1) est limitée à la partie dorsale de la langue. Elle apparaît comme une zone d'atrophie papillaire, non douloureuse, érythémateuse et bien délimitée juste en avant des papilles caliciformes. La *chéilite angulaire*, ou perlèche, consiste en ulcérations douloureuses et saignantes aux commissures des lèvres. Le diagnostic de la candidose buccale est basé sur les signes cliniques. Le diagnostic différentiel comprend un large éventail de lésions buccales allant d'infections systémiques à l'épithélioma spinocellulaire. Chez les patients atteints de maladie récurrente ou extensive, le

statut immunologique doit être évalué et des tests de dépistage du VIH doivent être effectués. Le diagnostic de la candidose buccale est confirmé par un examen microscopique de raclures des taches blanches ou des zones d'érosion de la muqueuse après traitement à l'hydroxyde de potassium (KOH). Celui-ci devrait révéler les levures en bourgeonnement, avec ou sans pseudohyphes. Si les lésions persistent après 1 à 2 semaines d'un traitement adéquat, il faut adresser le patient à un spécialiste en vue d'une éventuelle biopsie.

Traitement optimal. La thérapie consiste en des antifongiques topiques et systémiques. Des rinçages de bouche avec une solution de nystatine ou de clotrimazole 4 à 5 fois par jour sont recommandés pour le traitement des lésions de la muqueuse buccale. Pour les lésions liées à une prothèse dentaire, il faut que le patient trempe son dentier dans une solution ou un onguent antifongique et applique directement la pommade ou la crème antifongique sur la lésion. La perlèche répond le mieux à l'application topique de pommade antifongique. L'administration systémique de fluconazole, de kétoconazole ou d'itraconazole est réservée aux lésions graves ou réfractaires.

Lésions buccales non infectieuses

Lichen plan

Le *lichen plan buccal* (LPB) [voir la figure 11.1] touche environ 2 % des adultes. Son étiologie est inconnue, mais sa pathogénie dépendrait d'une réaction immunitaire des cellules T contre les cellules épithéliales basales. L'histologie montre la destruction de cette couche cellulaire et une infiltration lymphocytaire du tissu adjacent. Ces lésions peuvent prendre diverses formes ; le type *réticulaire* est le plus commun et s'observe chez la plupart des patients atteints de cette maladie. La lésion consiste en stries (dites de Wickham) papuleuses formant une sorte de dentelle sur la muqueuse buccale. La forme *érosive* est le second type le plus fréquent ; les lésions ulcéreuses et douloureuses affectent la gencive, la muqueuse buccale et les bords de la langue. Une prothèse dentaire mal adaptée peut être un facteur favorisant du LPB. Une surinfection à *Candida* survient dans un tiers des lésions du LPB, ce qui nécessite un traitement antifongique. Un contrôle des médicaments pris par le patient est essentiel, car certains peuvent entraîner des éruptions lichénoïdes. Le diagnostic définitif de LPB peut nécessiter une biopsie. Il est important de suivre l'évolution de ces lésions, car une transformation maligne est possible, quoique rare. Dans la plupart des cas signalés, c'est le sous-type érosif qui subirait le plus souvent cette transformation.

Le LPB symptomatique est d'abord traité avec des stéroïdes topiques. Les cas réfractaires répondent habituellement aux stéroïdes systémiques. Des médicaments immunomodulateurs, comme la ciclosporine et l'azathioprine, peuvent être nécessaires dans les cas graves.

Leucoplasie

Une leucoplasie orale est une lésion précancéreuse qui apparaît comme une tache ou une plaque blanche sur la muqueuse buccale. Il s'agit d'une hyperplasie de l'épithélium pavimenteux. La leucoplasie elle-même est un processus réactif bénin. Toutefois, certaines lésions peuvent se transformer en cancer au cours d'une évolution de 10 ans. Différentes études ont montré les diverses étapes de cette transformation. Les lésions situées dans les régions buccales sujettes à des traumatismes, comme les joues et le dos de la langue, sont moins exposées au risque de cancérisation. Toute lésion suspecte doit être biopsiée. Si une tumeur maligne est identifiée, le patient doit être référé à un spécialiste pour une éventuelle résection et/ou une chimiothérapie. On étudie actuellement des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) comme traitement possible des leucoplasies.

Leucoplasie chevelue

La *leucoplasie chevelue* est une lésion muqueuse bénigne des bords de la langue que l'on peut trouver chez un tiers des patients infectés par le VIH. Ces lésions épithéliales indolores sont causées par le virus d'Epstein-Barr. Elles apparaissent comme des zones blanches irrégulières dues à l'épaississement de la muqueuse. Le diagnostic repose sur l'aspect clinique, mais parfois la confirmation requiert une biopsie. Aucun traitement spécifique n'est indiqué, mais les patients avec une leucoplasie chevelue doivent subir les tests pour la détection du VIH.

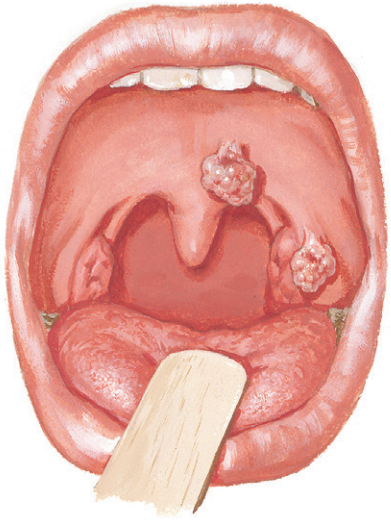
Papillome et verrue oraux

Le papillome et la verrue de la bouche sont facilement reconnaissables. Ces deux lésions sont causées par des souches de virus du papillome humain. Le papillome oral se présente comme une masse pédonculée d'épithélium pavimenteux à l'aspect de chou-fleur et semblable aux papillomes que l'on trouve dans d'autres sites (figure 11.2). Les verrues orales ressemblent aussi à celles que l'on trouve sur la peau des mains et des pieds ; ce sont des tumeurs bénignes, rondes, hyperkératosiques et dures. Le diagnostic différentiel doit les distinguer du condylome acuminé et du carcinome verruqueux. La biopsie excisionnelle est le traitement de choix.

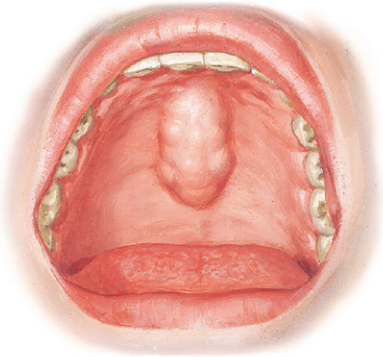
Torus palatinus et torus mandibularis

Le torus est une exostose bénigne du palais dur et de la mandibule qui se manifeste comme une masse dure et lisse au milieu du palais dur ou de la surface linguale de la mandibule. Souvent, les patients ignorent sa présence. Le diagnostic repose sur l'examen physique. Aucun traitement n'est nécessaire, mais parfois on doit retirer le torus car il empêche l'usage d'un dentier (voir la figure 11.2).

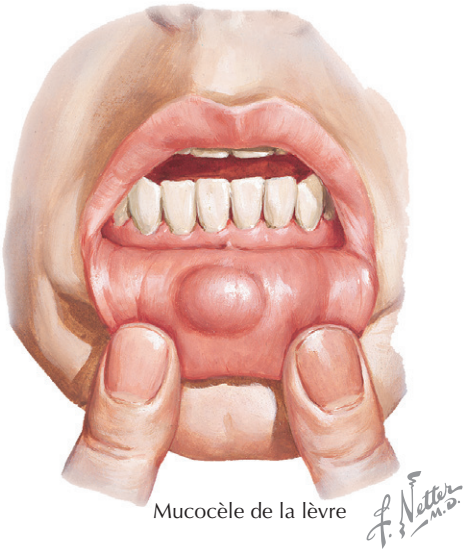
Figure 11.2 Lésions buccales fréquentes.



Papillomes du palais mou et du pilier antérieur



Torus palatinus



Mucocèle de la lèvre

Grains de Fordyce

Les grains de Fordyce sont des glandes sébacées ectopiques qui apparaissent comme des groupes de taches jaunâtres sur la muqueuse buccale, en général juste à l'intérieur de la commissure buccale. Le diagnostic repose sur l'examen physique, et aucun traitement n'est nécessaire.

Tatouage par amalgame

Les alliages dentaires à base d'argent peuvent imprégner les gencives, ce qui donne des macules de coloration bleutée ou noire. Le site de la plupart de ces tatouages est situé dans l'arche mandibulaire. Il ne faut pas confondre cette lésion avec un nævus ou un mélanome. Le diagnostic repose sur l'examen physique. La confirmation peut être obtenue par une radiographie qui montre quelques petites opacités. Une biopsie excisionnelle s'impose si les lésions pigmentées sont suspectes.

Mucocèles

Des mucocèles se forment lorsque la salive sort d'une petite glande salivaire et se répand dans le tissu environnant. On pense qu'un traumatisme est la cause de la plupart des mucocèles. Ils peuvent être présents partout dans la cavité buccale, mais on les trouve le plus souvent sur la lèvre inférieure. Leur aspect est celui d'une tuméfaction ronde et bleutée recouverte de la muqueuse lisse. Ils peuvent éclater et se reformer ou s'infecter et devenir purulents. L'excision est le traitement de choix pour les mucocèles persistants. La marsupialisation aboutit généralement à la récurrence (voir la figure 11.2).

Fibromes

Le fibrome est une tuméfaction molle, beige ou rose, qui se développe dans des sites de traumatismes répétés, généralement sur la muqueuse buccale ou les bords de la langue. Les traumatismes récurrents entraînent une inflammation chronique et une hyperplasie fibreuse. La biopsie excisionnelle sert au diagnostic et au traitement (voir la figure 11.3).

Langue chevelue

La langue chevelue est une affection bénigne provoquée par l'accumulation de kératine et de bactéries commensales sur les papilles filiformes de la langue, qui prend une apparence caractéristique. Le traitement consiste simplement à rassurer le patient sur la nature bénigne du processus. L'aspect peut être quelque peu amélioré par grattage de l'excès de kératine et de débris cellulaires (figure 11.3).

Langue géographique

La langue géographique, ou glossite migratoire bénigne, est une affection bénigne caractérisée par une zone d'atrophie du dessus de la langue avec perte de papilles. Cela conduit à des ulcérations superficielles, qui apparaissent sur le dos de la langue comme des taches érythémateuses avec des rebords polycycliques blanchâtres. Le diagnostic est posé sur cet aspect particulier et la biopsie est inutile. Les lésions douloureuses régressent spontanément, mais réapparaissent sur d'autres parties de la langue. L'étiologie est inconnue, et aucun traitement n'est nécessaire (voir la figure 11.3).

Figure 11.3 Lésions buccales fréquentes.



Fibrome

Langue chevelue

Langue géographique

Éviter les erreurs de traitement

Un examen attentif de la cavité buccale reste l'élément clé pour l'évaluation et le traitement des patients atteints de lésions buccales. On doit surveiller attentivement ces lésions afin de s'assurer que le diagnostic initial est correct. Pour certaines de ces lésions, une transformation maligne est possible, ce qui impose un suivi régulier après que le diagnostic a été posé. La biopsie est également un outil utile pour le diagnostic et le suivi des lésions prémalignes.

Future directions

Les recherches se poursuivront dans le but d'établir l'étiologie particulière des aphtes, du lichen plan buccal et d'autres lésions moins bien comprises, l'objectif ultime étant bien sûr le développement de thérapies plus spécifiques.

Ressources supplémentaires

Aragon S. Stomatitis. In : Bailey B, Calhoun K, Derkey CS, et al. Head and neck surgery : otolaryngology. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

Il s'agit d'une revue générale du diagnostic et du traitement de la pathologie orale.

Marx RE, Stern D. Oral and maxillofacial pathology : a rationale for diagnosis and treatment. Chicago : Quintessence Publishing; 2002.

Ce texte, très complet, passe en revue les lésions buccales et fournit des informations détaillées sur le diagnostic et le traitement de chaque lésion, ainsi que des photos.

Données probantes

1. Allen CM, Blozis GG. Oral mucosal lesions. In : Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, éds. Otolaryngology : head and neck surgery. 3e éd. Saint Louis : Mosby-Year Book; 1998. p. 1527-45.

Ce chapitre fournit une excellente revue en profondeur du diagnostic clinique et du traitement des lésions buccales.

2. Hairston BR, Bruce AJ, Rogers RS III. Viral diseases of the oral mucosa. Dermatol Clin 2000; 21 : 17-32.

Cet article représente une excellente revue des manifestations buccales des maladies virales.

3. Ingafou M, Leao JC, Porter SR, Scully C. Oral lichen planus : a retrospective study of 690 patients. Oral Dis 2006; 12 : 463-8. PMID : 16910916.

Les auteurs présentent une revue rétrospective de 690 patients consécutifs chez qui l'on a trouvé les signes cliniques et histopathologiques caractéristiques du LPB.

4. Letsinger JA, McCarthy MA, Jorizzo J. Complex aphthosis : a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. Am Acad Dermatol 2005; 52 : 500-8.

Les auteurs discutent de l'identification et du traitement de 54 patients avec un diagnostic d'aphtose complexe de 1995 à 2001.

5. Lynch DP. Oral viral infections. Clin Dermatol 2000; 18 : 619-28. PMID : 11134857.

Cet article passe en revue les infections virales avec manifestations buccales, montre des images et discute des traitements.

6. Miles DA, Howard MM. Diagnosis and management of oral lichen planus. Dermatol Clin 1996; 14 : 281-90. PMID : 8725584.

Les auteurs passent en revue le lichen plan buccal, en fournissant des descriptions détaillées des sous-types.

7. Scully C. Aphthous ulceration. N Engl J Med 2006; 2 : 165-72.

L'auteur présente une revue de la pratique clinique en cas d'ulcérations aphteuses avec une excellente discussion des diagnostics différentiels des lésions buccales et des différents traitements.

8. Sudbo S, Reith A. The evaluation of predictive oncology and molecular-based therapy for oral cancer prevention. Int J Cancer 2005; 115 : 339-45. PMID : 15688375.

L'article donne un bon aperçu des nouveaux traitements de la cancérogenèse débutante par des inhibiteurs de COX-2 et du récepteur du facteur de croissance épidermique.

9. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers : a review of diagnosis and treatment. J Am Dent Assoc 1996; 127 : 1202-13. PMID : 8803396.

Ce document présente une revue consacrée aux ulcères aphteux récurrents, à leur diagnostic et à leur traitement.

James E. Kurz

12

Otite externe aiguë

Introduction

L'otite externe aiguë (OEA), connue communément sous le nom d'«oreille du nageur», est définie comme une inflammation aiguë du canal auditif externe. Près de 95 % des OEA sont d'origine bactérienne, mais elles peuvent aussi être causées par des infections fongiques, des troubles allergiques et des affections dermatologiques.

Etiologie et pathogénie

Pour mieux comprendre la pathogénie de l'OEA, il faut se rappeler l'anatomie du conduit auditif externe (figure 12.1), qui s'étend du tympan jusqu'au méat auditif externe. Le tiers proximal (interne) du canal est couvert d'une couche épithéliale et dermique peu épaisse, directement accolée au périoste sous-jacent, d'où le caractère particulièrement douloureux de l'inflammation en raison de cette proximité du tissu osseux. Les deux tiers distaux (externes) du conduit sont entourés par le cartilage qui soutient les structures de l'oreille externe et sont bordés par une peau plus épaisse qui contient des follicules pileux ainsi que des glandes sébacées et à cérumen; cet ensemble protège le conduit des infections. Le cérumen, hydrophobe et acide, maintient un environnement sec, hostile à la flore cutanée et à d'autres bactéries pathogènes. L'épithélium de la muqueuse du conduit se renouvelle continuellement et migre vers l'extérieur en emportant les débris et excès de cérumen, ce qui contribue au nettoyage de l'oreille. Tout ce qui perturbe cette barrière épithéliale et de cérumen, par exemple l'humidité prolongée, une élimination agressive du cérumen, une prothèse auditive, de l'eczéma ou du psoriasis, peut déclencher le processus inflammatoire, ce qui permet aux micro-organismes d'envahir le conduit. L'exposition à l'eau pendant de longues périodes, par exemple chez les nageurs, fait macérer l'épithélium et altère l'effet protecteur du cérumen. Cette perturbation modifie l'environnement qui, d'acide et sec, devient humide et alcalin, ce qui favorise les infections bactériennes. La muqueuse devient enflammée, le conduit se remplit de fluide purulent et de débris cellulaires, ce qui obstrue encore davantage la lumière. Dans ce milieu chaud, humide et alcalin, les pathogènes prolifèrent. Si le fluide et les débris ne peuvent s'écouler du canal et si l'inflammation et l'œdème persistent, l'infection risque de se propager aux structures crâniennes proches et peut évoluer vers une complication grave mettant la vie en danger.

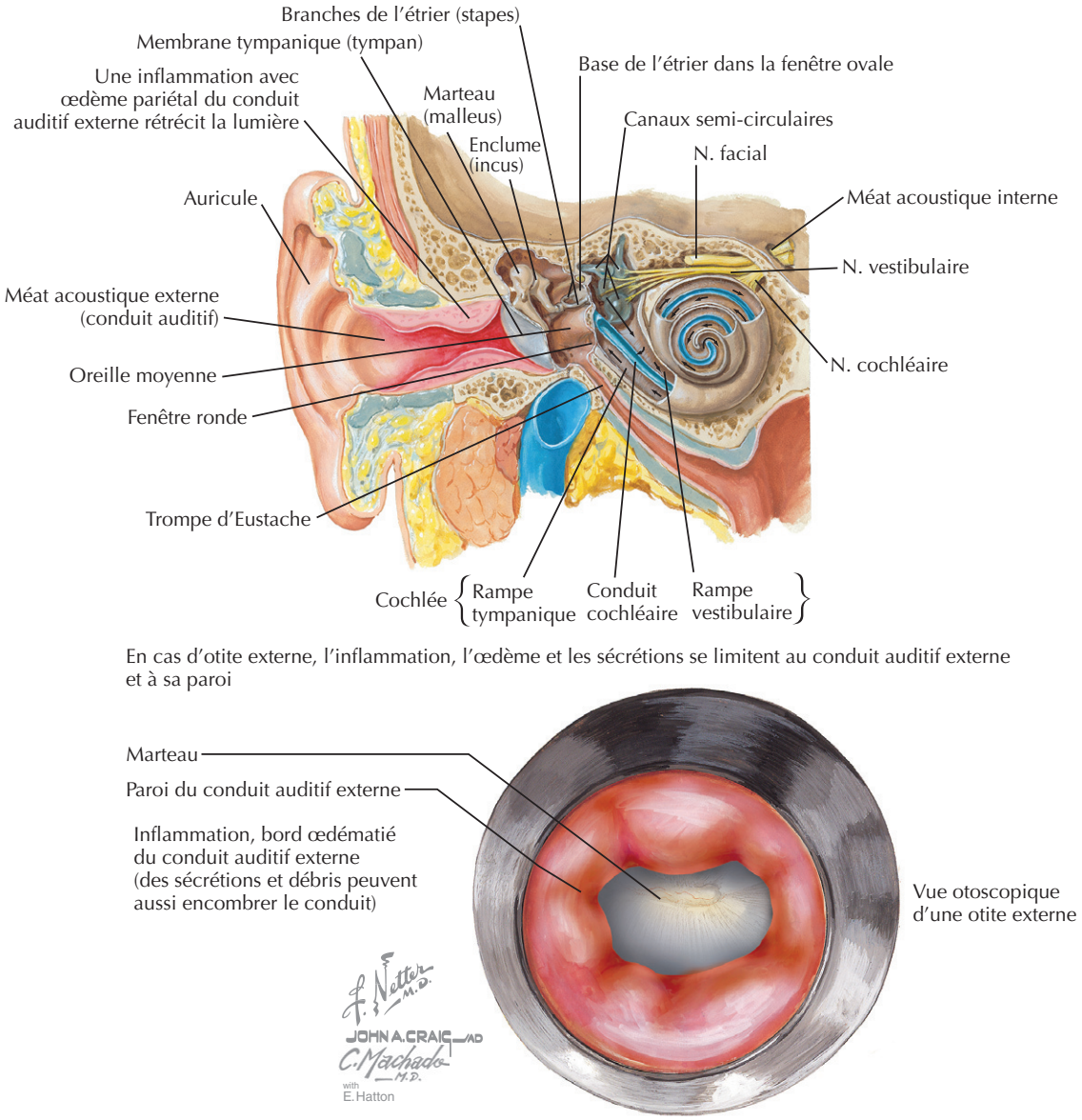
Plus de 90 % des cas d'OEA sont causés par *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*, soit individuellement soit de manière polymicrobienne. Ces pathogènes se développent dans un milieu humide et alcalin; c'est pourquoi le traitement est basé sur l'élimination du fluide et des débris épithéliaux, sur la réduction de l'œdème et sur l'assèchement avec acidification du conduit. Beaucoup moins fréquemment, les champignons peuvent provoquer une otite externe, comme peuvent le faire également l'eczéma et d'autres affections cutanées.

Tableau clinique

Les patients avec une OEA se présentent en se plaignant d'une douleur apparue rapidement, parfois avec des antécédents de démangeaisons ou une sensation d'oreille pleine. Le signe clé à l'examen physique est la sensibilité à la compression du tragus ou la douleur suscitée par la traction vers l'extérieur et vers le haut du pavillon (auricule). Dans les premiers stades, l'otoscopie peut ne montrer que de l'érythème de la paroi du conduit, mais avec l'aggravation de l'inflammation, la paroi apparaît œdématiée et purulente avec des débris cellulaires visibles et un liquide de coloration blanche, grise ou verte. Si possible, le tympan doit être examiné, éventuellement après élimination prudente des débris au moyen d'une curette souple ou par une irrigation délicate. Le tympan peut paraître clair ou prendre un aspect opaque, irrégulier, blanc ou gris; il devrait être intact et mobile lors de l'insufflation, indiquant qu'il n'est pas perforé et qu'il n'y a aucun épanchement dans l'oreille moyenne.

Runge, 978-2-294-70951-7

Figure 12.1 Otite externe aiguë.



De la fièvre et un gonflement avec rougeur du tissu mou entourant le pavillon sont des signes de cellulite périauriculaire, qui nécessite un traitement antibiotique immédiat et systémique. Une cellulite périauriculaire chez un patient immunodéprimé, fébrile ou avec d'autres signes de toxicose pourrait être due à une otite externe maligne (nécrosante) et requérir des antibiotiques par voie intraveineuse et la consultation urgente d'un oto-rhino-laryngologiste.

Diagnostic différentiel

Il importe de distinguer une OEA d'autres causes de douleur ou d'écoulements, car les traitements sont très différents et un retard de diagnostic peut entraîner de graves complications (encadré 12.1). Une des causes les plus fréquentes de douleur locale est un furoncle, qui a l'aspect d'un nodule rouge et sensible, d'une papule ou d'une pustule, visible à la partie interne du pavillon ou dans la partie externe du conduit auditif. La douleur d'une sinusite aiguë ou d'une infection dentaire peut s'étendre à l'oreille, comme aussi la douleur de l'articulation temporomandibulaire. La douleur liée à des neuropathies cervicales ou crâniennes peut être reconnue par son caractère soudain et bref, en coup de poignard (névralgie du trijumeau), qui contraste avec la douleur stable et rongeante de l'OEA. L'otite moyenne aiguë avec perforation s'accompagne d'écoulements, et la douleur est beaucoup moins prononcée une fois que le tympan s'est rompu et que le drainage de l'oreille a commencé. Un cholestéatome peut être associé à un écoulement chronique et apparaît à l'otoscopie

Encadré 12.1 Diagnostic différentiel de la douleur ou du drainage auriculaire

Infectieux
- Otite moyenne aiguë avec perforation
- Furonculose
- Otomycose
- Otite externe chronique
- Otite moyenne suppurative chronique
- Sinusite
- Zona
- Otite externe nécrosante (maligne)

Non infectieux
- Dermatite atopique
- Psoriasis
- Dermatite de contact
- Carcinome
- Cholestéatome

Autres affections douloureuses
- Dysfonctionnement de l'articulation temporomandibulaire
- Névralgie du trijumeau ou occipitale
- Carie dentaire

comme une masse caséeuse adjacente à la paroi du conduit, souvent près du tympan. Les otomycoses sont causées par *Candida* ou *Aspergillus*, ces infections fongiques du conduit externe se produisant généralement après un traitement préalable pour une OEA, mais s'observent également chez des diabétiques et des personnes âgées. L'otomycose se manifeste habituellement par des démangeaisons et un écoulement chronique plutôt que par de la douleur.

Parmi les causes non infectieuses d'affections de l'oreille externe, on trouve des maladies dermatologiques comme l'eczéma, le psoriasis et la dermatite de contact. Dans ces cas, ce sont les démangeaisons et la desquamation qui prédominent sur la douleur. Les carcinomes sont des causes rares d'écoulement auriculaire persistant, mais ce diagnostic doit être envisagé si le traitement d'OEA n'apporte aucune amélioration.

Démarche diagnostique

Le diagnostic de l'OEA est clinique. Parce que la plupart des cas d'OEA sont causés par *P. aeruginosa* et *S. aureus*, il n'y a aucune raison de procéder à une culture du liquide, sauf dans des circonstances exceptionnelles : un échec de traitement (dans ce cas, une infection fongique est possible), un patient immunodéprimé, une otorrhée chronique ou des états graves comme une cellulite ou une forte fièvre. Les examens sanguins ou radiologiques sont rarement nécessaires dans l'OEA. Si le patient est fébrile et se sent malade, il faut envisager la possibilité d'une otite externe maligne ; on devrait trouver alors une vitesse de sédimentation nettement accélérée, et la tomodensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique pourraient être indiquées afin de confirmer le diagnostic.

Soins et traitement

Les bases du traitement de l'OEA sont :

1. nettoyer suffisamment le conduit pour permettre l'accès des médicaments au foyer infectieux ;
2. choisir l'agent topique efficace contre les principaux agents pathogènes ;
3. soulager la douleur ;
4. être conscient des facteurs qui pourraient nécessiter un changement de traitement, par exemple à la suite d'une perforation tympanique, d'antécédents d'infections récurrentes, de la présence de tubes de tympanostomie, d'états d'immunodépression comme dans le diabète ;
5. enfin, être prêt à considérer l'hypothèse d'autres diagnostics et de complications éventuelles.

Traitement optimal

Pour que le traitement soit efficace, le médicament doit atteindre le foyer infectieux, la thérapie topique étant la plus utile. Les débris cellulaires et le liquide doivent pouvoir être retirés du conduit (toilette auriculaire) de sorte que le médicament puisse atteindre la partie interne du canal. La toilette auriculaire se fait en douceur au moyen d'une curette souple, d'un coton-tige ou d'une microcurette sous contrôle otoscopique. Une irrigation délicate, de préférence avec de l'eau oxygénée diluée deux fois, peut contribuer à l'élimination des débris, mais il convient de confirmer que le tympan n'est pas perforé, sinon on risquerait de contaminer l'oreille moyenne par le liquide infecté[1]. Si le conduit reste obstrué par des débris ou de l'œdème empêchant l'examen du tympan et si l'on craint que l'agent topique n'atteigne pas la partie proximale du conduit, il faut l'administrer au moyen d'une mèche ou d'une canule.

Pour traiter une OEA, il vaut beaucoup mieux utiliser un traitement topique que systémique, car il permet de concentrer plus de médicament dans le foyer infectieux. Des études des traitements topiques ont montré que les agents acidifiants (par exemple l'acide acétique et l'acide borique), des agents antiseptiques et des antibiotiques sont tous aussi efficaces dans le traitement de l'OEA. L'addition de stéroïdes topiques accélère le soulagement de la douleur et réduit l'otorrhée ; certaines études ont montré que les stéroïdes topiques peuvent également être utilisés seuls. Le choix du traitement doit prendre en compte l'efficacité, le coût, la facilité d'administration, qui conditionne l'observance, et les effets secondaires possibles.

1 L'eau oxygénée vendue en pharmacie existe en différentes concentrations, 10, 20 ou 30 volumes ; seule la dilution à 10 volumes, équivalente à 3 g/100 ml, peut être utilisée comme antiseptique ; pour l'indication présente, elle doit encore être diluée deux fois. *(N.d.T.)*

Le premier choix de la plupart des cliniciens est un moyen peu coûteux, celui d'un antibiotique topique combiné à un stéroïde, comme la combinaison de la néomycine, de la polymyxine B et de l'hydrocortisone (disponible comme thérapie combinée). Des aminoglycosides topiques, comme la gentamicine et la tobramycine, sont efficaces et peu coûteux, mais ne sont pas disponibles en combinaison avec un stéroïde. Des agents acidifiants comme l'acide acétique, qui inhibe la croissance de *P. aeruginosa* et *S. aureus*, ont été jugés tout aussi efficaces que les antibiotiques. Le principal inconvénient de ces agents est l'observance, car le patient doit les instiller 4 fois par jour. En outre, les produits contenant de la néomycine peuvent induire une dermatite de contact et des réactions allergiques, particulièrement chez les patients déjà atteints d'eczéma. L'ototoxicité est rare, mais le risque est réel si des aminoglycosides atteignent l'oreille moyenne par une perforation tympanique. Pour ces raisons, les quinolones sont devenues les médicaments de choix pour l'OEA, mais sont nettement plus chères. La solution de l'ofloxacine otique ne doit être utilisée qu'une fois par jour, mais elle est plus souvent suivie d'otomycose. La ciprofloxacine, combinée ou non à un stéroïde (la ciprofloxacine et la dexaméthasone ou la ciprofloxacine avec hydrocortisone), ne requiert que deux instillations par jour. La durée du traitement pour les agents antibactériens est de 7 j. Une durée de 10 à 14 j est recommandée pour les agents acidifiants ou les stéroïdes utilisés seuls.

Un traitement adéquat de la douleur s'impose et cela n'empêchera pas le clinicien de suivre la réponse au traitement. Une douleur légère à modérée peut être traitée par de l'acétaminophène ou des anti-inflammatoires, mais si la douleur est forte, il ne faut pas hésiter à prescrire des analgésiques plus puissants, y compris des stupéfiants, comme la codéine. En effet, la douleur de l'OEA peut être très forte. Les antidouleurs appliqués localement ne sont pas très efficaces et ont une trop courte durée d'action.

Besoin d'antibiotiques systémiques

Une antibiothérapie systémique peut s'avérer nécessaire chez les patients immunodéprimés (VIH, diabète), lorsque l'infection s'étend au-delà du conduit auditif ou si une mèche ou une canule ne peut amener l'antibiotique dans la partie proximale du conduit. Dans ces cas, une quinolone active contre *Pseudomonas* et *S. aureus*, comme la ciprofloxacine, est préférable. Les β-lactames qui sont efficaces contre *Staphylococcus* (par exemple l'amoxicilline-clavulanate, la dicloxacilline, la céphalexine) peuvent être utilisés et sont beaucoup moins chers, mais ils ne sont pas efficaces contre *Pseudomonas*. Les cultures sont indiquées pour guider la thérapie quand la situation clinique est incertaine. Si le patient ne s'améliore pas dans les 48 h, un traitement avec une quinolone est indiqué. Une otite maligne doit être traitée d'urgence avec des antibiotiques par voie intraveineuse et peut nécessiter un débridement chirurgical.

Traitement des autres étiologies

Une otomycose (infection fongique du conduit auditif externe) doit être envisagée si le patient se plaint d'otorrhée et de démangeaisons après le traitement approprié d'une OEA, généralement après l'essai de deux topiques différents, ou si l'otorrhée réapparaît rapidement après un traitement réussi. L'otomycose n'est habituellement pas douloureuse. La culture du liquide peut contribuer au diagnostic. Le traitement est basé sur une toilette auriculaire adéquate et l'utilisation de topiques antifongiques comme une solution de clotrimazole, appliquée 2 fois par jour (disponible sans prescription, souvent vendue en tant que préparation contre la teigne des pieds [pied d'athlète] et l'eczéma marginé de Hebra [intertrigo inguinal]). Les patients avec un drain de tympanostomie et otorrhée ont probablement une otite moyenne, mais courent le risque d'otite externe et d'occlusion du drain ; le traitement est une application locale de quinolone combinée à un stéroïde, par exemple la ciprofloxacine associée à la dexaméthasone. L'eczéma et le psoriasis sont traités par des préparations topiques, solution ou crème, de stéroïde.

Éviter les erreurs de traitement

L'erreur la plus courante dans le traitement d'une OEA est une toilette auriculaire inadéquate empêchant l'accès de l'agent topique à la partie proximale du conduit auditif. Si l'œdème ou les débris ne peuvent être enlevés, le patient doit être envoyé chez un oto-rhino-laryngologiste, qui peut ôter les débris et, si nécessaire, placer une mèche ou une canule. Un patient qui a une forte fièvre et paraît très malade pourrait être atteint d'otite maligne, ce qui requiert une hospitalisation immédiate pour une antibiothérapie intraveineuse. Il ne faut pas hésiter à consulter un oto-rhino-laryngologiste si l'OEA semble grave ou lorsque le patient ne réagit pas comme prévu au traitement initial.

Prévention

Les patients doivent être informés que le cérumen protège le canal de l'oreille et que le nettoyage des oreilles avec des cotons-tiges ou des solutions est inutile et peut entraîner des infections. Chez les patients avec formation récurrente de bouchons, 2 gouttes d'huile minérale 1 fois par semaine amolliront le cérumen et permettront qu'il s'écoule naturellement. Les nageurs qui souffrent d'infections récurrentes devraient, dès la sortie de l'eau, se sécher les oreilles au moyen d'un coin de serviette tout en inclinant la tête de côté et éviter toute insertion de coton-tige. Après la natation, ils peuvent aussi instiller dans les conduits auditifs des gouttes d'acide acétique mélangé à de l'alcool isopropylique (disponible sans prescription ou à préparer soi-même en mélangeant à parts égales du vinaigre blanc et de l'alcool dénaturé) ; cela permet de sécher le conduit et de maintenir un pH acide. Des bouche-oreilles sont également efficaces dans la prévention des infections récurrentes.

Futures directions

Les multiples traitements disponibles pour traiter l'OEA font tous preuve de la même efficacité dans des essais randomisés, mais cette similitude peut être le résultat d'études mal conçues ou non optimisées ; certaines études ont montré des tendances statistiquement non significatives en faveur de certains antibiotiques, en particulier les quinolones combinées à des stéroïdes. Des essais randomisés à plus grande échelle, correctement menés, sont encore nécessaires pour déterminer la meilleure thérapie pour l'OEA. En outre, le vieillissement de la population et l'augmentation de la prévalence du diabète rendront les syndromes atypiques plus fréquents, en particulier l'otomycose et des formes plus graves d'otite externe bactérienne.

Ressources supplémentaires

American Academy of Pediatrics. Ear infections : swimmer's ear. Accessible à : http://www.aap.org/healthtopics/earinfections.cfm. Consulté le 16 novembre 2006.

Cet enregistrement audio de 2 min, accessible gratuitement, décrit comment éviter, après une baignade, l'inflammation dite de « l'oreille du nageur ».

WebMD. Ear canal problems (swimmer's ear). A-Z Healthguide. Accessible à : http://www.webmd.com/hw/ear_disorders/hw87616.asp. Consulté le 15 décembre 2006.

Cet article donne des conseils aux patients sur divers points : l'identification d'une infection, le traitement approprié, comment essayer celui-ci à la maison en toute sécurité et quand il faut faire appel au médecin.

Données probantes

1. Goguen LA. External otitis. In : Rose BD, éd. UpToDate. Accessible à : http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=pc_id/2947&type=A&selectedTitle=5~9. Consulté le 30 août 2006.

   Ce site web propose une revue de base de la pathogénie et du traitement de l'OEA.

2. Rosenfeld RM, Brown L, Cannon CR, et al. Clinical practice guideline : acute otitis externa. Otolaryngol Head Neck Surg 2006 ; 134 (Suppl 4) : S4-S23.

   Les auteurs fournissent des directives fondées sur des données probantes pour le diagnostic et le traitement de l'OEA.

3. Rosenfeld RM, Singer M, Wasserman JM, Stinnett SS. Systematic review of topical antimicrobial therapy for acute otitis externa. Otolaryngol Head Neck Surg 2006 ; 134 (Suppl 4) : S24-S48.

   Les auteurs revoient la littérature sur le traitement de l'OEA et ajoutent une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés comparant les différents types de traitement.

James E. Kurz

13

Otite moyenne aiguë

Introduction

L'otite moyenne aiguë (OMA) est une inflammation aiguë de l'oreille moyenne. Aux États-Unis, elle constitue l'affection la plus fréquente parmi les maladies pédiatriques faisant l'objet de visites médicales et le syndrome le plus commun pour lequel des antibiotiques sont prescrits à des enfants. Plus de la moitié des enfants ont eu une OMA avant leur premier anniversaire, et 80 % des enfants de 3 ans l'ont eue au moins une fois. Bien que la plupart des cas d'OMA se produisent au cours de l'enfance, plus de 16 % des cas surviennent après l'âge de 15 ans.

Étiologie et pathogénie

Une OMA consiste en une accumulation de liquide dans l'oreille moyenne accompagnée d'une inflammation aiguë. Le processus par lequel cela survient nécessite un rappel de l'anatomie de l'oreille moyenne (figure 13.1). La trompe d'Eustache (ou trompe auditive) sert à ventiler l'oreille moyenne, la maintenant en équilibre avec la pression atmosphérique. Si le canal est obstrué, le plus souvent à cause d'un gonflement, de sécrétions et de congestion à la suite d'une infection virale des voies respiratoires supérieures (IRS), la pression dans l'oreille moyenne devient relativement négative. Du liquide est ainsi aspiré et cette effusion permet à des bactéries de se développer dans le fluide de l'oreille moyenne, ce qui déclenche une inflammation purulente (figure 13.2). Le dysfonctionnement de la trompe d'Eustache et ainsi l'effusion avec infection de l'oreille moyenne surviennent beaucoup plus souvent chez les enfants parce que la trompe est disposée plus horizontalement que celle des adultes; la gravité a donc moins d'effet sur le drainage. Ce conduit est également plus étroit et moins soutenu par le tissu environnant que celui des adultes. En moyenne, il faut environ 4 j à partir du début de l'infection virale pour qu'une infection de l'oreille moyenne se développe.

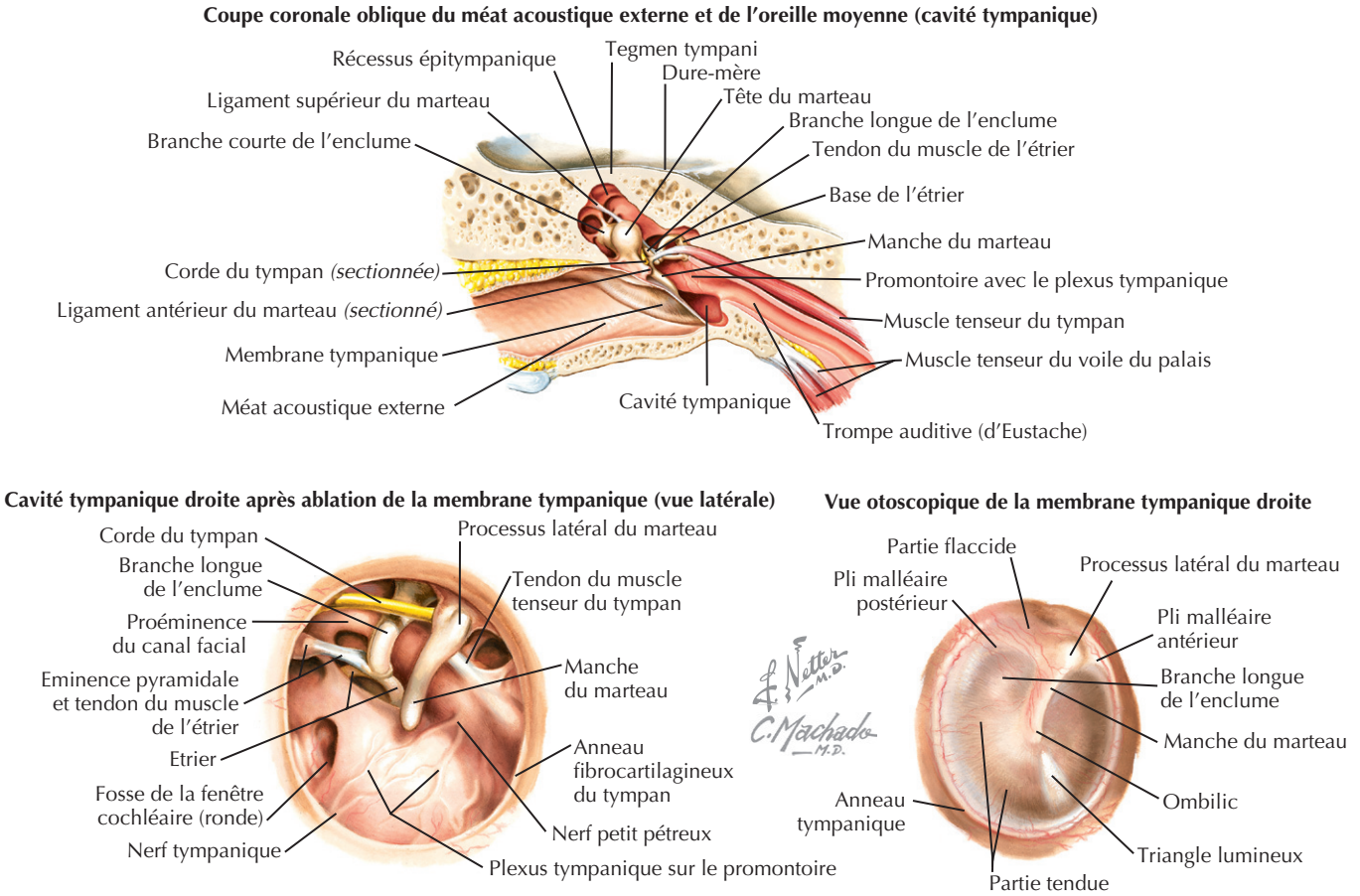
Historiquement, les bactéries le plus souvent isolées du fluide de l'oreille moyenne en cas d'OMA sont : *Streptococcus pneumoniae* (40 %), *Haemophilus influenzae* non typable (20 %) et *Moraxella* (10 %). Le streptocoque du groupe A est beaucoup moins fréquent et infecte habituellement des enfants plus âgés. Cependant, depuis l'introduction du vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent (PCV7), des études du fluide de l'oreille moyenne ont montré une diminution du pourcentage d'isolats de *S. pneumoniae* de 30 %, tandis que l'incidence de *H. influenzae* a augmenté de 50 %. Bien que le pourcentage de pneumocoques résistants à la pénicilline isolés des effusions infectées ait diminué, l'incidence de l'OMA n'a pas changé.

Des virus, généralement des rhinovirus, peuvent aussi être isolés comme seuls micro-organismes dans environ 15 % des cas d'OMA, ce qui peut expliquer des échecs thérapeutiques. Les syndromes cliniques dus au virus respiratoire syncytial ou à un adénovirus sont différents, ce qui permet de les distinguer des infections bactériennes de l'OMA.

Tableau clinique

Une OMA est presque toujours précédée de symptômes d'IRS virale durant plusieurs jours, suivis par l'apparition soudaine d'une douleur auriculaire ou d'irritabilité. À l'examen, la membrane tympanique (MT) est rouge ou blanchâtre et souvent bombée. Le triangle lumineux et les repères osseux sont absents; la MT est immobile ou très peu mobile à l'otoscopie pneumatique. Un niveau air-liquide peut être visible derrière le tympan. Une otorrhée purulente ou teintée de sang dans le conduit indique généralement que la MT est perforée, l'événement s'accompagnant en général d'une douleur brusque. Une otorrhée peut également être observée chez le patient atteint d'OMA et porteur de drains de tympanostomie.

Figure 13.1 Oreille externe et cavité tympanique.



L'American Academy of Pediatrics et l'American Academy of Family Physicians ont publié des critères diagnostiques pour l'OMA; ils sont repris dans l'encadré 13.1. Le diagnostic d'OMA est confirmé si les trois critères de diagnostic sont rencontrés.

Diagnostic différentiel

L'otite séreuse, ou otite moyenne avec effusion, est une affection non inflammatoire distincte de l'OMA. Le tympan est immobile, mais est clair comme l'épanchement lui-même. L'otite séreuse apparaît fréquemment après le traitement réussi d'une OMA et peut persister pendant plusieurs semaines. Dans le cadre d'une IRS, l'effusion disparaît habituellement en même temps que les symptômes de l'infection virale. Dans ces deux syndromes, l'utilisation des antibiotiques est inutile. L'évaluation et le traitement de l'otite moyenne chronique avec épanchement sort du thème du présent chapitre, mais on pourra trouver des informations utiles dans le guide de pratique clinique publié par l'American Academy of Pediatrics (voir les « Données probantes », en fin de chapitre).

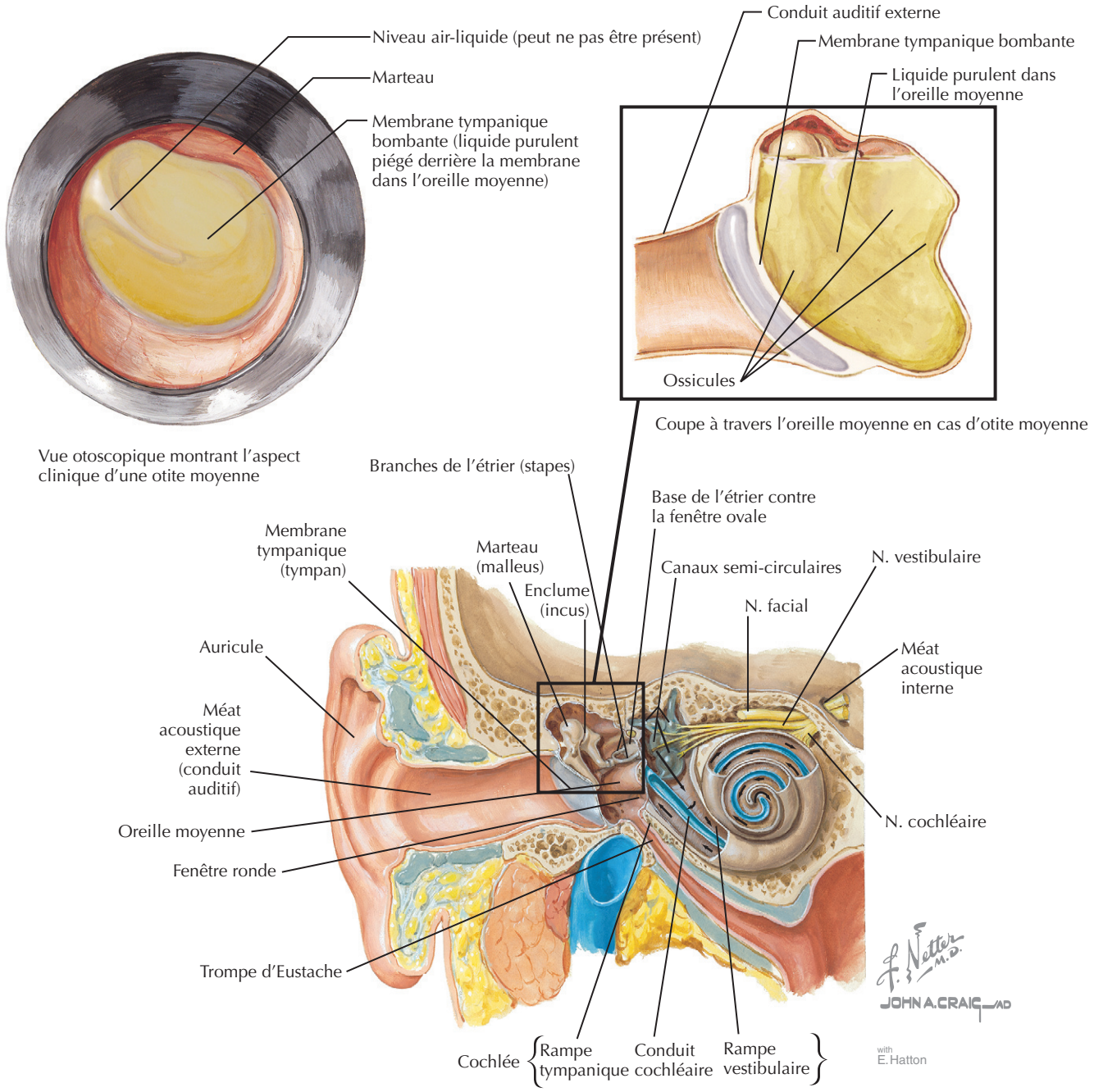
Encadré 13.1 Critères de diagnostic de l'otite moyenne aiguë

1. Apparition aiguë, souvent brusque, de signes d'inflammation de l'oreille moyenne, comme la douleur, ou d'autres malaises, de la fièvre ou une perte d'audition, *et*
2. à l'examen du tympan, mise en évidence d'un épanchement dans l'oreille moyenne qui peut se manifester par l'aspect bombé de la membrane tympanique, sa mobilité plus faible à l'insufflation, la présence d'un niveau air-liquide dans la cavité tympanique ou du liquide purulent dans le conduit auditif, *et*
3. des symptômes de l'inflammation de l'oreille moyenne, comme la rougeur diffuse du tympan ou une otalgie suffisamment importante pour interférer avec les activités normales ou le sommeil.

Adapté de l'American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians Subcommittee on Management Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004; 113 (5) : 1451–65.

L'encadré 13.2 reprend une liste d'autres diagnostics différentiels. Parmi les causes infectieuses de douleur auriculaire, on trouve l'otite externe aiguë et la sinusite

Figure 13.2 Otite moyenne aiguë.



aiguë. Certaines des causes non infectieuses les plus communes comprennent le dysfonctionnement de la trompe d'Eustache après un voyage en avion (barotite), un bouchon de cérumen, un corps étranger, le syndrome de l'articulation temporomandibulaire et la douleur irradiée d'une neuropathie, comme la névralgie occipitale et trigéminale. La myringite bulleuse est une cause inhabituelle d'OMA causée par *Mycoplasma pneumoniae* ; plusieurs bulles se forment sur le tympan, souvent avec hémorragie. Il s'agit là d'une des rares situations dans lesquelles un antibiotique macrolide est le traitement préféré. Une cause de perte soudaine d'audition qui mérite d'être mentionnée est la « surdité neurosensorielle brutale ». Des observations récentes impliqueraient le virus de la varicelle comme agent causal ; ce syndrome nécessite une intervention thérapeutique rapide à base de stéroïdes par voie orale et d'antiviraux.

L'OMA peut se compliquer d'affections graves : mastoïdite, méningite, thrombose du sinus veineux, cholestéatome, otite moyenne séreuse chronique, surdité et retard de parole, otite moyenne suppurative chronique avec perforation.

Encadré 13.2 Diagnostic différentiel de l'otite moyenne aiguë

Douleur auriculaire aiguë

Avec des symptômes des voies respiratoires supérieures

- Sinusite (allergique ou virale)
- Pharyngite
- Rhinite allergique
- Parotidite
- Mastoïdite
- Otite externe
- Myringite bulleuse

Sans symptômes des voies respiratoires supérieures

- Corps étranger ou traumatisme
- Dysfonctionnement de l'articulation temporomandibulaire
- Carie dentaire
- Irradiation d'une douleur neuropathique (névralgie du trijumeau ou occipitale)
- Zona (notez que la douleur peut apparaître avant l'éruption)
- Furonculose
- Barotite

Démarche diagnostique

Le diagnostic de l'OMA est essentiellement clinique et requiert l'examen du tympan. S'il est rendu difficile par un bouchon de cérumen ou de débris, on peut essayer de l'éliminer au moyen d'une curette souple ou d'une irrigation délicate. Celle-ci doit être évitée si l'on soupçonne une perforation du tympan, suggérée par la présence de sang ou de liquide purulent dans le conduit auditif. L'irrigation pourrait rejeter les débris purulents dans la cavité de l'oreille moyenne. En pratique, malheureusement, le tympan ne peut pas toujours être bien visualisé. Dans ce cas, la tympanométrie ou la réflectométrie acoustique permet une évaluation objective de la mobilité du tympan et de la présence ou de l'absence d'un épanchement. Les cultures sont rarement nécessaires, sauf peut-être dans le cas d'un écoulement chronique de l'oreille. Des examens sanguins et radiologiques ne sont pas nécessaires, à moins que l'on ne craigne l'évolution vers une mastoïdite ou une extension de l'infection dans d'autres structures environnantes.

Soins et traitement

L'objectif du traitement de l'OMA est de réduire la douleur et de soulager les symptômes, de prévenir les complications et de réduire au minimum les effets négatifs du traitement. Des études prospectives ont montré que la plupart des enfants âgés de plus de 2 ans avec OMA s'amélioraient indépendamment de toute antibiothérapie. À la suite de ce rapport, la tendance a été de privilégier le suivi plutôt que le traitement par antibiotique, en particulier dans de nombreux pays européens, où l'on évite l'antibiothérapie dans la plupart des cas d'OMA. Ceux qui recommandent les antibiotiques ne le font pas pour traiter l'OMA mais bien pour prévenir ses complications, en invoquant le fait que l'incidence des mastoïdites et méningites secondaires a diminué de façon significative depuis l'ère des antibiotiques. En outre, il est bien prouvé que les antibiotiques sont supérieurs au placebo chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Traitement optimal

Les options de traitement dépendent de l'âge. Tous les enfants de moins de 6 mois chez qui l'on suspecte une OMA doivent être traités par des antibiotiques, avec une attention particulière accordée aux enfants de moins de 2 mois, qui sont plus susceptibles d'être atteints d'une infection systémique néonatale qui s'est étendue à l'oreille. Chez les enfants de 6 mois à 2 ans avec un diagnostic évident d'OMA, c'est-à-dire qui répond aux trois critères repris dans l'encadré 13.1, l'antibiothérapie s'impose afin de prévenir les complications. Chez les enfants du même âge, mais chez qui le diagnostic est incertain et dont l'état général est satisfaisant, on peut attendre près de 48 h et commencer à traiter si la situation ne s'améliore pas spontanément. Les enfants de plus de 2 ans et les adultes qui ne semblent pas trop affectés ou sans forte fièvre peuvent être simplement soulagés par des analgésiques, mais on doit les suivre pendant 2 j afin de détecter toute aggravation ou une absence d'amélioration. Ces recommandations sont celles des directives de pratique clinique publiées par l'American Academy of Pediatrics et l'American Academy of Family Physicians ; elles sont résumées dans le tableau 13.1.

Choix des antibiotiques

L'amoxicilline reste le médicament de choix pour l'OMA dans tous les groupes d'âge au-delà de 2 mois à une dose élevée, 80 à 90 mg/kg/j, divisée en deux prises. Cette dose, supérieure à la dose classique de 40 mg/kg/j, est plus active contre les souches résistantes de *S. pneumoniae*. Chez les adultes, l'amoxicilline est également le médicament de premier choix, bien que des doses élevées ne soient généralement pas nécessaires parce que les pneumocoques résistants à la pénicilline sont moins fréquents chez les adultes.

L'amoxicilline ne doit pas être utilisée comme thérapie de première ligne lorsque la résistance paraît probable. C'est le cas de l'OMA associée à une conjonctivite purulente, où l'agent causal est habituellement *H. influenzae* non typable. En outre, si le patient a été traité pour OMA dans les 30 derniers jours avec l'amoxicilline, ou n'a pas répondu au début à l'amoxicilline, il faut recourir à un antibiotique à plus large spectre. Les meilleurs choix pour les enfants sont alors l'amoxicilline-clavulanate, une céphalosporine de deuxième ou troisième génération ou la clindamycine (sauf si *H. influenzae* est suspecté). Pour les adultes, chez qui les effets théoriques des quinolones sur les os et les cartilages de croissance ne sont pas préoccupants, la lévofloxacine ou la moxifloxacine, qui sont efficaces contre les pneumocoques (pas la ciprofloxacine), peuvent

Tableau 13.1 Critères pour le traitement antibactérien initial ou l'observation des enfants avec otite moyenne aiguë

Âge	Diagnostic certain	Diagnostic incertain
< 6 mois	Thérapie antibactérienne	Thérapie antibactérienne
6 mois à 2 ans	Thérapie antibactérienne	Thérapie antibactérienne si le cas paraît grave ; observation optionnelle s'il ne le paraît pas*
> 2 ans	Thérapie antibactérienne si le cas paraît grave ; observation optionnelle s'il ne le paraît pas*	Observation optionnelle

* Une observation de 48 à 72 h est une option appropriée seulement si le suivi peut être assuré, en sorte qu'une antibiothérapie puisse commencer si les symptômes persistaient ou s'aggravaient. Une affection non grave est définie comme une otalgie bénigne et une température < 39 ºC. Un diagnostic certain repose sur une histoire d'apparition aiguë, une effusion dans l'oreille moyenne et des signes d'inflammation de l'oreille moyenne.

Modifié de l'American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians Subcommittee on Management Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004 ; 113 (5) : 1451–65. Modifié du New York State Department of Health and the New York Region Otitis Project Committee.

également être utilisées. Les macrolides et les sulfamidés étaient couramment utilisés dans le passé, mais ne sont plus conseillés pour le traitement de l'OMA en raison de l'augmentation de la résistance bactérienne. Une exception est le cas rare de myringite bulleuse causée par des mycoplasmes, qui doit être traité par un macrolide. *H. influenzae* et *Moraxella* répondront également aux macrolides à large spectre, comme l'azithromycine.

Chez les enfants dont l'état général est inquiétant, par exemple avec une forte fièvre (> 39 °C), qui ont vomi ou qui pourraient ne pas tolérer les médicaments par voie orale, une seule injection intramusculaire de ceftriaxone (50 mg/kg) convient et peut être répétée dans les 24 à 48 h s'il n'y a pas d'amélioration significative. En cas de persistance d'une otite moyenne purulente qui n'a pas répondu à deux ou trois cures d'antibiotiques oraux, la ceftriaxone peut être administrée quotidiennement pendant 3 j consécutifs. Si cela s'avère inefficace, un drainage transtympanique pourrait être nécessaire.

La durée du traitement antibiotique par voie orale pour une OMA a toujours été de 10 j, mais des études récentes ont conclu que 5 j suffisaient chez les enfants plus âgés (> 2 ans) et chez les adultes sans antécédents de récidive d'OMA.

Dans tous les cas, le contrôle de la douleur doit être une priorité, bien que le schéma thérapeutique optimal pour ce type d'indication ne soit pas établi. Des analgésiques comme l'acétaminophène ou l'ibuprofène sont préférables. Des stupéfiants comme la codéine peuvent être indiqués dans les cas graves. Des topiques à base de benzocaïne peuvent aider et se révéler utiles en plus des analgésiques oraux. Les décongestionnants, les antihistaminiques et les stéroïdes n'ont pas montré beaucoup d'avantages dans le traitement de l'OMA et ne sont pas dépourvus d'effets indésirables.

Otorrhée et drain transtympanique

Les patients avec des écoulements auriculaires et qui sont porteurs de tubes de tympanotomie ont probablement une OMA avec un drainage correct dans le conduit externe. Un traitement topique avec des gouttes de ciprofloxacine associées ou non à un stéroïde est indiqué pour prévenir une infection du canal externe et maintenir la perméabilité du tube. Les antibiotiques oraux ne sont pas nécessaires, puisque les tubes font leur travail en drainant la chambre de l'oreille moyenne. Ce n'est que si les tubes se bouchent, si l'état général du patient s'altère ou en cas de forte fièvre que les antibiotiques systémiques sont indiqués.

Éviter les erreurs de traitement

L'erreur la plus courante dans le traitement de l'OMA est d'en faire trop. Parce que le diagnostic d'OMA est fondé sur les signes cliniques, le traitement par téléphone ou sans examiner le patient est inapproprié. Un tympan qui est mobile indique qu'il n'y a pas d'épanchement et qu'il ne s'agit donc pas d'une OMA. De même, la clarté du tympan et de l'épanchement exclut ce diagnostic et, dans ce cas, les antibiotiques sont généralement inutiles.

De nombreux patients avec une OMA peuvent se passer d'antibiotiques, mais ils doivent être suivis. Si l'état de santé de l'un d'entre eux se dégrade, si l'on constate que le tympan est bombé et purulent ou si le patient a moins de 2 ans, il faut le traiter avec des antibiotiques, car ces patients sont exposés au risque de complications sérieuses. Une mastoïdite doit toujours être suspectée chez tout patient avec une forte fièvre ou dont l'état paraît toxique. Elle est due à une extension de l'infection de l'oreille moyenne aux cellules aériennes de la mastoïde. Elle se manifeste par une rougeur, une sensibilité et un gonflement derrière le pavillon de l'oreille, dont le décollement de la boîte crânienne traduit la gravité de l'inflammation. Une mastoïdite exige un traitement urgent avec des antibiotiques par voie intraveineuse et, parfois, débridement chirurgical.

Prévention

On a montré que l'allaitement maternel au cours des 6 premiers mois du nourrisson réduisait le risque d'OMA.

Selon d'autres études, le vaccin contre l'influenza, administré avant la saison froide, durant laquelle la grippe est plus fréquente, réduisait le risque d'OMA chez les enfants de plus de 2 ans. Mais ce sont les contacts dans les garderies qui constituent le facteur de risque le plus important de contracter une infection respiratoire et donc une OMA.

Futures directions

Des essais cliniques mieux randomisés sont nécessaires pour identifier les antibiotiques les plus efficaces et indiquer quels sont les patients qui bénéficieront le plus d'une antibiothérapie par rapport à un suivi attentif. Particulièrement depuis l'utilisation de plus en plus répandue de la vaccination par PCV7, *H. influenzae* non typable est en train de devenir le principal pathogène responsable des OMA. Aussi, l'amoxicilline pourrait bientôt être obsolète comme premier choix de traitement, au profit d'antibiotiques actifs sur *H. influenzae*, comme l'amoxicilline-clavulanate ou les céphalosporines de deuxième et troisième génération. Pour la prévention, le vaccin PCV7 a donné des résultats assez modestes, mais des essais en cours de vaccins conjugués contre 9 et 11 types de pneumocoque pourraient montrer plus d'efficacité dans la prévention des OMA et de ses complications. En outre, des outils d'un coût abordable et faciles à utiliser sont nécessaires pour aider les cliniciens à déterminer objectivement la présence d'un épanchement. Les diagnostics seront ainsi plus précis et les personnes à traiter mieux identifiées.

Ressources supplémentaires

Block SL, Correa AG. Update in management of pediatric acute otitis media and acute bacterial sinusitis. Contemp Pediatr Suppl 2006; 23 (12) : 1-12. Accessible à : http://www.contemporarypediatrics.com/contpeds/data/articlestandard/contpeds/502006/393168/article.pdf. Consulté le 3 janvier 2007.

Ce supplément fournit de bons conseils aux cliniciens et explique comment l'amoxicilline pourrait être bientôt dépassée en tant que premier choix pour le traitement de l'OMA.

Centers for Disease Control and Prevention. Get smart : know when antibiotics work. 2006. Accessible à : http://www.cdc.gov/drugresistance/community/know-and-do.htm. Consulté le 15 décembre 2006.

Les CDC présentent aux parents et aux patients les arguments pour lesquels les antibiotiques ne sont généralement pas indiqués pour les infections respiratoires supérieures.

New York State Department of Health. Observation option toolkit for acute otitis media. Accessible à : http://www.health.state.ny.us/nysdoh/antibiotic/toolkt.pdf. Consulté le 14 décembre 2006.

Cet article d'Internet fournit des fiches d'information pour les prestataires de soins et les parents avec des lignes directrices pour le suivi de certains enfants atteints d'OMA comme alternative à l'antibiothérapie.

Données probantes

1. American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians subcommittee on Management Acute Otitis Media. Clinical practice guideline : diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004; 113 (5) : 1451-65. PMID : 15121972.

   Ces lignes directrices de pratique clinique portent sur le diagnostic et le traitement de l'OMA. Elles peuvent également être consultées en ligne sur le site web de l'American Academy of Pediatrics : http://www.AAP.org.
2. American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media with Effusion. Clinical practice guideline : otitis media with effusion. Pediatrics 2004; 113 (5) : 1412-29. PMID : 15121966.

   Ces lignes directrices fondées sur des données factuelles concernent le traitement des otites moyennes chroniques avec épanchement. Il s'agit d'un sujet en perpétuelle évolution qui dépassait la portée de ce chapitre. Les lignes directrices mises à jour peuvent être consultées sur le site web de l'American Academy of Pediatrics : http://www.AAP.org.
3. Klein JO, Pelton S. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and complications of acute otitis media : treatment of acute otitis media. In : Rose BD, éd. UpToDate. Waltham, MA. Consulté le 31 août 2006.

   Les auteurs donnent un aperçu général et des recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'OMA.
4. The Cochrane Collection Web Site. Acute otitis media. Accessible à : http://www.cochrane.org, search "acute otitis media." Consulté le 16 novembre 2006.

   Une excellente source d'éléments de preuve pour le diagnostic et le traitement de l'OMA. Le site résume plusieurs revues basées sur des données probantes, allant de l'utilisation de décongestionnants aux comparaisons des bénéfices du simple suivi par rapport à l'antibiothérapie en cas d'OMA.

Mark C. Weissler ▪ Charles S. Ebert Jr

14

Enrouement

Introduction

L'enrouement est une dysphonie caractérisée par un timbre rugueux et dur à cause d'une vibration incorrecte de l'épithélium qui couvre les cordes vocales. Tout ce qui provoque un raidissement ou une mauvaise coaptation des cordes vocales se traduira par une anomalie de la voix. Si les cordes vocales ne peuvent se joindre en raison d'une paralysie ou d'une béance, la voix sera faible et voilée, alors qu'une inflammation dans et autour des cordes rendra la voix rauque. Tout enrouement persistant pendant 2 semaines ou plus requiert un examen direct des cordes vocales par un oto-rhino-laryngologiste (figure 14.1).

Etiologie, pathogénie et tableau clinique

Puisque la raucité de la voix est l'expression de tout ce qui porte atteinte aux vibrations des cordes vocales, de multiples facteurs peuvent être impliqués (encadré 14.1 et figures 14.2 à 14.4). Le reflux gastro-œsophagien (RGO), le reflux laryngopharyngé (RLP), l'écoulement post-nasal et la toux chronique sont des causes communes des changements de voix. Un carcinome du larynx glottique est le plus préoccupant dans le patient adulte. Chez les enfants en bonne santé, les nodules des cordes vocales causés par une utilisation excessive de la voix (les nodules des « criards ») sont courants. Un cri anormal chez le nouveau-né justifie une recherche d'anomalie congénitale ou acquise des cordes vocales.

Le degré de raucité est évalué de manière très variable par les patients en fonction de l'utilisation de leur voix. Ceux qui l'utilisent dans leurs activités professionnelles comme les chanteurs, les enseignants, les personnalités politiques et les acteurs peuvent ne pas tolérer la moindre perturbation vocale, même si elle ne se manifeste que dans certaines circonstances.

Démarche diagnostique

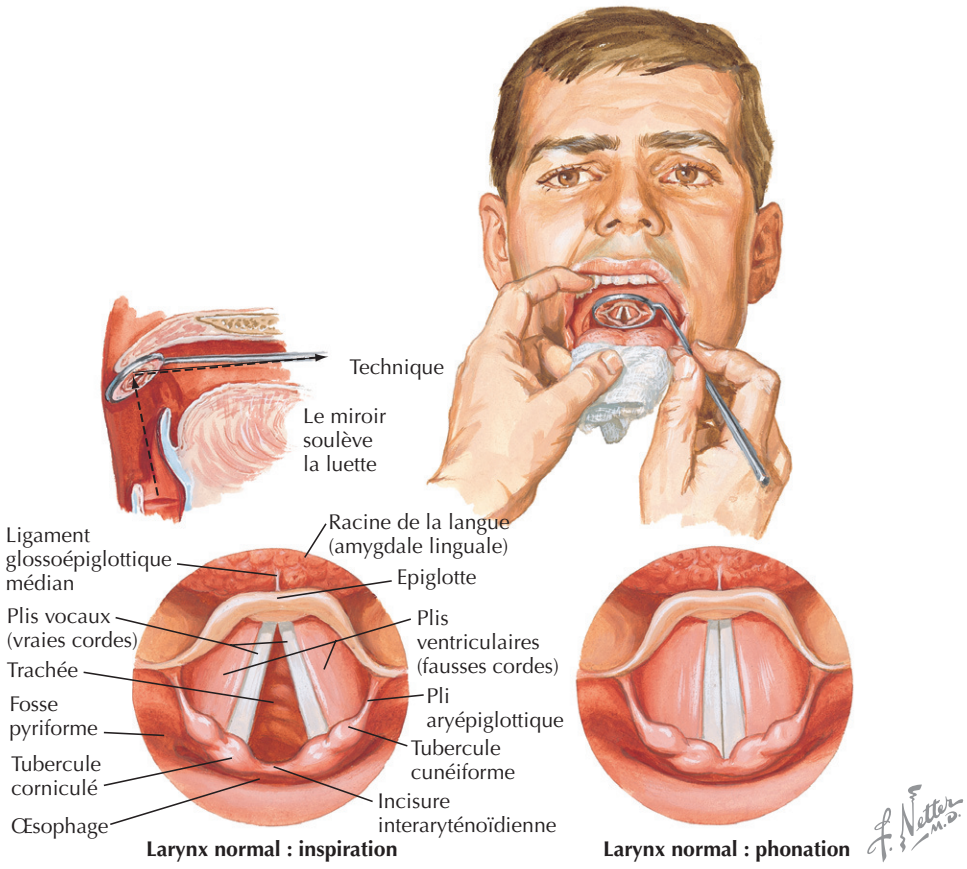
La laryngoscopie indirecte (voir la figure 14.1) est la base de l'examen clinique. Un miroir peut être utilisé, mais un meilleur examen peut être effectué au moyen d'un instrument avec fibre optique souple ou rigide. De cette manière, la structure et la fonction des cordes vocales peuvent être évaluées chez les patients de tous âges. Pour les cas plus délicats, particulièrement pour les utilisateurs professionnels de la voix atteints de légères perturbations, une laryngoscopie avec fibre optique et vidéostroboscopie est indispensable. En ajustant la fréquence de la source lumineuse à celle de la vocalisation, l'examinateur peut voir la propagation de l'onde sur la muqueuse. C'est la seule méthode qui lui permet de détecter de subtiles anomalies dans les vibrations de l'épithélium de surface des cordes vocales.

Lorsque l'examen clinique révèle des anomalies qui justifient une biopsie, une laryngoscopie directe sous anesthésie générale en salle d'opération est indiquée. Des analyses de sang (par exemple la thyréostimuline, T4 libre) et de l'imagerie (par exemple une radiographie du thorax, une tomodensitométrie [TDM] du cou) peuvent être appropriées dans certaines situations cliniques. Si les voies aériennes sont altérées de quelque manière que ce soit, un examen urgent par un oto-rhino-laryngologiste s'impose.

Soins et traitement

L'orientation du patient chez un oto-rhino-laryngologiste pour la visualisation des cordes vocales est indiquée pour tout patient enroué depuis plus de 2 semaines (figure 14.5). Le traitement dépend de la situation clinique, mais les mesures habituelles sont : reposer la voix ; cesser de fumer ; traiter le reflux gastro-œsophagien, la rhinosinusite chronique et la toux ; envoi chez un orthophoniste pour traitement et entraînement de la voix. La plupart des états

Figure 14.1 Examen du larynx.



Encadré 14.1 Causes d'enrouement

Inflammation, œdème ou gonflement

- Tabagisme
- Reflux gastro-œsophagien
- Consommation d'alcool
- Alimentation
- Style de vie
- Rhinosinusite chronique et écoulement post-nasal
- Allergie
- Toux chronique
- Asthme
- Associé aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- Forçage ou surmenage de la voix
- Nodules des enfants criards
- Chanteurs amateurs ou professionnels sans technique adéquate ou entraînement
- Myxœdème
- Infections
- Virales
- Bactériennes
- Fongiques
- Après intubation

Rigidité

- Cicatrice chirurgicale
- Cicatrices d'inflammation grave
- Séquelle de l'une des affections inflammatoires citées ci-dessus

Lésion massive

- Nodule
- Kyste
- Granulome
- Néoplasmes
- Epithélioma spinocellulaire
- Tumeur à cellules granuleuses
- Certaines infections fongiques

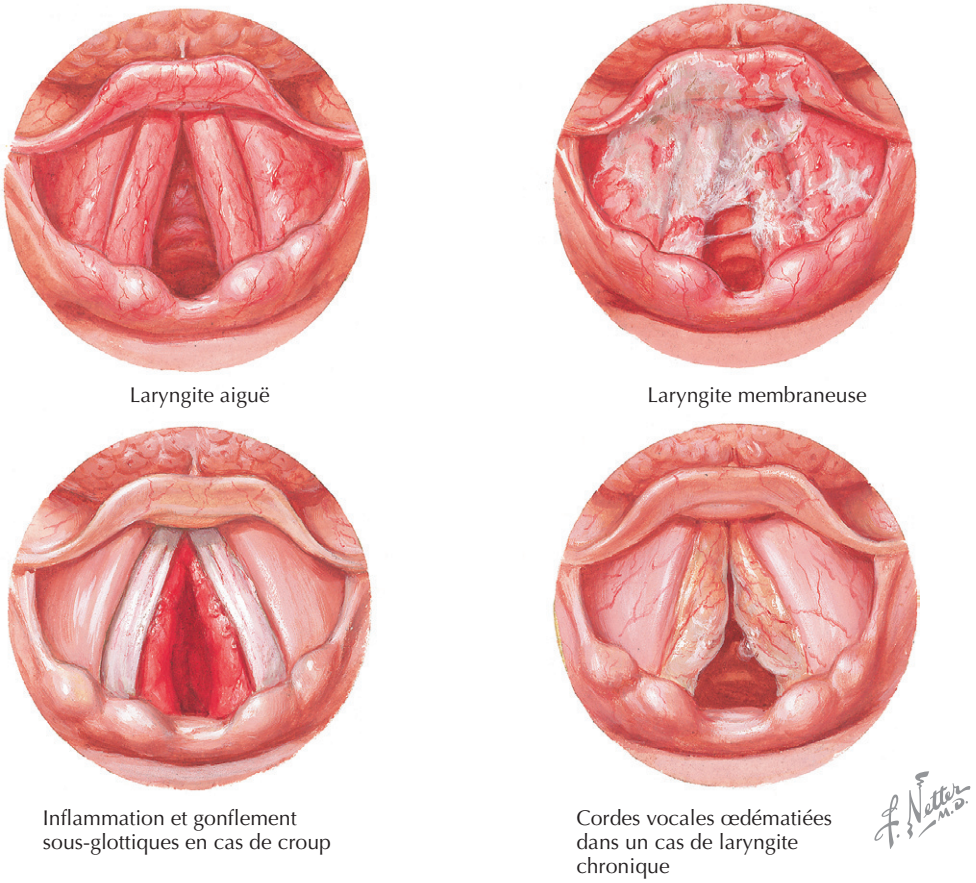
Béance des cordes vocales

- Vieillissement des cordes vocales (presbylarynx)
- Atrophie due à l'inhalation répétée de stéroïdes

Paralysie ou parésie

- Post-virale
- Lésion sur le trajet du nerf vague entre le tronc cérébral et l'arc aortique
- Iatrogène
  - Thyroïdectomie
  - Approche antérieure de la colonne cervicale en vue d'une laminectomie
- Accident cérébrovasculaire
- Malformation d'Arnold-Chiari chez les nouveau-nés
- Autres malformations congénitales

Figure 14.2 Inflammation du larynx.



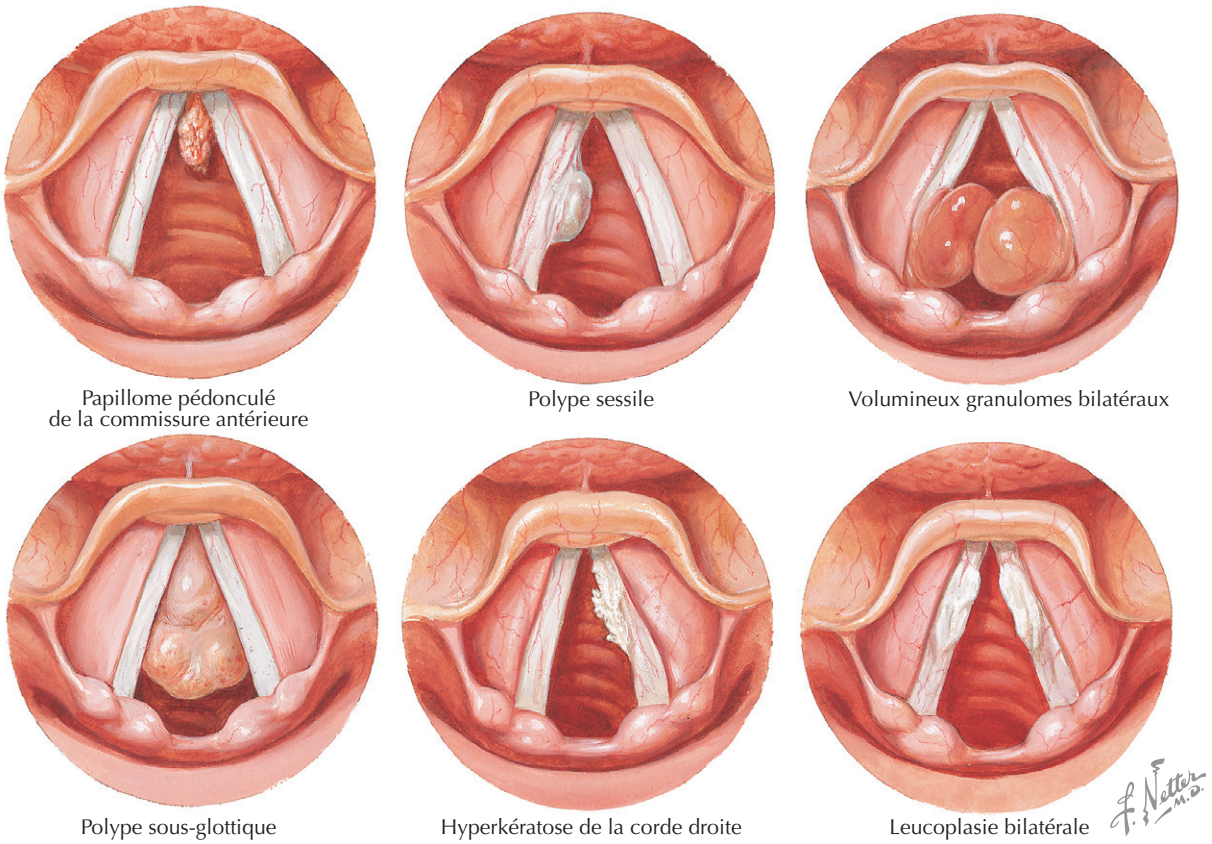
inflammatoires et ceux causés par le forçage de la voix sont le mieux traités de manière non chirurgicale, si possible. Une biopsie peut être nécessaire afin d'exclure une tumeur maligne. Avant une intervention chirurgicale thérapeutique pour une maladie bénigne, il est essentiel de contrôler les conditions sous-jacentes responsables de l'inflammation.

Cesser de fumer est souvent difficile pour le patient. Le soutien principal du traitement est de convaincre tous les membres du ménage d'arrêter de fumer et de le faire ensemble en respectant un calendrier défini. Les substituts nicotiniques peuvent être utiles, comme peut l'être également un antidépresseur, la bupropione. Le recours à des médecines alternatives comme l'acupuncture et l'hypnose peut aider certains patients.

Reflux gastro-œsophagien et reflux laryngopharyngé

Le RLP est de plus en plus impliqué dans l'inflammation chronique des voies aérodigestives supérieures. Dans jusqu'à 50 % des cas, il n'est pas associé aux classiques brûlures d'estomac ou aux symptômes de RGO. La première mesure consiste en un changement du mode de vie, entre autres éviter tout ce qui est connu comme exacerbant le reflux comme la caféine, l'alcool, la menthe poivrée, les aliments épicés et chauds. Le patient devrait éviter de manger durant les 3 h qui précèdent le coucher, dormir avec la tête surélevée, pratiquer des exercices régulièrement et perdre du poids. Si ces mesures sont inefficaces, il convient d'ajouter un antihistaminique H_2 ou un inhibiteur de la pompe à protons, pas trop puissant, et donc disponible sans prescription. En cas d'échec, on passera alors à des préparations plus actives de l'un de ces deux médicaments, qui requièrent alors une prescription. Si le diagnostic reste incertain, il faudra effectuer un test de pH par sonde durant 24 h avec enregistrement des symptômes au cours de la même journée et en dehors de toute prise de médicaments antireflux. Ce test est utile, bien qu'il ne soit pas absolument exact si le patient est asymptomatique au moment de l'étude. Une manométrie œsophagienne et une déglutition barytée sont également effectuées fréquemment. Si ces tests sont positifs, et que le traitement médical a échoué, on envisagera une fundoplication chirurgicale, qui peut habituellement être effectuée sous laparoscopie.

Figure 14.3 Lésions des cordes vocales.



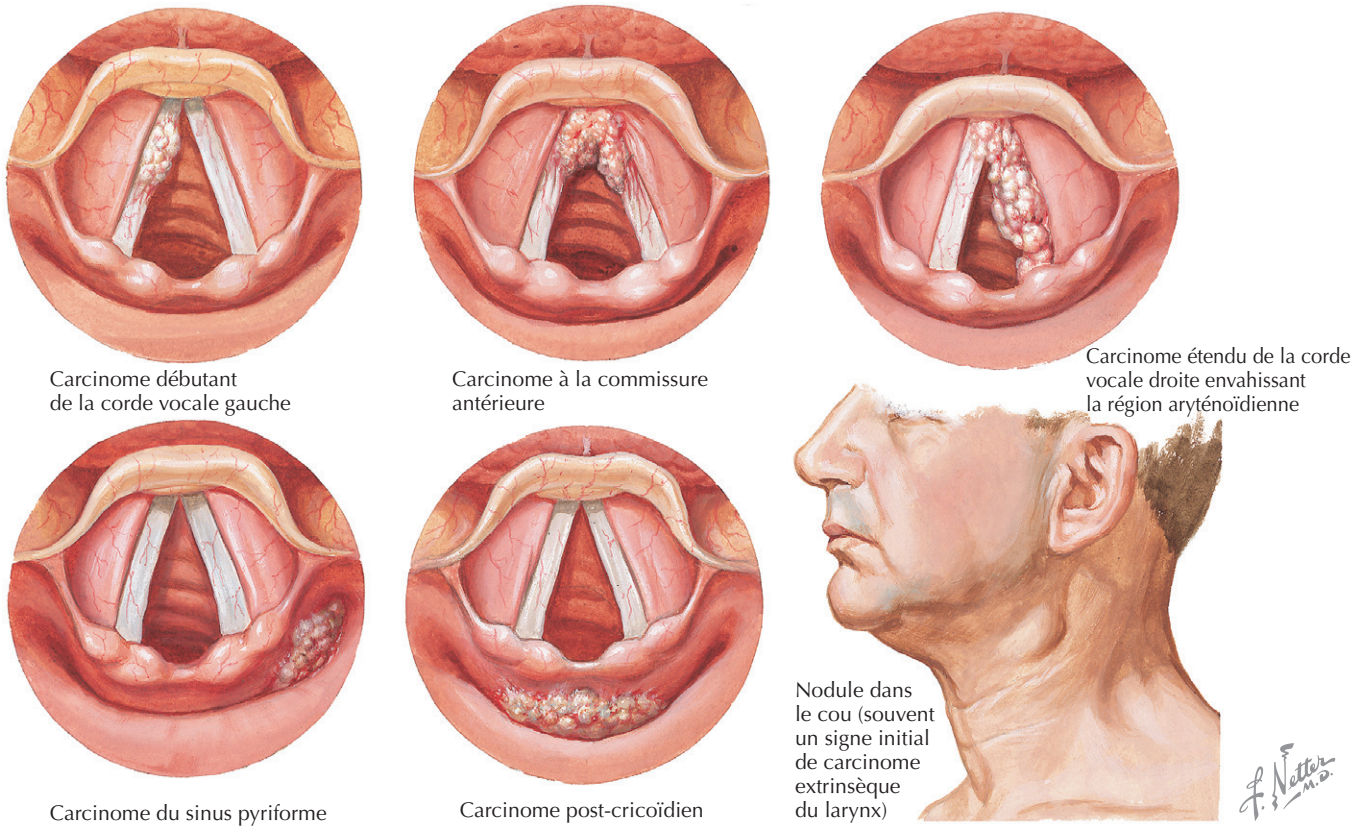
Rhinosinusite chronique et écoulement post-nasal

L'allergie et des sensibilités à des polluants sont responsables de la plupart de ces cas. La prévention, les antihistaminiques, les inhibiteurs des leucotriènes, l'inhalation de corticostéroïdes d'antihistaminiques ou de cromolyn constituent le traitement de base. Les antihistaminiques avec un effet anticholinergique minimal sont préférables pour cette indication, parce que la sécheresse induite par des antihistaminiques systémiques peut aggraver les troubles vocaux. Dans les cas graves, des tests intradermiques d'allergie ou des tests de RAST (*Radio Allergo Sorbent test*) suivis d'une désensibilisation peuvent être indiqués. Des irrigations nasales et des gargarismes avec une solution saline tamponnée hypertonique peuvent aussi s'avérer bénéfiques. L'ipratropium est le traitement de choix pour la rhinite vasomotrice avec écoulement post-nasal. Les patients qui ne répondent pas au traitement médical devraient faire l'objet d'un examen tomodensitométrique des sinus paranasaux et consulter un oto-rhino-laryngologiste (rhinologiste). Dans certains cas, la chirurgie endoscopique pour lever les obstacles au drainage des sinus paranasaux peut être utile.

Toux chronique

Les causes les plus fréquentes, après exclusion de la bronchite chronique, de la maladie pulmonaire obstructive chronique, d'une insuffisance cardiaque, d'une infection pulmonaire et d'un néoplasme, sont le reflux gastro-œsophagien, l'allergie, certains médicaments (en particulier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), la sinusite chronique avec écoulement post-nasal et une hyperexcitabilité des voies respiratoires. Une radiographie pulmonaire doit être effectuée chez tous les patients avec une toux persistante inexpliquée. Si le cliché est normal, un traitement du RGO, de l'allergie, de l'écoulement post-nasal et de l'asthme peut être institué, de manière graduée et de façon exploratoire. Une autre option pour identifier l'étiologie est d'effectuer progressivement les examens suivants : tests classiques d'allergie, test de stimulation à la méthacholine pour la détection d'une hyperexcitabilité bronchique, mesure du pH par sonde pendant 24h, déglutition barytée ou endoscopie haute et tomodensitométrie des sinus paranasaux.

Figure 14.4 Cancer du larynx.



Traitement optimal

Le traitement de la plupart des patients est généralement bien défini après les examens qui viennent d'être décrits et peut être prescrit par le médecin de premier recours ou par un oto-rhino-laryngologiste. Toutefois, les soins optimaux pour l'utilisateur professionnel de la voix peuvent nécessiter la consultation d'un orthophoniste, qui pourra améliorer l'hygiène vocale et évitera les comportements inadaptés comme la dysphonie hyperfonctionnelle, un volume vocal ou une fréquence fondamentale inappropriée.

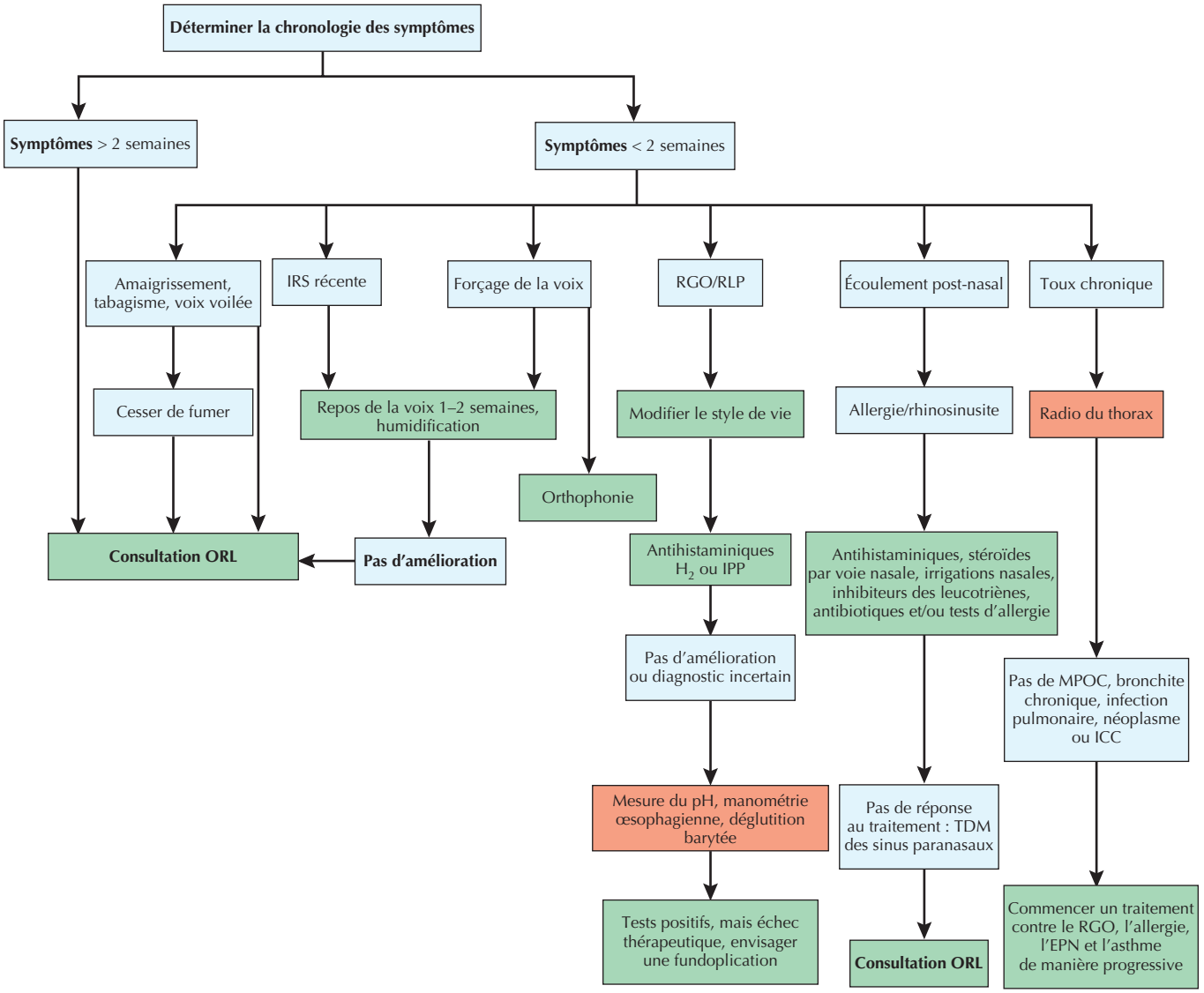
Éviter les erreurs de traitement

L'erreur potentielle la plus grave dans la mise au point d'un cas d'enrouement est de manquer le diagnostic d'un cancer du larynx. Pour cette raison, tous les patients avec des symptômes qui durent depuis plus de 2 semaines doivent être adressés à un oto-rhino-laryngologiste ou un chirurgien de la tête et du cou pour examen du larynx. Toute anomalie visible à la laryngoscopie avec fibre optique et ne répondant pas à une thérapie médicale conservatrice doit subir une biopsie.

Future directions

De nombreux domaines font actuellement l'objet d'une recherche active, par exemple le contrôle de la fonction neuromusculaire et du réflexe des cordes vocales, ce qui pourrait conduire à de nouvelles stratégies pour le traitement de la toux et des dysphonies. On s'intéresse aussi fortement aux causes du RGO, entre autres à la production d'acide gastrique et à la fonction du sphincter œsophagien, ainsi qu'à l'identification des substances responsables de l'irritation, en particulier du larynx et du pharynx. Une association entre le reflux et les tumeurs malignes des voies aérodigestives supérieures a récemment été proposée, et mérite que l'étude soit poursuivie.

Figure 14.5 Algorithme du traitement des enrouements.
ICC : insuffisance cardiaque congestive ; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique ; TDM : tomodensitométrie ; ORL : spécialiste des oreilles, du nez et de la gorge ou oto-rhino-laryngologiste ; RGO : reflux gastro-œsophagien ; RLP : reflux laryngopharyngé ; EPN : écoulement post-nasal ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; IRS : infection des voies respiratoires supérieures.



Ressources supplémentaires

Banfield G, Tandon P, Solomons N. Hoarse voice : an early symptom of many conditions. Practitioner 2000 ; 244 : 267-71. PMID : 10859814.
Cet article passe en revue, pour le médecin de premier recours, le diagnostic différentiel de la raucité.

Berke GS, Kevorkian KF. The diagnosis and management of hoarseness. Compr Ther 1996 ; 22 : 251-5. PMID : 8733782.
Cet article, utile, passe en revue, pour le médecin de premier recours, le diagnostic et le traitement de la raucité.

Garrett GG, Ossoff RH. Hoarseness : contemporary diagnosis and management. Compr Ther 1995 ; 21 : 705-10. PMID : 8789134.
Ces recommandations générales utiles à l'oto-rhino-laryngologiste et au chirurgien de la tête et du cou concernent la démarche diagnostique envers un patient atteint d'enrouement et rappellent que cela peut être la manifestation d'une maladie grave.

Maragos NE. Hoarseness. Prim Care 1990 ; 17 : 347-63. PMID : 2196615.
Cet article de recommandations générales passe en revue les dysphonies, souvent classées comme enrouement.

Miller RH, Nemecheck AJ. Hoarseness and vocal cord paralysis. In : Bailey BJ, éd. Head and neck surgery : otolaryngology. 2e éd. Philadelphie : Lippincott-Raven ; 1998. p. 741-51.
Ces recommandations générales utiles à l'oto-rhino-laryngologiste et au chirurgien de la tête et du cou, après un rappel anatomique, concernent les diagnostics différentiels dans la mise au point diagnostique et thérapeutique des patients atteints d'enrouement et de paralysie des cordes vocales.

Rosen CA, Anderson D, Murry T. Evaluating hoarseness : keeping your patient's voice healthy. Am Fam Physician 1998 ; 57 : 2775-82. PMID : 9636340.
Ces recommandations générales, utiles au médecin de premier recours, comprennent des photographies cliniques ainsi qu'une discussion de l'anatomie dont les connaissances sont nécessaires pour un examen correct du patient enroué.

Données probantes

1. Meyer TK, Olsen E, Merati A. Contemporary diagnostic and management techniques for extraesophageal reflux disease. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004 ; 12 (6) : 519-24. PMID : 15548911.

Les auteurs fournissent une revue utile, du point de vue d'un oto-rhino-laryngologiste ou d'un chirurgien de la tête et du cou, sur les avancées récentes dans le diagnostic et le traitement du reflux œsophagien.

2. Wilson JA. What is the evidence that gastroesophageal reflux is involved in the etiology of laryngeal cancer ? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2005 ; 13 (2) : 97-100.

L'auteur fournit une revue intéressante, du point de vue d'un oto-rhino-laryngologiste ou d'un chirurgien de la tête et du cou, de la littérature actuelle sur les mécanismes et le rôle du reflux gastro-œsophagien dans l'étiologie du cancer du larynx chez les patients sans facteur de risque connus comme le tabagisme et l'alcoolisme.

Paul C. Bryson ▪ Robert A. Buckmire

15

Dysfonctionnement des cordes vocales

Introduction

Le dysfonctionnement des cordes vocales (DCV) a été décrit pour la première fois dans la littérature médicale par Patterson et ses collègues en 1974 sous la dénomination «stridor de Münchhausen». Dans la littérature d'oto-rhino-laryngologie, de pneumologie et de médecine d'urgence, ce syndrome a été appelé de manière diverse : «asthme factice», «mouvement paradoxal des plis vocaux» (MPPV), «asthme corticorésistant», «dyskinésie laryngée», «stridor laryngé fonctionnel» ou «obstruction fonctionnelle des voies aériennes». Cliniquement, le DCV se manifeste comme une adduction involontaire épisodique des cordes vocales au cours de la respiration, principalement à l'inspiration[1]. Le degré variable de l'adduction glottique paradoxale cause un large spectre de troubles respiratoires allant de la toux à une franche détresse respiratoire. Comme entité clinique, le DCV est relativement rare, mais cette affection est la cause de nombreux inconvénients : admissions répétées dans des services d'urgence, hospitalisations fréquentes, essais multiples de médicaments inefficaces et d'interventions envahissantes comme l'intubation endotrachéale ou une trachéotomie afin de traiter l'obstruction des voies aériennes.

Le diagnostic de DCV est le plus souvent posé devant le tableau clinique d'un patient atteint de symptômes respiratoires graves ou chroniques, qui s'avèrent réfractaires aux interventions thérapeutiques. Les plaintes habituelles sont la dyspnée et la toux chronique sans amélioration sous l'effet des médicaments classiques de l'asthme. L'impact économique de ces symptômes réfractaires est important. Ces patients sont régulièrement soumis à de nombreux tests (radiographie thoracique, tomodensitométrie, bronchoscopie et spirométrie) et à de multiples thérapies pharmacologiques (antitussifs, antihistaminiques, bronchodilatateurs et stéroïdes) avant que le diagnostic de DCV ne soit posé.

Étiologie et pathogénie

La terminologie multiple proposée pour le DCV souligne l'absence d'une seule cause définitive de ce syndrome. En fait, on pense souvent que l'origine du DCV serait multifactorielle. De nombreuses étiologies potentielles ont été avancées : anomalies du tronc cérébral, troubles psychiatriques ou de conversion (hystérie), dystonie respiratoire laryngée, effort physique, exposition à des irritants respiratoires environnementaux et irritation chronique des voies aériennes supérieures ou des processus inflammatoires (c'est-à-dire reflux laryngopharyngé, allergie et sinusite). Tous ces facteurs peuvent aboutir à une conséquence commune : l'altération du réflexe de fermeture glottique avec adduction des plis vocaux (figure 15.1) lors de l'inspiration, ce qui provoque les symptômes d'obstruction respiratoire.

Le lien entre le DCV et certains troubles psychiatriques a été bien établi. Dans une série de 10 patients avec un DCV, Altman et al. ont révélé que 70 % avaient un diagnostic d'anxiété, de dépression ou de trouble de la personnalité. L'article original de Patterson soutient cette conclusion, et plusieurs autres cas ont été rapportés dans la littérature. La théorie selon laquelle un sous-groupe de DCV pourrait représenter une forme de dystonie respiratoire laryngée est soutenue par une série d'articles de la littérature oto-rhino-laryngologique et neurologique; ils

1 Le terme «corde vocale» tend à être remplacé par celui de «pli vocal», qui correspond mieux à la structure anatomique. *(N.d.T.)*

décrivent des réponses cliniques à l'injection de toxine botulique dans les muscles vocaux et thyroaryténoïdiens. Le reflux gastro-œsophagien, la rhinosinusite allergique et même l'exposition professionnelle à des irritants ont été mis en cause chez des patients atteints de DCV. Le reflux comme facteur causal a été signalé chez plus de 70 % des patients dans certaines séries de DCV. On a émis l'hypothèse que le seuil du réflexe d'adduction laryngée pouvait être abaissé chez ces patients.

Des schémas de classification axée sur l'étiologie ont été proposés pour le DCV : atteintes du tronc cérébral ou des neurones moteurs supérieurs et inférieurs, reflux gastro-œsophagien ou des facteurs psychogènes comme la pathomimie (simulation). Pour un sous-groupe, le syndrome serait lié à une forme de suractivité du larynx se manifestant par une toux chronique ou des spasmes laryngés épisodiques.

Tableau clinique

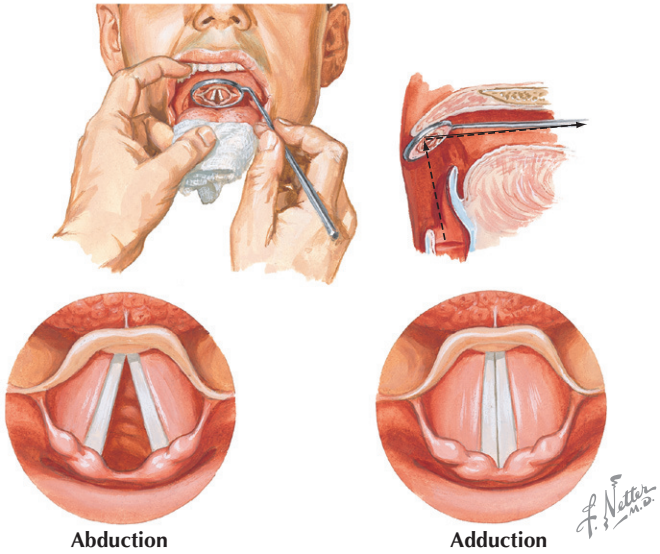
Les patients qui présentent un DCV sont généralement des femmes et ont souvent des antécédents d'asthme et de certains troubles psychiatriques, comme la dépression ou l'anxiété. Les plaintes les plus fréquentes sont des accès d'enrouement, de serrement de gorge, de toux chronique, d'aphonie, de dysphonie et de dyspnée. De nombreux patients relèvent certains facteurs déclenchants comme le stress, l'exercice, l'air froid, des odeurs particulières ou des irritants respiratoires. En outre, beaucoup d'entre eux signalent qu'ils ont commencé un traitement contre l'asthme (sans beaucoup de succès), qu'ils souffrent de reflux acide ou prennent des médicaments antiallergiques. On rapporte que près de 10 % des patients avec un asthme récalcitrant ont un DCV.

Cliniquement, on a reconnu un sous-groupe de patients avec DCV qui sont des jeunes femmes athlètes, très performantes, souffrant d'exacerbations respiratoires provoquées par un exercice physique vigoureux. Chez ces patientes, on a souvent diagnostiqué à tort un bronchospasme induit par l'exercice (BIE). Les caractéristiques différenciant un BIE d'un DCV comprennent l'arrêt de la dyspnée associée au DCV dès la fin de l'exercice et l'incapacité des bronchodilatateurs classiques d'interrompre les symptômes du DCV. Certains auteurs ont préconisé la laryngoscopie durant l'exercice afin d'identifier les troubles laryngés qui ne surviennent qu'au cours des exercices.

Chez les patients avec DCV sans maladie pulmonaire concomitante, des tests de fonction pulmonaire (TFP) révèlent des mesures spirométriques dans les limites de la norme et, parfois, un aplatissement de la boucle du flux inspiratoire. Les TFP devraient également ne pas montrer d'hyperréactivité bronchique à la stimulation par la méthacholine. La saturation en oxygène au cours des épisodes dyspnéiques est normale, contrairement à celle des patients en poussée asthmatique.

L'examen physique révèle souvent un patient anxieux, stridoreux (le stridor est un bruit inspiratoire des voies aériennes supérieures), sans symptôme neurologique ni pulmonaire. L'inspiration est en général plus pénible que l'expiration. Une laryngoscopie avec fibre optique flexible montre une adduction des plis vocaux à l'inspiration avec l'apparition classique à l'inspiration d'une petite fente glottique postérieure. Il n'est pas rare que lors d'une admission au service d'urgence, l'état respiratoire du patient puisse s'aggraver et justifier un traitement invasif comme une intubation endotrachéale ou une trachéotomie. Dans deux études portant, au total, sur une cohorte de 20 patients, 12 ont subi une intervention invasive des voies aériennes (5 des 20 ont été trachéotomisés).

Figure 15.1 Larynx en abduction et adduction. Ce dessin montre la technique de laryngoscopie indirecte et l'apparence du larynx en abduction (en bas à gauche) et en adduction (en bas à droite).



Diagnostic différentiel

L'encadré 15.1 reprend les diagnostics différentiels du dysfonctionnement des cordes vocales.

Démarche diagnostique

Puisque le MPPV est souvent diagnostiqué à tort comme asthme ou sensibilité à un agent chimique, il importe de bien interroger le patient sur le succès éventuel d'une précédente thérapie médicale, les résultats des TFP et la fréquence des poussées. Des analyses de laboratoire de routine, comme les tests métaboliques de base et la formule sanguine complète, donnent habituellement des

Encadré 15.1 Diagnostic différentiel du dysfonctionnement des cordes vocales

- Asthme d'effort
- Corps étranger dans les voies aériennes
- Anaphylaxie allergique
- Crise d'anxiété
- Dégénérescence polypoïde des plis vocaux
- Immobilité bilatérale des plis vocaux
- Supraglottite
- Sensibilité aux irritants en suspension dans l'air
- Toux chronique
- Lésions supraglottiques
- Obstruction extrathoracique au flux d'air (c'est-à-dire sténose sous-glottique)

résultats normaux, mais doivent être contrôlés afin que toute autre maladie concomitante puisse être écartée. Les radiographies du thorax sont normales, sans hyperinflation. Chez les patients soucieux avec tachypnée, l'analyse des gaz du sang artériel peut montrer une alcalose respiratoire. En outre, les TFP (habituellement effectués en ambulatoire) ne montrent pas d'amélioration significative avec les bronchodilatateurs et, dans certains cas, montrent une diminution du débit inspiratoire maximal.

L'instrument qui convient le mieux pour le diagnostic est un laryngoscope à fibre optique souple, qui permet à l'examinateur de bien évaluer la mobilité des cordes vocales pendant tout le cycle respiratoire ainsi que d'exclure des lésions obstructives ou des anomalies anatomiques du larynx. Une tumeur supraglottique du larynx peut facilement imiter les symptômes de DCV. L'obstruction glottique intermittente et variable, qui en est la conséquence, est causée par l'étroite relation anatomique entre la tumeur et la glotte. Même des lésions glottiques bénignes imitent parfois ces symptômes. Des cordes vocales épaissies, œdémateuses, trop mobiles, comme celles que l'on observe en cas de dégénérescence polypoïde (œdème de Reinke), peuvent causer les mêmes symptômes secondaires à l'effet Bernoulli, c'est-à-dire un effet intermittent de clapet à bille dans les voies respiratoires sous-glottiques.

La laryngoscopie chez les patients atteints de DCV confirme l'adduction paradoxale au cours de l'inspiration, causant une obstruction fonctionnelle substantielle des voies respiratoires, en association avec la nature des plaintes et les résultats de laboratoire mentionnés plus haut. Cependant, en raison du caractère épisodique de cette maladie, des patients asymptomatiques examinés au laryngoscope peuvent ne pas présenter de mouvement pathologique du larynx. C'est pourquoi certains auteurs utilisent, au cours de la laryngoscopie, des agents ou comportements déclenchants, choisis sur base des antécédents du patient, dans le but d'augmenter la sensibilité diagnostique de l'examen.

Soins et traitement

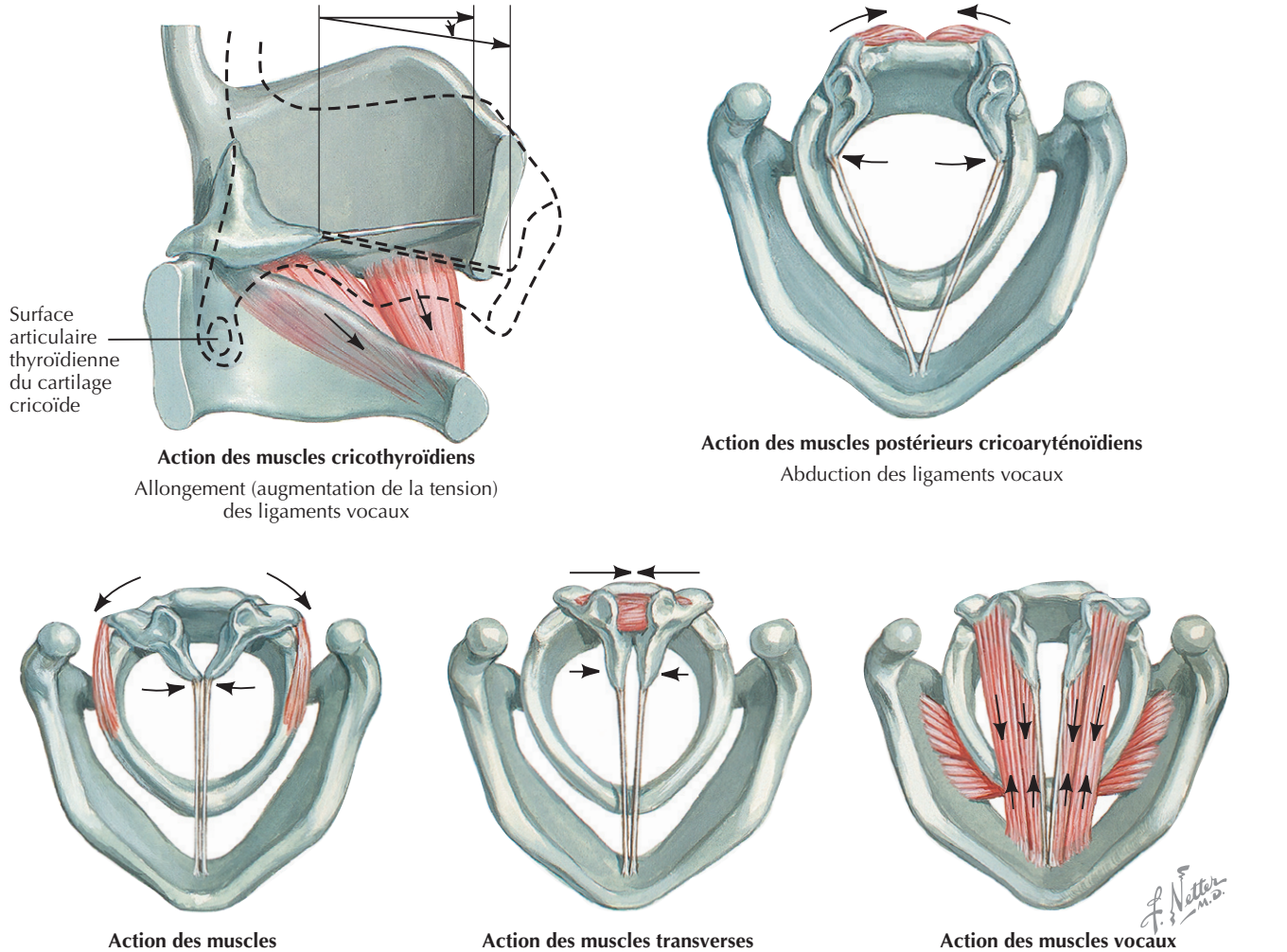
Traitement optimal

Les traitements du DCV peuvent être divisés en thérapies aiguës et à long terme. Au début, on doit surtout veiller à un bon fonctionnement des voies respiratoires, ce qui requiert des mesures de soutien, comme un supplément d'oxygène, l'oxymétrie pulsée en continu, une nébulisation d'épinéphrine racémique, une thérapie héliox (mélange hélium-oxygène) ou une mise sous pression positive continue des voies respiratoires. Un traitement invasif des voies respiratoires avec intubation endotrachéale ou trachéotomie sous anesthésie locale est également bien accepté dans la littérature, mais avec un diagnostic précoce, il peut souvent être évité. Une fois le diagnostic de DCV établi, des manœuvres comme renifler, siffler ou bloquer sa respiration peuvent contribuer à interrompre le comportement paradoxal des cordes vocales. En outre, des techniques de relaxation peuvent aider à corriger la détresse respiratoire. Dans des circonstances particulières, une faible dose de médicaments sédatifs et anxiolytiques est utile pour traiter les facteurs psychogènes au cours d'exacerbations aiguës.

Une démarche personnalisée multidisciplinaire offre les meilleures chances de succès à une thérapie à long terme. Le traitement médical doit porter sur les facteurs sous-jacents : les troubles psychiatriques (entre autres le counseling psychologique), les reflux et la rhinite allergique. Après que ces affections ont été soignées, les mesures les plus recommandées sont les techniques de rééducation de la parole. L'orthophoniste proposera au patient certains exercices respiratoires et des techniques de relaxation pour détourner l'attention excessive du patient sur la phase inspiratoire de la respiration. Certains thérapeutes peuvent aussi recourir au principe de la rétroaction biologique. Tout d'abord présentée par Bastian et Nagorsky, cette méthode utilise le laryngoscope à fibre optique souple, ce qui permet au patient de visualiser le larynx en temps réel tout en effectuant divers exercices avec l'orthophoniste. Ces chercheurs ont montré que cette technique était utile à la rééducation du patient.

Bien que l'orthophonie se soit avérée bénéfique pour certains patients, d'autres paraissent atteints d'une vraie dystonie respiratoire. Dans ces cas, on peut raisonnablement proposer un essai d'injection intralaryngée de toxine botulique (dans les muscles adducteurs du larynx [figure 15.2]). Les patients souffrant de troubles psychiatriques qui les empêchent de participer à des plans thérapeutiques multidisciplinaires peuvent requérir une trachéotomie à long terme afin de contourner mécaniquement le site laryngé de l'obstruction respiratoire. Il existe encore un autre sous-groupe de patients avec un MPPV d'étiologie centrale ou du tronc cérébral pour lesquels les traitements décrits plus haut seront probablement inefficaces; ces patients restent le plus souvent dépendants d'une trachéotomie.

Figure 15.2 Action Intrinsèque de l'action des muscles du larynx.
Ce diagramme montre les muscles intrinsèques du larynx. L'abducteur du larynx est le muscle postérieur du cricoaryténoïdien.



Éviter les erreurs de traitement

Le dysfonctionnement des cordes vocales demeure une entité clinique rare. La priorité pour le clinicien est le maintien d'une fonction respiratoire adéquate. Pour éviter les erreurs de traitement chez ces patients, on doit garder un degré élevé de suspicion lorsqu'on est confronté à des patients qui paraissent répondre aux critères de l'affection tant à l'anamnèse qu'à l'examen physique.

Les erreurs à éviter sont les traitements trop agressifs ou trop modérés. Les premiers consistent souvent en une intubation endotrachéale ou une trachéotomie dans une tentative d'éviter ce que le clinicien perçoit comme une perte imminente de la ventilation respiratoire. En général, on recourt à une thérapie trop timide parce que l'on ne reconnaît pas cette entité clinique et que l'on néglige les facteurs aggravants comme le reflux laryngopharyngé, la rhinite allergique et la maladie mentale (entre autres la dépression et l'anxiété). L'orientation vers un oto-rhino-laryngologiste pour une laryngoscopie avec fibre optique flexible au cours d'un accès peut aboutir à un diagnostic plus précoce.

Directions futures

Les orientations futures de l'étude du dysfonctionnement des cordes vocales nécessitent une meilleure définition médicale de cette entité clinique, entre autres des critères d'inclusion et d'exclusion. Des recherches plus poussées sur les mécanismes neurologiques sous-jacents à l'activité paradoxale des plis vocaux sont nécessaires. En outre, le perfectionnement de la thérapie à long terme demande des essais randomisés et contrôlés de modalités thérapeutiques comme la pharmacothérapie, la rétroaction biologique laryngée et l'injection de toxine botulique.

Ressources supplémentaires

Blager FB. Paradoxical vocal fold movement : diagnosis and management. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2000 ; 8 : 180-3.

Ces auteurs passent en revue les moyens diagnostiques et thérapeutiques du mouvement paradoxal des plis vocaux.

Morrison M, Rammage L, Emami AJ. The irritable larynx syndrome. J Voice 1999 ; 13 (3) : 447-55. PMID : 10498060.

Les auteurs discutent de la dysphonie liée à la tension musculaire, du spasme laryngé épisodique, de la boule hystérique et de la toux chronique. Ils proposent une hypothèse unificatrice qui fait intervenir la plasticité des réseaux neuronaux du tronc cérébral contrôlant le larynx, par lesquels chacune des étiologies citées, en plus d'une maladie virale du système nerveux central, pourrait jouer un rôle.

Données probantes

1. Altman KW, Mirza N, Ruiz C, Sataloff RT. Paradoxical vocal fold motion : presentation and treatment options. J Voice 2000 ; 14 (1) : 99-103. PMID : 10764121.

   Les auteurs décrivent une série de 10 cas traités et suivis pendant 6 ans. Ils y ajoutent une revue utile de la littérature et une description de leur expérience en matière de rétroaction biologique et d'injections de toxine botulique.

2. Altman KW, Simpson CB, Amin MR, et al. Cough and paradoxical vocal fold motion. Otolaryngol Head Neck Surg 2002 ; 127 (6) : 501-11. PMID : 12501100.

   Les auteurs passent en revue la littérature médicale sur les causes de la toux chronique et sa relation avec le reflux gastro-œsophagien, la neuropathie vagale et le mouvement paradoxal des plis vocaux.

3. Bastian RW, Nagorsky MJ. Laryngeal image biofeedback. Laryngoscope 1987 ; 97 (11) : 1346-9. PMID : 3669846.

   La technique de la rétroaction biologique associée à la laryngoscopie est décrite, y compris son efficacité dans une série de 20 patients.

4. Ferris RL, Eisele DW, Tunkel DE. Functional laryngeal dyskinesia in children and adults. Laryngoscope 1998 ; 108 (10) : 1520-3. PMID : 9778293.

   Les auteurs présentent une série de cas suivis pendant 20 ans de dyskinésie laryngée fonctionnelle. Ils décrivent les caractéristiques des patients et les stratégies thérapeutiques.

5. Maschka D, Bauman NM, McCray PB, et al. A classification scheme for paradoxical vocal fold motion. Laryngoscope 1997 ; 107 (11 Pt 1) : 1429-35.

   Il s'agit d'une proposition de schéma de classement pour le mouvement paradoxal des plis vocaux.

6. Patterson R, Schatz M, Horton M. Munchausen's stridor : Non-organic laryngeal obstruction. Clin Allergy 1974 ; 4 (3) : 307-10.

   C'est l'article original décrivant l'entité clinique du mouvement paradoxal des plis vocaux.

Mark C. Weissler ▪ Charles S. Ebert Jr

16

Tuméfactions cervicales chez les adultes

Introduction

Les causes des tuméfactions cervicales comprennent entre autres des malformations congénitales, des infections et des lésions néoplasiques (figure 16.1 et encadré 16.1). En portant une attention particulière à l'histoire du patient, à l'examen physique et à des examens de laboratoire et d'imagerie bien choisis, le médecin peut généralement poser un diagnostic correct rapidement et efficacement.

Etiologie, pathogénie et tableau clinique

Âge

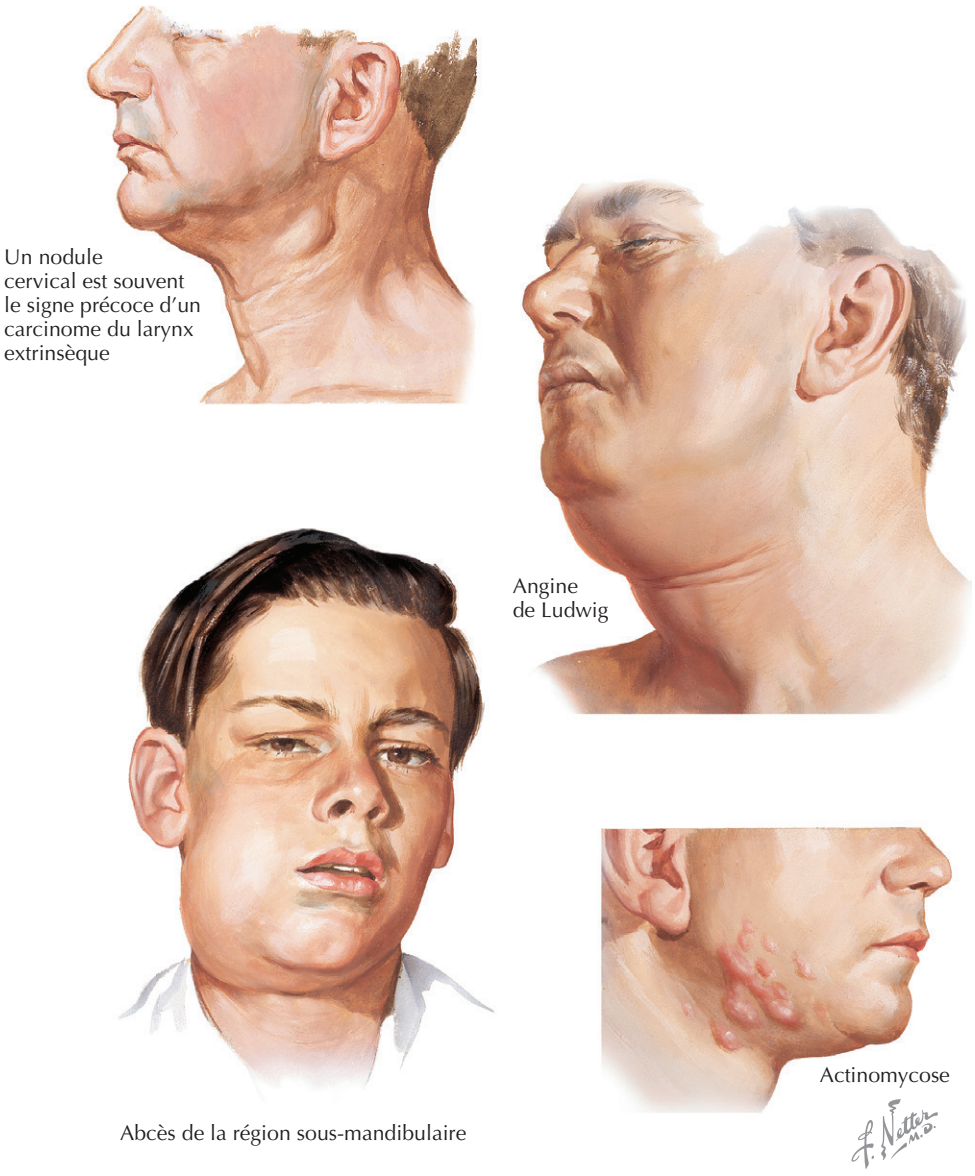
L'âge du patient peut orienter le diagnostic. Les tuméfactions cervicales chez les nourrissons et les enfants sont généralement des anomalies des fentes branchiales, des kystes du conduit thyréoglosse, des hémangiomes, des lymphangiomes ou des adénopathies bénignes. Chez les adolescents et les jeunes adultes avec malaise et pharyngite, l'adénopathie cervicale est souvent signe de mononucléose infectieuse. Une masse unique, volumineuse, enflammée située dans la partie antérolatérale du cou qui se développe après une infection respiratoire supérieure dans ce groupe d'âge suggère qu'il s'agit d'un kyste d'une fente branchiale. La maladie de Hodgkin peut se manifester par de multiples adénopathies de consistance ferme mais non pierreuse, situées à la base du cou, accompagnées de sueurs nocturnes, de fièvre et de malaise. Un cancer métastasique, des lymphomes et des infections ou des tumeurs d'une glande salivaire sont des causes fréquentes de tuméfactions cervicales chez les adultes plus âgés (voir l'encadré 16.1).

Histoire

Les antécédents permettent de limiter le diagnostic différentiel. Des processus infectieux se développent en général en quelques heures ou quelques jours et sont associés à de la fièvre et aux signes classiques d'inflammation locale : douleur, rougeur et chaleur. Les patients ont souvent souffert un peu avant d'une infection dentaire ou des voies respiratoires supérieures. Des kystes congénitaux infectés peuvent s'être agrandis en d'autres occasions et avoir été guéris par un traitement antibiotique. Une infection de la glande submandibulaire fluctue, est aggravée par l'ingestion et laisse un goût fétide dans la bouche à la décompression de la glande. La maladie de Hodgkin s'accompagne de sueurs nocturnes, de malaise, de démangeaisons et de fièvre. Les patients atteints de la maladie des griffes de chat ont des antécédents de contact avec cet animal.

Un épithélioma spinocellulaire métastatique des voies aérodigestives supérieures survient généralement chez les patients ayant des antécédents de tabagisme important et souvent d'abus d'alcool. Odynophagie (douleur pharyngée ou œsophagienne à la déglutition), dysphagie, dyspnée, otalgie, troubles vocaux et amaigrissement sont suggestifs de tumeur primaire. Les patients atteints de métastases provenant de sites distants peuvent rapporter des symptômes dus à la tumeur d'origine : toux, hémoptysie, douleurs abdominales, rectorragie, saignements utérins anormaux ou difficultés urinaires. Les tumeurs des glandes salivaires sont généralement indolores et se développent lentement, mais des cancers à malignité élevée peuvent croître rapidement. Des tumeurs malignes des glandes parotides provoquent parfois une paralysie du nerf facial. Les schwannomes, les paragangliomes, les kystes dermoïdes et d'autres tumeurs bénignes grandissent habituellement lentement, causent peu de symptômes et sont découverts par hasard.

Figure 16.1 Tuméfactions cervicales chez les adultes.



Examen physique

L'examen de la tête et du cou doit inclure celui des oreilles, du nez, de la cavité buccale, de l'oropharynx, du nasopharynx, de l'hypopharynx et du larynx. Chez les enfants, une anesthésie générale peut parfois être requise afin de réaliser un examen adéquat. Le laryngoscope à fibre optique est utile chez les patients au réflexe laryngé trop vif. L'auscultation des poumons et de la tuméfaction cervicale peut fournir des données importantes. La présence d'adénopathies cervicales, axillaires et inguinales et d'une hépatosplénomégalie peut renforcer une suspicion de lymphome. Les examens mammaires, rectaux et pelviens se justifient dans de nombreux cas.

La consistance de la tuméfaction et sa localisation sont très utiles pour orienter le diagnostic. Un épithélioma spinocellulaire métastatique est de consistance ferme et devient fixe à un stade avancé. À la palpation, une simple adénopathie ou un lymphome paraissent caoutchouteux ou mous, tandis que les kystes branchiaux ou autres sont fluctuants. Des ganglions lymphatiques infectés ou des kystes congénitaux sont tendus. Les tuméfactions infectées s'attachent à la peau sus-jacente et tendent vers une forme acuminée ; elles sont souvent chaudes et sensibles à la douleur ; la peau qui les recouvre est érythémateuse. Les hémangiomes capillaires sont généralement plats et ont une coloration rose ou rouge, tandis que les hémangiomes caverneux sont épais, violacés ou bleuâtres ; leur consistance est celle d'un kyste relativement mou.

Les kystes du conduit thyréoglosse se situent sur ou près de la ligne médiane du cou, la plupart étant au-dessous du

Encadré 16.1 Diagnostic différentiel des tuméfactions cervicales

Lésions congénitales
- Anomalies des fentes branchiales
- Kystes du conduit thyréoglosse
- Lymphangiomes
- Kystes dermoïdes

Lésions néoplasiques
- Épithélioma spinocellulaire métastatique et autres
- Glandes salivaires
- Lymphomes (hodgkiniens et non hodgkiniens)
- Neurogènes (schwannomes et neurofibromes)
- Paragangliomes (tumeurs du corps carotidien et tumeurs glomiques)
- Thyroïde (carcinomes et goitre)
- Néoplasmes parathyroïdiens
- Tératomes

Lésions inflammatoires
- Abcès
  - Angine de Ludwig
  - Abcès de Bezold
  - Lymphadénopathie suppurative
  - Infection profonde du cou
- Infectieuses
  - Sialadénite
  - Lymphadénite bénigne et lymphadénopathie
  - Tuberculose atypique
  - Tuberculose
  - Maladie des griffes du chat (*Bartonella henselae*)
  - Actinomycose
  - Mycose
  - Mononucléose
  - Ranula
  - Autres

Autres lésions
- Anévrisme carotidien
- Kyste d'inclusion épidermique et dermique
- Laryngocèle
- Diverticule œsophagien

niveau de l'os hyoïde. Les tuméfactions sur la ligne médiane de la zone sous-mentonnière peuvent être des kystes dermoïdes ou des tératomes; une ranula[1] plongeante peut également être présente dans cette zone. Les tuméfactions de la région submandibulaire peuvent se développer à la suite d'une sialadénite, d'une néoplasie d'une glande submandibulaire ou peuvent être des ganglions lymphatiques submandibulaires hypertrophiés à cause d'une infection ou d'une métastase (le plus souvent un épithélioma spinocellulaire de la cavité buccale).

Des ganglions dans le triangle postérieur suggèrent la présence d'un épithélioma spinocellulaire du nasopharynx. Les ganglions lymphatiques jugulaires supérieurs sont élargis le plus souvent dans les cas de pharyngite et sont fréquemment le premier site de métastase pour les cancers oropharyngés. Des ganglions supraclaviculaires élargis sont suggestifs d'une maladie de Hodgkin ou de métastases d'une tumeur thoracique ou abdominale. Des tuméfactions dans la partie basse et antérieure du cou ont souvent une relation avec une maladie thyroïdienne.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel d'une tuméfaction cervicale est vaste. Une manière utile de classer les processus pathologiques potentiels combine l'origine tissulaire et le type de maladie (voir l'encadré 16.1).

Lésions congénitales

Des tuméfactions cervicales congénitales peuvent apparaître dans la petite enfance ou plus tard dans la vie. Le plus souvent, il s'agit d'anomalies des fentes branchiales ou des kystes du conduit thyréoglosse. Des sinus branchiaux, ou des fistules, apparaissent à la naissance comme de petits points de drainage au bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien dans la zone préauriculaire. Les kystes des fentes branchiales se manifestent chez les jeunes adultes, généralement pendant ou après une infection aiguë des voies respiratoires supérieures. Le kyste se développe comme une zone douloureuse, chaude, molle ou fluctuante au bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien; il peut entraîner un abcès profond du cou ou de la cellulite. L'exérèse chirurgicale est généralement nécessaire. Les kystes du conduit thyréoglosse surviennent dans ou près de la ligne médiane du cou, légèrement au-dessous du niveau de l'os hyoïde; en s'étendant vers le haut, ils causent une protrusion de la langue. Ils représentent les vestiges de la glande thyroïde conservés après la descente de la glande à partir de son origine proche du foramen caecum de la langue jusqu'à son emplacement paratrachéal définitif. Les kystes dermoïdes se développent souvent sous le menton. Ces kystes congénitaux peuvent se manifester de manière aiguë quand ils sont infectés (généralement pendant ou après une infection des voies respiratoires supérieures) ou de manière chronique (comme des tuméfactions kystiques du cou) au cours de la vie de jeunes adultes.

Des hémangiomes capillaires et caverneux sont des tumeurs bénignes, généralement évidentes à la naissance ou peu après. Les hémangiomes capillaires (taches de vin) ne régressent pas de façon significative avec l'âge. Récemment, la thérapie au laser pigmentaire a donné de bons résultats. Les hémangiomes caverneux peuvent régresser de façon significative avec l'âge et, par conséquent, la meilleure attitude est de «regarder et attendre». Un traitement précoce trop agressif peut occasionner des dommages inutiles aux structures normales. La chirurgie est réservée aux hémangiomes qui saignent, qui obstruent les voies respiratoires ou digestives et à ceux qui n'ont pas régressé de manière significative à la fin de l'âge préscolaire.

1 Kyste mucoïde du plancher de la bouche. *(N.d.T.)*

Les lymphangiomes caverneux ou les hygromas kystiques apparaissent comme des masses charnues et molles. Bien que bénins, les lymphangiomes chez les nourrissons tendent à infiltrer les tissus et peuvent causer des symptômes obstructifs nécessitant une excision chirurgicale. L'extirpation totale n'est généralement pas possible, le chirurgien devant respecter les structures normales voisines. Chez l'adulte, le caractère infiltrant est souvent moins accusé, ce qui permet une excision chirurgicale définitive.

Lésions néoplasiques

L'épithélioma spinocellulaire des voies aérodigestives supérieures métastasant dans des ganglions lymphatique cervicaux est la cause la plus fréquente d'une masse unilatérale dans le cou d'un homme d'âge moyen ou plus âgé ayant des antécédents de tabagisme. Les autres tumeurs comprennent des carcinomes des glandes salivaires, parotide ou submandibulaire, des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, des tumeurs neurogènes (schwannomes et neurofibromes) et des paragangliomes (tumeurs du corps carotidien et tumeurs glomiques).

L'épithélioma spinocellulaire métastasant dans le cou est souvent originaire de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, mais peut provenir de la peau ou de sites plus distants. Les ganglions impliqués sont généralement de consistance ferme, et bien que d'abord mobiles, ils se fixent aux structures voisines lorsque le cancer s'étend au-delà des capsules ganglionnaires. Dans les cas avancés, l'envahissement s'étend à plusieurs ganglions et devient bilatéral. Habituellement, la chirurgie radicale, avec ou sans radiothérapie et chimiothérapie, est nécessaire (voir la figure 16.1).

Les tumeurs des glandes salivaires se développent chez des personnes plus âgées. Environ 80 % des néoplasmes de la parotide, surtout les adénomes pléomorphes, sont bénins. La tumeur maligne de la glande parotide la plus fréquente est le carcinome mucoépidermoïde. Environ 50 % des tumeurs de la glande submandibulaire sont bénignes. Le néoplasme bénin de la glande submandibulaire le plus fréquent est l'adénome pléomorphe ; la tumeur maligne la plus fréquente est le carcinome kystique adénoïde. L'exérèse chirurgicale est souvent nécessaire, avec de la radiothérapie en plus pour les tumeurs malignes avancées.

Les ganglions lymphatiques cervicaux impliqués dans la maladie de Hodgkin ont une consistance plus molle et plus caoutchouteuse que celle d'un épithélioma spinocellulaire. Ils sont souvent situés dans le bas du cou. Le lymphome non hodgkinien apparaît généralement chez les patients âgés. Les ganglions correspondants sont souvent multiples et emmêlés, toujours avec une consistance caoutchouteuse plutôt que dure et infiltrante. Elle implique parfois l'anneau de Waldeyer, ensemble formé par les tonsilles (amygdales) palatines, linguales et pharyngiennes (tissu adénoïde). Le diagnostic est confirmé par biopsie. Le traitement consiste en une radiothérapie, chimiothérapie ou les deux.

Les schwannomes se développent habituellement sur le nerf vague ou le tronc sympathique cervical. La fonction neurale reste généralement normale, car la tumeur progresse très lentement pendant de nombreuses années. L'ablation chirurgicale est souvent recommandée. Les neurofibromes cervicaux, souvent multiples, peuvent coexister avec des neurofibromes situés ailleurs et peuvent affecter n'importe quel nerf. Les chirurgiens réservent généralement l'excision aux tumeurs solitaires ou à celles qui causent des obstructions ou de graves déformations. La plupart des tumeurs neurogènes sont bénignes, mais une dégénérescence maligne a été décrite, généralement marquée par une phase de croissance rapide ou une perte de la fonction nerveuse.

Les paragangliomes sont généralement bénins et parfois multiples ; ces tumeurs très vascularisées s'accompagnent souvent de sons perçus à l'auscultation. Les tumeurs du corps carotidien se situent généralement à la division des artères carotides interne et externe. Les tumeurs glomiques jugulaires et vagales, originaires de tissu paraganglionnaire spécialisé et localisées le long respectivement de la veine jugulaire interne et du nerf vague, érodent souvent l'os temporal et apparaissent en haut du cou derrière l'angle de la mandibule. L'ablation chirurgicale est généralement recommandée.

Tuméfactions cervicales infectieuses

Elles peuvent être indolentes ou fulminantes. Une simple adénopathie aiguë se produit souvent à l'occasion de pharyngite ou sinusite d'origine virale ou bactérienne ou encore d'une infection dentaire. Généralement, ces ganglions sont mous et régressent dans les jours ou les semaines après l'infection aiguë. Une adénopathie suppurative se développe lorsque le centre d'un ganglion se nécrose et forme un abcès, ce qui nécessite le plus souvent une antibiothérapie et un drainage chirurgical ; une adénopathie suppurative non traitée peut conduire à des infections profondes du cou avec possibilité d'extension au médiastin, ce qui peut être fatal.

Certaines voies d'infection sont suffisamment communes pour leur valoir leur propre identité. L'angine de Ludwig commence par une infection de la cavité buccale d'origine dentaire. L'inflammation et le gonflement sublinguaux soulèvent la langue et la déplacent vers l'arrière, ce qui peut entraîner une obstruction aiguë des voies respiratoires supérieures (voir la figure 16.1). L'abcès de Bezold se développe quand une infection mastoïdienne s'étend vers le bas dans les tissus profonds du cou. Les infections de ces espaces nécessitent une hospitalisation d'urgence, des antibiotiques par voie intraveineuse et, habituellement, un drainage chirurgical.

Les glandes parotides et submandibulaires peuvent s'infecter. La sialadénite aiguë parotidienne touche plus fré-

quemment les personnes âgées, en particulier en cas de déshydratation; elle peut aussi être la conséquence d'une sialolithiase. Une dégénérescence kystique de la glande parotide a été décrite chez les patients atteints d'infection par le VIH. Une sialadénite submandibulaire aiguë fait en général suite à une sialolithiase. Souvent, les patients notent un gonflement submandibulaire intermittent lorsqu'ils mangent. La parotidite est habituellement traitée par hydratation, antibiotiques par voie intraveineuse, chaleur locale, massage et sialagogues. Une sialadénite submandibulaire récurrente requiert souvent une résection de la glande, ce qui s'effectue en dehors d'une poussée infectieuse (voir la figure 16.1).

D'autres processus infectieux comprennent notamment la tuberculose atypique (scrofulose), qui doit être traitée par exérèse chirurgicale des ganglions lymphatiques concernés; la maladie des griffes de chat, qui nécessite fréquemment un drainage chirurgical; une actinomycose (actinobactériose), qui cause souvent de multiples fistules de drainage chronique d'où sortent des granules jaunâtres, dits de soufre, constitués d'amas bactériens (voir la figure 16.1). De nombreux patients infectés par le VIH développent des adénopathies cervicales; cette complication ne nécessite généralement pas de traitement spécifique à moins qu'il ne s'agisse d'un lymphome, ce qui serait suggéré par une expansion rapide.

Autres tuméfactions cervicales communes

Il s'agit notamment de structures normales proéminentes, comme le bulbe carotidien (pulsatile) ou une apophyse transverse de la première vertèbre cervicale. Une palpation attentive devrait permettre l'identification de ces structures bilatérales (bien que souvent asymétriques). Un anévrisme carotidien, bien que rare, doit être suspecté si le patient a une masse cervicale expansive ou des antécédents de traumatisme cervical. Les tuméfactions thyroïdiennes sont très fréquentes. Un gonflement thyroïdien diffus et nodulaire présent depuis de nombreuses années est probablement un simple goitre. Des nodules thyroïdiens solitaires, bien que généralement bénins, peuvent être de nature cancéreuse et, par conséquent, requièrent des examens approfondis. Des kystes d'inclusion épidermique et dermique sont très superficiels et souvent la conséquence d'une inflammation cutanée récurrente.

Démarche diagnostique

Analyses de laboratoire

Des analyses très variées peuvent se révéler utiles. Par exemple, détecter des anticorps hétérophiles révélera une mononucléose chez de jeunes patients avec pharyngite et des adénopathies cervicales plus importantes que celles dues à une simple infection des voies respiratoires supérieures. Les tests sérologiques de l'infection à VIH seront indiqués pour les patients à risque avec de multiples adénopathies cervicales ou un gonflement de la parotide. Une cuti- ou intradermoréaction avec contrôle adéquat permettra d'écarter ou d'envisager le diagnostic de tuberculose. Vérifier la fonction thyroïdienne pourrait être utile ainsi d'ailleurs qu'une analyse complète des éléments figurés du sang dont les résultats fourniront des indications utiles dans des contextes nosologiques particuliers.

Imagerie

Des radiographies du thorax peuvent révéler un cancer du poumon, des métastases, fournir des images compatibles avec un lymphome ou la tuberculose, ou montrer une déviation de la trachée. Par la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique, il est possible de bien délimiter les relations anatomiques de la lésion et de révéler peut-être un processus pathologique, comme un cancer primaire des voies aérodigestives. Bien que moins fréquemment utilisée depuis l'avènement de l'examen cytologique après ponction à la fine aiguille, la TDM de la thyroïde s'avère encore utile dans certains cas. Des radiographies antéropostérieures et latérales du cou peuvent montrer une déviation de la trachée ou un empiétement sur les voies respiratoires (avant ou à la place de la TDM).

Gestes diagnostiques supplémentaires

Les patients doivent subir un examen clinique complet avant toute biopsie. Devant des tuméfactions cervicales suspectes, ils doivent être confiés à un oto-rhino-laryngologiste avec formation en chirurgie de la tête et du cou. L'examen cytologique après ponction à l'aiguille fine est très utile. La cytologie a plus de 90 % de sensibilité et de spécificité; de plus, elle contribue à mieux préparer le patient à une éventuelle intervention ou encore à orienter vers d'autres démarches diagnostiques.

Les patients avec des tuméfactions qui représentent des métastases doivent subir une laryngoscopie directe, une pharyngoscopie, une œsophagoscopie et une bronchoscopie sous anesthésie avant toute biopsie chirurgicale du cou. Si l'endoscopie ne révèle aucune lésion primaire évidente et surtout si un examen cytologique avait mis en évidence dans le cou un épithélioma spinocellulaire, il faut prélever des biopsies de la base de la langue, des amygdales et du nasopharynx. Si les résultats sont négatifs, le chirurgien peut alors effectuer une biopsie excisionnelle afin d'obtenir des fragments tissulaires qui seront congelés. Si aucune tumeur primaire n'est trouvée, mais si cette biopsie met en évidence sans équivoque un épithélioma spinocellulaire, il faut procéder à un évidement ganglionnaire au moment de la biopsie. L'incidence de tumeurs primitives qui réapparaissent chez des patients atteints de tumeur maligne des voies aérodigestives supérieures est de 20 %.

Si une biopsie obtenue après incision ne révèle pas d'épithélioma spinocellulaire, le chirurgien et l'anatomopathologiste doivent être prêts à examiner minutieusement les échantillons de tissu. Il faut aussi rechercher par culture des germes aérobies et anaérobies, des bactéries acidorésistantes et des champignons. Des fragments de la biopsie doivent être préparés en vue d'analyse immunohistochimique ou au microscope électronique en fonction de ce qui a été constaté sur les coupes à congélation.

Soins et traitement

Traitement optimal

La thérapie optimale d'un patient porteur d'une grosseur cervicale requiert un examen approfondi des voies aérodigestives supérieures. En l'absence de toute cause bénigne évidente expliquant cette tuméfaction, il est indiqué de la ponctionner au moyen d'une aiguille fine et de procéder à tous les tests diagnostiques que nous venons de mentionner.

Éviter les erreurs de traitement

Tout retard dans le diagnostic d'un cancer des voies aérodigestives supérieures constitue une erreur grave. Une autre faute serait une biopsie par incision sans recherche préalable approfondie d'une tumeur primitive. En effet, cela pourrait entraîner une propagation de la tumeur dans les tissus contigus. Une ponction à l'aiguille fine en vue de l'examen histologique est la méthode préférée.

Directions futures

De nouvelles modalités de traitement des cancers de la tête et du cou sont nécessaires. Durant de nombreuses années, le traitement principal a été l'excision chirurgicale avec radiothérapie. De nouveaux protocoles qui visent à préserver les organes et qui tendent à se répandre consistent en une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie. À un horizon plus ou moins proche, on entrevoit des traitements qui seront basés sur la manipulation génique, faisant appel entre autres à des vecteurs adénoviraux, sur l'inhibition de l'angiogenèse tumorale et sur l'immunothérapie par vaccination ou anticorps monoclonaux.

Ressources supplémentaires

Alvi A, Johnson JT. The neck mass : a challenging differential diagnosis. Postgrad Med 1995 ; 97 : 87-90, 93-94, 97.

Cet article général de référence discute de l'importance d'une anamnèse fouillée et du choix adéquat des tests diagnostiques en face de patients porteurs de tuméfactions cervicales.

Schwetschenau E, Kelley DJ. The adult neck mass. American Academy of Family Physicians Website. Accessible à : http://www.aafp.org/afp/20020901/831.html. Consulté le 30 juillet 2006.

Cet aperçu actuel de l'examen qu'un médecin de premier recours doit effectuer en face d'une tuméfaction cervicale chez l'adulte comporte des photographies cliniques et un schéma montrant les différents sites ganglionnaires cervicaux où se distribuent les métastases en fonction de leur cancer d'origine.

Armstrong WB, Giglio MF. Is this lump in the neck anything to worry about? Postgrad Med 1998 ; 104 : 63-4, 67-71, 75-76.

Cet article de référence donne une vue d'ensemble de l'abord diagnostique des tuméfactions cervicales. L'obtention de l'historique et la réalisation de tous les examens physiques sont des éléments importants de cette démarche, ainsi que l'orientation chez un oto-rhino-laryngologiste si le diagnostic est incertain.

Park YW. Evaluation of neck masses in children. Am Fam Physician 1995;51 : 1904-12 PMID : 7762481.

Cet article à consulter comprend une discussion approfondie de l'évaluation et du diagnostic différentiel des tuméfactions cervicales de l'enfant.

Schuller DE, Nicholson RE. Clinical evaluation and surgical treatment of malignant tumors of the neck. In : Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, ed. Comprehensive management of head and neck tumors. 2e éd. Philadelphie : WB Saunders ; 1999. p. 1395-415.

Avec une discussion plus approfondie sous l'angle de l'oto-rhino-laryngologie et de la chirurgie de la tête et du cou, ce chapitre offre une vue d'ensemble complète de l'évaluation et du traitement chirurgical des cancers de la tête et du cou.

Sobol SM, Bailey SB. Evaluation and surgical management of tumors of the neck : benign tumors. In : Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, ed. Comprehensive management of head and neck tumors. 2e éd. Philadelphie : WB Saunders ; 1999. p. 1416-49.

Avec une discussion plus approfondie sous l'angle de l'oto-rhino-laryngologie et de la chirurgie de la tête et du cou, ce chapitre offre une vue d'ensemble complète de l'évaluation et du traitement chirurgical des tumeurs bénignes de la tête et du cou.

Données probantes

1. Goldstein DP, Irish JC. Head and neck squamous cell carcinoma in the young patient. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2005 ; 13 (4) : 207-11. PMID : 16012243.

Il s'agit d'un aperçu bref et concis, vu sous l'angle de l'oto-rhino-laryngologie, et de la chirurgie de la tête et du cou, d'une nouvelle population de patients (ceux ≤ 45 ans) qui développent des épithéliomas spinocellulaires de la tête et du cou. Cet article compare les patients de cet âge à la population habituellement considérée et passe en revue les résultats objectifs des divers modes de traitement.

2. Back G, Sood S. The management of early laryngeal cancer : options for patients and therapists. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2005 ; 2 : 85-91.

Cet article, vu sous l'angle de l'oto-rhino-laryngologie et de la chirurgie de la tête au cou, évalue les données objectives qui indiquent actuellement quel est le traitement optimal contre les premiers stades de cancer du larynx. Plusieurs modalités thérapeutiques sont disponibles, et les choix thérapeutique doivent prendre en compte la morbidité après traitement, la qualité de vie des patients, la préférence du patient et l'impact sur la qualité vocale.

Robert M. Aris

17

Toux

Introduction

La toux est la raison principale pour laquelle les patients consultent. Bien que la toux soit parfois normale, une toux excessive ou chronique qui produit du sang ou un mucus épais non coloré ne l'est pas. La toux est un symptôme considéré comme aigu (< 3 semaines), subaigu (3 à 8 semaines) ou chronique (> 8 semaines), sa durée n'étant pas liée à la gravité de l'affection sous-jacente. Fait intéressant, les fumeurs signalent rarement la toux comme un symptôme et tendent à la considérer comme normale. Le tabagisme et les maladies associées sont une cause majeure de toux aiguë et chronique, mais il est difficile de citer un chiffre exact sur la fréquence d'intervention de ces facteurs car on ne les reprend généralement pas dans les études de toux chronique.

Des causes graves et potentiellement mortelles sont : la pneumonie, l'insuffisance cardiaque congestive (ICC), l'embolie pulmonaire, certaines crises d'asthme et une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Une toux aiguë inoffensive résulte le plus souvent d'infections virales des voies respiratoires supérieures (IRS), mais peut également être causée par une légère aggravation de maladies pulmonaires chroniques sous-jacentes ou par des expositions professionnelles ou à l'environnement. Les IRS sont généralement de nature virale et sont considérées comme bénignes et guérissent spontanément. La toux due à une pneumonie, qui s'accompagne généralement d'expectorations purulentes, de fièvre ou frissons, de douleur thoracique et de dyspnée, sort de l'objet de ce chapitre (voir le chapitre 18).

La toux subaiguë, d'une durée de 3 à 8 semaines, fait le plus souvent suite à une infection de type IRS. Parce que ce type de toux disparaît spontanément, il importe de ne pas se lancer dans une démarche diagnostique complexe. Les autres causes de toux subaiguë, entre autres l'asthme, le syndrome de toux due à une infection des voies aériennes supérieures (précédemment connu sous le nom d'« écoulement post-nasal » ou « rhinorrhée postérieure ») et le reflux gastro-œsophagien (RGO) se superposent aux causes de toux chronique et requièrent des démarches diagnostiques et des traitements semblables. La toux peut, par elle-même, avoir les complications cliniques suivantes : hémorragie conjonctivale, épistaxis, syncope tussive (ictus laryngé) ou post-tussive, vomissements, incontinence urinaire d'effort, fracture costale, hernie discale cervicale, hernie abdominale, rupture œsophagienne, arythmie et infarctus cardiaque, barotraumatisme pulmonaire et même embolie aérienne cérébrale. En outre, la toux chronique a un effet néfaste sur la qualité de vie, avec des effets significatifs sur les relations sociales, le sommeil, la concentration, l'humeur et les activités quotidiennes, ce qui touche jusqu'à 80 % des patients atteints de toux chronique. Par conséquent, la toux chronique justifie une évaluation approfondie.

Étiologie et pathogénie

L'asthme, le RGO et le syndrome de toux liée à une infection des voies aériennes supérieures sont les causes les plus fréquentes de toux chronique et subaiguë et comptent pour environ 75 % des cas. Dans chacune de ces affections, la toux peut être le seul symptôme. Entre 75 et 90 % des cas de toux chronique sont le résultat d'une cause unique ; de 5 à 20 % des cas sont le résultat de deux causes (par exemple, la rhinite et l'asthme allergiques), et moins de 5 % résultent d'au moins trois causes simultanées. La coqueluche (*Bacillus pertussis*) a connu une forte recrudescence ; sa prévalence a augmenté de 10 fois pour atteindre 1 % aux États-Unis (avec un taux semblable en Europe occidentale) au cours de la dernière décennie. La coqueluche doit maintenant être prise en compte dans le diagnostic différentiel tant chez les

adolescents que chez les adultes avec une toux sévère, alors que jadis il s'agissait essentiellement d'une maladie des nourrissons. Dans certaines séries, elle représente plus de 20 % des cas de toux chronique (≥ 8 semaines).

Les statistiques concernant l'étiologie de la toux dépendent, en partie, de la source de l'information. Selon les médecins généralistes, plus de 90 % des patients se plaignant de toux chronique ont soit de l'asthme soit une maladie des voies aériennes supérieures. En revanche, selon les pneumologues, plus de 50 % de leurs patients se plaignant de toux ont une MPOC, des bronchiectasies, une fibrose pulmonaire ou un cancer du poumon. Habituellement, les fumeurs sont exclus des études de la toux chronique, une pratique qui conduit à une sous-estimation des maladies liées au tabagisme. Fait intéressant, les femmes sont envoyées chez un spécialiste plus souvent que les hommes, et cela peut s'expliquer par des différences dans les habitudes tabagiques ou les conséquences sociales du symptôme. Il semble également que la toux soit une réaction plus fréquente chez les femmes. Plus de 100 maladies sont associées à la toux chronique, mais la plupart sont peu fréquentes. Les maladies professionnelles (notamment chez les mineurs et les travailleurs qui creusent des tunnels ou fabriquent du béton) sont de plus en plus liées à la toux chronique. En outre, des polluants de l'air à l'intérieur et l'extérieur (ozone, dioxyde d'azote, dioxyde de soufre et particules) commencent à être reconnus comme causes de toux chronique. Bien que la prévalence de toux causée par la pollution de l'air ou l'activité professionnelle ne soit pas connue, le clinicien doit rester attentif au rôle des facteurs environnementaux dans la toux chronique. Enfin, selon des études récentes, chez de nombreux patients se plaignant de toux, on n'a pas trouvé d'explication malgré des investigations poussées, un syndrome que l'on a assimilé à un tic et que l'on a qualifié de psychogène.

Tableau clinique

La toux chronique productrice d'expectorations purulentes est habituellement due à une bronchite chronique ou à des bronchiectasies et, moins fréquemment, à un abcès pulmonaire. L'asthme ou l'écoulement post-nasal provoquent une toux avec des expectorations blanchâtres ou blanc cassé. Dans ces deux cas, les sécrétions proviennent généralement des voies respiratoires supérieures. Une toux sèche chronique a généralement les causes suivantes : l'asthme (de nombreux malades ne signalent pas de respiration sifflante), une maladie pulmonaire interstitielle (MPI), une ICC et l'utilisation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). On doit penser à la coqueluche lors de quintes de toux suivies d'une longue inspiration bruyante dite « chant du coq », en particulier chez ceux qui ont été exposés à un cas confirmé. Une vaccination durant l'enfance peut ne pas empêcher la coqueluche chez les adultes, mais peut en atténuer la gravité.

L'examen physique peut détecter certaines causes de toux chronique, notamment les maladies obstructives chroniques des voies aériennes qui font entendre des râles expiratoires ronflants ou sibilants. L'ICC se manifeste par des craquements inspiratoires humides, alors que ceux de la MPI sont secs. Une inflammation de la muqueuse nasale suggère le diagnostic de rhinosinusite chronique. Un œdème des membres inférieurs et un examen cardiaque anormal orientent le diagnostic vers l'ICC, tandis que l'hippocratisme digital peut conduire aux diagnostics de cancer pulmonaire, de MPI ou de bronchiectasie.

Diagnostic différentiel

Une anamnèse fouillée est indispensable à l'établissement d'un diagnostic. Chez les fumeurs, la toux doit être considérée, jusqu'à preuve du contraire, comme une conséquence d'une des maladies liées à la cigarette. Les causes les plus fréquentes de toux chronique chez les non-fumeurs sont l'asthme ainsi que le syndrome de toux due à une infection des voies aériennes supérieures et au RGO (tableau 17.1). La bronchite chronique est le diagnostic le plus fréquent chez les fumeurs. L'identification des facteurs déclenchant la toux fournit des indices sur la cause sous-jacente. Le moment de la toux peut être important ; par exemple, elle pourrait survenir après un repas à la suite d'une fausse déglutition ou d'un RGO ; elle pourrait se produire durant la nuit en cas d'asthme ou d'ICC. En général, les patients atteints de bronchite chronique ou de bronchectasie toussent plus fort après le réveil, car les sécrétions se sont accumulées dans les poumons pendant le sommeil. Souvent, c'est la réponse à une thérapie spécifique antitussive qui fournira le diagnostic final ; par exemple, la réponse à des antihistaminiques ou à des décongestionnants implique soit un rhume soit une rhinorrhée postérieure, le degré de recommandation étant A et B[1]).

Tableau 17.1 Etiologie de la toux chronique en cas de radiographie thoracique normale

Cause	Prévalence (%)
Syndrome de toux liée à une infection des voies aériennes supérieures (auparavant, écoulement post-nasal)	28–41
Asthme	24–22
Reflux gastro-œsophagien	10–21
Bronchite chronique	5–10
Toux inexpliquée (auparavant, psychogène)	10
Bronchectasie	4
Inhibiteurs de l'ECA, trachéomalacie, bronchite éosinophilique, etc.	5

1 Échelle de recommandation en matière de diagnostic et de traitement établie sur base de données probatoires : A : forte ; B : modérée ; C : faible ; D : négative ; I : peu concluante.

Démarche diagnostique

Les tests diagnostiques sont inutiles si l'histoire ou l'examen physique suggèrent que les causes sont bénignes ou que l'affection guérira spontanément. Les signes et symptômes évocateurs d'une IRS (par exemple un rhume) ou du syndrome de toux due à une infection des voies aériennes supérieures (écoulement post-natal ou rhinorrhée postérieure) justifie un essai thérapeutique avec un antihistaminique, un décongestionnant ou un anti-inflammatoire non stéroïdien, délivré sans prescription (première génération), avant les tests diagnostiques (grade A). En cas de toux causée par un inhibiteur de l'ECA, indépendamment de l'association temporelle entre les deux, c'est évidemment l'abandon de ce médicament qui s'impose, mais si la toux est modérée, il suffira de suivre le patient tout en poursuivant le traitement (grade B). Pour une toux chronique postinfectieuse, comme celle-ci disparaîtra probablement de manière spontanée, on se limitera à une observation. Cependant, une brève thérapie par un antitussif (un agent anticholinergique ou un corticostéroïde par inhalation) peut être utile (grade B). Sinon, les tests diagnostiques doivent être orientés en fonction des résultats de l'anamnèse et de l'examen physique. Il faut commencer par une radiographie thoracique qui peut mener au diagnostic de graves maladies du parenchyme pulmonaire, par exemple un cancer bronchique, une ICC, une MPI, un abcès pulmonaire ou de l'emphysème avec une composante bronchitique (encadré 17.1 et figure 17.1). Si les symptômes sont évocateurs d'asthme ou de bronchite chronique, les tests de fonction pulmonaire (TFP) seront plus efficaces que la radiographie thoracique. Les patients atteints de toux chronique liée à une maladie avancée des voies respiratoires ou du parenchyme pulmonaire devraient faire l'objet d'investigations tant anatomiques (radiographie thoracique) que physiologiques (TFP). Il faut penser à une bronchite à éosinophiles chez les patients avec des TFP normaux, mais des expectorations ou un lavage bronchique riche en éosinophiles. La coqueluche peut être diagnostiquée cliniquement, par culture de la bactérie à partir d'une aspiration nasopharyngée ou par la technique de réaction en chaîne à la polymérase, mais l'interprétation des deux derniers tests peut être délicate ; il faut utiliser des milieux de culture spéciaux et veiller à la qualité des contrôles. Par ailleurs, leurs résultats ont plus de chance d'être positifs si les prélèvements sont faits au début de la maladie, c'est-à-dire au moment où les patients n'auront probablement pas encore consulté un médecin.

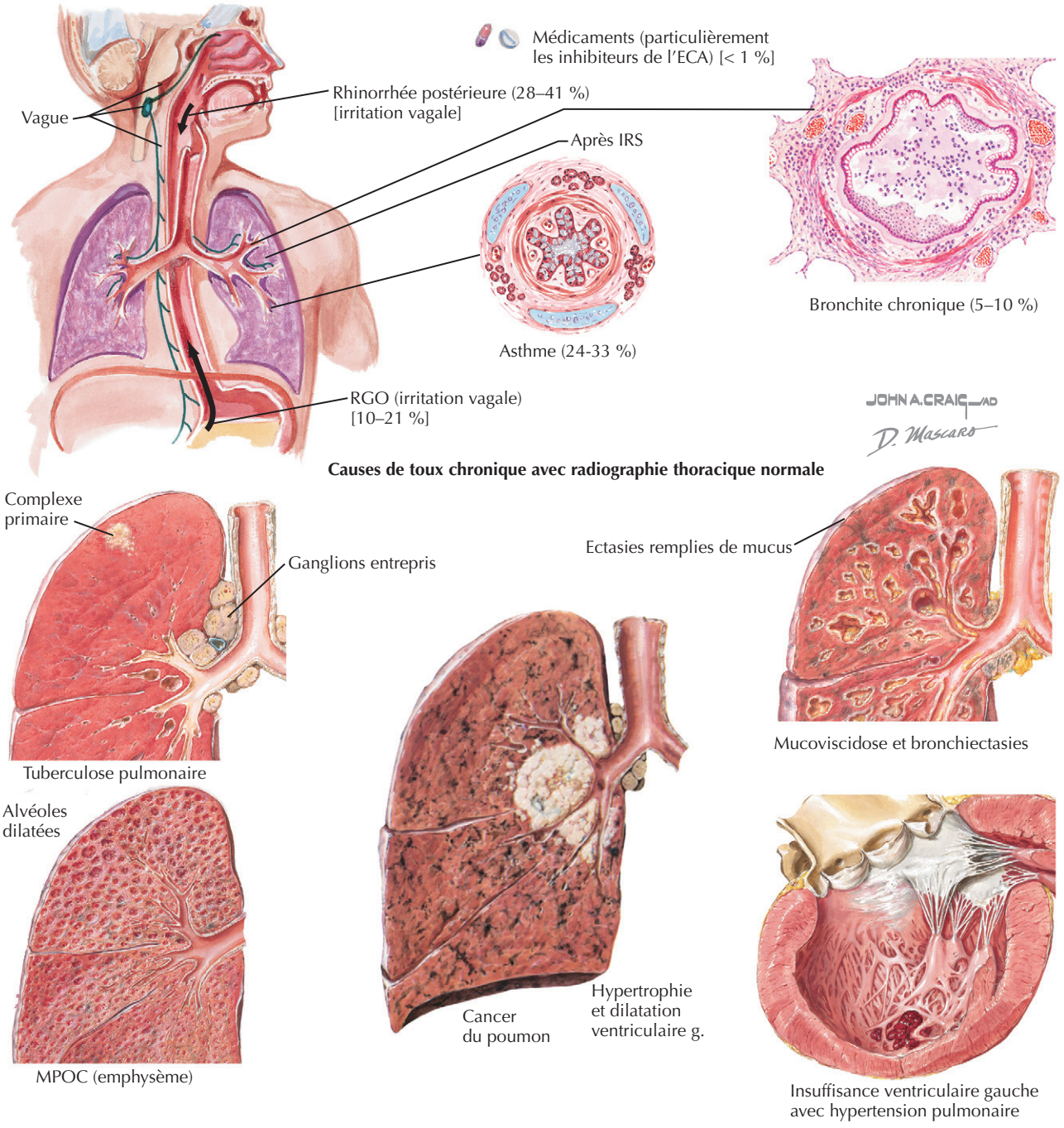
Encadré 17.1 Maladies fréquentes responsables de toux subaiguë et chronique associée à une radiographie thoracique anormale

- Cancer bronchique
- Maladie pulmonaire interstitielle (par exemple la fibrose pulmonaire, la sarcoïdose)
- Emphysème et bronchite chronique
- Insuffisance cardiaque congestive
- Mucoviscidose et bronchiectasies
- Tuberculose et infection mycobactérienne non tuberculeuse
- Syndromes d'hémorragie alvéolaire
- Hypertension pulmonaire

Un protocole diagnostique recommandé est décrit ci-dessous, mais l'individualisation basée sur les antécédents et l'examen physique est importante (figure 17.2). Une radiographie thoracique est habituellement le test le plus sensible. Si celle-ci identifie la cause, les investigations se poursuivront sur la base de l'anomalie observée (voir l'encadré 17.1). Les cultures des expectorations sont nécessaires si l'infection est suspectée. Une bronchoscopie ou une biopsie pulmonaire peuvent confirmer la présence d'un cancer ou d'un foyer inflammatoire. Lorsque la radiographie thoracique est normale ou montre des signes d'une maladie quiescente, il faut procéder à une spirométrie avant et après usage d'un bronchodilatateur si l'on suspecte une maladie des voies respiratoires, par exemple une MPOC ou un asthme. De nombreux patients asthmatiques montrent des signes d'obstruction bronchique : un volume expiratoire maximal en 1 s [VEMS] < 80 % de la valeur théorique, un rapport VEMS/capacité vitale forcée (CVF) < 80 % de la valeur théorique, un faible débit expiratoire forcé de 25 à 75 %, ou un effet important du bronchodilatateur (> 10 % d'augmentation du VEMS). Des TFP supplémentaires, entre autres la capacité de diffusion et les mesures de volume pulmonaire, peuvent être utiles dans un sous-groupe de patients avec une spirométrie normale ou afin d'évaluer l'étendue de la maladie chez les personnes avec des anomalies spirométriques. Si la radiographie thoracique est normale chez un fumeur ou une personne exposée à des antigènes saisonniers ou à des irritants environnementaux professionnels, il faut que le patient évite l'agent irritant avant que l'on ne puisse procéder à des tests diagnostiques supplémentaires. Malheureusement, de nombreux patients ne peuvent pas ou ne veulent pas éviter ces irritants potentiels et les TFP peuvent s'avérer utiles pour l'identification de la maladie et l'évaluation de sa gravité, ne fût-ce que pour renforcer la nécessité d'éviter les agents irritants.

Si l'histoire, l'examen physique, la radiographie thoracique et la spirométrie ne suggèrent pas une cause à la toux chronique, il peut être indiqué de consulter un pneumologue. Si l'asthme reste une possibilité, l'examen clinique étant négatif et la spirométrie normale, un suivi du débit de pointe mesuré à domicile ou un test de provocation à la méthacholine peuvent être utile pour établir le diagnostic. Une tomodensitométrie à haute résolution (TDM) est le meilleur test diagnostique en cas de suspicion clinique d'une MPI basée sur la radiographie du thorax ou la restriction fonctionnelle révélée par des TFP (capacité pulmonaire totale < 80 % de la valeur théorique ou CVF < 80 %). La TDM à haute résolution est également utile pour le diagnostic de bronchiectasies, car

Figure 17.1 Causes de toux chronique avec radiographie thoracique normale.

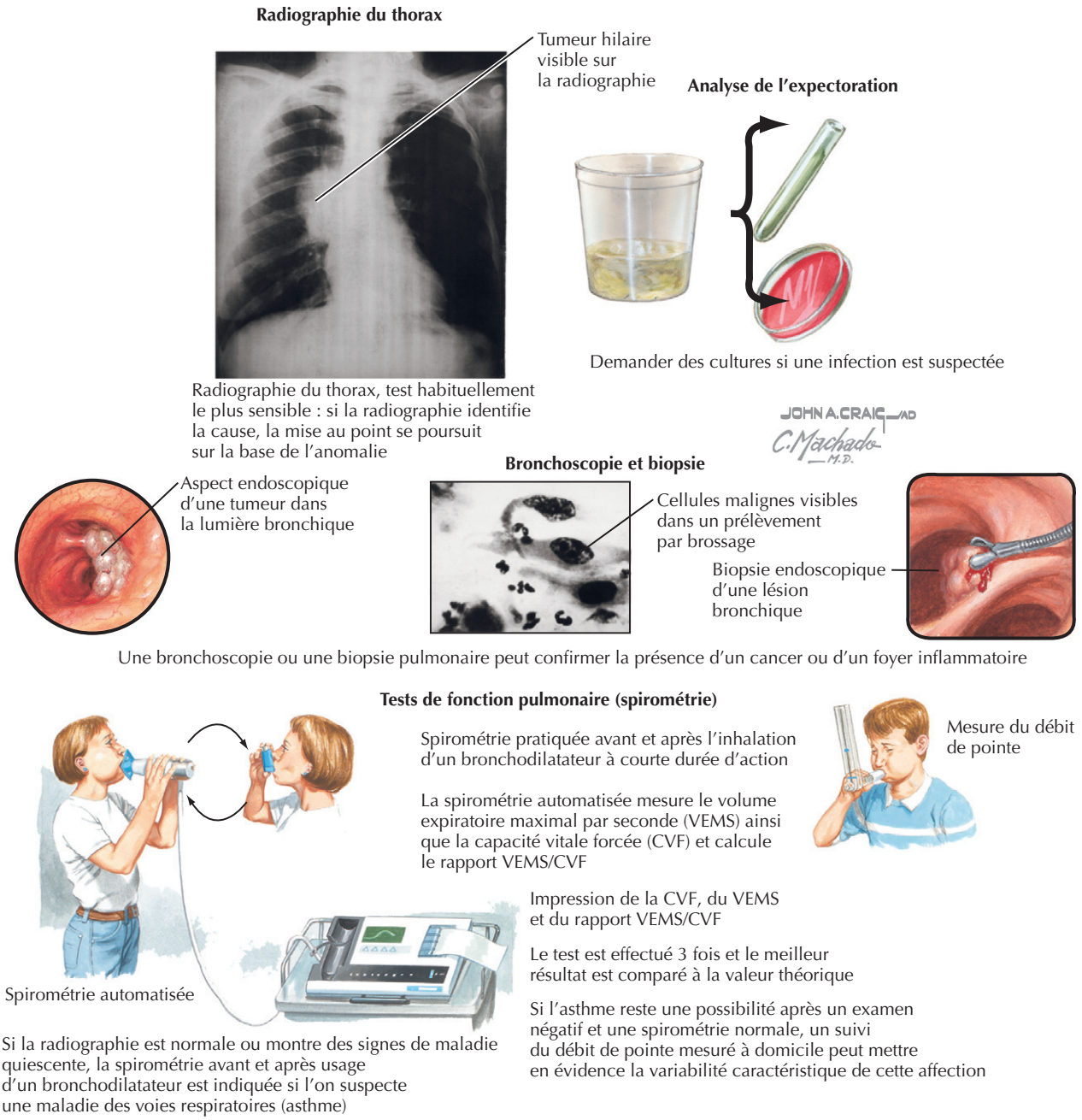


celles-ci ne se voient pas sur une radiographie du thorax. Si des symptômes font suspecter un RGO, un enregistrement du pH œsophagien pendant 24 h peut s'avérer concluant, mais de nombreux cliniciens choisissent plutôt de contrôler si la toux s'améliore après un essai thérapeutique de réduction de l'acidité gastrique. Des radiographies des sinus sont rarement utiles en l'absence de symptômes. Si les patients disent qu'il leur semble que la toux provient des voies aériennes supérieures, par exemple à cause d'un chatouillement dans la gorge, une laryngoscopie pourra exclure des nodules ou lésions des cordes vocales. Une bronchoscopie et un examen cardiaque afin d'évaluer la fonction ventriculaire gauche peuvent être indiqués en dernier recours, mais leur rendement diagnostique est faible si les autres tests sont négatifs.

Soins et traitement

La majorité (> 80 %) des patients atteints de toux chronique et subaiguë bénéficie d'un traitement. Parce que la

Figure 17.2 Tests diagnostiques en cas de toux chronique.



toux chronique a plus d'une cause chez au moins 20 % des patients, un traitement supplémentaire doit être envisagé si la réponse à la première thérapie dirigée contre une des causes est faible. Les principes de traitement de la toux réfractaire de cause inconnue ne sont pas bien définis. Certaines causes de toux sont étiologiquement liées ou déclenchent d'autres causes de toux. Par exemple, chez de nombreux patients souffrant d'asthme, on a trouvé un RGO et, en retour, une toux chronique quelle qu'en soit la cause peut déclencher un RGO. Ainsi, un cercle vicieux pourrait s'établir.

Traitement optimal

Thérapie antitussive spécifique

Une thérapie antitussive a une forte probabilité de succès (> 80 %), car une cause particulière de toux chronique est habituellement trouvée (> 80 % sur la base d'études précédentes). Les traitements de la toux due à un rhume ou une infection des voies respiratoires supérieures ont déjà été mentionnés. La rhinite allergique peut être traitée par inhalation de corticostéroïdes ou par la combinaison d'un antihistaminique et d'un décongestionnant (grade B). Selon les

lignes directrices de la thérapie de l'asthme, il importe de contrôler la maladie par des corticoïdes inhalés et des antagonistes des récepteurs des leucotriènes (par exemple le montélukast) [grade A, voir le chapitre 20] et de soulager rapidement les crises par des bronchodilatateurs. Les sinusites infectieuses doivent être traitées par des antibiotiques.

Les patients atteints de toux chronique liée à un RGO doivent avoir recours à un régime antireflux : maigrir, élever la tête du lit, éviter la caféine, la théophylline et les snacks avant le coucher ; ils devront prendre des médicaments antireflux (grade B, voir le chapitre 50). Un essai de médicaments antireflux est justifié sans les tests de diagnostic et même en absence de symptômes de reflux. Des antagonistes des récepteurs H_2 et des inhibiteurs de la pompe à protons sont efficaces dans la réduction de la toux chez la moitié environ des patients. Selon des rapports de cas, l'agent procinétique, la métoclopramide, serait également efficace. D'autres agents antireflux comme les agents antiacides et cytoprotecteurs (par exemple le sucralfate) ont été décevants dans le traitement de la toux. Les patients atteints de toux induite par aspiration (dysphagie oropharyngée) doivent être confiés à un orthophoniste avec évaluation de la déglutition ; soit ils seront traités par adaptation de leur alimentation soit, si les troubles sont graves et réfractaires, ils devront être nourris par une sonde gastrique (grade B).

En cas de bronchite chronique avec toux et expectorations pratiquement quotidiennes durant au moins 3 mois et pendant au moins 2 années consécutives, il suffit de cesser de fumer pour guérir dans plus de 90 % des cas (grade A). Dans plus de la moitié des cas, la toux disparaît en 1 mois après l'arrêt du tabagisme. Pour les exacerbations infectieuses d'une bronchite chronique ou de bronchiectasies, les antibiotiques et les bronchodilatateurs constituent le pilier thérapeutique (grade A). Chez les patients atteints de bronchite chronique stable, les antibiotiques prophylactiques ou des expectorants sont inutiles (grade I). La toux chronique de la MPOC devrait être traitée en conséquence (voir le chapitre 22). Le traitement de la toux causée par des maladies potentiellement graves, y compris la MPI, l'ICC (voir le chapitre 34) et la tuberculose (voir le chapitre 103), doit viser la cause sous-jacente. La physiothérapie thoracique, une solution saline hypertonique et la tobramycine en inhalation peuvent soulager la toux des patients atteints d'une maladie suppurative chronique, par exemple, la mucoviscidose ou des bronchiectasies (grade B).

La bronchite éosinophilique doit être traitée par inhalation de corticostéroïdes (grade B). Les patients atteints de coqueluche confirmée ou probable devraient recevoir un antibiotique macrolide pendant 1 semaine et doivent être isolés pendant 5 j après le début du traitement (grade A) ; le traitement précoce dans les premières semaines atténuera les paroxysmes de toux et préviendra la propagation de la maladie ; au-delà de cette période, le patient a peu de chance de répondre au traitement. Chez les adultes avec une toux chronique inexpliquée, des difficultés psychosociales communes, comme l'anxiété, la dépression, la violence domestique, divers abus ou le sentiment d'abandon, sont souvent associées à une somatisation qui devrait être évaluée par un psychothérapeute (ce que certains experts recommandent fortement).

Traitement antitussif non spécifique

Le bromure d'ipratropium est efficace contre la toux réflexe en bloquant la voie nerveuse efférente ou en diminuant les sécrétions des voies respiratoires. Un essai de corticostéroïdes par inhalation ou par voie orale est souvent pratiqué chez les patients atteints de toux réfractaire. Cette thérapie peut s'avérer particulièrement bénéfique chez les patients asthmatiques non diagnostiqués et chez ceux atteints de bronchite éosinophilique. Des médicaments non narcotiques, comme le dextrométhorphane et la lévopromazine, sont utiles dans la bronchite aiguë ou chronique, mais ne sont pas recommandés pour la toux causée par un rhume ou une IRS en raison du manque de preuves d'efficacité (grade D). Des narcotiques comme la codéine et la morphine ne sont pas des agents antitussifs très efficaces et doivent être utilisés judicieusement. L'efficacité de la guaifénésine et des agents mucolytiques reste à prouver. Il ne faut pas oublier que, dans de nombreux essais cliniques, les patients recevant un placebo ont signalé une forte amélioration de leur toux, ce qui suggère que, quel que soit le médicament utilisé, l'impact psychologique du geste « thérapeutique » est important.

Éviter les erreurs de traitement

Parce que la toux chronique est, en soi, un symptôme désagréable, la principale erreur thérapeutique potentielle est de rater le diagnostic de la maladie sous-jacente. Ainsi, pour une toux persistante, la démarche diagnostique recommandée précédemment est conçue pour détecter les maladies importantes.

Futures directions

Puisque la toux est un symptôme fréquent de maladies respiratoires et non respiratoires sous-jacentes, une grande partie de la recherche future dans ce domaine portera sur les processus pathologiques sous-jacents plutôt que sur le symptôme lui-même. Des mesures de l'oxyde nitrique expiré et des médiateurs inflammatoires dans les condensats de l'air expiré ou dans les échantillons de lavage bronchoalvéolaire pourraient éclairer le rôle de l'inflammation pulmonaire dans la pathogénie de la toux chronique.

Données probantes

1. Birring SS, Berry M, Brightling CE, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis : Clinical features, management and pathogenesis. Am J Respir Med 2003 ; 2 (2) : 169-73. PMID : 14720015.

   Cet article de revue traite d'une affection relativement nouvelle, la bronchite à éosinophiles.

2. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastrooesophageal reflux. BMJ 2006 ; 332 (7532) : 11-7. PMID : 16330475.

   Il s'agit d'une mise à jour sur l'utilité de l'inhibition de la pompe à protons dans le traitement de la toux.

3. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. Lancet 2006 ; 367 (9526) : 1926-36. PMID : 16765762.

   Cet article de synthèse porte sur la résurgence de la coqueluche à l'ère actuelle.

4. Dicpinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough : ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006 ; 129 (Suppl 1) : 169S-173S.

   Il s'agit d'un article de synthèse sur la toux induite par l'inhibition de l'ECA.

5. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary : ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006 ; 129 (Suppl 1) : 1S-23S.

   Les auteurs proposent un résumé des directives basées sur des données probantes et qui sont les plus complètes et les plus à jour pour le diagnostic et le traitement de la toux.

6. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome) : ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006 ; 129 (Suppl 1) : 63S-71S.

   Cet article de revue est consacré au syndrome de toux qui fait suite à une IRS, appelée plus communément « écoulement post-nasal » ou « rhinorrhée postérieure ».

David J. Weber ▪ Amanda Peppercorn ▪ William A. Rutala

18

Pneumonie extrahospitalière ou communautaire

Introduction

La pneumonie extrahospitalière (PEH) ou communautaire est une cause importante de morbidité et de mortalité aux États-Unis. Chaque année, la PEH occasionne 10 millions de visites chez le médecin, 500 000 hospitalisations et 45 000 décès. En moyenne, 258 cas de PEH pour 100 000 habitants et 962 cas pour 100 000 personnes de plus de 65 ans nécessitent une hospitalisation. Le taux de mortalité des personnes hospitalisées est de 14 % (de 2 à 30 %).

Les recommandations suivantes pour le diagnostic et le traitement de la PEH sont en grande partie tirées des lignes directrices publiées par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) et l'American Thoracic Society (ATS), en particulier une mise à jour publiée en 2007.

Étiologie et pathogénie

La pneumonie communautaire est une infection aiguë du parenchyme pulmonaire associée à des symptômes d'infection, à un infiltrat visible à la radiographie thoracique et à des bruits respiratoires modifiés comme des râles localisés, compatibles avec une pneumonie. Lorsqu'une pneumonie survient chez un patient hospitalisé ou résidant dans un établissement de soins prolongés, l'infection est dite « hospitalière » ou appelée « pneumonie associée aux soins de santé » et traitée selon des lignes directrices et des principes différents. La PEH chez un sujet normal est causée par une variété de pathogènes, avec *Streptococcus pneumoniae* comme agent le plus fréquemment identifié (tableau 18.1). L'épidémiologie, l'étiologie, la pathogénie et le traitement de la PEH diffèrent de la pneumonie associée aux soins de santé, de la pneumonie des immunodéprimés et de la pneumonie associée à des voyages en dehors des États-Unis.

Les voies respiratoires inférieures sont constamment exposées, par microaspiration, à des microbes présents dans les voies aériennes supérieures. Habituellement, les poumons restent stériles à cause des mécanismes de défense, entre autres le réflexe de toux et le mouvement mucociliaire. Le développement de la PEH suggère soit un défaut des moyens de défense (par exemple des dommages causés aux cellules épithéliales par le tabagisme), soit l'exposition à un microbe particulièrement virulent ou à une contamination massive. Bien que la microaspiration, qui permet aux agents pathogènes d'atteindre les poumons, soit la cause la plus commune, la propagation hématogène à partir d'un foyer infectieux distant, la propagation directe à partir d'un foyer contigu et la macroaspiration sont d'autres mécanismes importants.

Tableau clinique

La pneumonie doit être suspectée chez les patients avec des symptômes respiratoires comme la toux, des expectorations, des douleurs thoraciques de type pleurétique et l'essoufflement. Fièvre et frissons sont fréquents. Les personnes âgées et immunodéprimées peuvent ne pas manifester les symptômes classiques de la PEH, comme la fièvre et la toux; si ces patients présentent une détérioration médicale significative (par exemple une diminution de la réactivité, un manque d'appétit et un peu de fièvre), la PEH doit rester l'hypothèse prioritaire parmi les diagnostics différentiels.

La toux est le symptôme principal d'une pneumonie. Au départ, elle est non productive; elle ne le devient qu'avec la progression de la maladie. L'expectoration peut avoir une coloration allant du jaune au vert en raison de l'activité de la myéloperoxydase produite par les neutrophiles. La

Tableau 18.1 Causes les plus fréquentes de pneumonies communautaires

Type de patient	Étiologie
Patient consultant	*Streptococcus pneumoniae* *Mycoplasma pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Chlamydophila pneumoniae* Virus respiratoires*
Patient hospitalisé	*S. pneumoniae* *M. pneumoniae* *C. pneumoniae* *H. influenzae* *Legionella spp.* Aspiration (flore mixte, particulièrement des anaérobies) Virus respiratoires*
Patient hospitalisé (USI)	*S. pneumoniae* *Staphylococcus aureus* *Legionella spp.* Bacilles à Gram négatif *H. influenzae*

* Influenza A et B, adénovirus, virus respiratoire syncytial (VRS) et para-influenza. USI : unité de soins intensifs.
Adapté de Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2) : S27-S72.

coloration verte est fréquemment la conséquence d'une infection bactérienne, mais elle peut aussi être liée à une infection virale. Parfois, les bactéries du genre *Pseudomonas*, qui produisent des pigments, peuvent aussi rendre les expectorations verdâtres. Le patient neutropénique ne produira pas d'expectorations purulentes, même s'il est atteint d'une pneumonie mettant sa vie en danger, en raison de l'inhibition d'une réaction inflammatoire à l'agent pathogène. La pneumonie se manifeste aussi par de la fièvre, une augmentation de la fréquence cardiaque et respiratoire, de l'hypoxie, le recours aux muscles respiratoires accessoires et une dégradation de l'état général. Les bruits auscultatoires sont secondaires à l'infiltration alvéolaire ; on entend des râles, le souffle respiratoire est diminué, la voix est chevrotante (égophonie) et la percussion donne un son mat.

Une pneumonie est traditionnellement classée en forme typique ou atypique. La pneumonie typique est causée par des bactéries pathogènes extracellulaires comme *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* (figures 18.1, 18.2 et 18.3). Ses caractéristiques sont une apparition brutale, des symptômes pulmonaires prédominants, des expectorations purulentes et des preuves cliniques et radiographiques de condensation lobaire. Les pathogènes responsables de la forme atypique sont des virus et des bactéries intracellulaires comme *Legionella* (figure 18.4), *Mycoplasma* et *Chlamydophila pneumoniae* (anciennement *Chlamydia pneumoniae*). La pneumonie causée par des pathogènes atypiques est souvent caractérisée par une augmentation graduelle de la fièvre, un prodrome prolongé, des manifestations extrapulmonaires fréquentes, une toux sèche ou des expectorations non purulentes et des infiltrats diffus sur la radiographie thoracique, prenant souvent un aspect interstitiel. Les symptômes extrapulmonaires comprennent des maux de tête, une myringite bulleuse (vésicules hémorragiques sur le tympan) lorsque des mycoplasmes sont en cause, des céphalées et des myalgies lorsqu'il s'agit du virus de la grippe, et des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) en cas d'infection par des légionelles. Souvent, la différenciation entre pneumonie typique ou atypique n'est pas évidente car les patients présentent des symptômes qui se chevauchent.

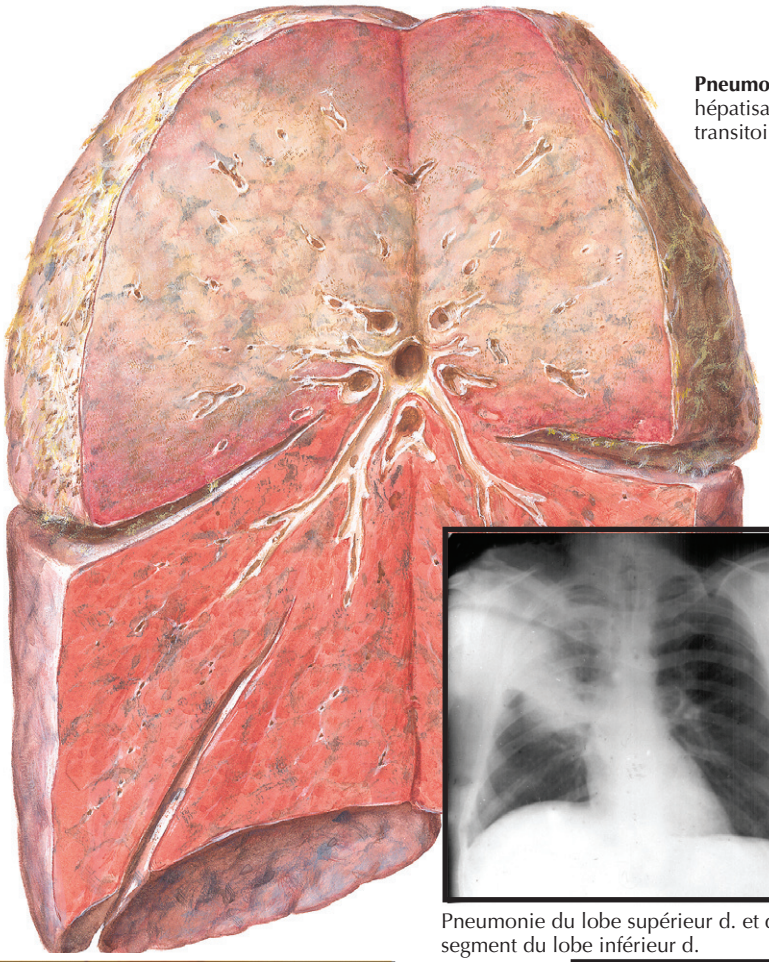
Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des maladies des voies respiratoires inférieures est vaste et porte sur des infections qui touchent à la fois les voies respiratoires supérieures et inférieures, ainsi que sur des affections non infectieuses. D'importantes causes non infectieuses pouvant mimer une pneumonie comprennent : l'aspiration de sang ou de contenu gastrique, des embolies avec ou sans infarctus pulmonaire, une insuffisance cardiaque congestive, une pneumopathie organisée cryptogénique, un cancer pulmonaire primitif ou métastatique, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une intoxication médicamenteuse, une hémorragie pulmonaire, la sarcoïdose ou une vasculite (par exemple la granulomatose de Wegener). Beaucoup de ces affections s'accompagnent de fièvre, même en cas d'aspiration du contenu gastrique, de cancer, d'embolie pulmonaire avec infarctus ou de vasculite.

Démarche diagnostique

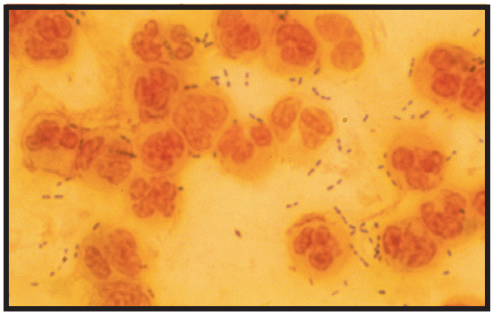
Pour le diagnostic de la PEH, il faut combiner les examens cliniques et de laboratoire (y compris les données microbiologiques). La distinction entre une PEH et une infection des voies respiratoires supérieures (IRS) est importante parce que la plupart des cas d'IRS et de bronchite aiguë sont d'origine virale et ne nécessitent pas de thérapie anti-infectieuse. Toutefois, un test rapide pour la grippe A et B est indiqué eu cours d'épidémie, car un résultat positif justifie un traitement par un inhibiteur de la neuraminidase (oséltamivir ou zanamivir). Les patients atteints de pneumonie bactérienne nécessitent une antibiothérapie appropriée. Une radiographie thoracique chez une personne avec des symptômes et des signes évocateurs d'une infection des voies respiratoires inférieures permet d'étayer le diagnostic de pneumonie. En outre, cette radiographie est souvent utile pour établir le diagnostic étiologique et le pronostic ; elle peut également éveiller des soupçons quant à d'autres

Figure 18.1 Pneumonie pneumococcique.

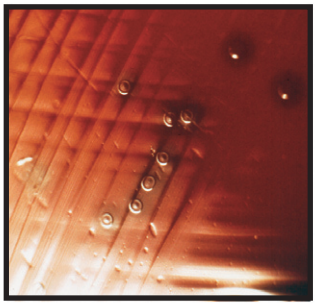


Pneumonie lobaire ; lobe supérieur d. ; hépatisation mixte rouge et grise (stade transitoire) ; exsudat fibrineux pleural

Pneumonie du lobe supérieur d. et d'un segment du lobe inférieur d.



Expectoration purulente avec pneumocoques (coloration de Gram)

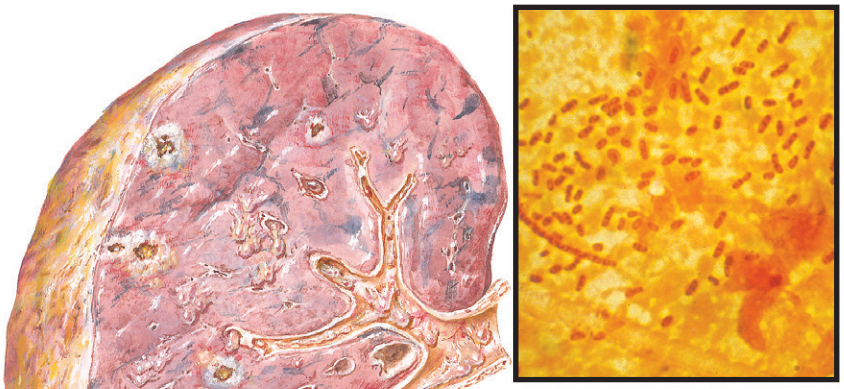


Colonies de pneumocoques poussant sur une plaque d'agar

diagnostics ou à des affections associées. Par exemple, des radiographies thoraciques de patients atteints de pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (anciennement *Pneumocystis carinii*) sont normales au moment de la consultation (résultats faussement négatifs) chez 30 % des patients infectés.

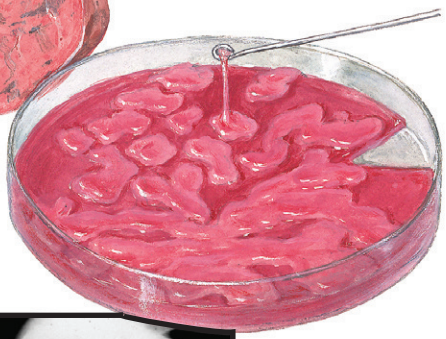
Quelques considérations cliniques sont précieuses pour l'évaluation d'un patient atteint de pneumonie. Premièrement, les infections virales sont plus fréquentes à la fin de l'automne jusqu'au début du printemps et surviennent généralement durant des épidémies au sein de communautés. Il importe de rester attentif à des irruptions de foyers d'infection, que ceux-ci soient locaux (par exemple la grippe), nationaux ou mondiaux (par exemple le syndrome respiratoire aigu sévère). Deuxièmement, les cliniciens doivent connaître les risques épidémiologiques selon les zones géographiques ; par exemple, plusieurs pathogènes (comme *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*) sont restreints à certaines régions des États-Unis. Troisièmement, il faut suspecter une infection par *M. tuberculosis* ou *B. pertussis* (coqueluche) chez les patients qui toussent de façon prolongée

Figure 18.2 Pneumonie à *Klebsiella* ou bacille de Friedländer.

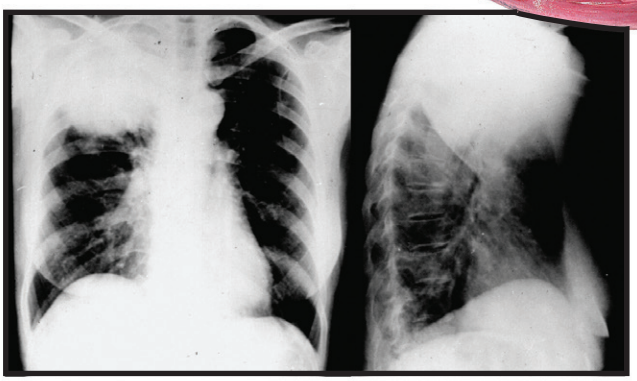


Expectoration contenant des bactéries *Klebsiella pneumoniae* (coloration de Gram)

Condensation du lobe supérieur d. avec exsudat mucineux et collant sur la surface de section et dans les bronches, qui donne une expectoration caractéristique dite en « gelée de groseilles » ; un abcès en voie de formation ; pleurite fibrinopurulente



Colonies de Klebsiella sur de l'agar d'Endo ; les colonies sont gluantes et transparentes et forment des filaments lorsqu'elles sont étirées au moyen de la boucle d'inoculation



Clichés thoraciques de face et latéral ; pneumonie à *Klebsiella*, lobe supérieur d.

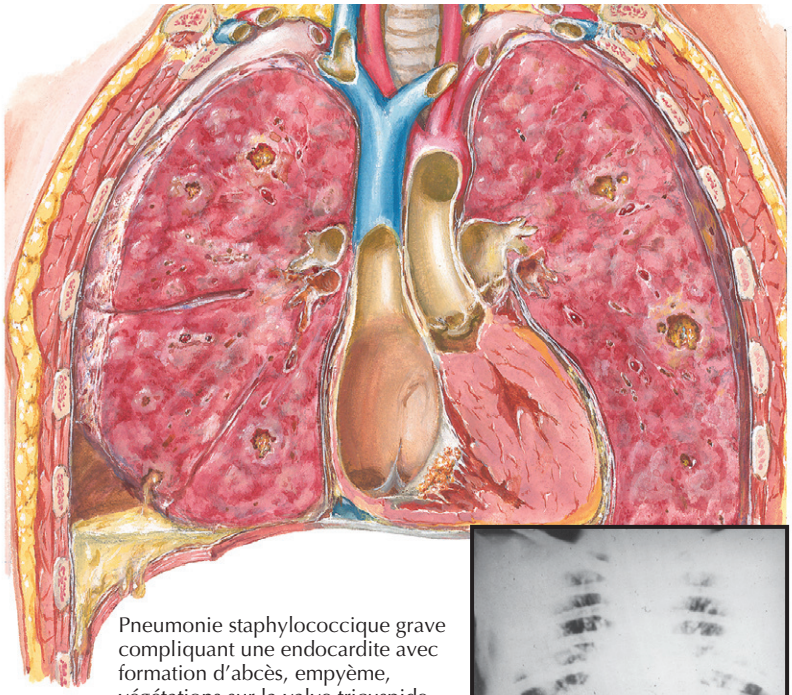
(> 2 à 3 semaines). Quatrièmement, une infection par une des espèces de *Pneumocystis* doit toujours être envisagée dans le diagnostic différentiel de pneumonie chez les sujets immunodéprimés, en particulier les personnes infectées par le VIH, les patients traités par des corticostéroïdes ou atteints d'un cancer hématologique. Cinquièmement, une infection d'origine communautaire à *S. aureus* résistant à la méthicilline (IC-SARM) est de plus en plus souvent reconnue comme cause de pneumonie grave, souvent nécrosante, survenant en particulier à la suite d'une pneumonie virale comme la grippe.

Soins et traitement

Traitement optimal

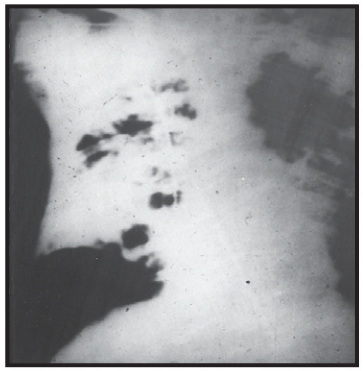
La décision primordiale concernant le traitement est de savoir s'il faut hospitaliser ou non. La plupart des patients, environ

Figure 18.3 Pneumonie staphylococcique.



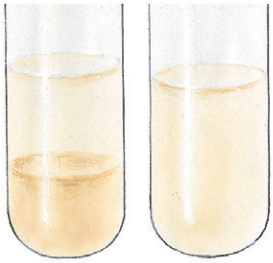
Pneumonie staphylococcique grave compliquant une endocardite avec formation d'abcès, empyème, végétations sur la valve tricuspide et emboles dans l'artère pulmonaire

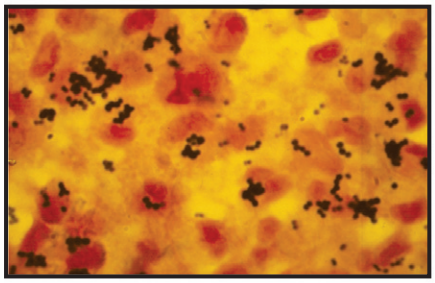
Pneumonie staphylococcique débutante



Pneumonie staphylococcique tardive avec des abcès et un pneumothorax

Test de coagulase : le tube de gauche montre le caillot formé dans le plasma ; le tube de droite sert de contrôle

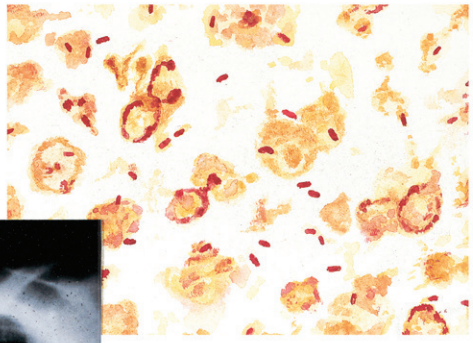




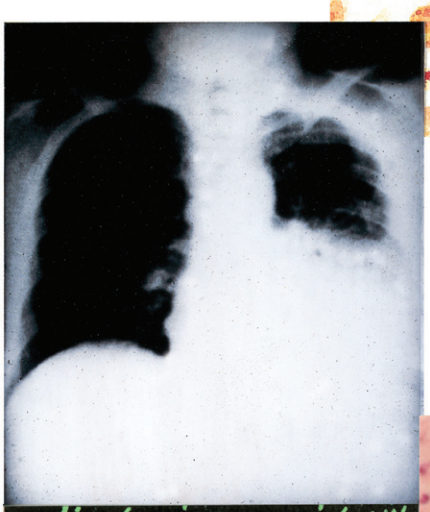
Staphylocoques et leucocytes polynucléaires dans une expectoration (coloration de Gram)

75 %, peuvent suivre une antibiothérapie orale sur une base ambulatoire. L'échec de la thérapie empirique recommandée chez les patients non hospitalisés est rare. Les IDSA/ATS recommandent de recourir aux critères de gravité comme le score CURB-65 (confusion, urée élevée, respiration accélérée, tension artérielle basse, âge d'au moins 65 ans) ou à un modèle d'évaluation pronostique comme l'indice de gravité de la pneumonie (IGP) afin d'identifier les patients pouvant être traités de manière ambulatoire. L'hospitalisation devrait être fortement envisagée chez les patients avec deux ou plusieurs critères CURB-65 : confusion, urée ≥ 7 nmol/l, fréquence respiratoire ≥ 30/min, pression artérielle systolique ≤ 90 mmHg, pression diastolique ≤ 60 mmHg et âge ≥ 65 ans. L'IGP est plus complexe ; il nécessite une démarche de sélection en deux étapes et place les patients en cinq catégories de risque. L'étape 1 requiert une évaluation de 11 facteurs de risque incluant l'âge, 5 affections coexistantes et 5 anomalies relevées à l'examen physique. Si l'un de ces 11 facteurs de risque est présent, les patients sont sélectionnés au moyen d'un système de pointage qui comprend 20 facteurs de risque (âge, sexe, 5 maladies coexistantes, 5 résultats anormaux à l'examen physique et 7 résultats de laboratoire ou de radiographie). Bien que beaucoup plus complexe, l'IGP a été plus largement étudié et validé que le CURB-65. Les recommandations actuelles sont les suivantes : les patients relevant des classes I (mortalité 0,1 %) et II (mortalité 0,6 %) peuvent être traités en ambulatoire, les patients de la classe III (mortalité 2,8 %) sont orientés vers une unité d'observation ou une brève hospitalisation et ceux des classes IV (mortalité de 8,5 %) ou V (mortalité de 31,1 %) doivent être hospitalisés. Ces règles de prédiction sont censées aider mais non remplacer le jugement du médecin. Le traitement ambulatoire exige que le patient soit en mesure de suivre son traitement et d'absorber les antibiotiques oraux. Les malades ayant des troubles cognitifs, des antécédents de

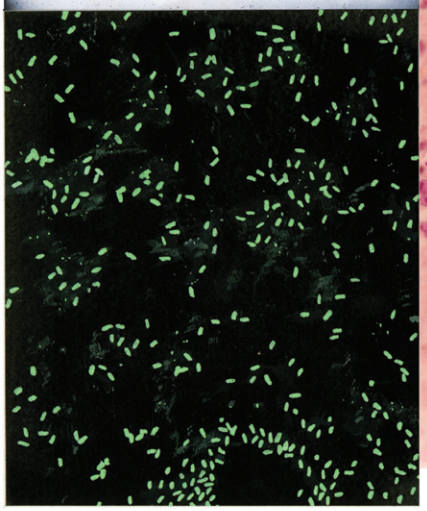
Figure 18.4 Maladie des légionnaires.



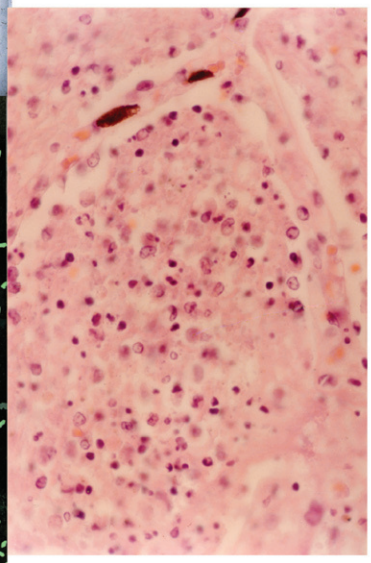
Petits bacilles intra- et extracellulaires, pléomorphes dans le poumon d'un patient atteint de légionellose comme le montre l'imprégnation argentique de Dieterle, ×1500 (d'après Chandler et al.)



Radiographie thoracique le 5e jour de la maladie chez un homme de 58 ans atteint de légionellose confirmée par la sérologie ; la condensation est limitée au lobe inférieur g. ; l'état clinique s'est amélioré 2 à 3 j après le début du traitement à l'érythromycine ; des altérations radiologiques sont restées visibles durant 2 mois



Légionelles identifiées par coloration au moyen d'anticorps fluorescents spécifiques



Coupe histologique du poumon (coloration H&E) d'un cas fatal de légionellose. L'exsudat intra-alvéolaire étendu contient beaucoup de grands macrophages

toxicomanie, des nausées et vomissements ou des troubles sous-jacents qui augmentent le risque de morbidité, mais qui ne sont pas inclus dans les systèmes de critères, doivent souvent être hospitalisés. Le deuxième niveau de décision est de savoir si le patient doit être admis directement dans une unité de soins intensifs (USI) ou de haute surveillance plutôt que dans un service de médecine générale. Environ 10 % des patients hospitalisés avec une PEH requièrent une admission en soins intensifs. Les patients avec un critère majeur ou avec trois, ou plus, critères mineurs doivent être envoyés en USI (encadré 18.1).

Le clinicien doit s'efforcer d'établir un diagnostic étiologique, car cela permet la sélection optimale des antibiotiques spécifiques de l'agent causal. Deuxièmement, il fournit une base rationnelle pour passer d'une administration parentérale à la voie orale ainsi que pour un changement nécessité par un effet indésirable. Troisièmement, un diagnostic précis permet une sélection antibiotique qui limite les conséquences de l'antibiothérapie en termes de coût, d'induction de résistance et de réactions indésirables aux médicaments. Finalement, cela permet l'identification de pathogènes potentiels pouvant causer une épidémie, comme *Legionella*, *B. pertussis* et les IC-SARM. Une anamnèse approfondie peut se révéler utile en suggérant un diagnostic (tableau 18.2).

Après qu'un diagnostic clinique a été établi, un diagnostic microbiologique basé sur des cultures bactériologiques

Encadré 18.1 Critères de gravité d'une pneumonie extrahospitalière

Principaux critères

- Ventilation mécanique invasive
- Choc septique avec nécessité de vasopresseurs

Critères mineurs*

- Rythme respiratoire** ≥ 30 respirations/min
- Rapport** $PaO_2/FiO_2 \leq 250$
- Infiltrats multilobaires
- Confusion, désorientation
- Urémie (taux ≥ 20 mg/dl)
- Leucopénie*** (GB ≤ 4000 cellules/mm^3)
- Thrombocytopénie (nombre de plaquettes < 100 000 cellules/mm^3)
- Hypothermie
- Hypotension

* D'autres critères à considérer sont : hypoglycémie (chez les patients non diabétiques), alcoolisme aigu et cure d'abstention, hyponatrémie, acidose métabolique inexpliquée ou taux de lactate élevé, cirrhose et asplénie.
** Si nécessaire, on peut recourir à une ventilation non invasive en cas de rythme respiratoire ≥ 30 respirations/min ou de rapport $PaO_2/FiO_2 \leq 250$.
*** Comme conséquence de l'infection seule.
Adapté de Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2) : S27-S72.

d'expectoration et de sang devrait être tenté chez des patients hospitalisés. Idéalement, les premières études devraient inclure un échantillon d'expectoration obtenu par une toux profonde pour une coloration de Gram (et culture) qui aidera la sélection initiale de la thérapie antimicrobienne. Ce genre d'échantillon est acceptable en vue d'une culture si, à faible grossissement microscopique, on compte plus de 25 polynucléaires et moins de 10 à 25 cellules épithéliales squameuses. Les aspects à la coloration de Gram de *S. pneumoniae* (diplocoques à Gram positif lancéolés), *H. influenzae* (petits coccobacilles à Gram négatif) et *S. aureus* (grappes de coques à Gram positif) sont suffisamment distinctifs pour permettre un diagnostic provisoire. Les hémocultures sont positives chez 5 à 14 % des patients hospitalisés avec pneumonie. D'autres tests de diagnostic, entre autres des tests rapides pour le virus respiratoire syncytial et l'influenza, des frottis spéciaux (frottis avec coloration acido-alcoolo-résistante) et la culture pour *M. tuberculosis*, la mise en évidence d'antigènes dans l'urine pour *Legionella* et des tests sérologiques pour *M. pneumoniae*, *Legionella* ou *Chlamydophila* peuvent être indiqués, en fonction de la présence d'indices épidémiologiques, de l'aspect de la radiographie thoracique, de la gravité de la maladie et des anomalies de défense du patient. De nombreux tests supplémentaires sont disponibles pour l'identification de pathogènes moins communs.

La tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est rarement nécessaire pour le diagnostic de routine de la PEH. Cependant, une TDM, en particulier à haute résolution, est plus sensible que la radiographie ordinaire pour l'évaluation d'une maladie interstitielle, une maladie bilatérale, une cavitation, un empyème et une adénopathie hilaire. Ainsi, une radiographie thoracique est la méthode préférée pour le premier examen d'imagerie, la TDM ou l'IRM étant réservée à une étude anatomique plus poussée (par exemple la détection d'une caverne, d'adénopathies ou de tumeurs). Si les radiographies montrent un épanchement, on devra penser à effectuer une aspiration diagnostique afin d'exclure un empyème, qui nécessiterait un drainage.

Une bronchoscopie est rarement indiquée chez des patients immunocompétents atteints de PEH. Elle doit être envisagée chez les patients dont l'évolution est fulminante en l'absence d'étiologie évidente et qui requièrent une admission en USI ou qui ont une pneumonie complexe insensible aux antimicrobiens. Une bronchoscopie est particulièrement utile pour la détection de certains pathogènes, comme les espèces de *Pneumocystis*, *Mycobacterium*, *Legionella* et le cytomégalovirus. Les tests habituels d'hématologie, de chimie et la saturation en oxygène permettent l'évaluation de l'état physiologique des patients hospitalisés et de la nécessité éventuelle des soins intensifs.

Un traitement antimicrobien empirique est guidé par la connaissance des pathogènes probables (voir les tableaux 18.1 et 18.2) et les profils locaux de résistance. Les lignes directrices thérapeutiques ont fait l'objet de récentes modifications en raison de l'augmentation de la résistance des pathogènes (par exemple *S. pneumoniae*) aux antimicrobiens. Le traitement doit être adapté ou modifié en fonction de facteurs comme l'âge, une grossesse, un dysfonctionnement hépatique ou rénal, l'utilisation d'autres médicaments qui interagissent avec la thérapie antimicrobienne prévue, une allergie au médicament. Dans la mesure du possible, la thérapie efficace la moins chère doit être choisie. Pour un traitement oral, il importe de considérer les points suivants : fréquence des prises (elles sont mieux respectées lorsqu'elles sont limitées à une ou deux par jour), goût et fréquence d'irritation gastro-intestinale.

On doit lancer le traitement antimicrobien dès que le diagnostic a été établi avec la radiographie et, idéalement, après que l'on a pris connaissance des résultats de la coloration de Gram, ce qui devrait faciliter la sélection de l'antimicrobien. Pour les patients hospitalisés via un service d'urgence, c'est dans ce service que le traitement doit être commencé, de préférence après obtention des résultats des hémocultures. L'antibiothérapie ne doit pas être refusée aux patients gravement malades en raison de retards dans l'obtention des échantillons ou des résultats de la coloration de Gram et des cultures. Le traitement empirique recommandé par l'IDSA et l'ATS est résumé dans l'encadré 18.2. Si un agent étiologique est isolé, le traitement doit être modifié sur la base de la vulnérabilité connue du pathogène ou de tests in vitro. La résistance aux médicaments est un problème croissant avec *S. pneumoniae* (en particulier la résistance aux β-lactamines, aux macrolides et aux tétracy-

Tableau 18.2 Indices épidémiologiques quant à la nature de pathogènes particuliers responsables de certaines pneumonies communautaires

Indice épidémiologique	Pathogène (maladie)
	Association à un pathogène particulier
Mauvaise hygiène dentaire; risque d'aspiration (par exemple en cas de convulsion)	Anaérobies
Toux > 2 semaines avec cri du coq ou vomissements après la toux	*Bordetella pertussis*
Exposition à des oiseaux (en particulier aux oiseaux psittacés)	*Chlamydia psittaci* (psittacose)
Exposition à des chats ou animaux de ferme infectés, particulièrement des femelles parturientes)	*Coxiella burnetii* (fièvre Q)
Exposition à des lapins ou à des tiques infectées	*Francisella tularensis* (tularémie)
Exposition à des chauves-souris ou à de la terre contenant de la fiente d'oiseau dans une région endémique	*Histoplasma capsulatum* (histoplasmose)
Séjour à l'hôtel ou dans un navire de croisière dans les 2 semaines précédentes	*Legionella* spp. (maladie des légionnaires)
Exposition à des chats et (moins) à des chiens	*Pasteurella multocida* (pasteurellose)
Exposition à des puces infectées ou à des animaux servant d'hôtes intermédiaires (par exemple les spermophiles) dans une zone d'endémie, ou à des personnes atteintes de peste pulmonaire	*Yersinia pestis* (peste)
	Association à de multiples pathogènes
Alcoolisme	*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, anaérobies, *Acinetobacter* spp., *Mycobacterium tuberculosis*
Bioterrorisme	*Bacillus anthracis* (charbon), *Yersinia pestis* (peste), *Francisella tularensis* (tularémie)
Bronchopneumopathie chronique obstructive ou tabagisme	*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella* spp., *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae*
Infection par le VIH (début)	*S. pneumoniae, H. influenzae, M. tuberculosis*
Infection par le VIH (fin)	Ci-dessus, plus *Pneumocystis, Cryptococcus, Histoplasma* spp., *Aspergillus*, mycobactéries non tuberculeuses (en particulier *M. kansasii*), *Pseudomonas aeruginosa*, *H. influenzae*
Grippe active dans la communauté	Influenza, S. *pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*
Abcès pulmonaire	*S. aureus* résistant à la méthicilline d'origine communautaire, anaérobies oraux, pneumonie fongique endémique, *M. tuberculosis*, mycobactéries non tuberculeuses
Résidence dans un établissement de soins prolongés	*S. pneumoniae*, bacilles à Gram négatif, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, anaérobies, virus influenza, *Mycobacterium tuberculosis*
Anomalies de structure du poumon (par exemple mucoviscidose, bronchiectasies)	*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *S. aureus*
Voyage ou résidence dans le sud-ouest des États-Unis	*Coccidioides* spp., Hantavirus
Voyage ou résidence dans le sud-est et l'est de l'Asie	*Burkholderia pseudomallei*, grippe aviaire, syndrome respiratoire aigu sévère

clines) et avec *S. aureus* (en particulier la résistance aux β-lactamines, aux macrolides et aux quinolones). La durée du traitement dépend du pathogène, de la réponse au traitement, d'une éventuelle comorbidité et des complications possibles. Le traitement doit durer au moins 5 j; il doit être plus long en cas d'infection par *S. aureus* et par des bactéries entériques à Gram négatif. En général, pour les patients hospitalisés, on peut passer de la thérapie intraveineuse à la thérapie orale quand l'hémodynamique est stabilisée et l'état clinique amélioré, mais les patients doivent aussi être capables d'ingérer des médicaments et avoir un transit gastro-intestinal normal. Les critères de stabilité clinique sont les suivants : température ≤ 37,8 °C, fréquence cardiaque ≤ 100 battements/min, fréquence respiratoire ≤ 24 respirations/min, pression artérielle systolique ≥ 90 mmHg, saturation artérielle en oxygène ≥ 90 % ou PO_2 ≥ 60 mmHg dans l'air de la chambre, possibilité d'une administration orale ainsi qu'état psychique normal.

Encadré 18.2 Traitement empirique des patients atteints d'une pneumonie communautaire

Patients non hospitalisés

- Auparavant en bonne santé et n'ayant pas utilisé d'antimicrobiens dans les 3 mois précédents
  - Un macrolide : érythromycine, azithromycine, clarithromycine (fortement recommandé)
  - Doxycycline (faiblement recommandé)
- Présence de comorbidités chroniques comme une insuffisance cardiaque, pulmonaire, hépatique ou une maladie rénale; diabète sucré; alcoolisme; cancer; asplénie; affections immunosuppressives ou traitement par un immunosuppresseur; ou utilisation d'antimicrobiens dans les 3 mois précédents (dans ce cas, il faut choisir une classe différente)
  - Une fluoroquinolone respiratoire (lévofloxacine [750 mg], moxifloxacine) [fortement recommandé]
  - Une β-lactamine (amoxicilline à haute dose [par exemple, 1 g 3 fois par jour] ou l'amoxicilline-clavulanate [2 g 2 fois par jour] est préféré; les autres options comprennent la ceftriaxone, la cefpodoxime et la céfuroxime [500 mg 2 fois par jour]) *plus* un macrolide (fortement recommandé)
- Dans les régions avec un taux élevé (> 25 %) d'infections par *Streptococcus pneumoniae* résistant aux macrolides (CIM* ≥ 16 mg/ml), il faut envisager le recours à d'autres agents pour les patients sans comorbidité (modérément recommandé)

Patients hospitalisés, traitement en dehors des soins intensifs

- Une fluoroquinolone respiratoire (fortement recommandée)
- Une β-lactamine et un macrolide (fortement recommandé)

Patients hospitalisés, traitement en soins intensifs

- Une β-lactamine (céfotaxime, ceftriaxone, ou l'ampicilline-sulbactam) *plus* l'azithromycine ou une fluoroquinolone (de préférence) (pour les patients allergiques à la pénicilline, une fluoroquinolone respiratoire et l'aztréonam sont recommandés)

Préoccupations particulières

- Si un *Pseudomonas* est suspecté (modérément recommandé)
  - Une β-lactamine antipneumococcique, anti-*Pseudomonas* (pipéracilline-tazobactam, céfépime, imipénem ou méropénem), plus soit la ciprofloxacine soit la lévofloxacine (750 mg), *ou*
  - La β-lactamine mentionnée plus un aminoglycoside et de l'azithromycine, *ou*
  - La β-lactamine mentionnée plus un aminoglycoside et une fluoroquinolone anti-*Pseudomonas* (pour patients allergiques à la pénicilline, aztréonam comme substitut de la β-lactamine mentionnée)
  - Sont généralement préférés : une céphalosporine à large spectre ou un inhibiteur β-lactam/β-lactamase plus soit une fluoroquinolone soit un macrolide
- Si infection d'origine communautaire à *S. aureus* résistant à la méthicilline (IC-SARM)
  - Ajouter la vancomycine ou du linézolide (modérément recommandé)

Adapté de Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2) : S27-S72.

* CIM, concentration inhibitrice minimale.

Éviter les erreurs de traitement

La PEH n'est pas difficile à diagnostiquer chez des patients présentant les symptômes typiques : fièvre, toux, expectoration et essoufflement. Toutefois, il est important de réaliser que la pneumonie chez les patients âgés peut se manifester par de la confusion, de la léthargie et une perte d'appétit.

En cas de soupçon de pneumonie, l'excès et l'insuffisance en matière de traitement sont fréquents. Les antibiotiques ne doivent être prescrits que chez les patients avec atteinte avérée, ou fortement suspectée, de pneumonie bactérienne. Bien que la plupart des patients puissent être traités en ambulatoire, nombreux sont ceux qui sont hospitalisés à tort. Il n'en reste pas moins que l'hospitalisation s'impose pour certains patients à risque. Les critères CURB-65 et les scores de l'IGP sont des guides utiles pour prendre la décision d'hospitalisation.

Un traitement empirique est efficace chez la plupart des patients; toutefois, pour les patients hospitalisés, on doit obtenir une anamnèse complète et des résultats de laboratoire appropriés afin de pouvoir choisir le traitement le plus adéquat. Les patients immunodéprimés ou les résidents d'un établissement de soins prolongés peuvent être victimes d'un large spectre de pathogènes, y compris de germes multirésistants; c'est pour cette raison qu'il faut se référer aux lignes directrices IDSA/ATS particulières pour faire face à cette population de patients.

Le traitement optimal de la PEH requiert une antibiothérapie d'au moins 5 j. Bien que certaines cures réussissent en ce bref laps de temps (par exemple la lévofloxacine, 750 mg par jour pendant 5 j), la plupart des antibiotiques sont prévus pour des cures de 7 à 14 j. On ne peut mettre fin au traitement que si le patient montre une amélioration clinique. L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommande l'administration des vaccins contre la grippe et le pneumocoque à ces patients.

Prévention

L'impact annuel de la grippe est très variable. Au cours des années où l'infection est épidémique, son impact sur la PEH est important en raison à la fois d'une pneumonie primaire due au virus lui-même, ou d'une pneumonie secondaire à la suite d'une surinfection bactérienne. Comme l'ACIP le recommande, les personnes de 50 ans ou plus, celles à risque élevé de complications de la maladie et tous les travailleurs de la santé devraient être vaccinés contre la grippe. Le vaccin polysaccharidique contre 23 types de pneumocoques a une efficacité d'environ 50 % dans la prévention de l'hospitalisation et d'environ 80 % dans la prévention de la mort liée à ces germes chez les adultes immunocompétents. Tous les adultes âgés de plus de 65 ans et toutes les personnes plus jeunes exposées à un haut risque d'infection pneumococcique, par exemple celles qui sont infectées par le VIH, devraient recevoir le vaccin contre le pneumocoque.

Futures directions

Les recommandations pour le traitement de la PEH sont susceptibles de nécessiter des modifications fréquentes en fonction de l'émergence de pathogènes respiratoires résistants aux agents antimicrobiens et de l'introduction de nouveaux produits pour y faire face. Les médecins offrant des soins primaires peuvent aider à ralentir l'évolution de cette résistance par une utilisation judicieuse des antibiotiques contre les infections bactériennes des voies respiratoires et en s'abstenant de toute antibiothérapie lorsqu'ils suspectent qu'un virus est en cause.

Ressources supplémentaires

Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000 ; 31 : 347-82. PMID : 10987697.

Il s'agit d'une ancienne ligne directrice de l'Infectious Disease Society of America.

Cunha BA. The atypical pneumonias : clinical diagnosis and importance. Clin Microbiol Infect 2006 ; 12 (Suppl 3) : 12-24.

C'est une excellente revue de pathogènes atypiques, entre autres de trois pathogènes zoonotiques : C. psittaci [psittacose], F. tularensis [tularémie], C. burnetii [fièvre Q]), et de trois agents pathogènes non zoonotiques (C. pneumoniae, M. pneumoniae, Legionella spp.).

File TM Jr. Clinical implications and treatment of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. Clin Microbiol Infect 2006 ; 12 (Suppl 3) : 31-41.

Les auteurs donnent un aperçu utile des mécanismes de résistance aux antibiotiques utilisés par S. pneumoniae et font des recommandations thérapeutiques pour les souches multirésistantes.

Mandell LA, Barlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003 ; 37 : 405-33.

Il s'agit d'une mise à jour des lignes directrices de l'Infectious Disease Society of America.

Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. Ann Intern Med 2003 ; 138 : 109-18. PMID : 12529093.

Les auteurs passent en revue l'apport respectif des antécédents, de l'examen physique et des résultats de laboratoire, individuellement et en combinaison, au diagnostic de la pneumonie communautaire.

Données probantes

1. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule : United States, october 2006–september 2007. MMWR 2006 ; 55 : Q1-Q4.

   Ce sont les recommandations les plus récentes (au moment de la rédaction du présent chapitre) de vaccination pour les adultes.

2. Fine MJ, Auble TE, Yearly DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997 ; 336 : 243-50. PMID : 8995086.

   Les auteurs décrivent et valident un index de gravité de la pneumonie permettant de prévoir la mortalité chez les patients atteints de pneumonie communautaire.

3. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital : an international derivation and validation study. Thorax 2003 : 58 : 377-82. PMID : 12728155.

   Les auteurs décrivent et valident les critères CURB-65 permettant de prévoir la mortalité chez les patients atteints de pneumonie communautaire.

4. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007 ; 44 (Suppl 2) : S27-S72.

   Il s'agit de recommandations quant à l'attitude à tenir devant une pneumonie communautaire, entre autres à propos des tests diagnostiques, de l'antibiothérapie et des soins généraux.

Patricia M. Rivera

19

Épanchement pleural et pneumothorax

Introduction

Généralement, des épanchements pleuraux et des pneumothorax sont secondaires à d'autres pathologies sous-jacentes, comme un empyème avec pneumonie ou un pneumothorax spontané avec emphysème. Moins fréquemment, la plèvre peut être le premier site de la maladie, comme en cas de mésothéliome. Bien que de nombreuses maladies différentes puissent provoquer un épanchement pleural (encadré 19.1), les causes les plus fréquentes aux États-Unis sont la pneumonie, l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et le cancer. La démarche diagnostique chez un patient avec un épanchement pleural dépend largement des étiologies probables de l'épanchement de ce patient. On sait beaucoup de choses à propos des manifestations cliniques des maladies pleurales, mais peu quant à leur pathogénie.

Etiologie et pathogénie

L'espace pleural, dont le diamètre est de 10 à 20 mm, est rempli d'une fine couche de liquide pleural qui agit comme un lubrifiant. Tant la plèvre pariétale que viscérale sont bordées d'une seule couche de cellules mésothéliales recouvrant une couche de tissu conjonctif et tirent leur approvisionnement sanguin des capillaires systémiques.

Le liquide pleural peut provenir des espaces interstitiels pulmonaires, des capillaires de la plèvre, des lymphatiques intrathoraciques ou de la cavité péritonéale. Chez les personnes normales, le liquide pleural provient avant tout des capillaires de la plèvre pariétale, et la quantité de liquide produite chaque jour est d'environ 0,1 à 0,2 ml/kg de poids. L'espace pleural est en communication avec les vaisseaux lymphatiques par des ouvertures microscopiques dans la plèvre pariétale. La capacité de clairance de liquide lymphatique est de 20 à 30 fois supérieure au taux d'apport liquidien. Normalement, le pH est de 7,6, la concentration protéique inférieure à 1,5 g/dl, le nombre de cellules étant de 1500/ml avec une prédominance de monocytes.

Le liquide s'accumule dès que le taux de formation dépasse le taux d'absorption, la cause la plus fréquente étant une augmentation du liquide interstitiel pulmonaire. Les mécanismes de l'accumulation de liquide pleural incluent un accroissement de la pression hydrostatique, une diminution de la pression oncotique ou pleurale, une augmentation de la perméabilité vasculaire, une circulation à travers le diaphragme de liquide d'ascite et une lésion du canal thoracique. Une obstruction des lymphatiques drainant la plèvre pariétale et une augmentation de la pression vasculaire systémique sont les causes les plus fréquentes de la diminution de l'absorption de liquide.

Tableau clinique et radiologique

Les patients peuvent être asymptomatiques ou se plaindre d'une douleur thoracique pleurétique, de toux non productive et de dyspnée. L'examen thoracique révèle une diminution du frémissement et des bruits respiratoires. Lorsque le volume d'un épanchement pleural diminue spontanément ou à la suite d'un traitement, un frottement pleural peut se faire entendre à l'auscultation.

L'oblitération du cul-de-sac postérieur costophrénique par une ombre homogène en forme de ménisque est une observation fréquente sur une radiographie thoracique prise en position debout. Avec l'accumulation de liquide, la silhouette du diaphragme du côté atteint se perd, et le liquide s'étend vers le haut le long des parois thoraciques antérieure, latérale et postérieure. La radiographie en décubitus latéral permet de quantifier le volume de l'épanchement. Lorsque le liquide dépasse un diamètre de 10 mm

Encadré 19.1 Diagnostic différentiel d'un épanchement pleural et du pneumothorax

Transsudats

- Insuffisance cardiaque congestive, urinothorax, cirrhose et ascite, myxœdème, syndrome néphrotique, embolie pulmonaire, dialyse péritonéale, cancer, obstruction de la veine cave supérieure, atélectasie

Exsudats

- **Maladies infectieuses :** parapneumonie, empyème, tuberculose, aspergillose, blastomycose, cryptococcose, histoplasmose, coccidioïdomycose, infections virales, nocardiose, actinomycose, paragonimiase, amibiase
- **Maladies gastro-intestinales :** pancréatite, pseudokyste pancréatique, perforation de l'œsophage, chirurgie abdominale, post-sclérothérapie, abcès
- **Connectivites :** polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, vasculite de Churg-Strauss, fièvre méditerranéenne familiale, adénopathie immunoblastique
- **Infection par le VIH :** sarcome de Kaposi, parapneumonie, tuberculose, infections opportunistes, cancer
- **Cancer :** carcinome métastatique, lymphome, mésothéliome, leucémie, myélome multiple
- **Maladies lymphatiques :** chylothorax, syndrome des ongles jaunes, lymphangiomyomatose
- **Médicaments :** nitrofurantoïne, amiodarone, dantrolène, méthysergide, procarbazine, lupus induit par un médicament, bromocriptine, minoxidil, bléomycine, méthotrexate, mitomycine
- **Divers :** embolie pulmonaire, sarcoïdose, épanchement bénin dû à l'amiante, urémie, syndrome de Meig, radiothérapie, hémothorax, post-thoracotomie

entre la face intérieure des côtes et la surface extérieure du poumon, on peut pratiquer une thoracentèse.

Parfois, un volume important de liquide pleural s'accumule sous un poumon sans se répandre dans un des culs-de-sac costophréniques. Dans ce cas, la radiographie donne l'impression que, du côté de l'épanchement, la coupole du diaphragme s'est élevée, s'est déplacée latéralement ou s'est aplatie ; si l'épanchement se situe du côté gauche, un écart de plus de 2 cm s'observe entre la coupole gauche et la bulle d'air gastrique.

Lorsque le patient est en position couchée, le liquide pleural est entraîné par gravité dans la partie postérieure de la cavité thoracique. La radiographie montre alors un angle costophrénique émoussé, la perte de la silhouette hémidiaphragmatique et l'augmentation de la densité du voile couvrant le poumon.

Lorsqu'un hémithorax est entièrement opacifié par un épanchement pleural, le médiastin se déplace du côté controlatéral. Un déplacement du médiastin du côté homolatéral implique que les bronches principales de ce côté-là sont complètement obstruées ou que le poumon est fixé comme en cas de mésothéliome. Si aucun déplacement n'est évident, le médiastin est probablement immobilisé à la suite de fibrose ou d'une infiltration cancéreuse.

Démarche diagnostique, soins et traitement

Une thoracentèse diagnostique est effectuée quand l'épanchement est cliniquement significatif (épaisseur du liquide pleural de plus de 10 mm sur la radiographie prise en décubitus latéral) ou lorsque du liquide compartimenté est détecté par échographie. Si un patient montre des signes cliniques typiques d'ICC et des épanchements pleuraux bilatéraux, et s'il est afébrile, l'effet d'un diurétique peut être testé ; si l'épanchement persiste pendant plus de 3 j, la thoracentèse est indiquée.

Aspect du liquide pleural

Le simple examen visuel du liquide pleural fournit souvent des informations utiles. Un aspect trouble est généralement associé à un chylothorax, à des taux élevés de cholestérol (pseudochylothorax) ou à un empyème. Un liquide brun suggère une amibiase avec fistule hépatobiliaire. Lorsqu'il est clair ou teinté de sang mais visqueux (augmentation du taux d'acide hyaluronique), il faut penser à un mésothéliome. Une coloration jaune-vert a été signalée pour l'épanchement pleural survenant au cours d'une polyarthrite rhumatoïde, alors qu'il serait noir en cas d'aspergillose. Un épanchement sanguin avec une numération de globules rouges de plus de 100 000/mm^3 suggère un traumatisme, une tumeur maligne ou une embolie pulmonaire. Lorsque l'hématocrite du liquide pleural dépasse de 50 % celui du sang, on parle d'hémothorax, et le placement d'un tube de thoracostomie doit être envisagé (figure 19.1). Une infection anaérobie se manifeste par une odeur fétide et un urinothorax par une odeur d'ammoniac.

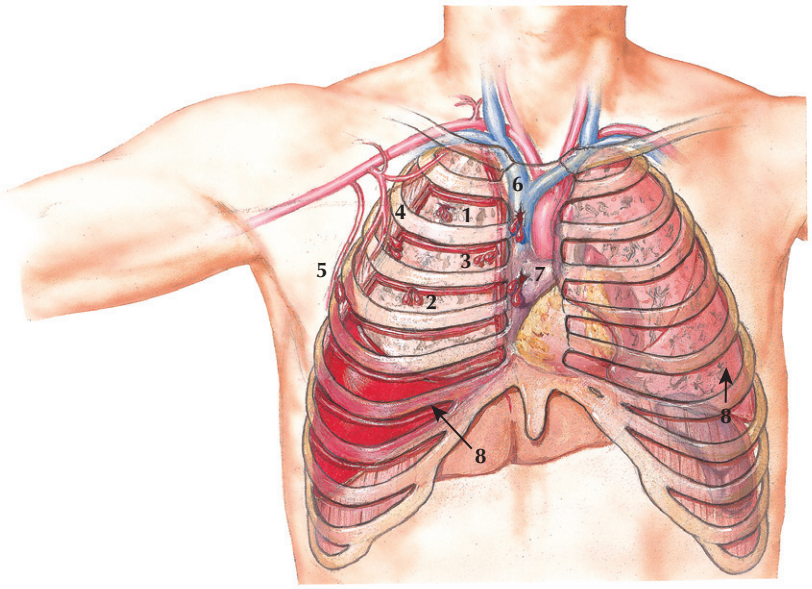
Analyse du liquide pleural

Les tests de routine effectués sur tous les épanchements comprennent les dosages des protéines, de la lactate déshydrogénase (LDH) et du glucose, la mesure du pH et le comptage différentiel des cellules. Les examens microbiologiques utiles sont : coloration de Gram et culture, recherche de mycètes par examen microscopique après traitement de l'exsudat à l'hydroxyde de potassium et culture, frottis avec coloration acidorésistante et culture. Un examen cytologique est également nécessaire. Selon le contexte clinique, on demandera des dosages d'amylase, de triglycérides et du cholestérol ; éventuellement, la recherche de facteur rhumatoïde et d'anticorps antinucléaires.

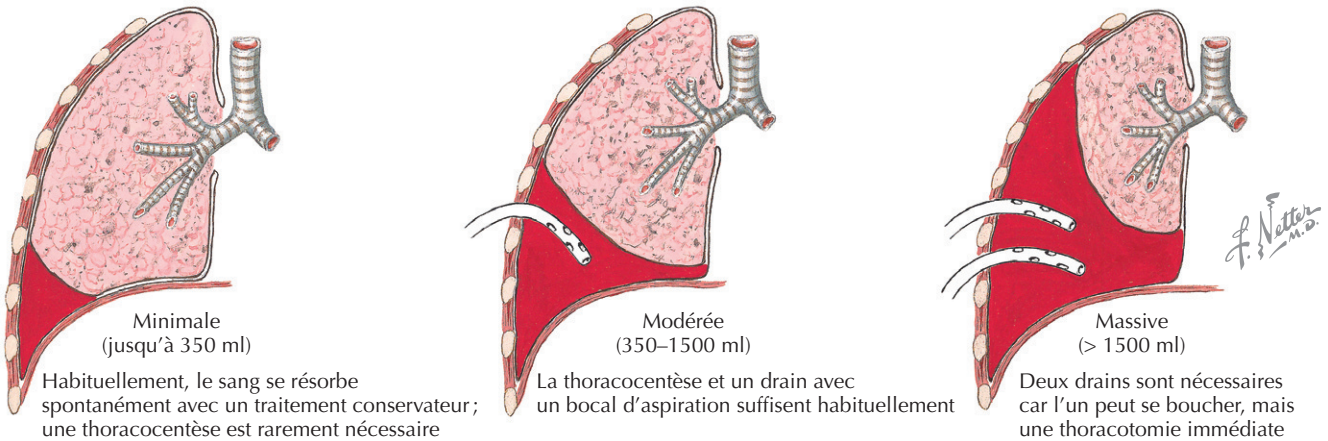
Le comptage différentiel des globules blancs est un des examens du liquide pleural les plus informatifs. Les neutrophiles sont majoritaires (> 50 % des cellules) dans le liquide pleural, résultant d'une inflammation aiguë comme une infection bactérienne, une pancréatite ou une embolie pulmonaire. Une prédominance lymphocytaire indique que le patient pourrait avoir un cancer ou une tuberculose, bien que les lymphocytes puissent également être présents dans des épanchements pleuraux après un pontage coronarien.

Figure 19.1 Hémothorax.

Origines
1. Poumon
2. Vaisseaux intercostaux
3. Artère thoracique interne (mammaire interne)
4. Artère thoracoacromiale } sur le trajet d'une blessure
5. Artère thoracique latérale } sur le trajet d'une blessure
6. Grands vaisseaux médiastinaux
7. Cœur
8. Organes abdominaux (foie, rate) à travers le diaphragme



Traitement en fonction de la quantité



Minimale (jusqu'à 350 ml)
Habituellement, le sang se résorbe spontanément avec un traitement conservateur ; une thoracocentèse est rarement nécessaire

Modérée (350–1500 ml)
La thoracocentèse et un drain avec un bocal d'aspiration suffisent habituellement

Massive (> 1500 ml)
Deux drains sont nécessaires car l'un peut se boucher, mais une thoracotomie immédiate ou précoce peut être nécessaire pour arrêter l'hémorragie

La cause la plus fréquente d'éosinophilie pleurale (> 10 % d'éosinophiles) est la présence d'air ou de sang dans l'espace pleural ; d'autres causes sont l'amiante, les médicaments (dantrolène, nitrofurantoïne, bromocriptine), des infections parasitaires (paragonimiase, amibiase) et le syndrome de Churg-Strauss. L'éosinophilie pleurale est rare chez les patients atteints de cancer ou de tuberculose, à moins que le patient n'ait subi des thoracentèses répétées. Une basophilie (> 10 %) est plus fréquente en cas d'infiltration leucémique de la plèvre. La présence de cellules mésothéliales (> 5 %) exclut la tuberculose.

Des tests spécifiques peuvent éclairer le diagnostic. Une élévation marquée des protéines (> 7 g/dl) dans le liquide suggère une paraprotéinémie liée à un myélome multiple. Si le liquide contient peu de glucose (< 60 mg/dl), l'épanchement peut être la conséquence d'une maladie rhumatoïde, d'un empyème, d'une pleurésie parapneumonique, d'une tumeur maligne, d'une rupture de l'œsophage et, parfois, de la tuberculose. Un taux d'amylase supérieur à la limite supérieure du taux sérique est compatible avec l'une des quatre affections suivantes : une maladie pancréatique, une rupture de l'œsophage, une tumeur maligne ou la rupture d'une grossesse extra-utérine. Un pH inférieur à 7,30 s'observe en cas de rupture de l'œsophage, d'empyème, d'épanchement rhumatoïde ou cancéreux, de pleurite lupique, de tuberculose et d'acidose systémique. En cas de suspicion de collagénose vasculaire, les titrages du facteur rhumatoïde et des anticorps antinucléaires fournissent souvent des informations très utiles.

Transsudat ou exsudat ?

Un épanchement transsudatif se développe lorsque des facteurs systémiques qui influencent la formation du liquide

pleural, comme la pression hydrostatique ou oncotique, sont modifiés, la perméabilité vasculaire étant normale. L'épanchement exsudatif dépend, lui, d'altérations de la surface pleurale ou des parois des capillaires là où le liquide s'accumule. Pour être qualifié d'exsudatif, il doit répondre à au moins un des critères dits de Light :

1. le rapport protéique entre liquide et sérum doit être supérieur à 0,5 ;
2. le rapport des taux de LDH entre les deux compartiments doit dépasser 0,6 ;
3. la concentration de LDH dans le liquide doit dépasser les deux tiers de la limite supérieure de la norme pour la LDH sérique.

Un épanchement transsudatif ne rencontre aucun de ces critères.

Une cause de confusion dans la distinction entre un exsudat et un transsudat est la prise d'un diurétique chez les patients atteints d'ICC ; dans ce cas, la concentration protéique dans le liquide pleural peut être élevée et atteindre 3 à 4 g/dl. C'est alors que le gradient d'albumine[1] peut se révéler utile ; un gradient supérieur à 1,2 g/dl augmente considérablement la probabilité que l'épanchement soit la conséquence d'une ICC.

Épanchements transsudatifs

Une ICC est la cause la plus fréquente des épanchements pleuraux, qui sont bilatéraux chez la plupart des patients (88 %). Un épanchement unilatéral droit ou gauche est observé respectivement dans 8 et 4 % des cas. Environ 25 % des patients avec des épanchements unilatéraux attribuables à une ICC ont une pneumonie ou une embolie pulmonaire concomitante. Pour les patients avec un épanchement bilatéral et des manifestations cliniques de décompensation ventriculaire gauche, un simple suivi sans thoracentèse peut suffire. Cependant, si l'épanchement ne se résorbe pas sous l'effet du traitement de l'insuffisance cardiaque ou si le patient se plaint de douleurs thoraciques de type pleural, ou encore s'il est fiévreux, il faut examiner le liquide pleural. Les autres causes d'épanchements transsudatifs sont énumérées dans l'encadré 19.1.

Épanchements exsudatifs

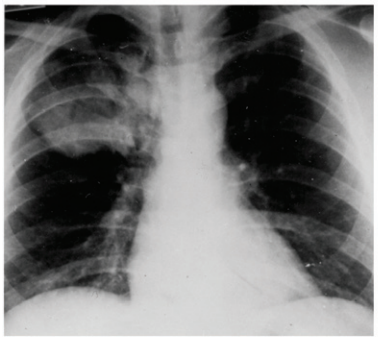
Le diagnostic différentiel des épanchements pleuraux exsudatifs est vaste (voir l'encadré 19.1). Les causes les plus courantes sont des processus infectieux et le cancer (figure 19.2).

Un épanchement parapneumonique associé à une pneumonie bactérienne ou à un abcès pulmonaire est, aux États-Unis, la cause la plus fréquente d'exsudat pleural. Environ 40 % des cas de pneumonie ont un épanchement pleural associé. La bactériologie des empyèmes ou des épanchements pleuraux compliqués montre une prédominance de germes aérobies à Gram positif (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), d'aérobies à Gram négatif (*Klebsiella* spp. *Pseudomonas* spp., *Haemophilus influenzae*) et d'anaérobies (*Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus*). *S. pneumoniae* est encore responsable de la plupart des pneumonies bactériennes, et un épanchement pleural survient chez 40 à 53 % des patients. Chez les personnes atteintes d'une pleurésie à bactéries anaérobies, la maladie a souvent un caractère subaigu. Beaucoup de patients ont des antécédents d'alcoolisme, d'un épisode de perte de conscience ou d'un autre facteur qui favorise l'inhalation de la flore oropharyngée. En général, un épanchement parapneumonique simple a un pH supérieur à 7,30, un taux de glucose supérieur à 60 mg/dl et un taux de LDH qui dépasse 1000 UI/l ; il se résorbe spontanément avec une antibiothérapie appropriée. En plus de ce traitement, la principale décision thérapeutique est de savoir s'il faut placer un drain thoracique ; elle sera prise après analyse du liquide pleural obtenu par une thoracentèse diagnostique. On parle d'empyème lorsque l'on trouve du pus dans l'espace pleural, ce qui requiert un drainage immédiat par thoracostomie. Un épanchement parapneumonique compliqué est défini sur base d'un ou plusieurs des éléments suivants : pH du liquide pleural supérieur à 7,0, taux de glucose inférieur à 40 mg/dl, taux de LDH supérieur à 1000 UI/l et coloration de Gram ou culture positive. Ces épanchements ne sont pas susceptibles de répondre à un traitement antibiotique seul, et un drainage par thoracostomie (drain thoracique) est nécessaire. L'insuffisance de drainage d'un empyème ou l'absence d'amélioration clinique nécessitent un traitement agressif ainsi qu'une tomodensitométrie (TDM) et des interventions supplémentaires. La TDM est utile pour suivre le développement éventuel d'un cloisonnement de l'épanchement, c'est-à-dire l'encapsulation du liquide pleural en différents endroits par des adhérences entre la plèvre pariétale et viscérale ou dans les fissures interlobaires. Afin d'améliorer le drainage, on a essayé de décloisonner l'épanchement par instillation intrapleurale d'un agent thrombolytique comme la streptokinase. Des succès individuels ont été rapportés, mais une récente méta-analyse ne soutenait pas l'utilisation en routine d'agent fibrinolytique chez tous les patients qui ont besoin d'un drainage thoracique pour empyème ou pour un épanchement parapneumonique compliqué. Les options chirurgicales consistent en un décorticage et en un drainage ouvert.

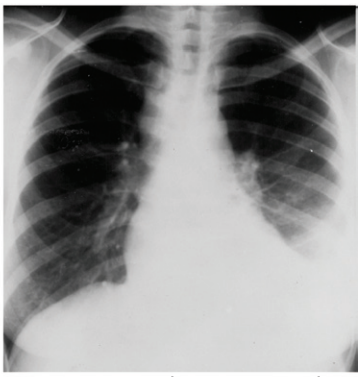
Les épanchement pleuraux tuberculeux sont rares ; ils se manifestent généralement comme une maladie aiguë. Les résultats des tests cutanés à la tuberculine sont négatifs chez environ un tiers des patients. L'examen du liquide révèle la nature exsudative et une prédominance de lymphocytes. Les cellules mésothéliales et les

1 Taux dans le sérum moins le taux dans le liquide. *(N.d.T.)*

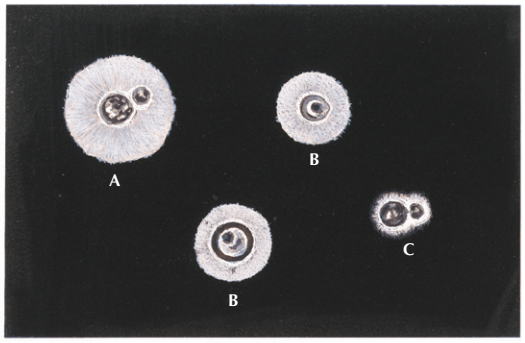
Figure 19.2 Cryptococcose (torulose).



Cryptococcose pulmonaire se manifestant par une grande opacité massive, confondue facilement avec un cancer



Cryptococcose pulmonaire : ganglions lymphatiques médiastinaux hypertrophiés avec épanchement pleural à gauche



Coloration à l'encre de Chine montrant *C. neoformans* :

a. organisme bourgeonnant avec capsule épaisse ;

b. organismes non bourgeonnants ;

c. forme non encapsulée (bourgeonnante)



Lésions cutanées au pied et à la cheville : *en haut,* lésion ressemblant à une verrue ; *à droite,* lésion diffuse à la face latérale du membre

éosinophiles sont rares. En général, le taux protéique est supérieur à 5 g/dl, la LDH est modérément élevée, et la concentration de glucose est inférieure à 60 mg/dl. Les frottis avec coloration acido-alcoolo-résistante des bactéries sont rarement positifs, et moins de 40 % des patients ont des cultures du liquide pleural positives. Les tests de remplacement pour le diagnostic de la pleurésie tuberculeuse comprennent notamment le dosage de l'adénosine désaminase (> 40 U/l), de l'interféron γ (un taux de 140 pg/ml est comparable à un taux de l'adénosine désaminase de 40 U/l), ou une réaction en chaîne à la polymérase pour l'ADN mycobactérien. On a rapporté que la biopsie pleurale a une grande valeur diagnostique. La plupart des épanchements tuberculeux disparaissent spontanément, mais le traitement antituberculeux habituel est indiqué afin de prévenir la récurrence de la maladie. Des thoracentèses en série ne se sont pas montrées bénéfiques.

Les épanchements pleuraux cancéreux sont liés le plus souvent à des tumeurs pulmonaires (30 %) ou mammaires (25 %). Les lymphomes sont en cause dans 20 % des cas. Ces épanchements pleuraux peuvent être causés par un envahissement tumoral direct, une réduction de la pression pleurale associée à une obstruction bronchique, une embolie pulmonaire, éventuellement par la chimiothérapie ou la radiothérapie. Les épanchements cancéreux sont habituellement peu abondants et associés à de la dyspnée ; ils contiennent surtout des lymphocytes, et le nombre de globules rouges excède 1 000 000/mm^3. Une charge tumorale importante s'accompagne d'un pH < 7,30 et d'un taux

de glucose < 60 mg/dl, la survie dans ces cas-là étant très brève. La cytologie du liquide pleural permet le diagnostic dans environ 65 % des cas ; son rendement est amélioré lorsque l'examen porte sur trois prélèvements séparés. Une biopsie pleurale à l'aveugle (PBA) n'a une valeur diagnostique que dans environ 50 % des cas. La thoracoscopie a un rendement supérieur de 93 %. Les options thérapeutiques comprennent le traitement du cancer sous-jacent, le drainage de l'épanchement avec un cathéter queue de cochon ou un drain thoracique et une pleurodèse chimique.

L'épanchement d'un chylothorax est blanc laiteux, riche en triglycérides et provient de l'accumulation dans l'espace pleural de la chyle provenant d'une rupture du canal thoracique. La cause la plus fréquente d'un chylothorax est un lymphome (37 % des cas). Les autres causes sont un cancer métastatique, un traumatisme chirurgical ou non chirurgical, une lymphangiomyomatose et la cirrhose. Le diagnostic est posé par la thoracentèse. Le traitement comprend la pose d'un drain pour éliminer le liquide et permettre l'expansion du poumon, une mise au repos de l'intestin, la nutrition parentérale et le traitement de l'affection sous-jacente. Si le drainage chyleux persiste, la réparation du canal thoracique doit être envisagée.

Lorsque l'hématocrite du liquide pleural est supérieur à 50 % de celui du sang, l'épanchement est appelé « hémothorax ». Un traumatisme et une lésion vasculaire iatrogène sont les causes les plus fréquentes, mais un hémothorax peut être associé à certain nombre d'affections, entre autres des malformations artérioveineuses, de l'ascite, une tumeur maligne, une coagulopathie, l'endométriose, la neurofibromatose, un pneumothorax, une hémorragie rétropéritonéale, une séquestration et des anomalies vasculaires. Le traitement implique une thoracostomie avec un drain thoracique de gros calibre et, si le saignement persiste, une thoracotomie.

Pneumothorax

Un pneumothorax survient quand l'air s'échappe dans l'espace pleural. Il peut être spontané ou causé par un traumatisme direct ou indirect. Lorsqu'il est spontané, on distingue celui qui touche des personnes en bonne santé et qui est qualifié de primaire, alors que la forme secondaire est une complication d'une maladie pulmonaire sous-jacente. Le pneumothorax spontané primaire est causé par la rupture de bulles sous-pleurales apicales. La plupart des pneumothorax spontanés secondaires sont causés par des maladies pulmonaires obstructives chroniques, même si elles ont été associées à diverses autres affections (encadré 19.2).

La dyspnée pleurétique et des douleurs thoraciques sont les symptômes les plus fréquents. Si l'on soupçonne un pneumothorax, une radiographie thoracique en fin d'expiration est l'examen le plus utile au diagnostic. Pour les patients asymptomatiques avec un petit pneumothorax spontané primaire (< 15 % de l'hémithorax), un traitement n'est pas nécessaire ; il suffit de les maintenir en observation. Un supplément d'oxygène accélère le rythme de résorption de l'air. L'aspiration à l'aiguille est le traitement symptomatique du pneumothorax spontané primaire. Si elle échoue, un drainage par thoracostomie s'impose, ce qui est d'ailleurs le traitement de choix des pneumothorax spontanés secondaires.

Le pneumothorax sous tension est causé par un mécanisme fonctionnant comme une valve à sens unique ; il aboutit à une augmentation progressive de la pression pleurale. Il se produit chez 3 à 5 % des patients atteints de la forme spontanée et chez 5 à 15 % des personnes soumises à un barotraumatisme (patients assistés par un système de ventilation mécanique) [figure 19.3]. Le patient sera très affecté, et l'examen physique révélera une absence de souffle du côté atteint associée à une déviation controlatérale de la trachée. Le déplacement de la trachée et du médiastin avec un retour veineux perturbé entraîne une détresse cardiopulmonaire. L'insertion thoracique d'une aiguille de gros calibre ou d'un angiocathéter dans le deuxième espace intercostal antérieur fera chuter la tension. Le taux de mortalité est d'environ 30 % lorsque le traitement est retardé.

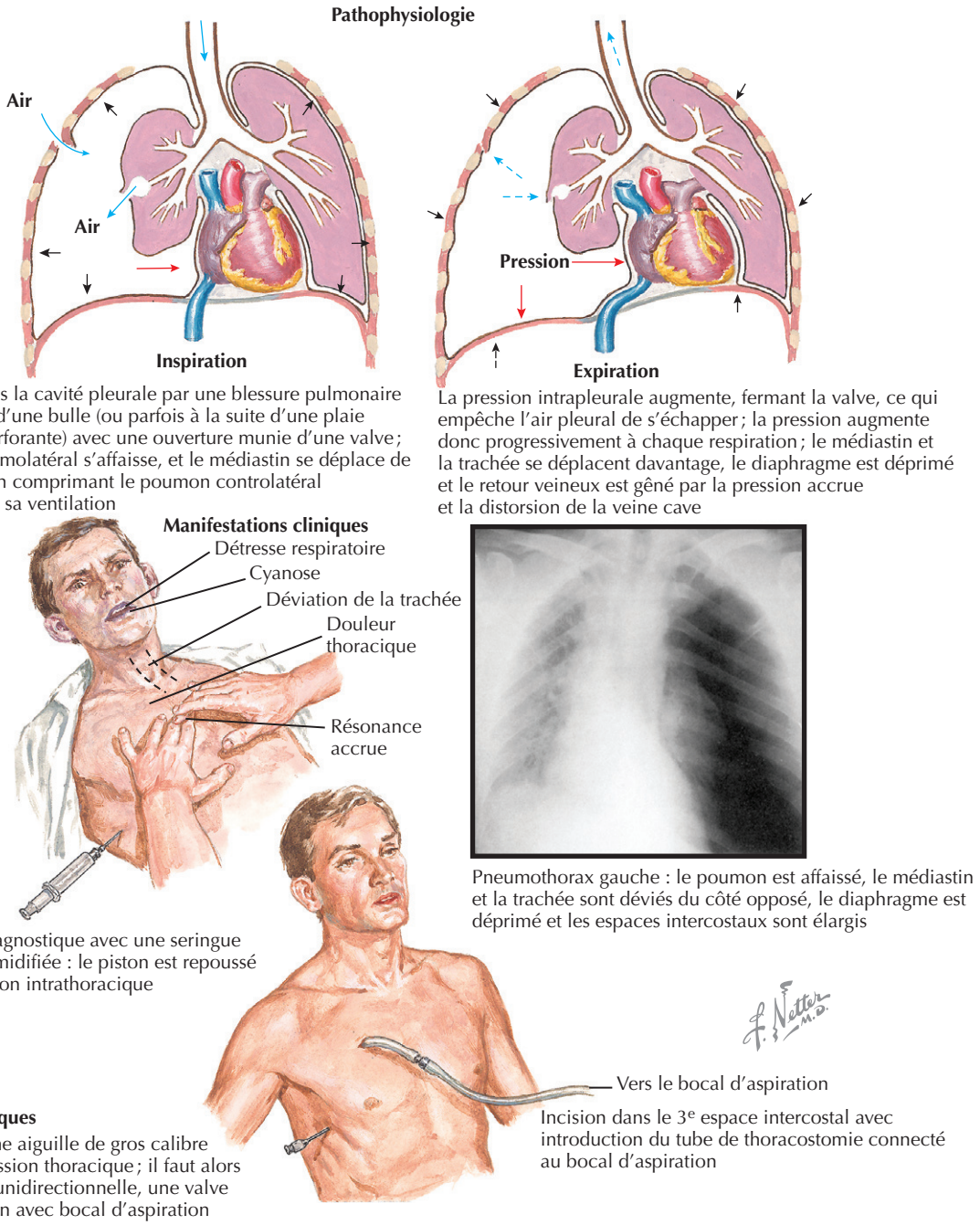
Encadré 19.2 Maladies associées à un pneumothorax spontané secondaire

- Protéinose alvéolaire
- Asthme
- Bérylliose
- Maladie obstructive chronique des voies respiratoires
- Mucoviscidose
- Syndrome de Ehlers-Danlos
- Histiocytose X
- Hémosidérose pulmonaire idiopathique
- Cancer du poumon
- Syndrome de Marfan
- Sarcome métastatique
- Lymphangiomyomatose
- Paragonimiase
- Pneumonie à *Pneumocystis carinii*
- Cirrhose biliaire primitive
- Sarcoïdose
- Sclérodermie
- Silicose
- Tuberculose
- Maladie pulmonaire rhumatoïde

Éviter les erreurs de traitement

Le choix initial de l'antibiothérapie chez les patients atteints de pneumonie et d'épanchement pleural dépend de l'origine de la pneumonie : hospitalière ou non ; la couverture antibiotique est alors guidée par les résultats des cultures du liquide pleural. Si l'on pense que le patient pourrait

Figure 19.3 Pneumothorax sous tension.



avoir une infection anaérobie, la pénicilline et la clindamycine sont les médicaments de choix. Il importe de reconnaître très tôt une pleurésie ou un empyème compliquant une pneumonie, car le drainage de l'espace pleural est au moins aussi important pour la guérison que la thérapie antimicrobienne. Un drain thoracique doit être inséré dès qu'il est établi que le patient a un empyème ou un épanchement parapneumonique ; plus longtemps cette manœuvre est retardée, plus l'épanchement risque d'être compartimenté, ce qui rend le drainage plus difficile. La malnutrition et l'immunodéficience, principales complications du chylothorax, sont causées par la perte de grandes quantités de protéines, de graisses, et de lymphocytes à la suite des thoracentèses répétées ou d'un drainage thoracique prolongé. Une réparation chirurgicale du canal thoracique doit être envisagée si le drainage chyleux persiste. Le pneumothorax est une urgence médicale qui doit être traitée immédiatement.

Futures directions

Les soins en cas d'épanchement pleural sont souvent un long processus semé d'embûches, surtout lorsqu'il s'agit d'épanchements pleuraux néoplasiques. Plusieurs études suggèrent que la thoracoscopie augmente l'efficacité diagnostique chez les patients avec une maladie pleurale bénigne ou maligne, alors que les résultats de la thoracentèse et de la BPA n'offrent pas de diagnostic. La thoracoscopie, très peu invasive et relativement sûre, supplantera probablement la BPA dans la démarche diagnostique des épanchements pleuraux néoplasiques.

Ressources supplémentaires

Sahn SA. Diagnostic evaluation of a pleural effusion in adults. Accessible à www.uptodateonline.com.

Passe en revue les fondements de l'analyse du liquide pleural et fournit une approche pratique des premiers examens à effectuer devant un épanchement pleural.

Sahn SA. The undiagnosed pleural effusion. Accessible à www.uptodateonline.com.

Reprend et discute les nuances dans la démarche diagnostique devant un épanchement pleural lorsqu'une première approche ne permet pas d'obtenir un diagnostic définitif.

Light RW. Primary spontaneous pneumothorax in adults. Accessible à www.uptodateonline.com.

Une revue générale utile.

Données probantes

1. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM, et al. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic épanchements. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170 (1) : 49-53. PMID : 15044206.

   Les auteurs donnent un bon aperçu du rôle de la thrombolyse dans le traitement de l'empyème.

2. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. N Engl J Med 2002; 346 (25) : 1971-7. PMID : 12075059.

   Il s'agit d'une excellente étude sur l'approche clinique des épanchements pleuraux.

3. Light RW. Pleural diseases. 4e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

   Cet excellent manuel est recommandé pour les pneumologues en formation et en pratique clinique. Il constitue un véritable ouvrage de référence pour les questions liées aux maladies pleurales.

4. Sahn SA. Management of complicated parapneumonic effusions. Am Rev Respir Dis 1993; 148 (3) : 813-7. PMID : 8368654.

   Bonne revue du sujet.

5. Sahn SA. State of the art. The pleura. Am Rev Respir Dis 1988; 138 (1) : 184-234. PMID : 3059866.

   Cette revue approfondie des maladies de la plèvre convient particulièrement aux pneumologues en formation.

6. Tokuda Y, Matsushima D, Stein GH, Miyagi S. Intrapleural fibrinolytic agents for empyema and complicated parapneumonic effusions : a meta-analysis. Chest 2006; 129 (3) : 783-90. PMID : 16537882.

   Les auteurs font une excellente analyse des données sur le traitement thrombolytique de l'empyème.

David C. Henke

20

Asthme

Introduction

L'asthme est un syndrome chronique, mais avec une évolution et un tableau cliniques variables. Ses principales caractéristiques sont : (1) une obstruction réversible de la respiration ; (2) une hyperréactivité non spécifique des voies respiratoires et (3) une inflammation des voies aériennes. La nature non spécifique de l'hyperréactivité est peut-être un reflet de l'inflammation des voies respiratoires. Les symptômes sont déclenchés par des stimulus non allergiques, comme la fumée et des odeurs fortes, et sont quantifiés par la sensibilité à l'inhalation d'un stimulus non allergique comme l'histamine. L'hyperréactivité des voies respiratoires prédispose les patients aux symptômes dans divers environnements.

Les enfants et les adultes peuvent devenir asthmatiques. Le taux de rémission chez les adultes est de 10 à 15 %, mais dépasse 50 % chez les enfants. Malgré les progrès dans la compréhension de l'asthme et de meilleurs médicaments, la morbidité et la mortalité de l'asthme ont augmenté. Au cours des 110 dernières années, notre compréhension de l'asthme a beaucoup changé. Il a été longtemps considéré comme une maladie des anxieux et comme une affection mineure qui, selon Osler, permettait au patient une longue survie. Maintenant, l'asthme est considéré comme une maladie inflammatoire chronique et fluctuante des voies aériennes, cause de 5000 décès chaque année aux États-Unis. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique responsable de 1,8 million de visites aux urgences par an, environ 10 % des patients nécessitant une hospitalisation, ce qui représente un coût de 12 milliards de dollars chaque année aux États-Unis.

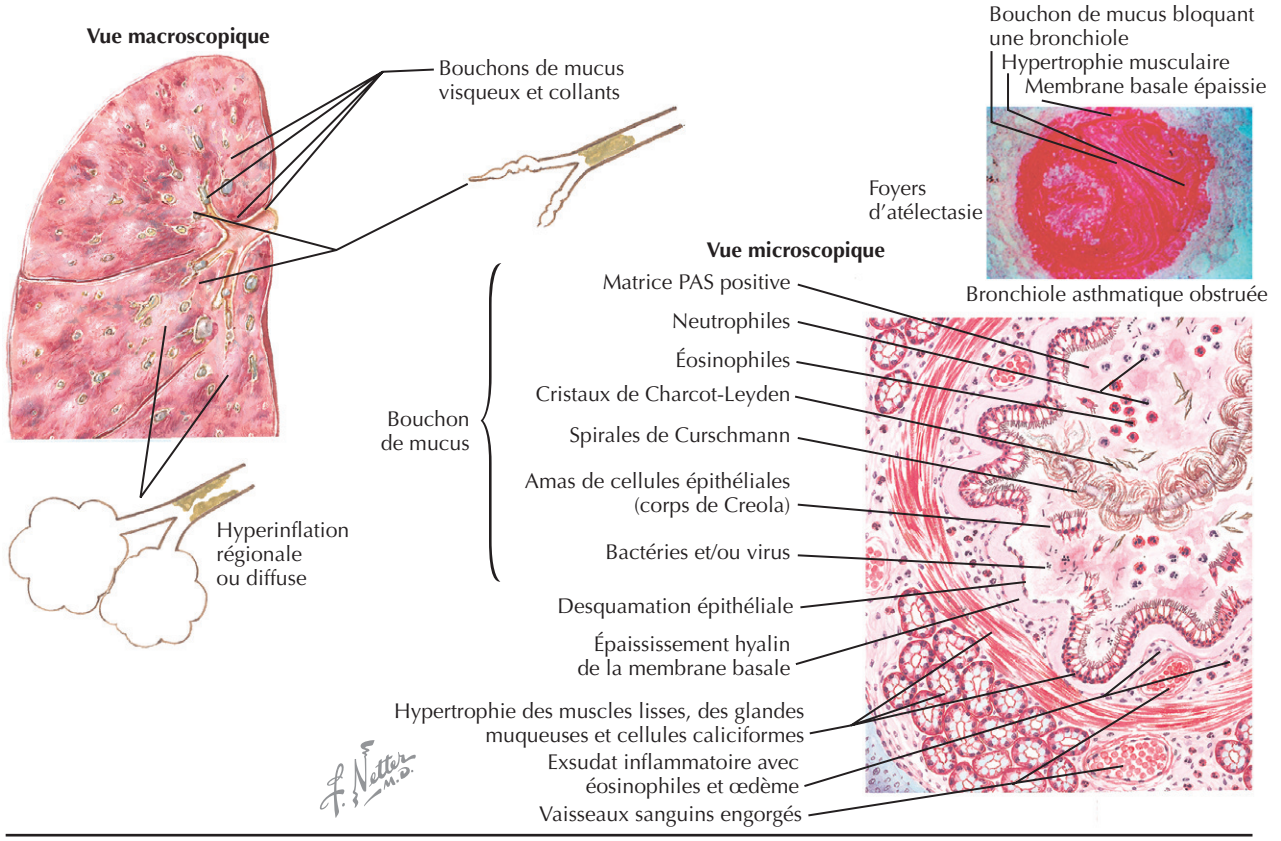
Étiologie et pathogénie

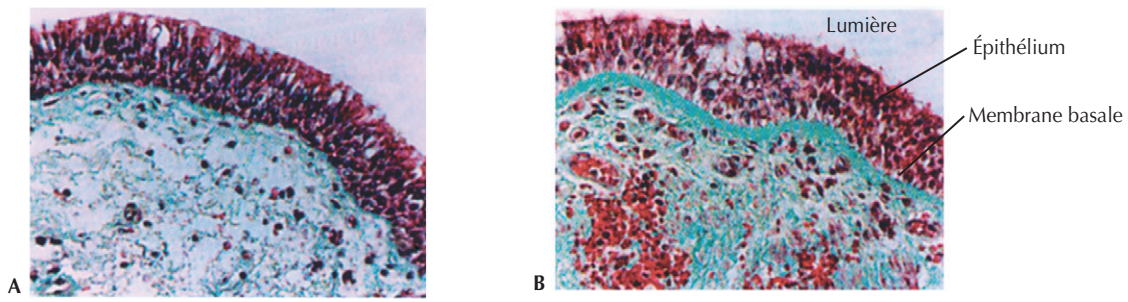
L'asthme se manifeste comme une inflammation des voies respiratoires inférieures qui, au fil du temps, aboutit à des changements structurels, le *remodelage* des voies aériennes, c'est-à-dire une hypertrophie musculaire et un épaississement de la membrane basale (figure 20.1). Les crises d'asthme sont dues à la contraction des muscles des voies respiratoires, à de l'œdème, à l'altération de la muqueuse bronchique et à l'accumulation de mucus, de débris cellulaires et de sécrétions exsudatives dans la lumière des voies respiratoires. Ces changements dégradent leur fonction, entraînant des troubles respiratoires et même la mort par suffocation.

Il existe des liens cliniques et épidémiologiques entre l'asthme et l'immunoglobuline E (IgE). Des facteurs de transcription, comme NFκB (*nuclear factor-κB*) et des membres de la famille STAT (*signal-activated transcription factors*), agissent sur des gènes codant des cytokines inflammatoires, entre autres certaines interleukines (IL), et semblent déclencher et entretenir l'inflammation des voies respiratoires (figure 20.2). Les corticoïdes sont les agents les plus efficaces dans le contrôle de l'asthme. Ils inhibent ces facteurs de transcription ainsi que l'inflammation bronchique. L'asthme réfractaire aux corticostéroïdes a été lié à l'axe du facteur de nécrose tumorale (TNF). Toutefois, on a décrit récemment les cellules T NK (*natural killer*) restreintes à CD1d ; elles sont dotées de puissantes fonctions immunorégulatrices et sont associées à l'asthme, tout en étant également résistantes à la modulation par les corticostéroïdes.

Une explication largement admise du mécanisme est que l'antigène inhalé active des mastocytes et des lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2), ce qui provoque la libération de médiateurs qui entretiennent une inflammation à éosinophiles des voies respiratoires. On ne comprend pas encore clairement les facteurs biologiques qui conduisent à l'inflammation chronique à éosinophiles et à l'hyperréactivité des voies respiratoires dans l'asthme. Une prédisposition génétique (par exemple le polymorphisme du récepteur de l'IgE, des récepteurs β, des métalloprotéases matricielles

Figure 20.1 Histopathologie de l'asthme.
PAS : acide périodique de Schiff.
Clichés de Nizar N. Jarjour, MD, University of Wisconsin, et avec l'autorisation de Morgenroth K, Newhouse MT, Nolte D. Atlas de pathologie pulmonaire. PVG Pharmazeutische Verlagsgesellschaft. Londres : Butterworth Scientific; 1982. p. 37.

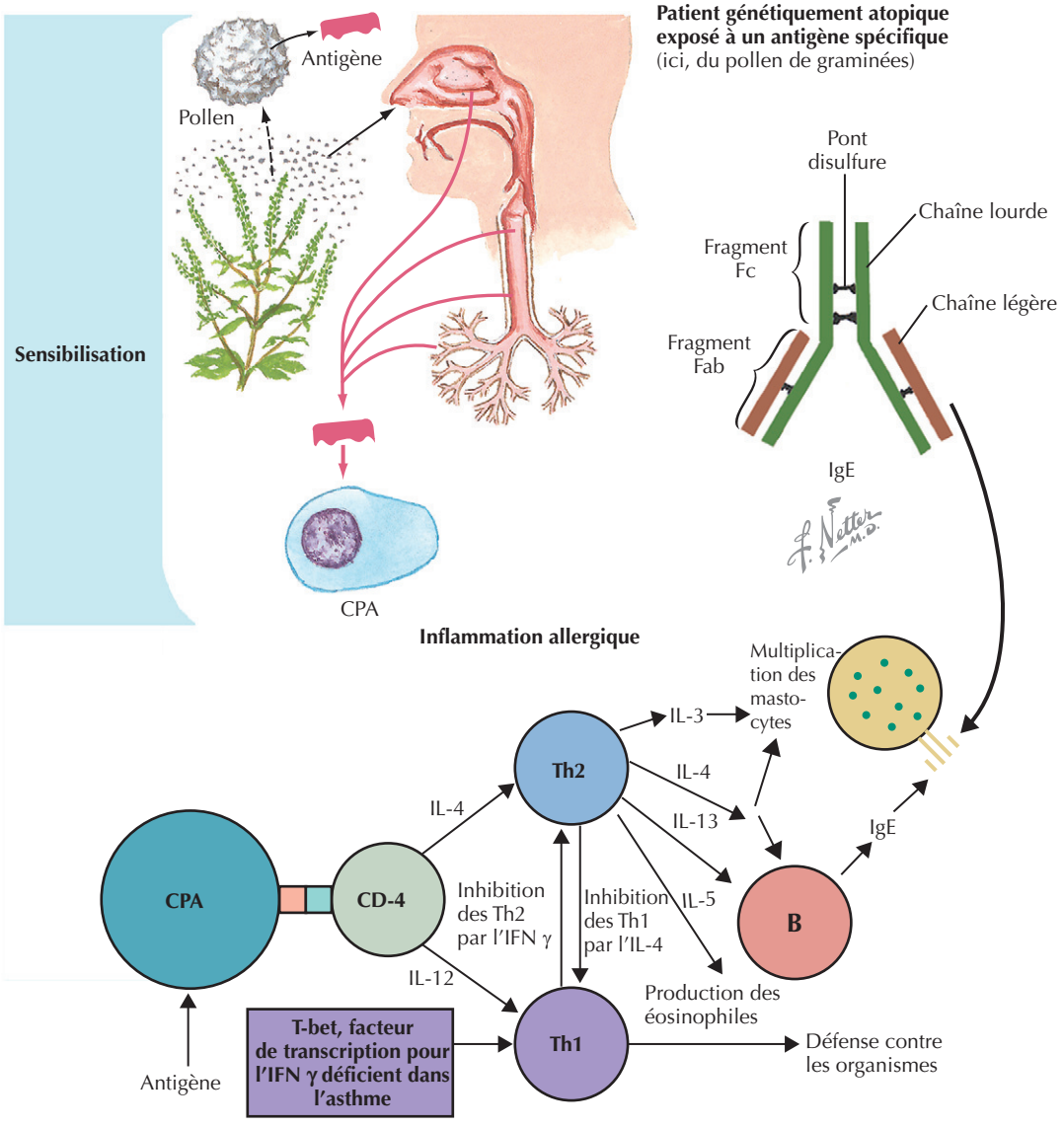




(**A**) bronche normale après que l'hyperréactivité bronchique a été contrôlée par inhalation de fortes doses de stéroïdes
(**B**) bronche asthmatique avant un traitement par inhalation de fortes doses de stéroïdes

et de CD14), des facteurs environnementaux (par exemple une hygiène excessive, des vaccinations) et des agents déclencheurs (par exemple une infection virale, l'exposition à la fumée du tabac, des polluants, des allergènes) ont été impliqués dans la pathogénie de l'asthme (voir la figure 10.3, au chapitre 10). La plupart des patients asthmatiques sont atopiques et ont une maladie dépendante de l'IgE, bien que certaines observations suggèrent que, chez des patients non atopiques atteints d'asthme intrinsèque, ce serait l'IgE produite localement, et non l'IgE circulante, qui serait en cause. Dans l'asthme atopique, on peut susciter la réaction inflammatoire en faisant inhaler un allergène par le patient. Le patient sensible montrera une altération de la fonction pulmonaire se manifestant à la spirométrie par une diminution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et du débit expiratoire de pointe (DEP). Une première chute du débit se manifeste au cours des 20 premières minutes : elle est due à l'histamine libérée par des mastocytes

Figure 20.2 Asthme extrinsèque : mécanisme basé sur l'hypersensibilité de type 1 (immédiate).
CPA : cellules présentatrices d'antigène ; IFN γ : interféron γ ; IL : interleukine.
Adapté avec l'autorisation de Busse WW, Lemanske RF. Advances in Immunology : asthma. N Engl J Med 2001 ; 344 (5) : 353, et Schwartz RS. A new element in the mechanism of asthma. N Engl J Med 2002 ; 346 (11) : 857. © 2001 et 2002, Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.



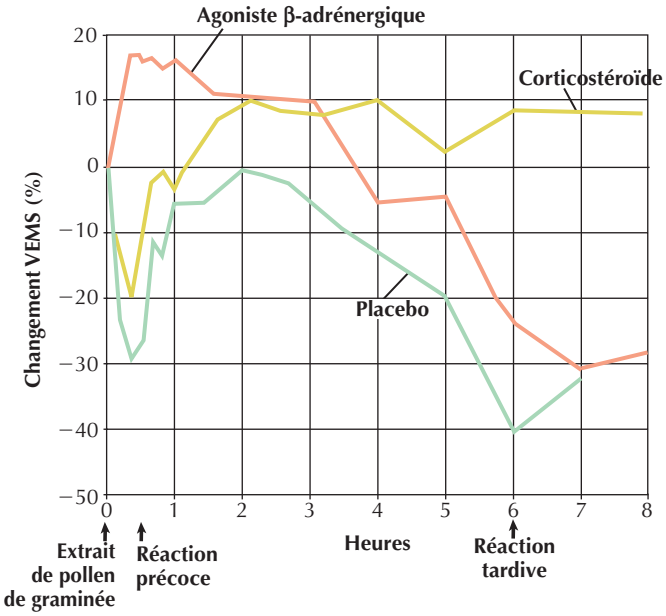
sous l'effet de la liaison de l'allergène aux IgE présentes à la surface de ces cellules. Des antihistaminiques, mais pas les stéroïdes, peuvent bloquer cette réaction immédiate. Classiquement, une rémission spontanée survient, qui est alors suivie d'une seconde diminution du débit respiratoire. Un prétraitement par des stéroïdes inhibe cette réaction tardive, qui se caractérise par le recrutement de cellules inflammatoires dans et autour des voies respiratoires inférieures (figure 20.3).

Les estimations par le VEMS du déclin de la fonction pulmonaire varient de 22 à 35 ml/an chez des personnes non asthmatiques et de 38 à 160 ml/an chez les asthmatiques. On ignore si le remodelage contribue à, ou cause, cette perte accélérée de la fonction pulmonaire.

Tableau clinique

Le tableau clinique de l'asthme est non spécifique (figure 20.4). Typiquement, la plainte principale est la triade : respiration sifflante, essoufflement, oppression thoracique. La gravité des symptômes varie avec le temps ; ils peuvent changer en quelques minutes ou plusieurs mois, mais

Figure 20.3 Test de provocation par un antigène. VEMS : volume expiratoire maximal par seconde.



généralement ils varient tous les jours. Les symptômes sont généralement plus intenses la nuit. L'hyperréactivité est associée à des facteurs déclencheurs, comme les infections respiratoires, l'exposition à des odeurs fortes ou à l'air froid. Des expositions répétées aux allergènes abaissent le seuil des symptômes d'hyperréactivité non spécifique.

Parfois, la seule manifestation est la toux ou la dyspnée à l'effort. La toux dite « équivalent d'asthme » est généralement non productive. Toutefois, les patients asthmatiques peuvent parfois produire des expectorations copieuses contenant : des éosinophiles et certains de leurs constituants, des bouchons de mucus provenant des bronchioles (les spirales de Curschmann), des cellules épithéliales (parfois en amas dits corps de Creola) et des cristaux de Charcot-Leyden (une protéine des éosinophiles) [figure 20.5]. Trente pour cent, ou plus, des patients souffrant de toux chronique ont de l'asthme.

Les crises d'asthme sont généralement décrites par le patient comme une sensation soudaine de détresse respiratoire. Après la crise, lorsque l'on interroge le patient ou son entourage, on apprend souvent que certains signes de la maladie s'étaient déjà manifestés plusieurs heures, ou jours, avant l'épisode aigu. Toutefois, on a rapporté des cas d'insuffisance respiratoire brutale, suivie même de mort. À l'autopsie de ces personnes, on trouve dans les voies respiratoires moins de bouchons muqueux, mais une infiltration avec plus de neutrophiles et moins d'éosinophiles. La mort dans ces circonstances est attribuée à une asphyxie secondaire à un bronchospasme plutôt qu'à une occlusion des voies respiratoires par du mucus. Un suivi objectif des troubles respiratoires basé sur des mesures du débit de pointe et des symptômes comme les réveils nocturnes causés par la dyspnée, l'oppression thoracique et la toux peut servir de guide au moment de la prise en charge (figure 20.6). Parfois, une infection pulmonaire ou un pneumothorax est associé à la décompensation aiguë. Ces affections nécessitent une détection et un traitement précoces pour assurer la survie de ces patients asthmatiques gravement atteints. Des signes indiquant que la vie du malade est en danger sont : un recours important aux muscles respiratoires accessoires, un état mental déprimé, une transpiration excessive (diaphorèse), de la cyanose, de la fatigue, un pouls paradoxal de plus de 15 mmHg, un débit expiratoire de pointe à moins de 100 l/min et une rétention de CO_2.

La morbidité et la mortalité de l'asthme augmentent chez les patients âgés. Généralement, l'obstruction des voies respiratoires est moins réversible et l'éosinophilie est plus faible. La concentration d'IgE est moins élevée. Les signes et les symptômes sont similaires à ceux des patients plus jeunes, et la réponse au traitement est satisfaisante. Les affections qui aggravent l'asthme, comme la décompensation cardiaque, l'hypothyroïdie et le reflux gastro-œsophagien sont plus fréquents dans cette population. Il faut toujours considérer la possibilité de sinusite chronique chez tous les patients asthmatiques résistants au traitement.

L'asthme se présente sous de nombreuses formes cliniques, qui ont été classées en fonction de leur gravité selon des directives du National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). On distingue *l'asthme intermittent*, nécessitant un bronchodilatateur moins de 2 fois par semaine, et *l'asthme persistant*, classé comme léger, modéré ou grave (tableau 20.1). Comme l'activité de la maladie varie, les patients asthmatiques passent fréquemment d'un niveau de gravité à l'autre.

« Asthme dépendant des stéroïdes », « asthme résistant aux stéroïdes », « asthme labile » (*brittle asthma*) ou « difficile à contrôler » sont les autres termes utilisés pour décrire les catégories d'asthme grave. L'asthme est également classé en groupes selon les causes présumées : *asthme intrinsèque* sans sensibilisation allergique apparente, *asthme extrinsèque* avec taux élevé d'IgE, des réactions cutanées aux allergènes et des variations saisonnières (voir la figure 20.2). D'autres catégories distinguent l'asthme par le type de facteur déclenchant de la crise : asthme d'effort, asthme nocturne, asthme médicamenteux (par exemple les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des β-bloquants).

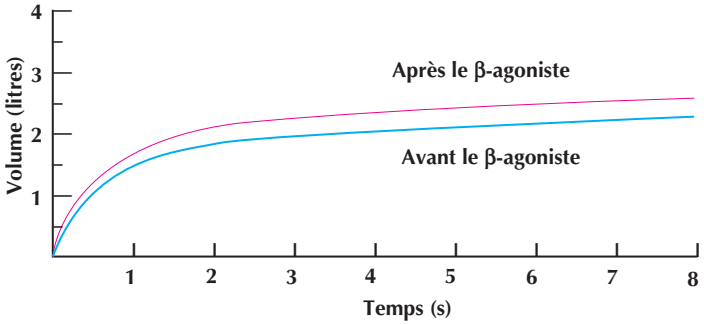
Une sensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans l'asthme est associée à une maladie grave et à des polypes nasaux (triade de Samter). Le mécanisme proposé n'est pas lié à la production d'anticorps anti-AINS mais bien, semble-t-il, à l'augmentation de la production de leucotriènes inflammatoires lorsque le métabolisme de l'acide arachidonique menant aux prostaglandines est

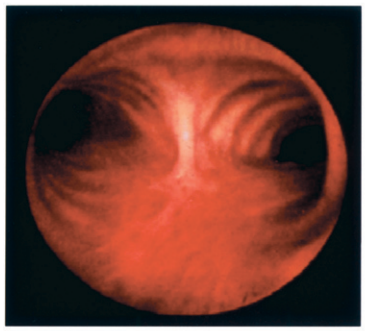
Figure 20.4 Tableau clinique.
Photo en bas à gauche : Stradling P. Diagnostic bronchoscopy. 3e éd. Philadelphie : Elsevier ; 1976. p. 42. Photo en bas à droite : Smalhout B, Hill-Vaughan AB. The suffocating child ; bronchoscopy : a guide to diagnosis and treatment. Munich : Boehringer Ingelheim ; 1979.



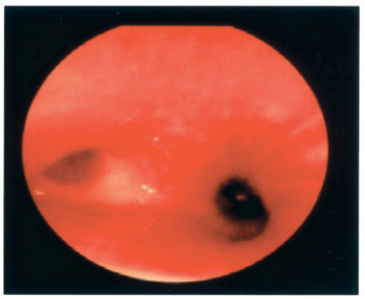
Symptômes communs à l'asthme allergique extrinsèque et à l'asthme intrinsèque : détresse respiratoire, dyspnée, sibilances, bouffée congestive, cyanose, toux, dilatation des narines, recours aux muscles respiratoires accessoires, angoisse, tachycardie, sudation, hypersonorité, bruits respiratoires étouffés et ronflements, éosinophilie

Spirogramme démontrant une obstruction réversible des voies respiratoires par l'amélioration du débit après traitement par un bronchodilatateur (β-agoniste)





Voie respiratoire normale examinée au bronchoscope montrant la carina et les bronches principales



Voie respiratoire asthmatique : même vue que pour la voie respiratoire normale

bloqué par l'inhibition de la cyclo-oxygénase et détourné vers la voie de la 5-lipoxygénase (figure 20.7). Le traitement nécessite l'évitement de tous les médicaments classés comme AINS (pas seulement les salicylates ou l'aspirine), les aliments contenant du salicylate (par exemple abricots, dattes, amandes, pour n'en nommer que quelques-uns) et les colorants alimentaires artificiels jaunes ou rouges. L'acétaminophène (paracétamol) est considéré comme non dangereux. Des protocoles de désensibilisation ont été développés et sont considérés comme cliniquement utiles, mais ils doivent être appliqués sous surveillance médicale attentive.

La bronchite asthmatique est associée à une infection respiratoire aiguë responsable d'une toux prolongée et de la production d'expectorations. Une mycose bronchopulmonaire allergique reflète une hypersensibilité des voies respiratoires à la colonisation par un champignon du genre *Aspergillus*. L'asthme est dit « professionnel » lorsqu'il se développe ou s'aggrave en raison de l'exposition à des facteurs environnementaux du lieu de travail.

Diagnostic différentiel

Les causes de toux, de respiration sifflante, de dyspnée sont légion, et l'adage selon lequel « tout ce qui siffle n'est pas de l'asthme » est vrai (encadré 20.1).

Établir le diagnostic de l'asthme dans le cadre d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), qui partage de nombreux signes et symptômes avec l'asthme, peut être difficile. De même, les fumeurs asthmatiques peuvent souvent développer une obstruction permanente du débit respiratoire. Toutefois, même si le blocage respiratoire a un caractère non réversible à la spirométrie, un essai clinique de corticoïdes et de bronchodilatateurs se justifie. Il faut également savoir que des infections bactériennes provoquent une hyperréactivité bronchique chez les patients asthmatiques, par exemple une pneumonie à *B. pertussis*, mycoplasme ou chlamydia. Des troubles fonctionnels des cordes vocales sont souvent confondus avec l'asthme ; ils sont diagnostiqués par laryngoscopie ; celle-ci révèle, à la respiration, un mouvement paradoxal caractéristique des cordes vocales (voir le chapitre 15). Une

Figure 20.5 Expectoration d'un patient asthmatique.

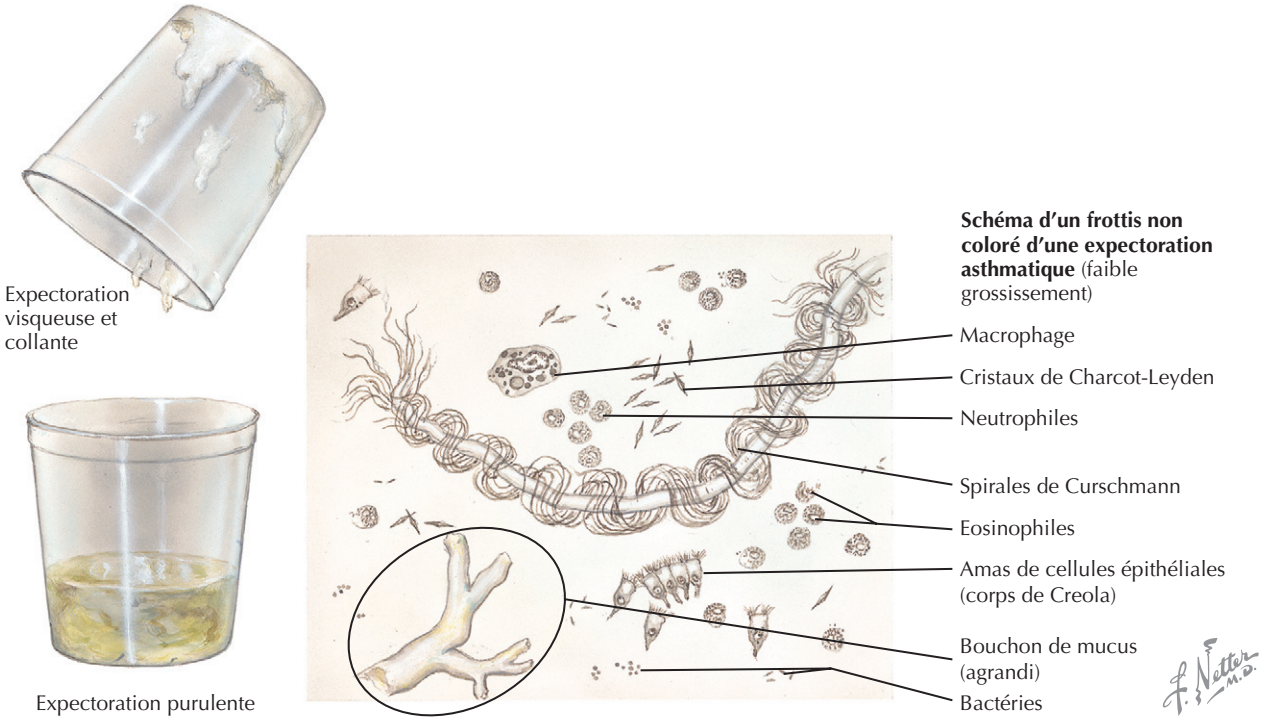


Figure 20.6 Journal d'un asthmatique.

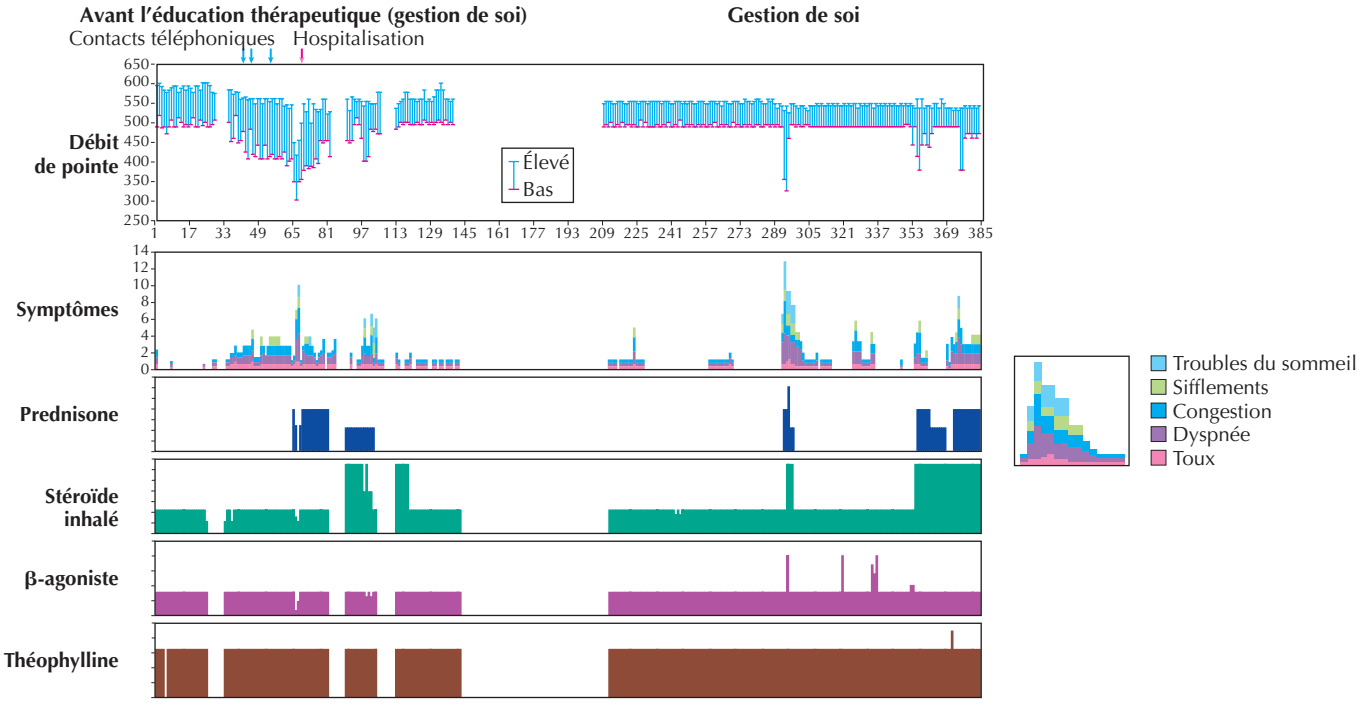
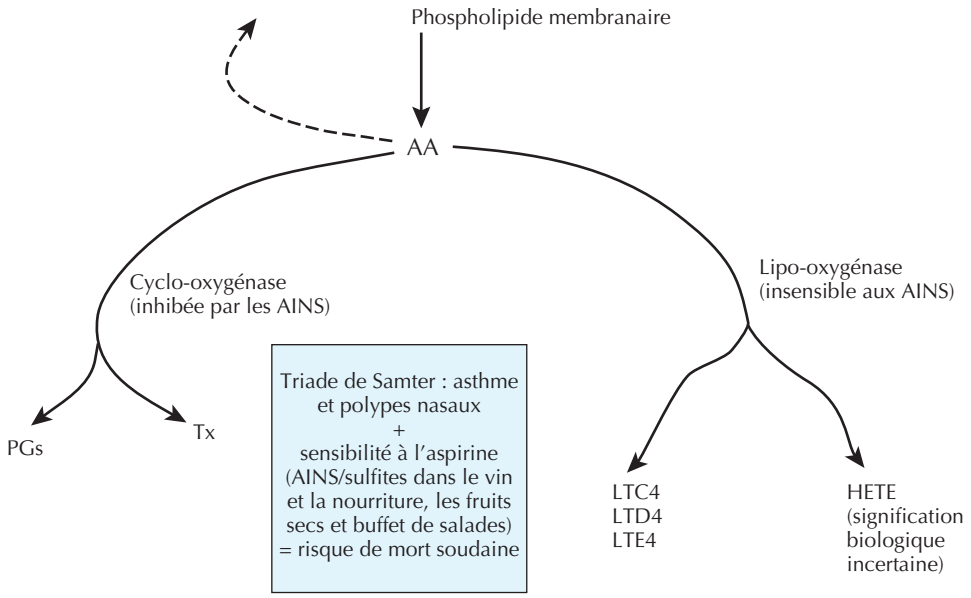


Tableau 20.1 Approche par palier de la prise en charge de l'asthme chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 5 ans

Manifestations cliniques avant traitement ou contrôle adéquat			**Médicaments nécessaires pour maintenir un contrôle à long terme**
Classification	**Symptômes/ jour Symptômes/ nuit**	**DEP ou VEMS Variabilité du DEP**	**Médicaments quotidiens**
Palier 1 Léger intermittent	< 2 j/sem. ≤ 2 nuits/mois	> 80 % < 20 %	Pas besoin de médication quotidienne Des crises graves peuvent survenir, séparées par de longues périodes de fonction pulmonaire normale sans symptômes Une brève cure de corticoïdes per os est recommandée pendant les crises
Palier 2 Léger persistant	> 2 j/sem. mais < 1×/j > 2 nuits/mois	≥ 80 % 20–30 %	*Traitement privilégié :* Corticostéroïdes inhalés à faible dose *Traitement alternatif :* Cromolyn, antagonistes des leucotriènes, nédocromil *ou* Théophylline à libération prolongée à la concentration sérique de 5–15 µg/ml
Palier 3 Modéré persistant	Quotidiens > 1 nuit/sem.	> 60 %–< 80 % > 30 %	*Traitement privilégié :* Inhalation de corticoïdes à dose faible ou intermédiaire et de β_2-agonistes à action prolongée *Traitement alternatif :* Augmentation des corticostéroïdes inhalés dans les limites de la dose intermédiaire *ou* Dose faible ou moyenne de corticoïdes inhalés associés à des antagonistes des leucotriènes ou à de la théophylline *Si nécessaire* (en particulier chez les patients souffrant de crises graves récurrentes) : *Traitement privilégié :* Augmentation des corticostéroïdes inhalés dans les limites de la dose intermédiaire et ajout de β_2-agonistes à action prolongée en inhalation *Traitement alternatif :* Augmentation des corticostéroïdes inhalés dans les limites de la dose intermédiaire et ajout d'un antagoniste des leucotriènes ou de théophylline
Palier 4 Grave persistant	Continu Fréquent	≤ 60 % > 30 %	*Traitement privilégié :* Corticostéroïdes inhalés à forte dose, *et* β_2-agonistes à action prolongée par inhalation *et, si nécessaire :* Corticostéroïdes en comprimés ou sirop, à long terme (2 mg/kg/j, en général ne pas dépasser 60 mg par jour) [répéter les tentatives de réduction des corticostéroïdes et de contrôle par de fortes doses de corticostéroïdes inhalés]
Soulagement rapide	Bronchodilatateur à action brève : en fonction des besoins, inhalation (2–4 bouffées) d'un β_2-agoniste à action brève		
Tous les patients	L'intensité du traitement dépendra de la gravité de la crise, allant d'une seule utilisation du nébuliseur jusqu'à 3 inhalations à 20 min d'intervalle ; une cure de corticostéroïdes systémiques peut s'avérer nécessaire Le recours à un β_2-agoniste d'action brève > 2×/sem. dans l'asthme intermittent (tous les jours, ou une utilisation croissante dans l'asthme persistant) peut indiquer la nécessité de commencer, ou d'augmenter, un traitement de fond à long terme		

Adapté de The National Heart, Lung, and Blood Institute's National Asthma Education and Prevention Program, National Institutes of Health Expert Panel Report, décembre 2002.

Figure 20.7 Antagonistes des leucotriènes.
AA : acide arachidonique ; LT : leucotriène ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; HETE : acide hydroxyéicosatétraénoïque ; PG : prostaglandines ; Tx : thromboxane.



sinusite, une hypothyroïdie et un reflux gastro-œsophagien peuvent aggraver l'asthme et doivent donc être recherchés.

Démarche diagnostique

Les patients atteints d'asthme non diagnostiqué se plaignent souvent de poussées épisodiques de respiration sifflante, de toux ou d'essoufflement. Le diagnostic d'asthme sera conforté si l'examen confirme les sibilances et si les antécédents révèlent des intervalles asymptomatiques et l'intervention de facteurs déclenchants. Une radiographie thoracique servira surtout à exclure d'autres pathologies pulmonaires. En général, la radiographie thoracique est normale dans l'asthme. Elle peut toutefois montrer une hyperinflation pendant une crise, mais cet aspect est plus souvent associé à la MPOC. Une atélectasie liée à un bouchon muqueux peut s'observer dans l'asthme (voir la figure 20.1). Le pneumothorax est plus fréquent chez les patients asthmatiques et peut se manifester comme s'il s'agissait d'une crise d'asthme.

Des mesures spirométriques avant et après l'administration d'un bronchodilatateur viennent généralement démontrer le caractère réversible de l'obstruction respiratoire et permettent l'évaluation de la gravité de la maladie aiguë (voir la figure 20.4). La toux chronique associée à une spirométrie normale et à une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) élevée suggère qu'il s'agit d'une toux équivalent d'asthme. Les tests cutanés peuvent se révéler utiles si l'on envisage une immunothérapie et pour conseiller les mesures d'évitement. D'autres observations confortent le diagnostic de l'asthme ; ce sont notamment la variabilité des résultats des DEP utilisés à domicile, l'amélioration de ces tests sous l'effet du traitement, l'hyperréactivité aux tests de provocation à l'histamine ou à la méthacholine, l'éosinophilie sanguine, l'élévation de l'IgE sérique et les caractéristiques des expectorations décrites précédemment. Généralement, la spirométrie et la radiographie pulmonaire venant à l'appui de l'examen physique et des antécédents suffisent à poser un diagnostic correct. L'absence de réponse à un traitement anti-asthmatique doit déclencher une recherche immédiate d'autres causes.

Soins et traitement

Traitement optimal

La thérapie de l'asthme se concentre sur le contrôle de l'inflammation des voies respiratoires. L'objectif est de prévenir les crises, de minimiser les symptômes et de maintenir la fonction pulmonaire aussi normale que possible. L'éducation thérapeutique du patient afin qu'il puisse intervenir de manière précoce, qu'il sache comment éviter l'inhalation des allergènes et des agents irritants et qu'il applique correctement les techniques d'inhalation est essentielle pour le contrôle de l'asthme. Des anti-inflammatoires (par exemple des corticostéroïdes inhalés [CSI]) sont les pierres angulaires du contrôle pharmacologique de l'asthme. Les CSI doivent être prescrits même lorsque les symptômes ne surviennent qu'une ou deux fois par semaine. Les bronchodilatateurs tels que les β-agonistes, toutefois, demeurent la base du traitement des crises. Les exacerbations graves peuvent nécessiter un suivi dans une unité de soins intensifs et une ventilation mécanique. Il est cependant

Encadré 20.1 Diagnostic différentiel de maladies fréquentes se manifestant par des symptômes associés à l'asthme

Dyspnée épisodique récurrente
- Maladie pulmonaire obstructive chronique
- Maladie coronarienne
- Insuffisance cardiaque congestive
- Sténose mitrale
- Embolies pulmonaires
- Reflux gastro-œsophagien récurrent avec aspiration
- Anaphylaxie récurrente
- Mastocytose systémique
- Syndrome carcinoïde
- Faiblesse musculaire

Toux chronique
- Rhinite
- Sinusite
- Otite
- Bronchite (chronique ou post-virale)
- Bronchectasie
- Reflux gastro-œsophagien avec ou sans aspiration
- Mucoviscidose
- Pneumonie
- Fibrose pulmonaire
- Pneumonie éosinophilique, infections parasitaires
- Médicaments (par exemple les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine)

Obstruction des voies respiratoires
- Bronchiolite obstructive chronique et emphysème
- Bronchiolite oblitérante
- Mucoviscidose
- Rétrécissement organique ou fonctionnel du larynx
- Rétrécissement intrinsèque ou extrinsèque de la trachée ou des bronches principales
- Tumeurs des voies respiratoires
- Vasculite de Churg-Strauss
- Hypothyroïdie aggravant l'asthme

Adapté de Murray JF, Nadel JA, éds. Textbook of respiratory medicine. 3e éd. Philadelphie : WB Saunders; 2000. p. 1269.

difficile de classer l'asthme chronique en fonction de sa gravité. Il est clair que l'examen physique, les symptômes et les tests de fonction pulmonaire n'ont pas de valeur prédictive. Même des patients asthmatiques avec un DEP amélioré sont morts soudainement de leur maladie. Les décès à cause de l'asthme se répartissent de manière égale chez les patients dont l'asthme est classé selon les directives NAEPP comme léger, modéré ou grave. Une classification de la gravité basée sur l'effet des β_2-agonistes utilisés en cas de crise a mis en évidence des patients asthmatiques sévères dans le groupe considéré comme atteint d'asthme *léger* selon les lignes directrices NAEPP. Une évaluation minutieuse de l'usage des β_2-agonistes est facilement réalisée chez de nombreux patients et constitue un outil pratique de prise en charge. Adapter la thérapie anti-inflammatoire pour éliminer les éosinophiles des expectorations ou l'hyperréactivité bronchique non spécifique, mesurée par un test de provocation par inhalation d'histamine, assure une meilleure maîtrise de l'asthme que l'application des lignes directrices NAEPP.

De nouvelles lignes directrices, qui seront bientôt publiées, vont donc intégrer des stratégies pour mieux prévenir le risque de crises d'asthme et mieux définir le degré d'activité de la maladie asthmatique. Un plan intégral pour chaque patient permettra d'évaluer avec précision comment le patient répondra à long terme aux thérapies disponibles.

β_2-agonistes

Les β-agonistes relâchent les muscles lisses responsables du bronchospasme, quel que soit le stimulus, inhibent la libération de l'histamine et d'autres médiateurs par les cellules inflammatoires, inhibent la neurotransmission cholinergique, empêchent les fuites vasculaires et amplifient le mouvement mucociliaire. Bien que les effets anti-inflammatoires des β-agonistes dans l'asthme aient été difficiles à démontrer en clinique, aucune autre classe de médicaments n'est aussi efficace à soulager les symptômes aigus de l'asthme. L'albutérol (ou salbutamol) racémique (R-albutérol) est couramment utilisé comme bronchodilatateur à courte durée d'action. Le levalbutérol, le composant actif dans le R-albutérol, est disponible et pourrait donc s'avérer plus efficace. Des β-agonistes à courte durée d'action sont utilisés en fonction des besoins pour soulager les symptômes et non pas systématiquement afin de les prévenir. La fréquence de leur utilisation est donc un marqueur du contrôle de la maladie. Un aérosol-doseur (*metered dose inhaler* [MDI]) avec tube d'espacement est aussi efficace que la nébulisation humide pour administrer le médicament lorsque la circulation de l'air n'est pas très limitée. Une administration parentérale du β-agoniste ou par nébuliseur doit être envisagée si le débit aérien est faible et si l'administration par aérosol-doseur est insuffisante. L'adrénaline par voie intraveineuse représente un risque cardiovasculaire chez les adultes.

Les β-agonistes à longue durée d'action, comme le salmétérol et le formotérol, sont utilisés en conjonction avec des stéroïdes inhalés comme agents préventifs. Cette combinaison est plus efficace que le doublement de la dose de stéroïdes. On a constaté in vitro une amplification du transport des récepteurs stéroïdiens dans le noyau en présence d'un β-agoniste. Cela pourrait expliquer l'effet synergique, mais il faut encore le démontrer. Une monothérapie avec des β-agonistes de longue ou de courte durée d'action ne contrôle pas l'expression clinique de l'asthme persistant, est associée à un risque accru de décès pour cause d'asthme, et ne devrait pas être utilisée. De manière controversée et pour des raisons inconnues, l'US Food and Drug Administration met en garde les patients et les médecins contre l'usage de tout β-agoniste dans l'asthme.

Stéroïdes

Les stéroïdes sont les agents les plus efficaces pour prévenir les symptômes de l'asthme grâce à leur rôle d'inhibiteurs

de la production de médiateurs inflammatoires. Ils forment la seule classe de médicaments qui s'est révélée à même de réduire la mortalité de l'asthme. Un stéroïde en inhalation est recommandé pour contrôler l'asthme chronique quand le patient doit recourir plus d'une fois par semaine à un β-agoniste pour soulager une crise. En inhalation, un puissant stéroïde prend des jours ou des semaines pour induire une amélioration clinique significative. On a, cependant, rapporté qu'un soulagement pouvait être obtenu en 2 h avec 4 bouffées (1000 µg, aérosol-doseur avec tube d'espacement) de flunisolide toutes les 10 min pendant 3 h, ce qui plaide pour l'inhalation de stéroïdes en cas de crise.

La posologie des stéroïdes inhalés est établie, selon les lignes directrices NAEPP, sur la base des mesures du DEP, la fréquence des recours à l'albutérol à courte durée d'action et les symptômes (voir le tableau 20.1). Si, en revanche, la dose de corticostéroïde inhalé est basée sur la normalisation de l'hyperréactivité, définie par le test de provocation à l'histamine, des doses beaucoup plus élevées de stéroïdes inhalés sont nécessaires. Toutefois, à ces doses, la maîtrise de l'asthme est supérieure, et le remodelage asthmatique du poumon moins accusé (voir la figure 20.1).

Une dose de 60 mg de prednisone par voie orale, jusqu'à 125 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse, est couramment utilisée pour commencer le traitement chez les asthmatiques gravement atteints. Généralement, la biodisponibilité des stéroïdes par voie orale est bonne, mais on recourt à la voie intraveineuse pour obtenir un effet immédiat en situation aiguë. Le début de l'activité est incertain et pourrait varier de 1 à 24 h. La prednisone par voie orale en tant que thérapie ambulatoire après une crise sévère est généralement utilisée à une dose de 40 mg prise chaque matin pendant 2 semaines. La prise de stéroïdes le matin est recommandée afin de réduire au minimum la suppression surrénalienne. Une posologie dégressive est la norme. Toutefois, cette dose est généralement tolérée sans réduction pendant 3 semaines. L'administration intramusculaire n'a pas été étudiée dans une perspective d'entretien à long terme, mais elle a quelques rares indications; elle est utile pour des patients incapables de se conformer à une médication orale après leur sortie du service d'urgence.

Antagonistes des leucotriènes

Les leucotriènes (LT) sont élevés chez les patients asthmatiques et sont liés à des modifications inflammatoires pulmonaires (pour une description du montélukast et du zileuton, voir le chapitre 10). Cette catégorie d'agents bloque l'asthme induit par l'aspirine. Les antagonistes des LT améliorent la fonction pulmonaire dans l'asthme chronique et diminuent le traitement de sauvetage par les β-agonistes, l'utilisation de corticostéroïdes par inhalation et les exacerbations nécessitant des stéroïdes oraux. Ils ne sont plus recommandés en monothérapie de première ligne dans l'asthme persistant léger, mais peuvent être des ajouts utiles lorsque la seule inhalation de stéroïdes échoue, ou lorsque les stéroïdes inhalés ne peuvent être utilisés. Une association potentielle entre l'utilisation des antagonistes des LT pour traiter l'asthme et le risque de développement de la vasculite de Churg-Strauss est encore controversée. Bien que les CSI soient nettement préférés pour l'asthme persistant quelle que soit sa gravité, les antagonistes des LT sont acceptables comme choix de deuxième ligne lorsque l'utilisation des CSI n'est pas possible. L'ajout de bronchodilatateurs à longue durée d'action (β-agonistes) est recommandé lorsque les stéroïdes inhalés ne contrôlent pas les symptômes; les antagonistes des LT sont un deuxième choix acceptable lorsque les bronchodilatateurs à longue durée d'action ne peuvent pas être utilisés. Une triple thérapie associant un stéroïde inhalé à un β-agoniste à longue durée d'action et à un antagoniste des LT en utilisation quotidienne est également prescrite pour le contrôle de l'asthme. Les β-agonistes à courte durée d'action devraient être réservés à la thérapie de sauvetage et leur usage doit être suivi de près en tant qu'indicateur de la maîtrise de l'asthme. Les bronchodilatateurs, qu'ils soient à courte ou longue durée d'action, ne doivent jamais être utilisés en monothérapie contre l'asthme persistant.

Anticorps anti-immunoglobuline E (omalizumab)

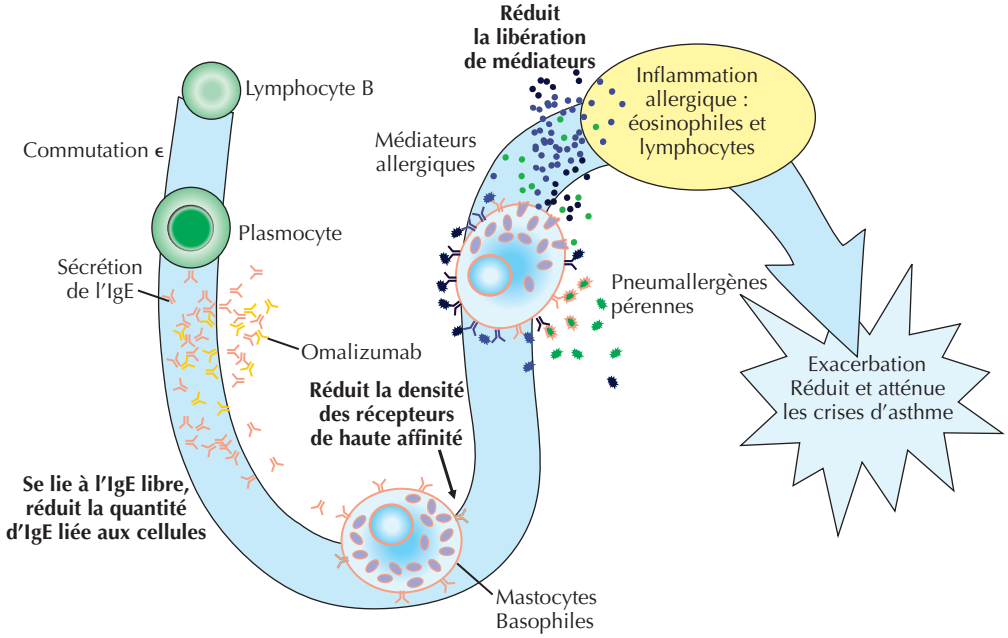
L'omalizumab est un anticorps anti-IgE monoclonal, recombinant, humanisé; il se lie uniquement à l'IgE circulante, empêchant sa liaison aux mastocytes, et permet ainsi le traitement de l'asthme allergique (figure 20.8). Il ne se lie pas aux IgE liées aux mastocytes et ne provoque donc pas d'anaphylaxie. L'omalizumab réduit les réactions de phase précoce et de phase tardive. Dans l'asthme modéré à sévère, il a réduit les exacerbations et a procuré d'autres bénéfices cliniques. En cas d'asthme plus grave, il n'a pas réduit la fréquence des crises, mais il a montré un certain bénéfice clinique. En ce moment, son utilisation n'est guidée par aucune ligne directrice. L'omalizumab est indiqué dans le traitement de l'asthme mal contrôlé lorsque les autres traitements ont échoué. Les patients asthmatiques sélectionnés pour la thérapie devraient idéalement avoir des taux d'IgE de 30 à 700 UI et être sensibles à au moins un allergène identifié par des tests cutanés ou par le test RAST (*Radio Allergo Sorbent test*).

L'omalizumab est relativement cher (4 000 à 20 000 $/an; en moyenne 12 000 $/an) par rapport à 1 200 $/an pour le montélukast, 2 160 $/an pour une combinaison de salmétérol et de dipropionate de fluticasone et 680 $/an pour une préparation de théophylline. Vu ce coût élevé, avant de prescrire l'omalizumab, les médecins devraient exclure les causes spécifiques d'échec thérapeutique, y compris les difficultés liées à l'observance et à une mauvaise compréhension de la technique d'inhalation.

Bromure d'ipratropium

Le bromure d'ipratropium est un bronchodilatateur, mais n'est pas aussi puissant que les β-agonistes dans l'asthme; son

Figure 20.8 Mécanisme d'action de l'omalizumab dans l'asthme dépendant de l'immunoglobuline E.
Adapté de Am J Health Syst Pharm 2004 ; 61 (14) : 1449–59.



rôle le mieux accepté dans l'asthme est la thérapie de sauvetage chez les patients asthmatiques traités aux β-bloquants. Il peut s'avérer utile chez les enfants et pour des crises graves chez l'adulte lorsque les agents habituels échouent.

Autres agents

Le cromolyn et le nédocromil sont des agents anti-inflammatoires utilisés principalement chez l'enfant. Le magnésium (2 g administrés par voie intraveineuse en 15 min) est utilisé chez les asthmatiques gravement atteints afin de lever le bronchospasme. La théophylline, un inhibiteur de la phosphodiestérase, est un bronchodilatateur qui, en plus, amplifie les contractions des muscles respiratoires et le mouvement mucociliaire, diminue l'hypoventilation et est anti-inflammatoire. Sa fenêtre thérapeutique étroite et son manque de puissance thérapeutique limitent toutefois son utilisation. On a rapporté que des mélanges d'hélium et d'oxygène, l'inhalation de furosémide, l'inhalation d'anesthésiques, des tétracyclines – plus récemment, la télithromycine – et des agents mucolytiques pouvaient se révéler bénéfiques.

Éviter les erreurs de traitement

Les β-agonistes ne doivent jamais être utilisés en monothérapie contre l'asthme persistant. Les stéroïdes inhalés sont la pierre angulaire de la thérapie de l'asthme persistant.

Avant que des thérapies supplémentaires ne soient prescrites pour améliorer le traitement ou la maîtrise de l'asthme, les problèmes d'observance et de technique d'inhalation doivent être résolus. Chaque interaction avec le patient doit être l'occasion de vérifier si le patient respecte le prescrit thérapeutique et, surtout, s'il utilise correctement l'inhalateur. Avec une bonne technique d'inhalation, 10 à 15 % du médicament atteint les voies respiratoires ; avec une mauvaise technique, rien n'y parvient.

Il est important de se rappeler que « tout ce qui siffle » n'est pas nécessairement de l'asthme et que l'environnement du patient peut abonder en agents déclencheurs de maladie qui, tant qu'elle ne sera pas identifiée, rendra sa maîtrise très difficile. Les agents déclencheurs sont légion et comprennent : le reflux gastro-œsophagien, la sinusite, la fumée de cigarette, des médicaments, des aliments, des additifs alimentaires, des poussières industrielles et des pneumallergènes saisonniers comme des pollens et des moisissures.

Futures directions

La priorité dans le développement de médicaments contre l'asthme est l'interruption de sa cascade inflammatoire. Aussi les recherches portent-elles surtout sur les molécules impliquées dans ces réactions. Un anti-IL-5, qui atténue l'éosinophilie, n'a eu aucun effet sur la maladie clinique, mais un récepteur soluble de l'IL-4 a donné des résultats assez prometteurs. D'autres cibles potentielles sont, outre certaines cytokines, des facteurs de transcription, des métabolites de l'acide arachidonique, le facteur activateur des plaquettes, des molécules d'adhérence cellulaire, la phosphodiestérase-4 et des marqueurs des cellules T. Par ailleurs, une mutation dans le chromosome 10, touchant la métalloprotéase matricielle ADAM-33, a été liée à une hyperactivité bronchique et peut-être à l'hypertrophie des muscles lisses des voies aériennes. On a cru au début que ces protéases ne

participaient qu'au remodelage de la matrice extracellulaire. Cependant, des observations récentes suggèrent qu'elles interviendraient dans l'élimination de cytokines et de leurs récepteurs, et joueraient donc un rôle immunomodulateur. Le développement peut-être le plus prometteur dans les recherches sur l'asthme est le lien entre cette affection et la sous-population récemment décrite des cellules T NK restreintes à CD1d; elles joueraient un rôle immunomodulateur puissant, et ces cellules sont devenues une cible thérapeutique potentielle dans le traitement de l'asthme.

Des résultats suggèrent qu'il serait possible de manipuler le système immunitaire afin de prévenir le développement de l'asthme ou d'inverser le phénotype de la réponse inflammatoire anormale et de prévenir l'inflammation chronique des voies aériennes. Par exemple, l'utilisation de séquences répétées d'ADN bactérien au lieu de sulfate d'aluminium comme adjuvant dans les vaccins permettrait d'éviter le type de réponse immunitaire qui favorise le développement de l'atopie.

Des marqueurs de l'inflammation asthmatique, par exemple l'oxyde nitreux (NO) dans l'air exhalé, peuvent s'avérer utiles pour prévoir les crises, évaluer la gravité de la maladie et juger de l'efficacité des traitements.

Ressources supplémentaires

National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert Panel Report 3 (EPR 3). Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Accessible à http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.

Ce site fournit les directives les plus récentes en matière de diagnostic et de prise en charge de l'asthme.

Swain AR, Dutton SP, Truswell A. Salicylates in foods. J Am Diet Assoc 1985; 85 (8) : 950-60. PMID : 4019987.

Ce site reprend une liste d'aliments qui contiennent des salicylates.

Données probantes

1. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, et al. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. N Engl J Med 2006; 354 (11) : 1117-29. PMID : 16540612.
   Il s'agit du premier rapport concernant un nouveau type de cellule T non régulée par les stéroïdes et lié à l'asthme.
2. Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, éds. Asthma. Vol. 1. Philadelphie : Lippincott-Raven; 1997.
   Cet ouvrage offre des informations détaillées sur tous les aspects de l'asthme.
3. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. N Engl J Med 2006; 354 (7) : 697-708. PMID : 16481637.
   Les auteurs décrivent un rôle pour le facteur de nécrose tumorale α dans l'asthme difficile à traiter.
4. Busse WW, Lemnske RF Jr. Asthma. N Engl J Med 2001; 344 : 350-62. PMID : 11172168.
   Cet article présente une revue lucide de l'immuno-histo-pathologie de l'asthme.
5. Horiuchi T, Castro M. The pathobiologic implications for treatment. Old and new strategies in the treatment of chronic asthma. Clin Chest Med 2000; 21 : 381-95. PMID : 10907595.
   Les auteurs proposent une bonne revue du traitement de l'asthme avec des descriptions détaillées des mécanismes pharmacologiques de la plupart des médicaments les plus fréquemment utilisés.
6. Kay AB. Advances in immunology : Allergic diseases-first of two parts. N Engl J Med 2001; 344 : 30-7. PMID : 11136958.
   L'auteur passe en revue les théories prédominantes concernant l'origine de l'allergie et des maladies allergiques.
7. Shapiro SD, Owen CA. ADAM-33 surfaces as an asthma gene. N Engl J Med 2002; 347 : 936-8. PMID : 12239266.
   Il s'agit d'une description d'un gène de prédisposition à l'asthme. Ce gène code une métalloprotéase matricielle et les auteurs discutent son rôle physiologique et son implication pathogénique dans l'asthme.
8. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. N Engl J Med 2006; 354 (25) : 2689-95.
   Cet exercice de résolution de problèmes cliniques est centré sur la définition du rôle de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme réfractaire.

Ashley G. Henderson

21

Bronchite aiguë et chronique

Introduction

La bronchite, ou inflammation des bronches, se manifeste, sous forme aiguë ou chronique, par de la toux avec ou sans production d'expectorations ; elle peut se compliquer d'infection plus étendue des voies respiratoires, mais se distingue d'une pneumonie par l'examen physique ou une radiographie du thorax.

La bronchite aiguë (BA) et la bronchite chronique (BC) sont des entités distinctes, bien que les premiers symptômes puissent paraître similaires. La principale caractéristique clinique qui les distingue est la durée de la toux, mais la BA doit également être distinguée des exacerbations aiguës de la BC, car la pathophysiologie sous-jacente est différente. Bien que toutes deux soient des maladies des voies respiratoires inférieures, la BC est définie comme une toux productive qui dure au moins 3 mois par an et un minimum de 2 ans d'affilée ; elle fait partie du spectre des maladies pulmonaires obstructives chroniques, décrites au chapitre 22, ce chapitre-ci étant principalement consacré à la BA.

Épidémiologie et pathogénie

Chaque année, la BA touche environ 5 % des adultes ; aux États-Unis, elle est la neuvième des maladies les plus courantes chez les patients non hospitalisés. La toux est le symptôme le plus fréquent amenant le patient à consulter, la BA étant, dans ces circonstances, la première cause de toux. Jusqu'à 90 % des infections sous-jacentes, qui font partie de la définition, sont d'origine virale et ne justifient donc pas un traitement antibiotique. En fait, la BA est considérée comme la première cause d'abus des antibiotiques. Les agents viraux habituellement en cause sont l'influenza A et B, le para-influenza, le coronavirus, le rhinovirus, le virus respiratoire syncytial et le métapneumovirus humain. Parmi les causes bactériennes de la BA, on trouve notamment *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Bordetella pertussis* et *B. parapertussis*. En outre, les patients atteints de BC peuvent subir des exacerbations aiguës à cause de *Streptococcus pneumoniae*, de *Moraxella catarrhalis* et d'*Haemophilus influenzae*, mais ces germes ne sont généralement pas incriminés dans la BA non compliquée ; on ignore si ces micro-organismes agissent comme pathogènes ou ne sont que des colonisateurs.

La cause de la toux semble être multifactorielle, mais l'histologie révèle des lésions épithéliales avec libération de médiateurs pro-inflammatoires, ce qui conduit à une hyperréactivité bronchique transitoire et à une obstruction respiratoire. Malgré certaines modifications pathologiques, les symptômes et les effets physiques disparaissent complètement en 3 à 6 semaines. Des attaques répétées de BA peuvent entraîner une BC.

Tableau clinique

Les patients atteints de BA se plaignent d'un accès soudain de toux en l'absence de fièvre, de tachycardie et de polypnée. Par définition, les patients ne devraient pas avoir d'asthme, de rhume ou toute autre infection des voies respiratoires supérieures. Une BA non compliquée n'est pas une aggravation de BC. Par « simples infections des voies respiratoires supérieures », on entend : rhinite, laryngite, pharyngite ou sinusite ; elles peuvent être causées par des bactéries ou des virus, mais se distinguent des BA par l'absence d'inflammation des voies respiratoires inférieures (trachée, bronches ou bronchioles). L'absence d'inflammation des voies inférieures explique pourquoi la toux est rarement présente dans les infections des voies respiratoires supérieures.

Certains patients avec BA se plaignent de douleurs dans la poitrine ou d'un peu d'essoufflement, mais le principal symptôme est la toux, avec production ou non d'expectorations. Une BA chez tout patient dont la toux dure plus de 5 j doit retenir l'attention. Il n'est pas rare qu'elle se

prolonge jusqu'à 10 à 20 j ; la durée moyenne, si l'on tient compte de toutes les causes, est de 18 j, avec de temps en temps une durée de 4 à 5 semaines. Seulement la moitié des patients signalent des expectorations purulentes. Habituellement, l'examen physique ne met en évidence aucun symptôme particulier autre que la toux. Si l'auscultation révèle des craquements ou de l'égophonie (voie chevrotante) et, surtout, si le patient a de la fièvre, une radiographie du thorax s'impose afin d'exclure une pneumonie. Si un patient est fiévreux et tousse alors que la radiographie du thorax est négative, il faut envisager la possibilité d'une grippe ou d'une coqueluche comme cause potentielle de la BA. Sinon, il faut penser à d'autres maladies, car 90 % des BA sont virales, mais seul le virus de la grippe provoque de la fièvre.

La morbidité de la grippe est élevée et la mortalité non négligeable ; 93 % de ces patients se plaignent de toux, d'asthénie (94 %), de myalgies (94 %) et de fièvre (68 %). Au cours de la saison grippale (essentiellement l'hiver), l'apparition soudaine de fièvre et de toux est suggestive de grippe.

Diagnostic différentiel

Puisque le premier symptôme de la BA et de la BC est la toux, le diagnostic différentiel est vaste. Les antécédents et l'examen physique permettent à eux seuls l'exclusion de nombreux diagnostics.

Les diagnostics différentiels de BA comprennent les affections suivantes : pneumonie, asthme, syndrome de toux due à une infection des voies aériennes supérieures (anciennement syndrome d'écoulement post-nasal), reflux gastro-œsophagien, BC avec exacerbations aiguës, réaction à un médicament. Bon nombre de ces syndromes durent souvent plus de 3 semaines et sont plus susceptibles de causer une toux chronique. Par conséquent, le principal diagnostic différentiel de la toux aiguë de la BA est la pneumonie et une exacerbation aiguë de la BC. La mortalité associée et le traitement requis pour ces deux maladies sont différents. Comme indiqué précédemment, la fièvre est rare dans la BA, sauf si elle est associée à la coqueluche ou à la grippe, ou si elle est compliquée par une pneumonie. Une autre cause de toux aiguë est le virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), dont les taux de morbidité et de mortalité sont élevés ; il évolue rapidement vers une pneumonie.

Les causes de toux subaiguë (3 à 6 semaines) comprennent : le syndrome de toux due à une infection des voies aériennes supérieures, l'asthme, le reflux gastro-œsophagien, la coqueluche, la pneumonie et une exacerbation aiguë de la BC. Bon nombre de ces diagnostics peuvent être distingués par les antécédents et l'examen physique. Le syndrome de toux due à une infection des voies aériennes supérieures se manifeste souvent par la congestion des voies respiratoires supérieures et la sensation d'écoulement dans l'oropharynx ; sa durée dépasse en général 6 semaines. L'asthme est souvent intermittent ou chronique, avec des aggravations aiguës, de l'essoufflement ou des douleurs thoraciques ; il est fréquemment associé à des sifflements et est exacerbé par les changements de saison, de température ou de climat. Si le patient a une toux chronique et des antécédents de tabagisme, mais se plaint de tousser et d'expectorer davantage, avec un changement éventuel de couleur des sécrétions, il s'agit probablement d'une exacerbation de BC. Le reflux gastro-œsophagien se manifeste le plus souvent par une toux chronique avec une histoire de brûlures d'estomac ou d'une toux qui s'aggrave la nuit ou au cours des repas. La coqueluche associe la fièvre à la toux ; celle-ci, qui survient sous forme de paroxysmes, est généralement prolongée, pouvant durer jusqu'à 10 à 12 semaines. Chez les adultes, la coqueluche est souvent plus bénigne que chez les enfants ; elle ne s'accompagne pas nécessairement du caractéristique « chant du coq », mais ils ont des vomissements post-tussifs dans près de 40 % des cas. Comme indiqué précédemment, la pneumonie est souvent accompagnée de toux, de fièvre et de signes physiques typiques comme la tachycardie, les craquements pulmonaires ou de l'égophonie. En revanche, seulement 30 % des patients âgés de 75 ans ou plus atteints d'une pneumonie non hospitalière ont de la fièvre, et seulement 37 % de la tachycardie.

Si le diagnostic de la grippe ou de la coqueluche est exclu par les tests de laboratoire, la cause précise de la BA reste souvent indéterminée (c'est-à-dire que le type de virus ou de bactérie n'est pas identifié), mais l'anamnèse peut parfois aider. L'exposition à certains risques de contamination, la durée de la toux, des symptômes associés, des antécédents de vaccination peuvent constituer des informations utiles. Si la BA est associée à la fièvre et si la pneumonie est exclue, alors la coqueluche et la grippe sont les deux causes principales.

Le chapitre 17 fournit des compléments d'informations sur la toux, avec une analyse poussée des diagnostics différentiels.

Démarche diagnostique

Le recours systématique aux tests de laboratoire pour l'identification des pathogènes en cas de BA n'est pas rentable, de sorte que l'analyse des expectorations avec coloration de Gram, les cultures et les tests sérologiques ne sont pas recommandés. Les exceptions sont les cas cliniquement suspects de grippe ou de coqueluche. Le test rapide pour la grippe est utile parce qu'il permet l'utilisation d'antiviraux et contribue à l'étude épidémiologique de l'infection. Néanmoins, le dépistage systématique de la grippe en cas de BA n'est pas recommandé, sauf si le patient présente des symptômes suggestifs durant la saison grippale. Si la coqueluche est soupçonnée, une formule sanguine complète servira à mettre en évidence l'importante leucocytose associée à cette affection. Des tests compliqués de sérologie et de culture des sécrétions nasales

adaptés au stade de l'infection ont été recommandés, mais on peut se demander si ces analyses sont nécessaires alors que la plupart des cas de BA ne sont pas dus à une coqueluche. Plusieurs tests diagnostiques permettent l'identification d'autres pathogènes, mais ne sont pas rentables pour une simple BA et ne sont donc pas conseillés.

Une radiographie pulmonaire (si les antécédents et l'examen physique la justifient) afin d'exclure le diagnostic de pneumonie est souvent utile, compte tenu des taux importants de morbidité et de mortalité associés à ce diagnostic.

Soins et thérapie

Traitement optimal

La plupart des cas de BA ont une origine virale et guérissent spontanément; seuls des traitements symptomatiques doivent donc être recommandés.

Le traitement antimicrobien n'est pas indiqué dans la plupart des cas. En effet, plusieurs essais n'ont montré qu'une légère réduction de la durée de la toux (0,6 j); il ne raccourcit pas la durée d'absence au travail ou à l'école et ne permet pas une reprise plus précoce des activités habituelles à j3 ou j7. Il ne peut être utile que si un pathogène particulier est identifié. Les médicaments antigrippaux réduisent la durée de la toux d'environ 1 j si le traitement est commencé dans les 48 h de l'apparition des symptômes. Quant au traitement de la coqueluche, il est surtout indiqué pour limiter la transmission. Bien que d'aucuns recommandent une thérapie antimicrobienne en cas d'infection par *M. pneumoniae* et *C. pneumoniae*, on ne dispose pas encore de données suggérant un effet bénéfique du traitement antimicrobien.

Les médicaments symptomatiques de la BA comprennent les antitussifs, les β_2-agonistes, les agents mucolytiques et les corticoïdes. Il existe peu de données en faveur des β_2-agonistes, des mucolytiques et des corticostéroïdes oraux. Une revue récente accessible sur le site Internet de la Cochrane Database ne soutient pas l'utilisation des β_2-agonistes sur la base de cinq essais, comprenant entre autres des patients avec obstruction respiratoire. Il n'existe pas non plus d'essais cliniques significatifs appuyant l'utilisation d'antitussifs, mais ils sont couramment utilisés pour un soulagement symptomatique et momentané.

Les lignes directrices actuelles publiées par l'American College of Chest Physicians (ACCP) ne recommandent pas l'utilisation d'antibiotiques. L'ACCP conseille les β_2-agonistes pour les patients avec obstruction respiratoire chronique ou avec des sibilances. Les agents mucolytiques ou anticholinergiques sont inutiles. Pour le traitement de la coqueluche, l'ACCP et les Centers for Disease Control and Prevention recommandent les macrolides comme thérapie de première ligne et, pour la grippe, l'oséltamivir ou le zanamivir. Les nouvelles générations de virus de la grippe résistent à l'amantadine et à la rimantadine.

Éviter les erreurs de traitement

Comme dit précédemment, la principale erreur est le recours à l'antibiothérapie pour une BA. En raison de l'augmentation de la résistance microbienne, les médecins sont encouragés à ne prescrire que des traitements symptomatiques chez les patients avec une simple BA, sauf si des agents microbiens particuliers sont identifiés ou suspectés.

Futures directions

Les médecins généralistes sont très souvent confrontés à la BA, pour laquelle l'anamnèse et l'examen physique restent les outils diagnostiques les plus utiles. D'autres moyens deviendront probablement disponibles, entre autres l'utilisation du test de la procalcitonine qui permet d'orienter le diagnostic vers une pneumonie ou une bronchite, mais l'auscultation reste le moyen le plus utile pour distinguer ces deux types d'infection pulmonaire. Les antibiotiques ne sont pas recommandés dans la plupart des cas, même si plus de 70 % des patients qui le demandent en reçoivent. Cette observation a suscité une campagne de dissuasion de cette pratique auprès des médecins. Limiter cet excès de prescriptions d'antibiotiques devrait diminuer le coût des soins de santé et réduire l'émergence de pathogènes résistants.

Données probantes

1. American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of cough : ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006 : 129 (Suppl 1) : 1S-23S.
   Ce document est un résumé de la plupart des mises à jour concernant le diagnostic et les traitements en cas de toux, comme le recommande l'American College of Chest Physicians.
2. Aris R. Cough. In : Runge MS, Greganti MA, éds. Netter's internal medicine. 2e éd. Philadelphie : Elsevier; 2009.
3. Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis : ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129 : 95S-103S.
   L'auteur résume les directives recommandées et publiées par l'American College of Chest Physicians pour le diagnostic et le traitement de la bronchite aiguë.
4. The Cochrane Collection. Accessible à : http://www.cochrane.org. Consulté le 18 avril 2007.
   Cette vaste collection de méta-analyses sur de multiples sujets aborde, entre autres, le thème de l'antibiothérapie et de l'usage des β_2-agonistes en cas de bronchite aiguë. Il s'agit de méta-analyses collectives, avec des mises à jour datant de 2006 et des résumés utiles de nombreux articles traitant des deux sujets.
5. Donohue J. Chronic obstructive pulmonary disease. In : Runge MS, Greganti MA, éds. Netter's internal medicine. 2e éd. Philadelphie : Elsevier; 2009.
6. Wenzel RP, Fowler AA III. Acute bronchitis. N Engl J Med 2006; 355 (20) : 2125-30. PMID : 17108344.
   Cette étude propose un aperçu général avec mises à jour des données sur la bronchite aiguë.

James F. Donohue

22

Maladie pulmonaire obstructive chronique

Introduction

Sous la dénomination «maladie pulmonaire obstructive chronique» (MPOC), on regroupe divers syndromes : emphysème, bronchite chronique, bronchiolite oblitérante et bronchite asthmatique. Ce qui caractérise la MPOC, c'est une limitation de la circulation de l'air non entièrement réversible. Le processus est généralement progressif et associé à une réaction inflammatoire pulmonaire à des particules ou à des gaz nocifs. La MPOC est une maladie qui peut avoir des conséquences systémiques, mais on peut l'éviter et la traiter.

Étiologie et pathogénie

La MPOC touche plus de 30 millions de personnes aux États-Unis, mais 10 millions de cas seulement sont diagnostiqués et 6 millions de patients sont sous traitement, alors que 20 millions ont une fonction pulmonaire réduite. Le tabagisme est le principal facteur de risque. Plus de 20 % des fumeurs chroniques développent une MPOC, et plus de 80 % des cas aux États-Unis peuvent être attribués au tabagisme. D'autres facteurs de risque comprennent l'environnement professionnel et des agressions bronchiques dues à la pollution de l'air.

La MPOC est caractérisée par une inflammation chronique qui touche aussi bien les voies aériennes que le parenchyme et le réseau vasculaire des poumons. On observe des infiltrats de macrophages, de lymphocytes CD8 et de neutrophiles. Les cellules inflammatoires activées libèrent divers médiateurs, comme le leucotriène B4, l'interleukine 8 et le facteur de nécrose tumorale α (TNFα), qui contribuent à endommager les structures pulmonaires. Le déséquilibre entre protéases et antiprotéases et le stress oxydatif dans les poumons constituent d'autres facteurs pathogéniques importants. Cette inflammation est due à l'inhalation de particules et de gaz nocifs, en particulier la fumée de cigarette et les polluants à l'intérieur des bâtiments. Ces irritants sont directement à la base de l'inflammation pulmonaire et des lésions subséquentes. Le stress oxydatif entraîne des dommages supplémentaires. Pour des raisons mal comprises, l'inflammation et le stress oxydatif peuvent persister longtemps après l'arrêt de la consommation de tabac.

Les altérations pathologiques touchent les voies respiratoires centrales et périphériques, la vascularisation et le parenchyme pulmonaires (figure 22.1). Dans les voies aériennes centrales, les glandes sécrétrices de mucus sont hypertrophiées et le nombre de cellules caliciformes est augmenté ; on note aussi la présence d'un infiltrat de cellules inflammatoires dans l'épithélium de surface. L'inflammation chronique s'étend aux voies périphériques, les cycles répétés d'agression et de réparation des parois aboutissant à un remodelage des structures. Des nodules inflammatoires avec exsudat sont les lésions caractéristiques dans les petites voies respiratoires. Le remodelage des muqueuses, avec augmentation du contenu en collagène et formation de tissu cicatriciel, entraîne un rétrécissement et finalement une obstruction fixe des bronches. Les lésions parenchymateuses consistent en emphysème centrolobulaire avec dilatation et destruction des bronchioles. En cas de déficit en α_1-antitrypsine, ces altérations sont généralement panlobulaires et touchent surtout les lobes inférieurs. Chez les fumeurs, l'emphysème centrolobulaire prédomine dans les lobes supérieurs. Les artères pulmonaires sont épaissies avec augmentation de la masse des muscles lisses, et l'on note une infiltration de la paroi vasculaire par des cellules inflammatoires.

Figure 22.1 Bronchite.

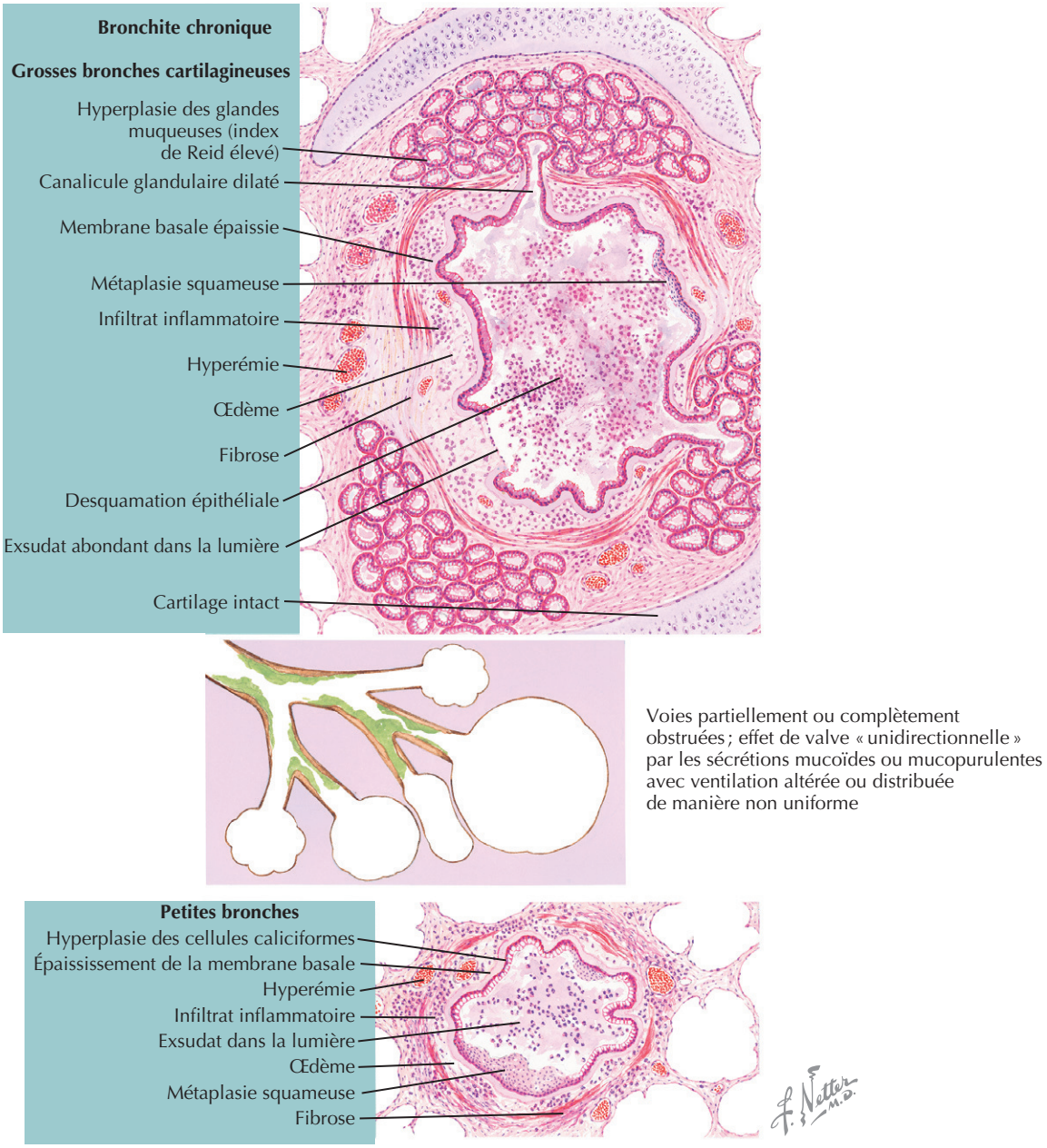


Tableau clinique

L'évolution clinique de la MPOC dépend de multiples facteurs : prédisposition génétique, faible poids à la naissance, tabagisme maternel, mauvaise alimentation maternelle, infections dans les premières années de la vie, asthme au cours de l'enfance, exposition à des irritants inhalés au travail et à la pollution de l'air. La fonction pulmonaire chez la plupart des adultes non fumeurs diminue progressivement tout au long de la vie, avec une perte de 20 ml/an du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS). Les fumeurs peuvent perdre jusqu'à 60 ml/an, les ex-fumeurs environ 30 ml/an, et ceux qui ont un déficit en α_1-antitrypsine peuvent perdre plus de 100 ml/an. Les fumeurs de 20 à 30 ans à risque de MPOC sont fréquemment enrhumés, avec une inflammation des voies respiratoires inférieures qui peut persister pendant des semaines (figure 22.2). Habituellement, les fumeurs d'âge moyen commencent à perdre leur aptitude à l'exercice, et les travailleurs peuvent devenir incapables de travailler lorsqu'ils atteignent la cinquantaine. En approchant de la soixantaine, la qualité de vie et les performances fonctionnelles des patients atteints de MPOC sont nettement altérées. De nombreux patients peuvent perdre plus de 10 années d'espérance de vie à cause de cette maladie. Les fumeurs souf-

Figure 22.2 Relations entre bronchite chronique et emphysème.

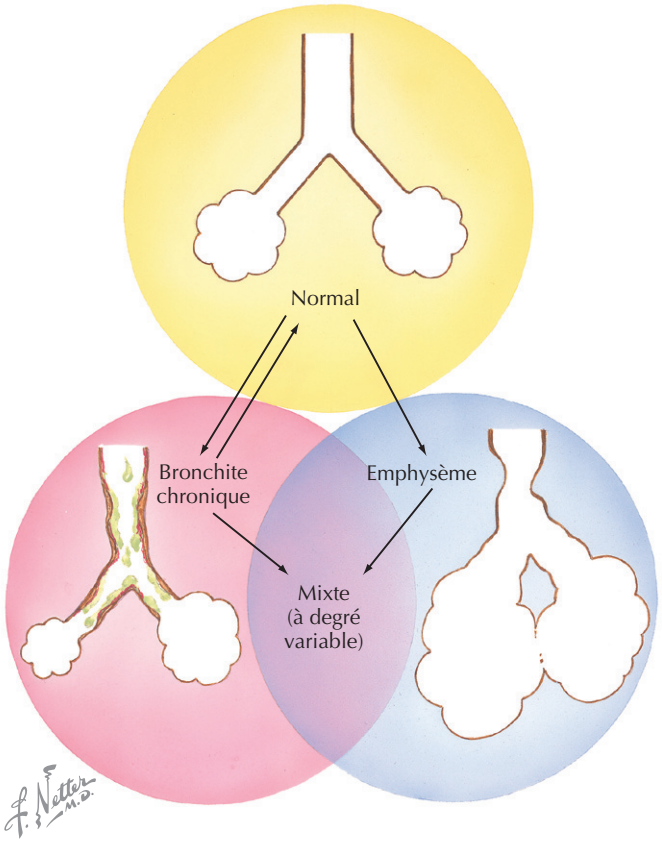


Figure 22.3 Le type *«blue bloater»*.



frant de MPOC sont également exposés à un risque accru de mort par cancer du poumon ou maladie coronarienne.

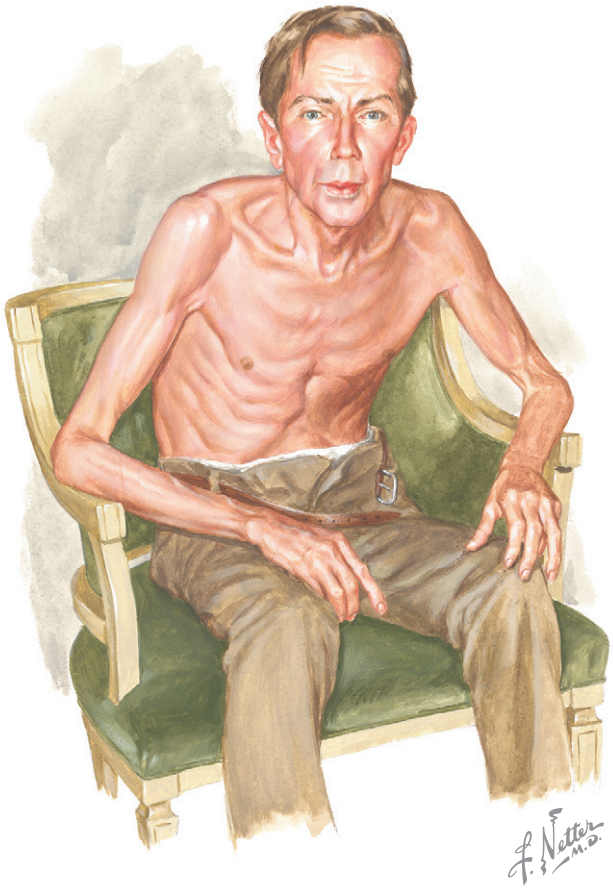
Lorsque la maladie est fort avancée, les changements structurels entraînent une hypoxie alvéolaire chronique, qui à son tour cause une hypertension pulmonaire et un cœur pulmonaire chronique (voir la figure 23.2). Ces patients, dits de type B ou *blue bloaters* (parce que bouffis, *bloaters*, et cyanosés, *blue*) présentent le tableau clinique suivant : cyanose, œdème, cardiomégalie, insuffisance respiratoire récurrente, hypoventilation et rétention du dioxyde de carbone (figure 22.3). À ce stade, les patients nécessitent de fréquentes hospitalisations, et le pronostic est très réservé. Les patients plus obèses peuvent avoir en plus un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Les patients chez lesquels l'emphysème prédomine (figure 22.4) ont un thorax distendu, souffrent de grave dyspnée et sont dits de type A ou *pink puffers* (parce qu'essoufflés, *puffers*, mais non hypoxémiques, donc roses, *pink*). Leur sang artériel garde une pression partielle en oxygène et en dioxyde de carbone relativement normale malgré le degré d'avancement de leur maladie pulmonaire, mais ils montrent des signes évidents de maladie systémique, entre autres une apparence cachectique avec une faiblesse marquée, de la fatigue et une fonction musculaire médiocre. Les *pink puffers* sont généralement minces, ont un thorax en tonneau, mais n'ont ni cyanose ni œdème, jusqu'au stade terminal de la maladie. La plupart des patients souffrant de MPOC entrent dans une catégorie clinique mixte bronchite-emphysème (voir la figure 22.2).

Diagnostic différentiel

La MPOC et l'asthme se chevauchent largement, ces deux affections étant caractérisées par une obstruction, une inflammation des voies respiratoires et une hyperréactivité bronchique, toutes deux répondant à l'inhalation de bronchodilatateurs sympathicomimétiques (β_2-mimétiques). Cependant, contrairement à l'obstruction de l'asthme, l'obstruction dans la MPOC n'est pas complètement réversible et les infiltrats contiennent surtout des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes T CD8 plutôt que des éosinophiles et des lymphocytes T CD4. L'hyperréactivité, bien supérieure à celle de la population en général, n'est pas aussi marquée que dans l'asthme. Les bronchectasies peuvent imiter la MPOC ; ce sont des dilatations bronchiques avec inflammation et des infections respiratoires récurrentes. La mucoviscidose, une maladie héréditaire des enfants et des jeunes adultes, est diagnostiquée sur la base d'une concentration anormalement élevée d'ions chlorure dans la sueur. Les patients sont très sensibles aux infections par des bactéries comme *Pseudomonas aeruginosa* ; ils ont des sécrétions épaisses et mucopurulentes,

Figure 22.4 Le type « *pink puffer* ».



l'affection n'ayant aucune relation avec le tabagisme. La bronchiolite oblitérante, c'est-à-dire une obstruction des petites voies aériennes, est une autre maladie pulmonaire obstructive survenant parfois spontanément, mais elle est aussi une complication du rejet de greffe. Cette affection partage certaines caractéristiques avec la MPOC, à l'instar de la panbronchiolite, une maladie obstructive des petites voies respiratoires observée surtout en Asie.

Démarche diagnostique

Un diagnostic de MPOC doit être envisagé chez tout patient qui tousse, expectore et se plaint de dyspnée ou a des antécédents d'exposition à des facteurs de risque. Le diagnostic est généralement confirmé par la spirométrie. Les normes pour la classification par spirométrie continuent à évoluer. Les directives GOLD (*Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*) récentes utilisent le résultat d'un VEMS après bronchodilatateur de moins de 80 % de la valeur prédite en combinaison avec un rapport VEMS/capacité vitale forcée (CVF) de moins de 70 % pour confirmer une limitation de la circulation de l'air non entièrement réversible. Les symptômes, entre autres l'essoufflement progressif, l'expansion thoracique et une augmentation du temps expiratoire, contribuent au diagnostic.

Le diagnostic de la MPOC doit être envisagé chez un patient d'âge moyen avec de la toux, des expectorations, de la dyspnée ou des antécédents d'exposition à des facteurs de risque. Les femmes dans la cinquantaine sont souvent considérées à tort comme asthmatiques. La spirométrie confirme le diagnostic et s'avère utile pour évaluer la gravité (figure 22.5). Le test de réversibilité au bronchodilatateur est indiqué afin d'exclure l'asthme. Le traitement de la MPOC est largement axé sur les symptômes, et ceux-ci reflètent bien le degré de limitation de la circulation de l'air.

Les directives GOLD

Selon les récentes directives GOLD, les patients souffrant de MPOC sont classés en quatre stades :

- *stade I* : MPOC légère, avec une faible limitation de la circulation de l'air et un rapport VEMS/CVF de moins de 70 %, mais avec un VEMS de plus de 80 % des prévisions. Certains toussent et expectorent ;
- *stades II et III* : la MPOC modérée de *stade II* est caractérisée par une aggravation d'une limitation de la circulation de l'air avec un VEMS entre 50 et 80 % des prévisions ; au *stade III*, le VEMS se situe entre 30 et 50 %. Habituellement, les symptômes s'aggravent et le patient commence à s'essouffler au moindre effort. Les patients aux stades II et III doivent rendre le médecin attentif. Les exacerbations sont plus fréquentes chez les patients qui ont un VEMS en dessous de 50 % ; elles ont un impact sur la qualité de vie et réduisent la durée de vie ;
- *stade IV* : la MPOC grave se caractérise par de fortes restrictions à la circulation de l'air, avec un VEMS inférieur à 30 % des valeurs prévues, ou des signes d'insuffisance respiratoire et cardiaque droite. Ces patients ont une vie pénible, des exacerbations fréquentes et une espérance de vie raccourcie.

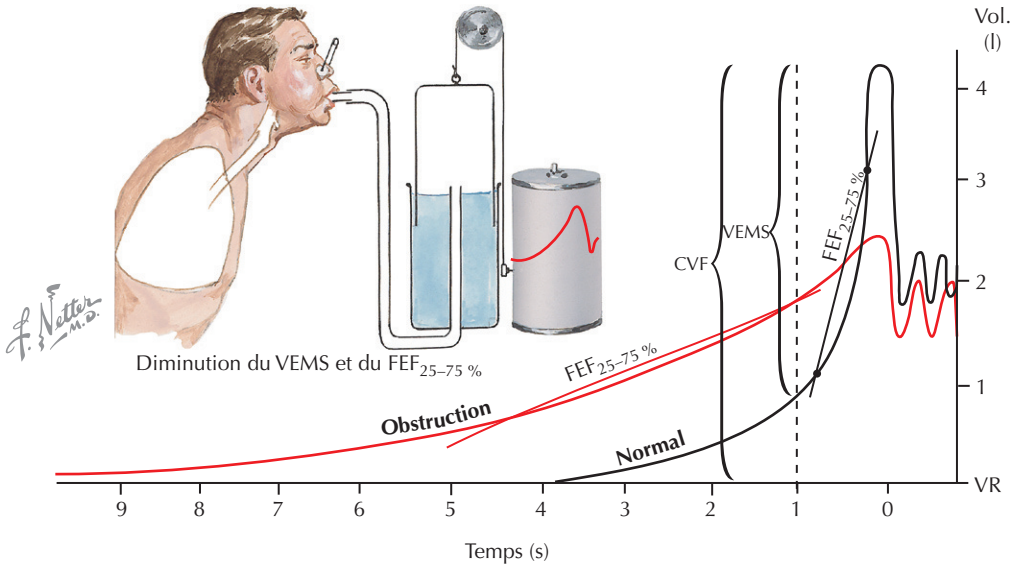
Tests de laboratoire

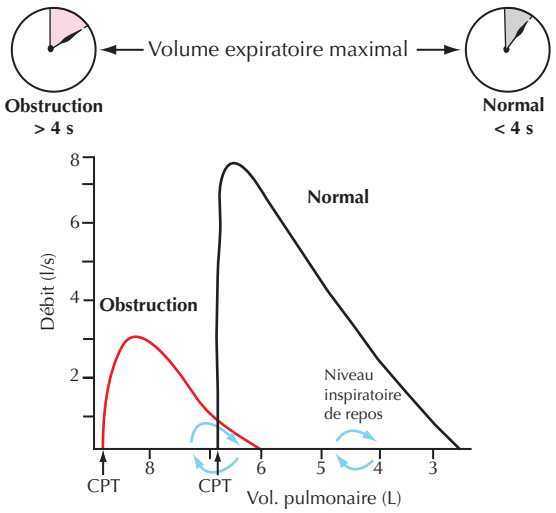
La spirométrie révèle un rapport VEMS/CVF de moins de 70 % qui ne revient pas complètement à la normale après administration d'un bronchodilatateur. Dans l'emphysème, les volumes pulmonaires montrent l'hyperinflation ; la capacité de diffusion du monoxyde de carbone est faible.

La radiographie thoracique paraît normale au début de la MPOC et n'est pas utile au diagnostic. En cas de bronchite chronique, la trame pulmonaire est plus accusée dans les lobes inférieurs, d'où l'expression de « poumons sales ». En cas d'emphysème, on constate l'hyperinflation avec un diaphragme abaissé et aplati, un espace rétrosternal antéro-postérieur élargi, une vascularité moindre, des zones plus transparentes et la formation de bulles.

Les gaz du sang artériel sont généralement mesurés chez les patients atteints de grave MPOC, habituelle-

Figure 22.5 Fonction pulmonaire dans une maladie obstructive.
$FEF_{25-75\ \%}$: débit expiratoire entre les valeurs de 25 et 75 % de la capacité vitale forcée ; FEF : *forced experatory flow* ; CVF : capacité vitale forcée ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde ; DEM : débit expiratoire maximal ; CPT : capacité pulmonaire totale.





Courbes de débit expiratoire maximal : la CPT augmente en cas d'obstruction, mais la vitesse du débit expiratoire diminue ; en cas de grave obstruction, le niveau inspiratoire de repos peut coïncider avec la courbe du DEM

ment lorsque le VEMS est inférieur à 40 %. Toutefois, des valeurs de base peuvent servir de référence pour les comparaisons lors d'exacerbations subséquentes. Une légère hypoxémie est souvent observée au cours des premiers stades de la MPOC. Aux stades III et IV, en raison des anomalies du rapport ventilation/perfusion, on trouve une hypoxémie artérielle sévère, une acidose respiratoire et des signes d'hypoventilation. Le recours régulier à l'oxygène durant la nuit rend la polyglobulie secondaire moins fréquente, mais il est surprenant de constater que plus de 20 % des patients sont chroniquement anémiques.

La MPOC ne donne pas un électrocardiogramme particulier, mais avec l'aggravation de la maladie, on

constatera des modifications liées à l'hypertrophie ventriculaire droite ainsi que des arythmies auriculaires. Bon nombre de ces patients ont des maladies coronariennes.

Chez tous les patients souffrant de MPOC, en particulier ceux chez qui la maladie a eu un début précoce ou chez ceux qui ont des antécédents familiaux de maladie pulmonaire ou hépatique, il faut rechercher un éventuel déficit en α_1-antitrypsine, une anomalie qui s'observe chez 1 à 2 % des patients atteints d'emphysème. Les patients atteints sont ceux qui ont moins de 15 % du taux sérique normal.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement optimal de la MPOC nécessite :

1. l'éducation des patients et de la famille ;
2. un diagnostic précoce qui permettra de retarder la progression de l'affection et d'éviter les facteurs de risque ;
3. une augmentation de la ventilation en limitant la production des sécrétions et en facilitant leur élimination ;
4. la prescription de bronchodilatateurs ;
5. la correction des modifications physiologiques secondaires, entre autres l'hypoxémie, l'hypercapnie et l'hypertension artérielle pulmonaire ;
6. l'optimisation de la capacité fonctionnelle des poumons par des exercices adaptés, le renforcement musculaire, le repos, une nutrition adéquate et une réadaptation psychosociale (figure 22.6).

L'approche globale du traitement de la MPOC stable implique une augmentation par étapes du traitement, en fonction de la gravité de la maladie. Le sevrage tabagique est d'une importance primordiale. À cet effet, on peut conseiller une thérapie de remplacement de la nicotine, ainsi que les nouveaux agents comme le bupropion ou la varénicline.

Traitement pharmacologique

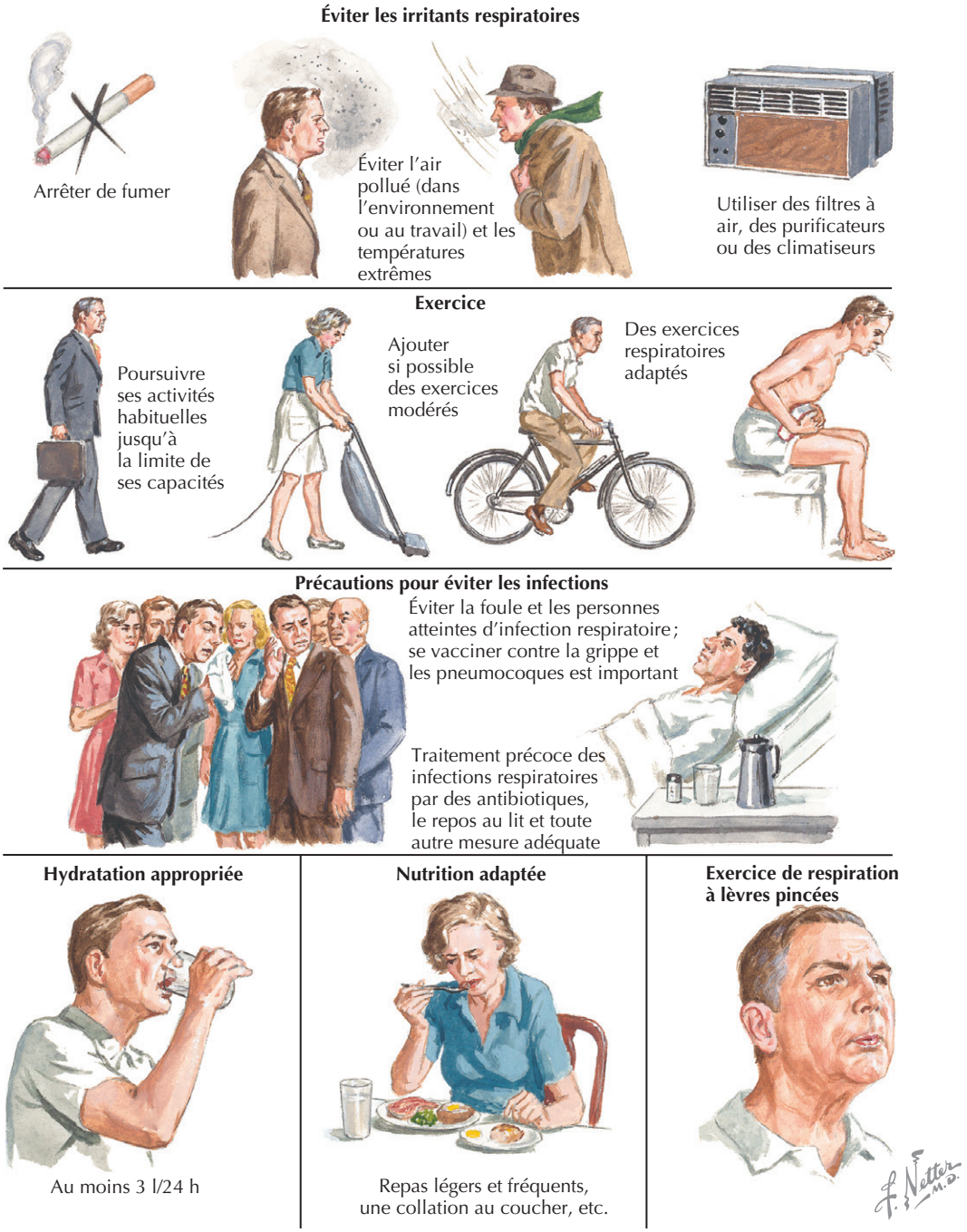
Les *bronchodilatateurs* sont les principaux médicaments pour traiter les symptômes de la MPOC. Ils sont administrés en fonction des besoins ou sur une base régulière afin de prévenir ou de réduire les symptômes. La préférence va à l'administration par aérosol de bronchodilatateurs à action prolongée. Souvent, des bronchodilatateurs comme les β_2-mimétiques à action prolongée, les anticholinergiques et la théophylline sont combinés. Pour une MPOC légère, un bronchodilatateur à courte durée d'action, utilisé en fonction des besoins, comme l'albutérol ou l'ipratropium, est souvent suffisant. Pour les stades II, III et IV de la maladie, l'inhalation régulière d'un β_2-mimétique à action prolongée comme le salmétérol et le formotérol, ou d'un agent anticholinergique comme le bromure de tiotropium, seul ou combiné, est généralement recommandée. Un bronchodilatateur à courte durée d'action est souvent ajouté pour faire face à une exacerbation éventuelle. Un β_2-mimétique à action rapide comme l'albutérol peut être utilisé régulièrement ou en fonction des besoins, souvent en combinaison avec l'ipratropium. Ces agents sont souvent administrés par aérosol-doseur, mais les patients âgés souffrant de MPOC peuvent avoir des difficultés à utiliser ces dispositifs. L'albutérol-ipratropium en nébuliseur est souvent utile chez les patients atteints de pathologie plus grave. Avec l'augmentation des doses de ces agents, il faut être particulièrement attentif aux signes de toxicité cardiaque. De nouveaux bronchodilatateurs à longue durée d'action comme le formotérol et l'arformotérol sont maintenant disponibles en solution pour aérosol.

Les *médicaments anticholinergiques* comprennent le bromure d'ipratropium et le bromure de tiotropium, un nouvel agent antimuscarinique actif durant 24 h. Les anticholinergiques sont particulièrement utiles dans la MPOC, spécialement chez les patients qui ont fumé pendant de nombreuses années et chez ceux dont le VEMS est faible. Ces agents sont mal absorbés de manière systémique, ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique et ne nuisent pas à l'activité ciliaire. Les principaux effets secondaires sont la bouche sèche et la toux. En raison de leur début d'action lent, ils ne sont pas particulièrement utiles en cas d'exacerbation. Toutefois, ce sont des médicaments efficaces et peu dangereux convenant bien pour le traitement continu des patients atteints de MPOC. L'ipratropium peut être administré soit par aérosol-doseur, soit par nébuliseur. Il est également efficace dans l'insuffisance respiratoire aiguë. Généralement, on n'utilise pas simultanément des anticholinergiques de courte et de longue durée d'action. Le tiotropium est souvent associé à un β-mimétique à longue durée d'action, et parfois à un corticostéroïde inhalé (CSI).

Le salmétérol et le formotérol sont *des bronchodilatateurs à longue durée d'action* (12 h) utilisés comme thérapie d'entretien chez les patients atteints de MPOC. Ces deux agents sont très efficaces et sans risque chez les patients stables. Les doses, en général, ne devraient pas être augmentées. Le formotérol a un début d'action plus rapide. Le salmétérol peut être mieux toléré. Le risque des β_2-mimétiques d'action prolongée dans l'asthme ne semble pas s'appliquer à la MPOC. Ces agents peuvent être combinés facilement à la théophylline, au tiotropium et au bromure d'ipratropium ou à un CSI.

La *théophylline* a été utilisée dans la MPOC comme thérapie de première ligne, mais elle est passée au second rang. Cet agent a des effets anti-inflammatoires, améliore la force de contractilité du diaphragme et la motilité mucociliaire et le débit cardiaque. Toutefois, la théophylline est toxique pour les patients atteints de MPOC. Les patients âgés avec des anomalies préexistantes de la fonction cardiaque risquent des arythmies cardiaques, même si cela ne survient qu'à des doses élevées. La théophylline a des interactions importantes avec d'autres médicaments souvent utilisés dans le traitement des maladies pulmonaires obstructives chroniques, comme les antibiotiques macrolides, la ciprofloxacine et la cimétidine. Son élimi-

Figure 22.6 Traitement de la MPOC.



nation peut changer lors d'affections comme une pneumonie, une insuffisance cardiaque congestive et une maladie du foie. Le niveau thérapeutique recommandé est de 8 à 12 µg/dl. La plupart des patients ont besoin d'une dose totale comprise entre 100 et 400 mg par jour.

Un traitement prolongé par des glucocorticoïdes oraux n'est pas recommandé dans la MPOC en raison des effets secondaires graves, entre autres la myopathie stéroïdienne, une ostéopénie et des cataractes. Les *stéroïdes oraux* sont très utiles dans les exacerbations aiguës.

Un traitement prolongé avec des *corticostéroïdes inhalés* ne modifie pas le déclin à long terme du VEMS chez les patients atteints de MPOC. Les directives GOLD recommandent un traitement régulier avec des stéroïdes inhalés à ceux qui ont un VEMS de moins de 50 % des valeurs prévues ou chez ceux qui sont au stade III ou IV de la maladie avec de fréquentes exacerbations nécessitant un traitement avec des antibiotiques et des corticostéroïdes oraux. Ainsi, la qualité de vie est préservée et le nombre d'exacerbations est réduit. Un essai thérapeutique de

3 mois avec des corticostéroïdes inhalés peut identifier les patients qui pourraient en tirer un bénéfice. Une étude récente s'étalant sur 3 ans a révélé une amélioration de la mortalité quelle qu'en soit la cause lorsque des CSI ont été ajoutés aux β_2-mimétiques à longue durée d'action.

Réadaptation pulmonaire

La réadaptation pulmonaire est utile pour tous les patients. Elle comprend une formation aux exercices, des conseils en nutrition et la participation à un programme qui améliore la tolérance à l'effort et l'état général, en particulier chez les patients dont le VEMS est en dessous de 1,5 l. Les objectifs de la réadaptation pulmonaire sont de réduire les symptômes, d'améliorer la qualité de vie, de diminuer le handicap et d'accroître la participation physique et affective aux activités quotidiennes. Les méthodes visent à la maîtrise de l'anxiété; elles comportent des exercices de relaxation; on identifie les préjugés à propos des exercices et des questions de santé, et l'on forme aux exercices. Les patients deviennent plus tolérants à l'effort en étant moins vite essoufflés et fatigués. La durée minimale d'un véritable programme de réhabilitation est de 2 mois, mais plus le programme se prolonge, meilleurs sont les résultats. Cependant, il ne semble pas y avoir un impact sur la survie, et les données sur la réduction de la fréquence d'hospitalisation sont contradictoires.

Traitement chirurgical

Chez des patients soigneusement sélectionnés, la *bullectomie* peut réduire la dyspnée et améliorer la fonction pulmonaire. On commence par une tomodensitométrie pour repérer soit une bulle qui comprime fortement le parenchyme pulmonaire voisin, soit une bulle volumineuse occupant une partie substantielle du thorax, soit une bulle qui, en grandissant, cause une gêne respiratoire croissante. On intervient en général par thoracoscopie assistée par vidéo.

Le National Emphysema Therapeutic Trial de la *chirurgie de réduction du volume pulmonaire* a donné des résultats mitigés. Pour les patients avec une très faible fonction pulmonaire (VEMS < 20 %), une faible capacité de diffusion (< 20 %) et une maladie diffuse, le taux de mortalité après chirurgie a été plus élevé que dans le groupe traité médicalement. Toutefois, chez les patients atteints d'emphysème prédominant dans le lobe supérieur et présentant une faible tolérance à l'effort physique, la capacité fonctionnelle et la survie se sont améliorées au cours d'un suivi de 5 ans.

Chez des patients soigneusement sélectionnés à un stade avancé de MPOC, en particulier chez ceux qui ont un déficit en α_1-antitrypsine, la transplantation pulmonaire peut améliorer la qualité de vie et la capacité fonctionnelle. Les patients sélectionnés sont en général ceux qui ont un VEMS de moins de 35 %, une PaO_2 de 55 à 60 mmHg, et une $PaCO_2$ de plus de 50 mmHg. On proposait jadis des transplantations d'un seul poumon, mais la transplantation double devient de plus en plus populaire.

Traitement des exacerbations

Une exacerbation aiguë de MPOC est définie comme une augmentation subjective d'une combinaison de symptômes comme la dyspnée ainsi que la fréquence et le volume des expectorations sur une période de 2 j. Les exacerbations définissent souvent les événements cliniques de la vie d'un patient atteint de MPOC. De multiples causes peuvent les déclencher : des infections, la pollution de l'air, l'exposition à des allergènes et à l'ozone. Les symptômes les plus communs sont amplifiés; ils s'accompagnent de sibilances respiratoires, d'oppression thoracique et de fièvre; la toux augmente ainsi que les expectorations, qui peuvent changer de couleur et de consistance. Le patient peut aussi se plaindre de malaises généraux : insomnie, fatigue, dépression et confusion. Les conséquences d'une exacerbation sont influencées par la gravité de la maladie, la prise antérieure d'antibiotiques ou l'usage récent de corticostéroïdes oraux. Des études simples de la fonction pulmonaire sont utiles, mais souvent très difficiles à effectuer. En milieu hospitalier, l'analyse des gaz du sang artériel est utile pour guider l'administration d'oxygène et prévenir la sédation chez un patient menacé d'insuffisance respiratoire.

Le diagnostic différentiel d'une exacerbation aiguë devrait permettre de la distinguer d'une insuffisance cardiaque congestive, d'un pneumothorax, d'un épanchement pleural, d'une embolie pulmonaire et des arythmies. Ces diagnostics peuvent être exclus par l'examen clinique, une radiographie pulmonaire, un électrocardiogramme, le scanner spiralé et d'autres examens à choisir sur la base des signes cliniques. L'augmentation de la toux et l'aspect devenu purulent des expectorations justifient un traitement antibiotique immédiat. Le plus souvent, les agents pathogènes sont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*. Les patients plus gravement atteints peuvent être infectés par des bactéries à Gram négatif comme *Klebsiella* ou *Pseudomonas*, particulièrement agressives envers les poumons. Des bactéries atypiques comme les mycoplasmes, *Chlamydia pneumoniae* et *Legionella* spp. sont rarement en cause. Les exacerbations sont souvent dues à des virus, mais l'examen clinique ne permet pas de les distinguer des infections bactériennes. De même, la pollution de l'air due à l'ozone ou aux microparticules peut provoquer des exacerbations semblables à celles déclenchées par des bactéries.

La plupart des exacerbations de MPOC sont traitées à domicile. La dose ou la fréquence des β-mimétiques peut être augmentée s'il n'existe pas de contre-indication. Un bronchodilatateur supplémentaire peut être recommandé. Si le patient n'utilise qu'un inhalateur-doseur, on peut envisager de recourir à un nébuliseur à haute dose.

Habituellement, les patients avec des exacerbations aiguës de la MPOC tirent un bénéfice d'une *corticothérapie systémique*; les symptômes s'atténuent et la fonction pulmonaire s'améliore. Pour les patients atteints de MPOC modérée, la plupart des essais cliniques contrôlés ont montré qu'une brève cure de corticoïdes systémiques en association avec d'autres

thérapies efficaces conduit à une amélioration faible mais significative et réduit les échecs thérapeutiques. La dose initiale habituelle est d'environ 30 à 40 mg de prednisone pendant 5 à 10 j, avec ou sans réduction de la dose. L'augmentation de la dose de corticoïdes inhalés est moins efficace.

À moins que le patient ne soit hospitalisé ou qu'il ne soit atteint de pneumonie, les cultures d'expectorations ne sont généralement pas nécessaires. Le choix des *antibiotiques* est basé sur le profil de résistance des bactéries rencontrées dans la communauté, ainsi que sur des facteurs comme le stade de la maladie et une exposition récente aux antibiotiques et aux corticoïdes systémiques. On utilise en général les antibiotiques actifs contre les pathogènes les plus communs. Les céphalosporines de deuxième et troisième génération, les nouveaux macrolides, le clavulanate d'amoxicilline ou les fluoroquinolones peuvent être nécessaires pour les malades qui ne répondent pas aux simples antibiotiques oraux, ou si l'on sait que les expectorations contiennent des bactéries productrices de β-lactamase.

Éviter les erreurs de traitement

Un premier faux pas est d'attribuer uniquement à des infections bactériennes ou virales les exacerbations et la bronchite chronique, alors qu'elles sont caractéristiques de la maladie chronique sous-jacente. Une deuxième erreur est de confondre une MPOC avec l'asthme et de recourir alors à un traitement qui convient pour l'asthme, mais non pour la MPOC, par exemple les antagonistes des récepteurs des leucotriènes. L'administration de corticoïdes systémiques sur une base chronique, même en face d'effets secondaires l'emportant sur des bénéfices potentiels, est une autre mauvaise décision. Une quatrième erreur est de s'abstenir de mesurer la fonction pulmonaire et d'ignorer ainsi le pronostic, avec le risque de sous-estimer la gravité de l'état de votre patient et les risques liés à une éventuelle opération chirurgicale.

Futures directions

Les progrès réalisés dans l'étude de la MPOC s'accélèrent. Les analyses approfondies du tissu pulmonaire humain par des méthodes moléculaires, biochimiques, microbiologiques et histopathologiques ont révélé des faits importants sur l'inflammation en cours, le stress oxydatif et l'apoptose. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques et de critères d'évaluation clinique est essentielle pour le développement de nouveaux agents anti-inflammatoires qui pourraient se révéler très efficaces. La connaissance des déterminants génétiques de la MPOC pourrait conduire à la reconnaissance des voies biochimiques qui contribuent à la maladie et permettre ainsi le ciblage des interventions de santé publique sur les personnes les plus à risque. Les causes et les conséquences des exacerbations doivent être identifiées; il faudrait pouvoir traiter la métaplasie des glandes muqueuses et l'excès de sécrétion de mucus. Enfin, la thérapie qui réussirait à stimuler la régénération alvéolaire offre la perspective attrayante de pouvoir disposer enfin d'un traitement de fond pour l'emphysème. Sur le plan clinique, il faut continuer à chercher de meilleurs outils pour suivre le cours de la maladie, et intensifier les études visant à valider ou à réviser les pratiques cliniques actuelles.

Ressources supplémentaires

American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with α_1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168 (7) : 818-900. PMID : 14522813.

Les directives de l'ATS/ERS suivent étroitement les directives GOLD et mettent l'accent sur le traitement qui convient pour lever l'obstruction, les stéroïdes inhalés étant recommandés pour les patients qui ont des exacerbations.

Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, et al. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in α_1-antitrypsin MZ heterozygotes : longitudinal study of the general population. Ann Intern Med 2002; 136 (4) : 270-9. PMID : 11848724.

Cette étude documente le fait que la plupart des patients hétérozygotes pour le déficit en α_1-antitrypsine, mais non fumeurs, se portent bien.

Données probantes

1. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007; 356 : 775-89. PMID : 17314337.

   Cette étude montre que la combinaison de salmétérol et de fluticasone améliore la mortalité quelle qu'en soit la cause, réduit les exacerbations, améliore la qualité de vie et ralentit le déclin de la fonction pulmonaire.

2. Celli BR; Committee Members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD : a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23 : 932-46. PMID : 15219010.

   Ce schéma récapitulatif des degrés de gravité de la MPOC et du traitement approprié à chaque stade fournit des informations utiles à la fois pour le diagnostic et le traitement des patients atteints de MPOC.

3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Accessible à : http://www.goldcopd.com/. Consulté le 14 avril 2007.

   Ce site comprend la déclaration GOLD mise à jour indiquant les stades de la MPOC.

4. Hogg JC, Chi F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350 : 2645-53. PMID : 15215480.

   Cet article a suscité la surprise en montrant la persistance d'une inflammation active dans les petites voies respiratoires pulmonaires longtemps après que les patients ont cessé de fumer.

5. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance : United States, 1971-2000. MMWR Surveill Summ 2002; 51 (6) : 1-6. PMID : 12198919.

   Ce document met en évidence le grand nombre de patients atteints de MPOC qui n'ont pas été diagnostiqués par leur médecin.

6. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med 2003; 348 : 2059-73. PMID : 12759479.

   Cet essai clinique avec un suivi de 5 ans montre que les patients avec des modifications emphysémateuses du lobe supérieur et une faible tolérance aux exercices ont bénéficié d'une intervention chirurgicale qui a soulagé les symptômes, amélioré la qualité de vie et prolongé la survie.

Craig N. Rosebrock ▪ Stephen L. Tilley

23

Maladie pulmonaire restrictive

Introduction

Les maladies pulmonaires restrictives (MPR) sont dues à des pathologies distales par rapport aux voies respiratoires. C'est la réduction de la capacité vitale (CV) pulmonaire qui caractérise ce large spectre d'affections. Les MPR sont moins fréquentes que l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique, mais elles peuvent évoluer vers une insuffisance respiratoire et la mort si elles ne sont pas reconnues et traitées avant que la fibrose ne s'établisse. Par conséquent, il est essentiel que les médecins soient attentifs à ce groupe hétérogène de maladies, car un diagnostic et un traitement précoces peuvent influencer considérablement la morbidité et la mortalité.

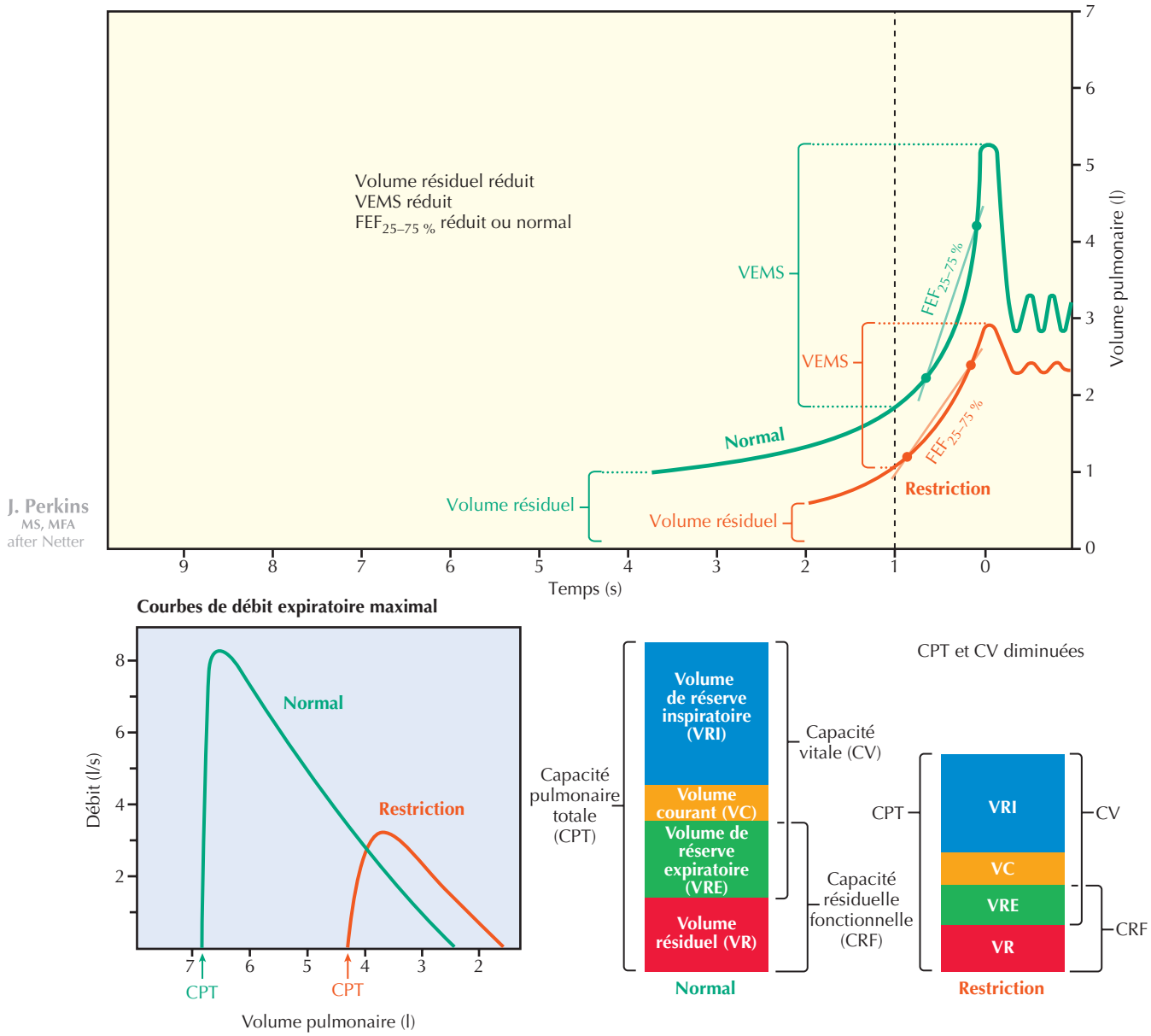
Étiologie et physiopathologie

Les MPR peuvent être regroupées en quatre catégories étiologiques distinctes : les affections de la paroi thoracique, les maladies pleurales, les affections neuromusculaires et la pneumopathie infiltrante diffuse (PID), dite aussi interstitielle. La dénomination « pneumopathie infiltrante diffuse » est la plus appropriée, car un certain nombre de PID ont un point de départ alvéolaire ou vasculaire et comportent une composante interstitielle très limitée, voire absente. Reportez-vous au chapitre 19 centré sur les maladies pleurales pour une description de ces affections.

Bien qu'hétérogènes dans leur pathogénie, toutes les MPR ont comme conséquence une réduction de la CV pulmonaire. Les résultats de la spirométrie sont caractéristiques ; ils indiquent une réduction de la capacité vitale forcée (CVF), du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), mais le rapport VEMS/CVF est normal (> 75 %) [figure 23.1]. La diminution de la compliance pulmonaire dans les PID ainsi qu'une diminution de la compliance de la plèvre et de la paroi thoracique au cours d'affections pleurales ou thoraciques sont mécaniquement responsables de la réduction de CV. Les mesures des volumes pulmonaires montrent une réduction de la capacité pulmonaire totale (CPT), de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et du volume résiduel (VR) [voir la figure 23.1]. En revanche, la compliance des poumons, de la plèvre et de la paroi thoracique est normale dans les maladies neuromusculaires, et la CV est réduite en raison de la faiblesse diaphragmatique, ce qui empêche l'inflation complète des poumons jusqu'à la CPT. Puisque la CRF est déterminée par l'équilibre des forces entre la paroi thoracique et les poumons, aucune des deux n'étant affectée par les maladies neuromusculaires, la CRF reste généralement normale. Le VR peut être élevé dans les maladies neuromusculaires en raison de la faiblesse des muscles expiratoires, résultant de l'incapacité du patient à expirer fortement jusqu'à un VR normal. Ces caractéristiques des volumes pulmonaires sont utiles pour la première différenciation des MPR. L'accentuation de la faiblesse musculaire ou la détérioration croissante de la compliance liée à la fibrose pleurale ou à la déformation de la paroi thoracique peuvent aboutir à une insuffisance respiratoire hypercapnique. Puisque le parenchyme pulmonaire est normal chez ces patients, l'hypoxémie est rare, sauf si un processus secondaire (par exemple une atélectasie en raison de la rétention de sécrétions chez des patients atteints de maladies neuromusculaires) se superpose, ou si l'hypercapnie est sévère.

Contrairement à d'autres MPR, toutes les PID causent une hypoxémie caractéristique. L'hypoxémie résulte d'une inadaptation entre ventilation et perfusion et d'une diminution de la diffusion ; elle est généralement plus sévère lors d'un effort, le transit des globules rouges à travers le lit vasculaire pulmonaire étant amplifié, ce qui réduit le

Figure 23.1 Physiologie d'une maladie pulmonaire restrictive.
Courbes de débit expiratoire maximal dans une maladie pulmonaire restrictive : la CPT, le volume résiduel et la capacité vitale sont tous diminués dans les maladies restrictives
$FEF_{25-75\ \%}$: débit expiratoire forcé ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde.



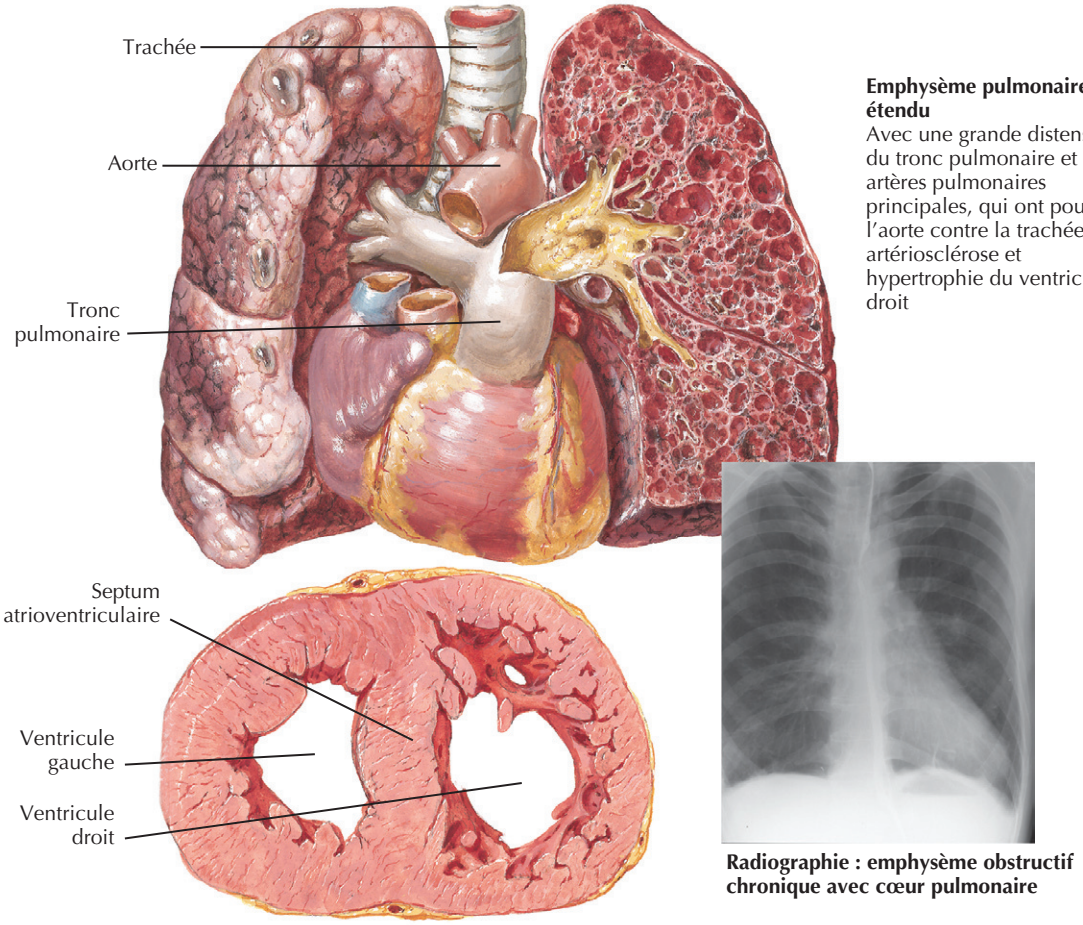
temps disponible pour le chargement de l'hémoglobine en oxygène. Dans la plupart des PID, on n'observe pas d'hypercapnie avant le stade terminal de la maladie.

La destruction des unités alvéolocapillaires par l'inflammation ou la fibrose agit de concert avec l'hypoxémie pour augmenter la résistance vasculaire pulmonaire. La surcharge du ventricule droit entraîne sa dilatation et son hypertrophie, ce qui conduit au cœur pulmonaire, qui se manifeste par de l'œdème périphérique (les changements sont ceux qui se produisent à la suite d'un emphysème secondaire ; figure 23.2). L'augmentation marquée de la pression dans le ventricule droit tend à déplacer la cloison qui le sépare de la cavité ventriculaire gauche, ce qui interfère dans le fonctionnement diastolique du ventricule gauche avec, en conséquence, de l'œdème pulmonaire. Les implications cliniques de ces modifications physiopathologiques sont examinées dans la section « Soins et traitement ».

Tableau clinique

Les patients atteints de MPR se plaignent en général de dyspnée à l'effort. Le degré d'essoufflement dépend habituellement de l'étiologie de la restriction et de la gravité du dysfonctionnement pulmonaire. Certains patients

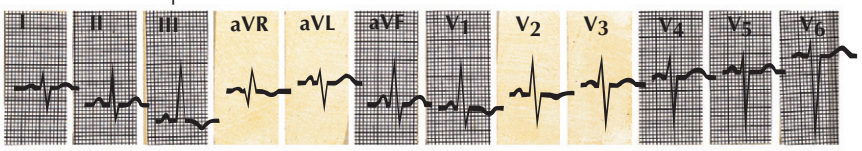
Figure 23.2 Cœur pulmonaire.



Emphysème pulmonaire étendu
Avec une grande distension du tronc pulmonaire et des artères pulmonaires principales, qui ont poussé l'aorte contre la trachée : artériosclérose et hypertrophie du ventricule droit

Radiographie : emphysème obstructif chronique avec cœur pulmonaire

Hypertrophie et dilatation du ventricule droit
Coupe transversale du cœur



Ondes R. L'hypertrophie du ventricule droit se manifeste dans les dérivations V_1 et V_2 par une onde R prédominante alors que l'onde S est agrandie dans les dérivations I, V_4, V_5 et V_6 ; les ondes P amples dans les dérivations II, III, aVF, V_1 et V_2 suggèrent un agrandissement de l'oreillette droite

ne remarquent qu'une légère diminution de la tolérance à l'effort, alors que ceux qui souffrent d'une forme grave sont très affaiblis et incapables de monter la moindre volée d'escaliers sans ressentir une gêne importante. Avec la détérioration de la fonction pulmonaire, les patients commencent à souffrir de dyspnée même au repos. Les patients atteints de MPR, en particulier de PID, peuvent aussi se mettre à tousser, mais généralement sans expectoration. Les symptômes associés peuvent être une gêne thoracique non spécifique en fonction de l'étiologie de la maladie. Puisque de nombreuses maladies se manifestent de manière semblable, une anamnèse poussée et un examen physique soigneux sont essentiels pour l'identification de l'étiologie de la restriction. Nous verrons dans la section « Démarche diagnostique » comment l'historique de la maladie et l'examen physique peuvent contribuer au diagnostic différentiel.

Quand une maladie neuromusculaire est la cause de la MPR (encadré 23.1), les patients peuvent se plaindre d'autres troubles neuromusculaires. Souvent, ils se sentent faibles ou fatigués. Dans certains cas, l'examen physique met la faiblesse objectivement en évidence. Si le diaphragme est touché, la dyspnée peut être aggravée, lorsque le patient est couché à plat ; il peut alors montrer une respiration paradoxale ; au cours de l'inspiration, la paroi abdominale se déplace vers l'intérieur et non vers l'extérieur. L'examen physique peut révéler une faiblesse des muscles squelettiques, mais la faiblesse des muscles respiratoires peut être isolée.

Encadré 23.1 Maladies neuromusculaires causant des maladies pulmonaires restrictives

Lésions des neurones moteurs supérieurs ou inférieurs
- Sclérose latérale amyotrophique
- Syndrome de Guillain-Barré

Maladies affectant la jonction neuromusculaire
- Myasthénie grave
- Botulisme
- Syndrome de Lambert-Eaton

Maladies musculaires
- Dystrophie musculaire de Duchenne
- Dystrophie musculaire de Becker
- Myopathies mitochondriales
- Polymyosite et dermatomyosite
- Maladie de la thyroïde
- Médicaments (stéroïdes), toxines
- Glycogénose

Encadré 23.2 Maladies pleurales et thoraciques responsables de maladie pulmonaire restrictive

- Malformation congénitale de la paroi thoracique (pectus excavatum)
- Spondylarthrite ankylosante
- Fibrothorax
- Affection abdominale (ascite, masse abdominale, obésité)
- Tumeur thoracique
- Cyphoscoliose
- Volet costal
- Pneumothorax
- Hémothorax
- Effusions pleurales et poumon engainé dans la fibrose (*trapped lung*)

Les maladies de la paroi thoracique (encadré 23.2) sont généralement apparentes à l'examen physique, et les plaintes des patients sont plus localisées. Dans ce groupe, les affections abdominales interfèrent avec le mouvement du diaphragme vers le bas au cours de l'inspiration. Une ascite importante, une tumeur abdominale et une masse graisseuse importante sont des causes de restriction qui peuvent être reconnues au chevet du patient. Le pectus excavatum est une anomalie congénitale affectant la paroi thoracique antérieure. Les patients atteints de cette déformation ont une dépression concave du sternum. Les jeunes ont rarement des symptômes. À mesure qu'ils vieillissent, ils peuvent se plaindre de légère dyspnée à l'effort et de douleur au site de la difformité. Certains patients atteints de pectus excavatum développent un prolapsus de la valve mitrale et se plaignent de palpitations dues à des arythmies. Les déformations de la colonne vertébrale sont facilement détectées à l'examen physique. Une angulation antéropostérieure est observée en cas de cyphose, alors que la courbure est latérale en cas de scoliose. Les distorsions costales, si elles sont importantes, peuvent causer une certaine intolérance à l'effort, mais les patients sont souvent asymptomatiques au repos. En cas de malformations de la paroi thoracique ou de la colonne vertébrale, les enfants sont généralement asymptomatiques en raison du manque de rigidité des côtes. Les adultes peuvent aussi rester asymptomatiques jusqu'à ce qu'ils soient agressés, par exemple par une pneumonie bactérienne. Les MPR qui ne sont pas cliniquement manifestes peuvent cependant prédisposer à une insuffisance respiratoire hypercapnique. Les patients atteints d'obésité morbide sont souvent asymptomatiques au repos, mais peuvent devenir très dyspnéiques à l'effort en raison de leur déconditionnement, ainsi que de la restriction pulmonaire.

Encadré 23.3 Pneumopathies infiltrantes diffuses d'étiologie inconnue

- Pneumonies interstitielles idiopathiques
  - Pneumonie interstitielle commune : fibrose pulmonaire idiopathique
  - Pneumonie interstitielle non spécifique
  - Pneumonie interstitielle aiguë
  - Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle
  - Pneumonie interstitielle desquamative
  - Pneumonie interstitielle lymphoïde
  - Bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique : pneumopathie organisée cryptogénique
- Sarcoïdose
- Lymphangio-léio-myomatose
- Histiocytose pulmonaire à cellules de Langerhans : granulome éosinophile, histiocytose X
- Granulomatose de Wegener
- Syndrome de Goodpasture
- Pneumonie chronique à éosinophiles
- Amyloïdose
- Syndrome de Churg-Strauss

Le tableau clinique et l'examen physique en cas de PID fournissent d'importants indices sur l'étiologie de la maladie pulmonaire. La plupart des patients se présentent à cause d'essoufflement avec ou sans toux. Parfois, une PID débutante peut être découverte à l'occasion d'une radiographie ou d'une tomodensitométrie (TDM) thoracique réalisée pour d'autres raisons. Cependant, toute insuffisance respiratoire se manifestant brusquement doit être rapidement diagnostiquée. La pneumonie interstitielle aiguë, une forme de pneumonie interstitielle idiopathique (encadré 23.3), débute par de la fièvre, un malaise général et de la toux; ces prodromes précèdent de quelques jours ou semaines l'insuffisance respiratoire hypoxémique. Cette affection doit être reconnue rapidement, car ces patients peuvent avoir besoin d'une ventilation mécanique. La douleur thoracique est rare dans la plupart des PID, mais lorsqu'elle est présente, elle est généralement due à une maladie inflammatoire systémique comme le lupus érythémateux disséminé, la connectivite mixte, la polyarthrite

Encadré 23.4 Pneumopathies infiltrantes diffuses d'étiologie connue

- Connectivites
  - Polyarthrite rhumatoïde
  - Connectivite mixte
  - Sclérodermie systémique progressive
  - Lupus érythémateux disséminé
  - Gougerot-Sjögren
  - Dermatomyosite et polymyosite
  - Spondylarthrite ankylosante
- Antigènes organiques inhalés (pneumopathie d'hypersensibilité)
- Poussières inorganiques inhalées (carbone, silicates, métaux durs, poussière de charbon)
- Médicaments
  - Amiodarone
  - Méthotrexate
  - Anti-inflammatoires non stéroïdiens
  - Minocycline
  - Sulfasalazine
  - Éthambutol
  - Isoniazide
  - Bléomycine
  - Cyclophosphamide
  - Radiations
  - Héroïne
  - Cocaïne

rhumatoïde ou la sarcoïdose. Les patients atteints d'une PID grave ou progressive peuvent développer une hypertension pulmonaire avec vertiges, syncopes ou œdème des jambes. Certaines PID s'accompagnent de sibilances dues à l'inflammation des petites bronches; c'est le cas par exemple dans la sarcoïdose et le syndrome de Churg-Strauss, une des vasculites pulmonaires responsables de PID. Cette maladie auto-immune peut avoir une composante asthmatique, cause de sifflements.

La pneumonie interstitielle idiopathique (voir l'encadré 23.3) est souvent limitée aux poumons, mais d'autres PID font partie d'une maladie systémique dans laquelle divers organes sont également touchés. Par exemple, une PID peut compliquer des connectivites (encadré 23.4). Dans ce cas, l'inflammation touchant d'autres organes et tissus contribue au diagnostic. Par exemple, les patients atteints d'une connectivite vont se plaindre de fatigue, de faiblesse, de douleurs articulaires, de myalgies, de sécheresse oculaire ou buccale.

L'examen physique des patients avec PID révèle des anomalies, mais elles ne sont pas spécifiques. À l'auscultation thoracique, on entend habituellement, à l'inspiration, des craquements secs comme ceux produits par la séparation de bandes Velcro. Fait à souligner, les bruits respiratoires sont fréquemment normaux en cas de sarcoïdose pulmonaire, même si une grande partie du parenchyme pulmonaire est affectée. La cyanose et l'hippocratisme sont généralement des manifestations tardives de la maladie et suggèrent qu'il s'agit d'une maladie pulmonaire avancée. L'hypertension pulmonaire se développe également à un stade avancé d'une PID; chez certains patients, on peut percevoir un galop cardiaque droit ou un P2 anormalement accentué. Un pouls veineux jugulaire élevé, une hépatomégalie, un œdème des membres inférieurs sont les signes d'une défaillance ventriculaire droite, ou de cœur pulmonaire (voir la figure 23.2).

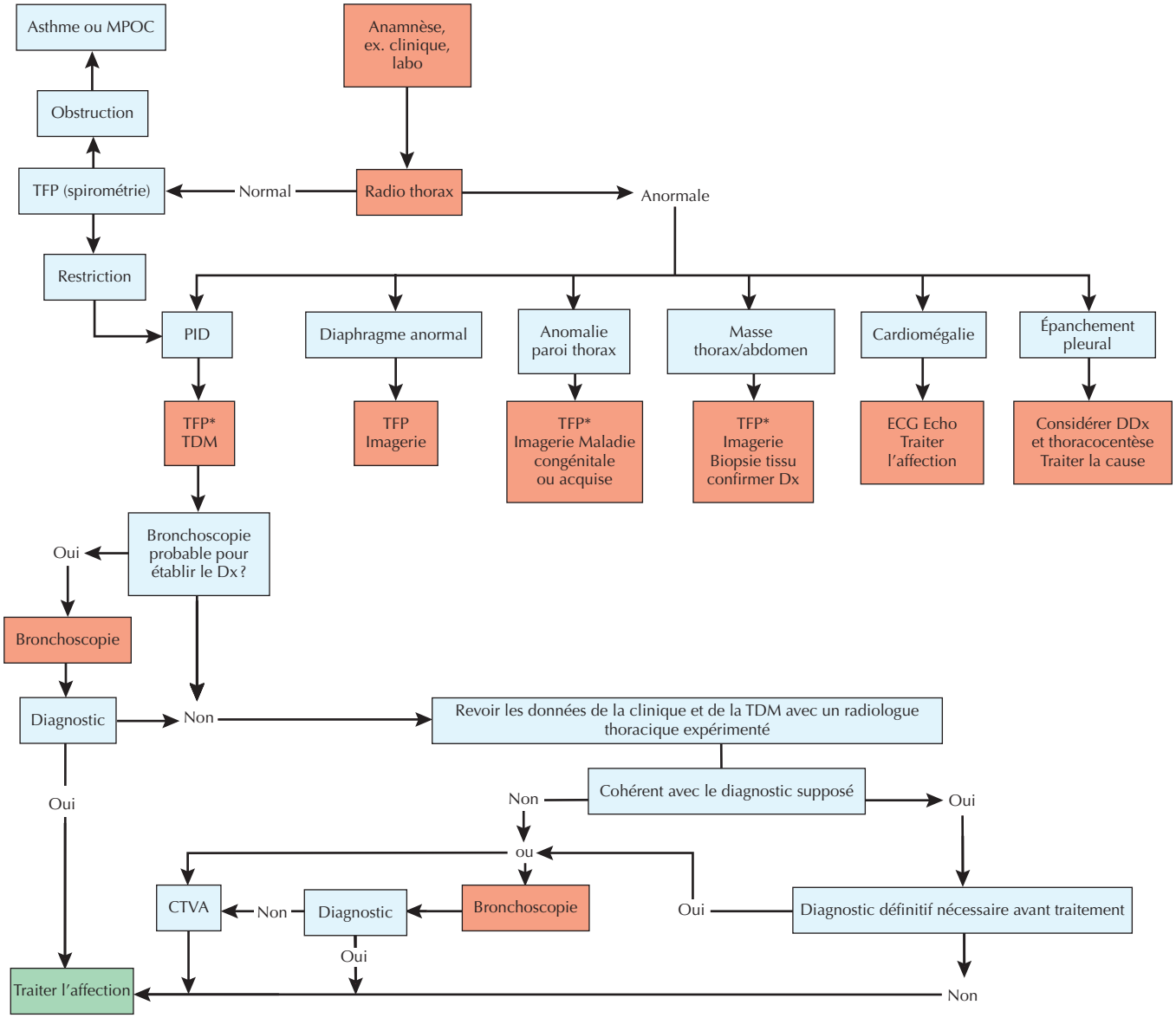
Les manifestations extrapulmonaires de la maladie peuvent aider à resserrer le large éventail des diagnostics différentiels de la PID. Une hypertension systémique peut s'observer dans les connectivites et les vasculites. Des symptômes cutanés sont fréquents dans les connectivites, par exemple dans la sclérodermie. La sarcoïdose, la neurofibromatose, la dermatomyosite, la PID induite par un médicament et les vasculites systémiques peuvent aussi s'accompagner de lésions cutanées typiques. Lorsque les patients atteints de PID signalent des symptômes oculaires, une sarcoïdose, une spondylarthrite ankylosante, une sclérodermie et une vasculite systémique devraient être envisagées. La mise en évidence objective d'une faiblesse musculaire à l'examen physique peut être un indice de connectivite sous-jacente. Cependant, l'absence de manifestations extrapulmonaires ne permet pas d'exclure une étiologie particulière comme cause de PID, car la maladie pulmonaire peut parfois être le premier signe de ces maladies systémiques.

Démarche diagnostique

L'évaluation des patients suspects de MPR devrait comprendre une anamnèse détaillée portant sur chacun des différents systèmes, un examen physique, la spirométrie et des radiographies de face et de profil. La figure 23.3 propose un algorithme diagnostique pour les cas suspects de MPR. Les signes vitaux doivent comprendre une oxymétrie colorimétrique. L'oxymétrie à l'effort est un très bon test pour détecter la présence d'une PID parce que l'hypoxémie induite par l'exercice est une caractéristique commune à ces affections. Une anamnèse détaillée avec examen physique poussé, plus les résultats de l'imagerie et du laboratoire peuvent suggérer une MPR, mais le diagnostic repose essentiellement sur les tests de fonction pulmonaire. Avant de se lancer dans une exploration approfondie radiographique et pathologique, on doit objectiver le diagnostic de restriction par la spirométrie et la mesure des volumes pulmonaires. On commencera par une spirométrie simple. Si le VEMS, la CVF et le rapport VEMS/CVF sont évocateurs d'une restriction (voir la figure 23.1), on mesurera les volumes pulmonaires et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). Les volumes pulmonaires sont essentiels pour le diagnostic et la différenciation initiale des MPR, car les compartiments sont affectés différemment par les diverses classes de MPR.

En cas de maladie neuromusculaire ou de la paroi thoracique, une anamnèse détaillée, un examen physique minutieux et les tests de fonction pulmonaire peuvent

Figure 23.3 Algorithme diagnostique.
MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique ; DDx : diagnostic différentiel ; Dx : diagnostic ; DLCO : capacité de diffusion ; PID : pneumopathie infiltrante diffuse ; ECG : électrocardiogramme ; TDM : tomodensitométrie ; TFP : tests de fonction pulmonaire ; CTVA : chirurgie thoracoscopique vidéoassistée.



TFP* : série complète comprenant les volumes pulmonaires et la DLCO.

suffire pour un diagnostic différentiel (voir l'encadré 23.1). Les patients atteints de faiblesse musculaire du diaphragme ont généralement une diminution de la CPT, une CRF préservée et une légère augmentation du VR, comme décrit précédemment. Des mesures de la pression musculaire mettent en évidence une diminution des pressions inspiratoire et expiratoire maximales. La capacité de diffusion est généralement normale. Une radio de face et de profil peut montrer une élévation d'un hémidiaphragme en cas de faiblesse ou de blessure de ce muscle. Une radioscopie, cependant, est souvent nécessaire pour visualiser le mouvement anormal du diaphragme. Des études de conduction nerveuse et une biopsie musculaire peuvent être nécessaires pour le diagnostic des maladies neuromusculaires. Un plan diagnostique devrait être coordonné avec un neurologue expérimenté.

L'encadré 23.2 reprend la liste des MPR résultant d'anomalies de la paroi thoracique. Une réduction isolée de la CRF est caractéristique d'une MPR due à l'obésité. En cas d'obésité morbide, la CPT peut également être réduite. En

l'absence de maladie concomitante du parenchyme pulmonaire, la DLCO peut être normale chez les patients avec un dysfonctionnement ventilatoire restrictif lié à une maladie de la paroi thoracique. L'imagerie thoracique révèle souvent la pathologie osseuse responsable d'une maladie de la paroi thoracique. Des études sérologiques ne sont habituellement pas nécessaires. Si des plaques pleurales ou une tumeur de la paroi thoracique sont présentes, une biopsie guidée par TDM, thoracoscopie vidéoassistée ou une intervention chirurgicale à ciel ouvert peut être nécessaire pour le diagnostic définitif. Selon l'étiologie et la gravité de la maladie de la paroi thoracique, les soins aux patients doivent être étroitement coordonnés avec un chirurgien thoracique ou orthopédique.

La liste des causes de PID est longue (voir les encadrés 23.3 et 23.4), et l'approche diagnostique de ces affections est décrite ci-dessous et à la figure 23.3. L'individualisation basée sur le tableau clinique et une anamnèse étendue est importante. Il est essentiel, comme dans tout entretien médical, que le médecin obtienne un historique détaillé de l'apparition de la maladie et passe en revue chacun des systèmes. Des informations concernant les antécédents de tabagisme sont capitales parce que certaines maladies, entre autres la bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse (BR-PID), la pneumonie interstitielle desquamative et l'histiocytose à cellules de Langerhans, peuvent s'améliorer avec l'abandon du tabac. Le médecin doit s'informer de toute exposition professionnelle ou de loisir actuelle ou antérieure (voir l'encadré 23.4), puisque éviter ces facteurs peut entraîner la rémission de la maladie. La pneumopathie d'hypersensibilité (figure 23.4) est une importante PID qui ne peut être suspectée que par un interrogatoire détaillé sur l'exposition à divers antigènes, qui peuvent provenir par exemple d'oiseaux de compagnie. Il faut dresser une liste complète des médicaments pris actuellement ou antérieurement, car un certain nombre d'entre eux peuvent être à l'origine d'une PID (voir l'encadré 23.4). Des antécédents familiaux peuvent fournir des indices pour le diagnostic de maladies dépendant de facteurs génétiques bien établis (par exemple la sarcoïdose). Enfin, un examen physique approfondi permet une évaluation de la gravité, comme la détection de signes de cœur pulmonaire, mais aussi le dépistage de la cause de PID ; par exemple, des lésions cutanées comme le lupus pernio évoquent une sarcoïdose.

La radiographie est d'une aide importante pour le diagnostic chez les patients suspects de PID. L'image d'une PID se caractérise par une augmentation du marquage linéaire, avec ou sans petits nodules, un aspect dit « réticulonodulaire ». Toutefois, un remplissage alvéolaire est constaté dans certaines de ces affections, ce qui a justifié le changement de terminologie ; la dénomination « pneumopathie infiltrante diffuse » est plus appropriée que « pneumopathie interstitielle diffuse ». La radio thoracique peut révéler d'autres modifications liées à la maladie sous-jacente, comme des adénopathies hilaires ou des anomalies pleurales. Les adénopathies hilaires sont assez caractéristiques de la sarcoïdose pulmonaire (figure 23.5). On estime à 10 % la proportion de clichés pulmonaires normaux en cas de PID. Une radiographie normale n'exclut donc pas le diagnostic. La tomodensitométrie (TDM) thoracique s'impose chez tous les patients suspects de PID. La TDM est utile pour :

1. la détection d'une maladie qu'une simple radiographie ne peut révéler ;
2. la distinction entre une inflammation active et la fibrose ;
3. la suggestion d'un diagnostic précis.

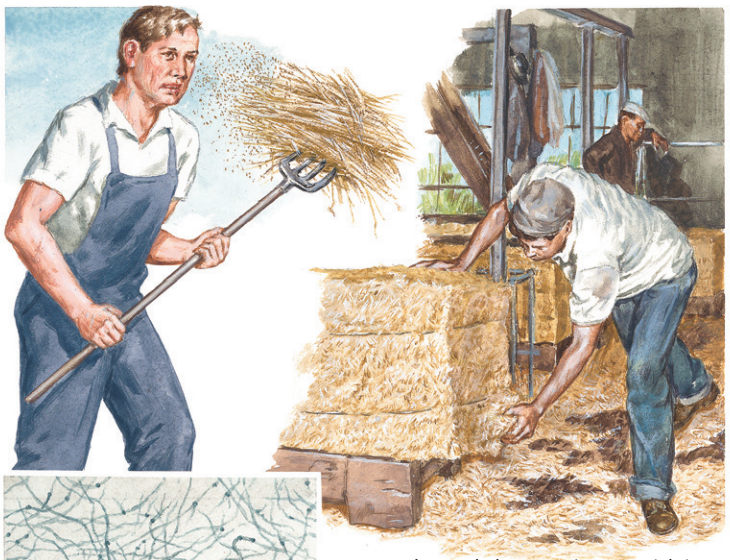
Certains rapports indiquent qu'un diagnostic correct peut être établi dans un grand pourcentage de cas pour lesquels les données cliniques ont été associées aux images fournies par la TDM.

Les caractéristiques physiopathologiques des PID sont semblables du fait même que la plupart de ces maladies résultent d'une restriction de la physiologie pulmonaire. La spirométrie et la mesure des volumes pulmonaires en cas de PID montrent habituellement une diminution de la CPT, de la CRF et du VR. Cependant, en cas de sarcoïdose pulmonaire, de pneumopathie d'hypersensibilité ou de BR-PID, les résultats peuvent être mixtes, c'est-à-dire donner un aspect combiné de restriction et d'obstruction, la sarcoïdose pulmonaire pouvant même se présenter comme un syndrome purement obstructif. Une diminution de la DLCO est commune dans les PID, mais est un constat non spécifique. Cependant, des changements de la DLCO et de la CVF offrent un intérêt pronostique au début de l'affection. Il faut suivre de près ces valeurs afin de surveiller le cours de la maladie et sa réponse au traitement. L'altération de la capacité fonctionnelle du patient correspond bien à l'étendue des lésions pulmonaires visibles en TDM. Une hypoxémie avec un gradient d'oxygène alvéoloartériel élevé plaide pour le diagnostic de PID. En début de maladie, cette augmentation du gradient peut ne se manifester qu'à l'effort. L'oxymétrie à l'effort est un bon test pour la détection d'une PID ainsi que pour le suivi du patient et sa réponse au traitement. Des épreuves physiologiques appuieront le diagnostic de PID, mais les résultats seront rarement suggestifs d'une étiologie particulière.

Des tests sérologiques sont utiles dans la mise au point d'un cas suspect de PID, mais les analyses habituelles sont également nécessaires : hémogramme complet avec formule leucocytaire et comptage des réticulocytes ; examens des urines et analyses chimiques de base, y compris les tests de fonction hépatique (TFH). Une lymphopénie et une perturbation des TFH sont compatibles avec une sarcoïdose. Une augmentation du taux de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) sérique viendra renforcer cette hypothèse ; toutefois, d'autres maladies granulomateuses peuvent aussi susciter une élévation de l'ECA. Des anomalies rénales peuvent être observées dans les syndromes rénopulmonaires, comme le syndrome de Goodpasture

Figure 23.4 Pneumopathie d'hypersensibilité.

Le « poumon de fermier » se développe à la suite de l'inhalation de poussières de foin moisi contenant des actinomycètes thermophiles



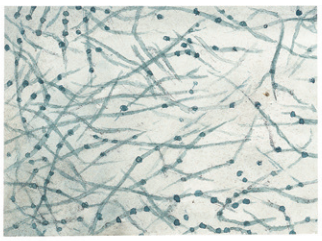
Culture sur lame de *Thermoactinomyces saccharii*, un actinomycète thermophile qui est la principale source d'antigène impliqué dans la bagassose

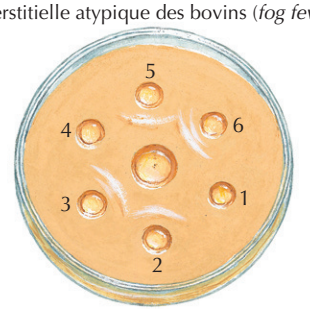


Manipulation de la canne à sucre séchée ou « bagasse », utilisée dans la manufacture de papier, de panneaux muraux, de matériaux de construction et de litière de volière : en cas de moisissure, la poussière peut contenir des spores d'organismes thermophiles, sources des antigènes en cause dans la bagassose

Le même type de maladie peut toucher les ramasseurs de champignons, les colombophiles, les éleveurs de perruches, les travailleurs exposés au malt, à la sciure de séquoia (séquoiose), à l'écorce d'érable et ceux qui battent le blé ou installent des toits de chaume ; les climatiseurs peuvent également être en cause en diffusant des moisissures ; la pneumonie interstitielle atypique des bovins (*fog fever*) serait un autre exemple

Culture sur lame de *Micropolyspora faeni* (appelé aussi *T. polyspora*), un actinomycète thermophile qui est la source principale d'antigène en cause dans le poumon de fermier, des ramasseurs de champignons et la pneumonie interstitielle atypique des bovins (*fog fever*)



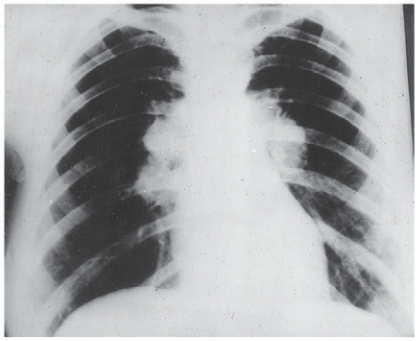


Réactions de précipitation en cas de bagassose : le puits central contenait le sérum du patient et ceux en périphérie les extraits de bagasse ; le sérum ne précipite pas les extraits 1 et 4 qui proviennent de bagasse fraîche

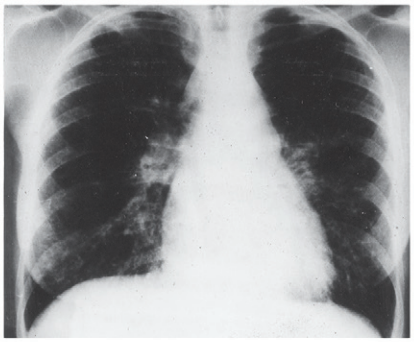
et la granulomatose de Wegener. Lorsque les antécédents sont évocateurs de pneumopathie d'hypersensibilité, il faut rechercher, dans le sérum, des précipitines (anticorps précipitants) contre les antigènes suspects d'être en cause. Si l'on pense qu'un processus inflammatoire intervient, la vitesse de sédimentation peut être utile. Chez tous les patients avec une PID d'étiologie restant indéterminée après une évaluation initiale, il faudra procéder à des recherches d'anticorps antinucléaires (ANA), anticytoplasme des neutrophiles (*antineutrophilic cytoplasmic antibodies* [ANCA]) et antiantigènes nucléaires solubles (*extractable nuclear antigen* [ENA]) ; il faudra aussi doser la créatinine kinase (CK) et l'aldolase. En effet, une maladie pulmonaire peut parfois être la première manifestation d'une connectivite ou d'une vasculite. Si ces études sérologiques viennent à l'appui d'un diagnostic spécifique, les investigations invasives pourront être évitées.

Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) au cours d'une bronchoscopie par fibre optique est un procédé peu invasif qui permet le prélèvement de cellules de l'espace alvéolaire. L'analyse du liquide recueilli (comptage des cellules, cytologie et cultures des micro-organismes) peut s'avérer utile au diagnostic de certaines PID. Une augmentation du nombre de lymphocytes dans le produit de LBA est compatible avec une sarcoïdose, une pneumopathie d'hypersensibilité et une bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia* [BOOP]), aussi appelée « pneumopathie organisée ». Une augmentation du nombre d'éosinophiles dans le liquide d'un LBA s'observe dans la pneumonie à éosinophiles et dans le syndrome de Churg-Strauss. En outre, le LBA peut être utile dans le diagnostic des maladies qui imitent une PID (encadré 23.5).

Figure 23.5 Sarcoïdose.



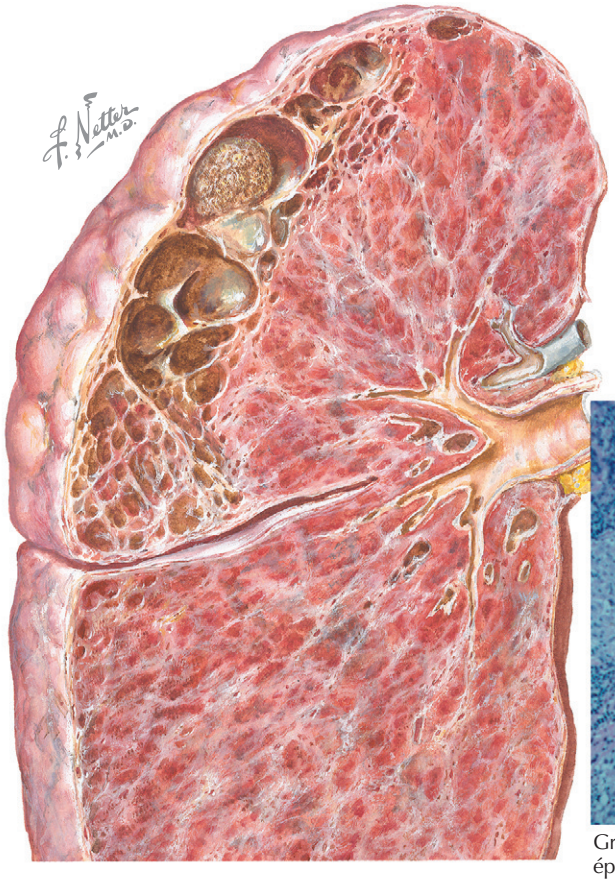
Stade radiologique I : adénopathie hilaire bilatérale



Stade II : persistance de l'adénopathie avec infiltrats pulmonaires nodulaires

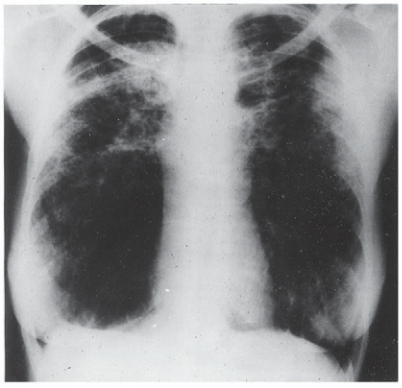


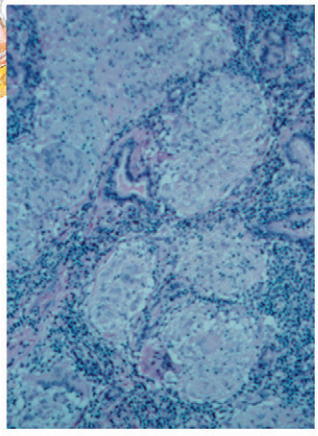
Stade III : infiltrats pulmonaires sans adénopathie médiastinale visible



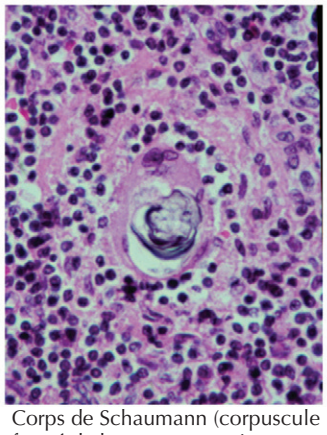
Stade IV : poumons fibrotiques avec des bulles

Coupe d'un poumon atteint de sarcoïdose avancée : fibrose dans la zone centrale avec des bulles près de la surface du lobe supérieur, dont l'une contient un aspergillome





Granulomes typiques avec cellules épithélioïdes et quelques cellules géantes



Corps de Schaumann (corpuscule formé de lames concentriques calcifiées) dans une cellule géante d'un ganglion lymphatique médiastinal

Lorsque le tableau clinique, les clichés de TDM et les tests sérologiques ne sont ni spécifiques ni concluants, on doit recourir à une biopsie pulmonaire, l'examen histopathologique des tissus pulmonaires étant le moyen le plus sensible et le plus spécifique pour identifier la cause de la PID. Un diagnostic précis est nécessaire pour que l'on puisse commencer le traitement adéquat. Les thérapies des PID ont souvent des effets secondaires graves, aussi le traitement ne peut-il être lancé sans un diagnostic certain. La fibroscopie bronchique et le LBA avec biopsie pulmonaire transbronchique sont le procédé de choix lorsque l'on suspecte une sarcoïdose, une pneumonie à éosinophiles ou une carcinomatose lymphangitique. Cependant, la taille de l'échantillon du poumon obtenu par cette méthode est souvent insuffisante pour la différenciation des autres PID, en particulier les pneumonies interstitielles idiopa-

Encadré 23.5 Maladies imitant les pneumopathies infiltrantes diffuses

- Infections pulmonaires
- Cancer disséminé (carcinome bronchoalvéolaire, carcinomatose lymphangitique)
- Maladie cardiaque (sténose mitrale, insuffisance ventriculaire gauche)
- Aspiration chronique du contenu gastrique (reflux gastrique grave)

thiques (voir l'encadré 23.3). Si la biopsie pulmonaire transbronchique ne fournit pas le diagnostic, ou si une pneumonie interstitielle idiopathique est suspectée, une biopsie pulmonaire chirurgicale peut être nécessaire. L'examen histopathologique, combiné au tableau clinique et aux images de TDM, permettra un diagnostic précis chez les patients atteints de PID. Récemment, il a été suggéré que le diagnostic d'une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), la plus commune des PID chez les personnes âgées, pouvait être raisonnablement établi sans biopsie pulmonaire si le tableau clinique et les résultats de la TDM étaient caractéristiques.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement des MPR est conçu pour arrêter ou inverser le processus de la maladie responsable de la restriction pulmonaire. Bien que de simples mesures physiques puissent parfois être radicalement efficaces pour les maladies interférant dans la mécanique de la paroi thoracique (par exemple, une perte de poids en cas d'obésité), les maladies neuromusculaires sont souvent progressives, la myasthénie étant toutefois une exception ; la thérapie spécifique de cette maladie est traitée au chapitre 134.

Le traitement de la PID est adapté à chaque entité nosologique spécifique, ce qui bien sûr requiert un diagnostic précis de ces affections. Par exemple, la BR-PID et la PID, deux pneumonies interstitielles idiopathiques, peuvent s'améliorer avec l'abandon du tabac. Les immunosuppresseurs sont très efficaces dans la vasculite pulmonaire et dans les maladies dont la pathogénie paraît relever d'une inflammation aiguë ou chronique, par exemple la pneumonie à éosinophiles et la BOOP. Toutefois, des maladies avec une forte prolifération des fibroblastes comme la FPI répondent mal aux immunosuppresseurs et, souvent, les effets secondaires de ces traitements chez les patients atteints de FPI peuvent l'emporter sur le modeste avantage qui pourrait être acquis. Pour les patients atteints de FPI, ou d'autres PID arrivant en phase terminale, la transplantation pulmonaire doit être envisagée. La FPI est une maladie systématiquement mortelle, la survie médiane étant de 2,5 ans ; par conséquent, il faut envisager une transplantation pulmonaire tôt après le diagnostic.

Les soins non spécifiques dits « de support » constituent une composante importante du traitement des MPR, y compris les PID. Une ventilation à pression positive non invasive peut être très efficace pour les maladies neuromusculaires et d'autres maladies affectant la mécanique pulmonaire non parenchymateuse. L'apport d'oxygène est indispensable afin de prévenir l'hypoxémie et de retarder le développement du cœur pulmonaire chez ces patients. En conséquence, l'évaluation des besoins en oxygène au repos, à l'effort et pendant le sommeil est justifiée. Le cœur pulmonaire doit être traité d'abord avec de l'oxygène, ce qui suscite souvent une diurèse spontanée. Si l'œdème persiste malgré une oxygénation adéquate, des diurétiques peuvent être ajoutés. De nouveaux médicaments mis au point initialement pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primaire (HTAP) pourraient devenir disponibles à l'avenir pour traiter non seulement l'HTAP, mais aussi le cœur pulmonaire secondaire à une PID.

Éviter les erreurs de traitement

La sarcoïdose est la PID la plus commune chez les jeunes adultes, alors que la FPI est la forme la plus fréquente chez les personnes âgées. Ces affections sont parfois traitées par les médecins généralistes. À propos de la sarcoïdose, une des erreurs thérapeutiques les plus courantes est la décision de lancer le traitement de manière prématurée. La plupart des patients atteints de sarcoïdose, en particulier lorsqu'il s'agit du syndrome de Löfgren (fièvre, adénopathies hilaires bilatérales, érythème noueux), n'ont pas besoin de traitement, car les rémissions spontanées sont fréquentes. Une autre erreur dans le traitement de la sarcoïdose est l'utilisation de hautes doses de prednisone. L'inflammation granulomateuse de la sarcoïdose répond habituellement à une dose initiale de 30 à 40 mg/j de prednisone, et peut même être supprimée par des doses plus faibles de 10 à 20 mg/j.

La FPI répond mal à la corticothérapie et les hautes doses de prednisone ne sont plus indiquées pour les patients chez qui un diagnostic définitif a été établi. Le besoin d'oxygène, en particulier à l'effort, ne doit pas être négligé. L'oxygène doit être prescrit immédiatement si le patient est hypoxémique au repos, à l'effort ou pendant le sommeil. Puisque de nouveaux agents antifibrotiques capables de modifier le cours de la maladie sont en développement et soumis actuellement à des essais cliniques, une consultation auprès d'un pneumologue ou d'un centre de référence de la FPI doit être envisagée, puisque l'on ne dispose pas d'autres traitements réellement efficaces autres que la transplantation pulmonaire. Puisque l'état des patients atteints de FPI peut se détériorer rapidement, il est prudent d'envisager assez tôt la transplantation pulmonaire.

Futures directions

Bien que les conséquences physiologiques des MPR soient connues depuis de nombreuses années, la pathogénie des PID individuelles reste mal comprise. Les progrès dans la connaissance de la FPI, qui apparaît comme un trouble de la prolifération des fibroblastes plutôt qu'une pneumopathie inflammatoire, ont suscité de l'intérêt pour le développement de médicaments antifibrotiques. Une meilleure compréhension de la pathogénie de certaines PID grâce aux recherches génétiques et moléculaires modernes sur des modèles animaux et des tissus humains devrait identifier de nouvelles voies et permettre la découverte de cibles thérapeutiques pour ce groupe intéressant de maladies responsables de restriction pulmonaire.

Ressources supplémentaires

UpToDate. Accessible à http://www.uptodate.com. Consulté le 4 février 2007.

Ce site est une excellente source d'informations mises à jour régulièrement.

Données probantes

1. King TE Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 2005 ; 172 (3) : 268-79. PMID : 15879420.

   Cet article de synthèse se concentre sur la pneumonie interstitielle idiopathique et offre une présentation claire de la démarche diagnostique, du pronostic des maladies et des nouveaux développements en pratique clinique.

2. Martinez FJ. Idiopathic interstitial pneumonias : usual interstitial pneumonia versus nonspecific interstitial pneumonia. Proc Am Thorac Soc 2006 ; 3 (1) : 81-95. PMID : 16493155.

   Cet article se concentre sur la différenciation des divers types de PID. L'accent est mis sur l'importance de l'histoire clinique, de la physiologie pulmonaire, de la radiologie et de la bronchoscopie. Il fournit également un résumé des études récentes sur la pneumopathie interstitielle non spécifique et la pneumopathie interstitielle habituelle.

3. Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. Eur Respir J 2002 ; 20 (2) : 480-7. PMID : 12212984.

   Cet article donne un aperçu général sur l'utilisation de la ventilation non invasive pour le traitement d'une insuffisance respiratoire aiguë ou progressive due à des affections neuromusculaires ou de la paroi thoracique.

Andrew J. Ghio ▪ Philip A. Bromberg

24

Maladie pulmonaire liée à l'environnement

Introduction

L'homme est confronté à la pollution atmosphérique depuis des millénaires. À l'origine, des éléments de la croûte terrestre et des plantes en étaient responsables. Ensuite est intervenue la combustion des composants de la biomasse dans des espaces clos pour le chauffage et la cuisine. Des contributions anthropiques importantes à la pollution de l'air sont survenues avec l'industrialisation et le développement des transports automobiles au cours du XXe siècle. Des épisodes de très forte pollution ont entraîné une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité dans les populations exposées; ce fut le cas dans la vallée de la Meuse en Belgique en 1930 et à Donora, Pennsylvanie, en 1948. Entre 1948 et 1962, Londres a connu huit épisodes de pollution atmosphérique hivernale, celui survenu en décembre 1952 ayant été le mieux documenté. L'excès de décès au cours de cet épisode aurait atteint le chiffre de 12000 et aurait touché surtout les nourrissons et les personnes âgées (la majorité d'entre eux souffrant de maladies respiratoires chroniques). La préoccupation croissante suscitée par les conséquences sanitaires de la pollution de l'air a abouti aux États-Unis au Clean Air Act de 1970 (et à ses adaptations ultérieures). Cependant, malgré la réduction de la pollution de l'air, les enquêtes épidémiologiques entre 1980 et 1990 ont démontré de manière répétée que des taux élevés de morbidité et de mortalité étaient liés à la concentration moyenne journalière de particules dans l'air des villes des États-Unis ou d'ailleurs. De même, on a démontré l'association entre les variations estivales du taux d'ozone (O_3) et la morbidité respiratoire.

Étiologie et pathogénie

La combustion des produits fossiles, que ce soit par les véhicules automobiles (sources mobiles), les centrales électriques (sources fixes) et les sources domestiques (poêles à bois, feux ouverts et grils) est la contribution anthropique principale à la pollution de l'air. Les gaz d'échappement contiennent du monoxyde de carbone (CO), des oxydes d'azote (NO_X), des hydrocarbures, des suies du diesel et d'autres particules en suspension. Les émissions des centrales électriques sont largement responsables de la présence dans l'atmosphère de dioxyde de soufre (SO_2), qui est oxydé en acide sulfurique et divers sulfates particulaires. Les incinérateurs de déchets, les fonderies, les aciéries et d'autres sites industriels émettent une variété de composants acides, organiques ou métalliques qui altèrent localement la qualité de l'air. Les polluants gazeux et particulaires peuvent être transportés à longue distance dans l'atmosphère.

Les particules

Selon les critères définis dans le Clean Air Act de 1970, les particules (PM – *particulate matter* – est le sigle repris par la plupart des organismes publics francophones) constituent sans doute les polluants atmosphériques les plus néfastes pour la santé (tableau 24.1). Leur quantité dans l'air est exprimée en microgrammes par mètre cube d'air et elles comprennent toutes les particules respirables, c'est-à-dire suffisamment petites pour atteindre les voies respiratoires inférieures humaines. La dimension maximale des particules globulaires respirables est un diamètre de 10 µm. Les PM respirables sont réparties, un peu arbitrairement, en trois catégories : les grosses particules (dont le diamètre est de l'ordre de 2,5 à 10 µm), les fines (de 0,1 à 2,5 µm) et les ultrafines (< 0,1 µm), qui comprennent les nanoparticules. On pense que les grosses particules proviennent principalement de la croûte terrestre et comprennent notamment des composés tels

Tableau 24.1 Normes de qualité de l'air aux États-Unis (2006)*

PM_{10}	150 µg/m³ (24 h)	50 µg/m³ (annuel)
$PM_{2,5}$	65 µg/m³ (24 h)	15 µg/m³ (annuel)
Ozone	0,12 ppm (1 h)	0,08 ppm (8 h)
NO_2		0,053 ppm (rapport annuel)
SO_2	0,14 ppm (24 h)	0,03 ppm (rapport annuel)
CO	35 ppm (1 h)	9 ppm (8 h)

*Le plomb est exclu de cette liste, car ce chapitre n'en parle pas.

que les silicates d'aluminium. Elles contiennent également des substances biologiques comme les endotoxines. Les particules fines trouveraient leur origine dans les produits de combustion émis par les sources mobiles et fixes. Elles comprennent du carbone élémentaire, du carbone organique, des composés métalliques, des sulfates et des nitrates. Certaines particules fines sont émises directement (émissions primaires), mais beaucoup se forment à partir des gaz qui subissent, dans l'atmosphère, divers processus chimiques, photochimiques ou physiques. Contrairement aux grosse particules, les fines ne sédimentent pas facilement et restent donc longtemps dans l'atmosphère. Les ultrafines peuvent provenir d'émissions primaires lors de processus de combustion, mais elles peuvent également être générées de novo à partir de composés organiques volatils subissant une oxydation dans l'atmosphère, devenant ainsi des espèces oxyorganiques peu volatiles. Des particules ultrafines s'agglomèrent facilement et contribuent à la formation de particules fines plus stables (parfois désignées par leur mode d'accumulation). Les particules fines constituent généralement une fraction substantielle de la masse des PM_{10}, alors que les particules ultrafines y contribuent peu. Toutefois, celles-ci sont importantes par leur grand nombre, parfois plus de $10^6/cm^3$, ce qui représente au total une très grande surface, qui leur confère un haut degré de réactivité dans des systèmes biologiques et physiques. Plus les particules sont petites, moins elles sont captées par les phagocytes ; elle peuvent alors pénétrer d'autres cellules après leur dépôt sur les surfaces respiratoires.

Des analyses de séries chronologiques d'associations à court terme entre les variations journalières du taux de PM_{10} dans l'air et les statistiques de mortalité journalière non traumatique ainsi que des indices de morbidité ont montré des liens significatifs chez les personnes âgées. La mort de ces personnes semblait avoir une cause cardiovasculaire, entre autres un infarctus du myocarde, ou une cause respiratoire. La morbidité s'observait dans tous les groupes d'âge et consistait surtout en troubles respiratoires. Plusieurs hypothèses, qui ne sont pas mutuellement exclusives, ont été avancées pour expliquer la relation entre les effets sanitaires et les agents en cause.

1. Des composés organiques et des métaux génèrent des espèces réactives de l'oxygène, suscitant un stress oxydatif dans les poumons avec des effets locaux et systémiques.
2. Des substances biologiques comme l'endotoxine peuvent stimuler le système immunitaire inné en se liant à des récepteurs de haute affinité (par exemple les récepteurs de type *toll*) et favoriser ainsi une réactivité à d'autres substances inhalées.
3. Des particules ultrafines peuvent provoquer elles-mêmes un stress oxydatif et déclencher une inflammation et la prolifération cellulaire.
4. Des particules (surtout les ultrafines) peuvent traverser l'épithélium et accéder au système vasculaire.

Des données probantes ont été obtenues pour chacun de ces mécanismes, mais l'hypothèse du passage direct de particules telles quelles dans le système vasculaire est moins convaincante.

Avec l'amélioration des techniques de fractionnement des particules, on a pu évaluer les relations temporelles entre les diverses fractions et les effets néfastes sur la santé. Le fractionnement en fonction de la taille a suggéré que les particules fines ($PM_{2,5}$) étaient les principaux agents nocifs, mais certaines études ne sont pas d'accord avec cette exclusion du rôle des grosses particules.

L'identification des composants particulaires aux effets pathogènes aigus et subaigus ainsi que des mécanismes en jeu est importante pour confirmer les associations rapportées et pour repérer la source des composants toxiques (et de leurs précurseurs), ce qui permettrait d'augmenter l'efficacité de la surveillance et des réglementations. En outre, l'identification des composants et des mécanismes pourrait suggérer des méthodes qui serviraient à reconnaître les personnes vulnérables et à les protéger de manière préventive. Contrairement à l'O_3, dont les taux sont sensiblement moindres à l'intérieur qu'à l'extérieur et auquel on peut donc éviter d'être exposé, les particules, elles, peuvent pénétrer dans les bâtiments et y persister.

L'ozone

L'O_3 est un deuxième polluant ayant un impact significatif sur la santé humaine. Il a été identifié comme un élément gazeux de la pollution photochimique (smog) sous le soleil de Los Angeles pendant les années 1940. Ce gaz est l'un des oxydants photochimiques formés dans la troposphère comme un polluant secondaire par l'action du rayonnement solaire sur le dioxyde d'azote (NO_2) en présence de composés organiques volatils. La pollution troposphérique en O_3 doit être distinguée de celui de la stratosphère, où l'O_3 empêche les rayons ultraviolets nocifs d'atteindre la surface de la terre. L'O_3 présent à la surface de la Terre est préjudiciable à la santé humaine ainsi qu'aux cultures et à certains matériaux.

La pollution à l'O_3 s'aggrave à partir de la fin du printemps et dure jusqu'au début de l'automne, avec des taux

qui s'élèvent généralement au milieu de la matinée, plusieurs heures après l'heure de pointe matinale, avec un pic en fin d'après-midi, et une diminution dans la soirée. La quantité d'O_3 est exprimée en ppb (*part per billion* ou partie par milliard) ou $\mu g/m^3$ (1 ppm ≈ 2000 $\mu g/m^3$). Puisque les précurseurs de l'O_3 (c'est-à-dire le NO et les composés organiques) partagent une origine commune avec d'autres polluants, y compris les PM et le SO_2, les concentrations de ces polluants évoluent souvent en parallèle.

L'O_3 cause l'ozonation et la peroxydation des lipides du liquide couvrant le revêtement épithélial du poumon humain. Un supplément alimentaire en antioxydants peut fournir une certaine protection contre la réduction aiguë de la fonction pulmonaire induite par l'O_3, mais apparemment pas contre la réponse inflammatoire qui l'accompagne. L'augmentation de la ventilation (l'exercice), la durée de l'exposition et la concentration de l'O_3 amplifient ses effets sur la santé. Il s'agit notamment de douleurs thoraciques sous le sternum aggravées par l'inspiration profonde, d'une diminution de la capacité inspiratoire, d'une augmentation de la réactivité bronchique à des allergènes spécifiques ainsi qu'à la méthacholine ou à l'histamine, d'une altération de la fonction mucociliaire et d'une inflammation neutrophilique des voies aériennes. Ces effets régressent plus ou moins rapidement après l'arrêt de l'exposition, mais l'on ignore encore si les expositions répétées à l'O_3 peuvent causer des changements irréversibles. Toutefois, des expositions quotidiennes consécutives à l'O_3 atténuent significativement l'effet spirométrique et les symptômes initiaux.

Les oxydes d'azote

Au cours de combustion à haute température, du NO_x est généré. L'utilité de maintenir de faibles concentrations de NO_x et la nécessité d'en contrôler les émissions tiennent à son rôle de précurseur d'O_3 plutôt qu'à des effets directs sur la santé humaine.

Le dioxyde de soufre

En raison des règles figurant dans le Clean Air Act de 1970, les concentrations de SO_2 aux États-Unis ont diminué, ce qui est un résultat direct de l'évolution de la qualité du carburant (teneur en soufre) et de son utilisation. Des concentrations élevées de SO_2 peuvent encore être observées dans d'autres parties du monde, en particulier en Chine où du charbon à haute teneur en soufre est utilisé pour la cuisson et le chauffage.

Le monoxyde de carbone

Le CO est produit par une combustion incomplète du carbone. L'exposition individuelle aux émissions de CO se produit au cours des voyages en véhicule à moteur, les concentrations de ce gaz pouvant être élevées dans les tunnels routiers et à l'intérieur des garages. Des normes sont fixées par les National Ambient Air Quality Standards (NAAQS) afin d'éviter des taux de carboxyhémoglobine de 2,5 % ou plus. Une augmentation de 7 ppm de CO dans l'air inspiré provoque une augmentation de 1 % de la carboxyhémoglobine par rapport à la ligne de base, qui est de 0,5 à 1,0 % chez les sujets sains non fumeurs.

Tableau clinique

Nous avons choisi d'examiner dans cette section les différents polluants individuellement. Néanmoins, les effets interactifs des différentes catégories de polluants et d'autres agents environnementaux (notamment les allergènes) retiennent de plus en plus l'attention.

Les particules

À la suite d'une forte exposition à un air pollué par des particules, le tableau clinique est essentiellement respiratoire, se manifestant par de la toux, des expectorations et des sibilances. Une conséquence importante est l'aggravation des maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC), des bronchites et de l'asthme. Une augmentation des particules dans l'air peut également favoriser les infections respiratoires. Bien que non rapportées dans toutes les études, une diminution, petite et réversible, de la fonction pulmonaire ainsi qu'une neutrophilie modérée dans les lavages bronchoalvéolaires ont été observées à la suite d'une exposition contrôlée de volontaires sains à une pollution particulaire. Ces expositions peuvent également produire des changements modérés et transitoires dans le sang, entre autres une augmentation des globules blancs et de la protéine C-réactive, du fibrinogène et de la viscosité sanguine. Ces deux derniers effets pourraient contribuer à l'association épidémiologique entre la pollution particulaire et la thrombose coronarienne. Les admissions hospitalières quotidiennes pour des maladies cardiovasculaires deviennent plus fréquentes avec l'augmentation de la densité des particules. On a rapporté que l'incidence de l'infarctus du myocarde augmentait dans les 2 h de l'élévation du taux de particules et restait élevée pendant 24 h.

L'ozone

L'exposition à de faibles taux d'O_3 peut entraîner dans l'heure une inflammation neutrophilique des voies respiratoires, qui peut persister pendant 24 h, même en l'absence de symptômes respiratoires ou de diminution des fonctions pulmonaires. Des bénévoles sains, pratiquant des exercices, ont été exposés de manière prolongée, mais contrôlée, à divers taux d'O_3 ; on a alors constaté que des taux aussi bas que 0,08 ppm provoquaient des signes d'inflammation des voies respiratoires et des changements dans la fonction pulmonaire, comme une diminution de la capacité inspiratoire et une augmentation de la réactivité non

spécifique. La réactivité spirométrique à une dose inhalée d'O_3 semble diminuer avec l'âge ainsi, peut-être, qu'avec le statut antioxydant et une diminution de l'indice de masse corporelle. Toutefois, l'importance de la variabilité interindividuelle des réponses demeure inexpliquée. Le polymorphisme génétique pourrait jouer un rôle. Des taux moyens quotidiens de plus de 0,02 ppm d'O_3 ont été associés à une augmentation du nombre d'hospitalisations journalières en raison de maladies respiratoires, et des taux supérieurs à 0,05 ppm ont été associés à une augmentation des symptômes respiratoires, des absences scolaires et professionnelles, des admissions aux services d'urgences, des visites chez le médecin et de l'utilisation de médicaments. Une enquête récente indique que le taux de mortalité peut augmenter à la suite d'une exposition à l'O_3 ambiant.

Bien qu'il existe peu de preuves à l'appui d'une induction d'un état atopique ou d'asthme par l'exposition à l'O_3, les symptômes chez les patients asthmatiques sont clairement aggravés. Des études de cohorte chez des enfants asthmatiques ont montré une association entre de faibles concentrations ambiantes d'O_3 et des symptômes respiratoires avec augmentation du recours aux bronchodilatateurs et des hospitalisations pour asthme 1 j plus tard.

Les oxydes d'azote et le dioxyde de soufre

En ce qui concerne les effets aigus de l'exposition au NO_x et au SO_2, les sujets sains peuvent montrer une réduction de la fonction pulmonaire et une augmentation de la réactivité des voies respiratoires, mais uniquement à des concentrations beaucoup plus élevées que celles observées dans un environnement extérieur. Cependant, les asthmatiques sont plus sensibles aux effets bronchoconstrictifs de NO_x et de SO_2. Les effets du SO_2 ont de nombreuses similitudes avec le bronchospasme induit par l'exercice et peuvent provoquer une bronchoconstriction symptomatique au cours d'une brève exposition à un taux aussi faible que 0,25 ppm.

Le monoxyde de carbone

Les effets du CO sur la santé résultent de sa forte affinité pour l'hémoglobine ; elle est de 200 à 250 fois celle de l'O_2. L'exposition à des taux très élevés de CO peut provoquer une absorption rapide et une intoxication aiguë, mais de telles expositions ne sont pas rencontrées dans un environnement extérieur. Les taux de carboxyhémoglobine entre 2 et 4 % causent un raccourcissement du temps de déclenchement de l'angor induit par l'exercice, et des taux un peu plus élevés entraînent une augmentation des troubles du rythme cardiaque chez des patients atteints de maladie coronarienne. Quelques études ont associé l'exposition au CO à l'arythmie cardiaque et à des hospitalisations pour des maladies cardiaques pouvant être fatales, mais les taux de CO dans l'air ambiant, plutôt que d'agir directement, peuvent servir de critères de substitution pour d'autres polluants.

Démarche diagnostique

Les événements cliniques associés à la pollution de l'air sont impossibles à distinguer de ceux dus à des causes plus communes. Par conséquent, le clinicien doit chercher des preuves d'une association entre le développement des symptômes ou des modifications physiopathologiques et l'exposition à des niveaux élevés de pollution de l'air ambiant, en particulier chez les personnes sensibles. La moyenne quotidienne des taux de polluants dans une région donnée peut être vérifiée sur le site Internet appelé AIRNOW de la US Environmental Protection Agency. En France, le site à consulter est celui des AASQA (associations agréées pour la surveillance de la qualité de l'air) : http://www.buldair.org/Associations/Carte.htm.

Soins et traitement

Traitement optimal

Des thérapies visant les effets respiratoires néfastes de la pollution de l'air consistent à limiter les activités de plein air (en particulier pour éviter l'O_3) et à traiter l'exacerbation de l'asthme et de la MPOC par des bronchodilatateurs, des corticostéroïdes inhalés ou systémiques et de l'oxygène.

Des antibiotiques empiriques, des glucocorticoïdes et des bronchodilatateurs sont généralement prescrits aux patients atteints d'exacerbations de MPOC. L'efficacité spécifique potentielle contre les effets sanitaires de la pollution atmosphérique de certains médicaments préventifs ou thérapeutiques n'a pas encore été suffisamment évaluée. Il s'agit d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui atténuent la diminution de la capacité inspiratoire induite par l'O_3, des antagonistes des leucotriènes et de l'omalizumab, ainsi que de substances qui amplifient le métabolisme antioxydant. Outre les personnes avec de l'asthme ou une MPOC, les patients atteints de diabète et d'une maladie cardiovasculaire sont susceptibles de bénéficier des recommandations incluses dans l'index de qualité de l'air de l'Environmental Protection Agency AIRNOW (figure 24.1). Les tentatives de réduction de l'exposition aux particules pourraient être les suivantes.

- Éviter de résider dans des zones où la pollution dépasse fréquemment les normes NAAQS (*National Ambient Air Quality Standards*).
- Réduire les activités nécessitant des efforts physiques les jours où la pollution en particules ou en O_3 dépasse les NAAQS.
- Éviter l'exposition à la fumée de tabac ambiante.
- Reporter des activités entraînant une exposition dans des zones touchées par des incendies de forêt (par exemple l'ouest des États-Unis).

Figure 24.1 Index de la qualité de l'air en cas de pollution à l'ozone et aux particules.
Adapté de l'US Environmental Protection Agency, à http://epa.gov/airnow.

Index de qualité de l'air	Qualité de l'air	Ozone (ppm)		Particules (µ/g³)		Recommandation
		8 heures	1 heure	PM 2,5	PM 10	
0 à 50	**Bonne**	**0–0,064**		**0–15**	**0–50**	**Aucune**
51 à 100	**Modérée**	**0,065–0,084**		**> 15–40**	**> 50–150**	**Les personnes anormalement sensibles devraient réduire les exercices lourds ou prolongés**
101 à 150	**Malsaine pour les groupes sensibles**	**0,085–0,104**	**0,125–0,164**	**> 40–65**	**> 150–250**	**Les personnes atteintes d'une maladie cardiaque ou respiratoire, les vieillards et les enfants devraient réduire les exercices lourds ou prolongés**
151 à 200	**Malsaine**	**0,105–0,124**	**0,165–0,194**	**> 65–150**	**> 250–350**	**Les personnes atteintes d'une maladie cardiaque ou respiratoire, les vieillards et les enfants devraient éviter les exercices lourds ou prolongés, alors que les autres devraient les réduire**
201 à 300	**Très malsaine**	**0,125–0,04**	**0,195–0,404**	**> 150–250**	**> 350–420**	**Les personnes atteintes d'une maladie cardiaque ou respiratoire, les vieillards et les enfants devraient éviter les exercices lourds ou prolongés, alors que les autres devraient les réduire**

- Éviter les poêles à bois, les feux ouverts et les appareils de chauffage au pétrole.
- Éviter les activités domestiques impliquant l'exposition à des particules (par exemple l'utilisation de nettoyants ménagers et le paillage).
- Consulter le site Internet AIRNOW avant un voyage dans des régions des États-Unis ou le site AASQA pour des déplacements en France.
- Éviter de voyager dans des pays avec un niveau élevé de pollution de l'air.

Future directions

Le contrôle de la pollution de l'air par une surveillance permanente de sa qualité, l'établissement de normes et l'imposition de contrôles sur les émissions par les sources fixes et mobiles ont été les principales mesures par lesquelles les agences nationales tentent de prévenir les effets sanitaires néfastes. Il est aussi recommandé que chaque personne évite sa propre exposition à un air ambiant pollué. Des études portent sur l'identification des individus sensibles et, en particulier, sur les facteurs génétiques déterminant la susceptibilité. Ce qui pourrait être suivi par une chimioprophylaxie chez ces personnes, entre autres par le renforcement des défenses antioxydantes.

Ressources supplémentaires

AIRNOW. Accessible à : http://epa.gov/airnow. Consulté le 26 novembre 2006.

Ce site Internet prédit les taux de particules et d'ozone aux États-Unis et est mis à jour par l'US Environmental Protection Agency. En France, le site à consulter est celui des AASQA (http://www.buldair.org/Associations/Carte.htm).

Données probantes

1. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153 (1) : 1-50; 153 (2) : 477-98.

Ce manuscrit en deux parties par l'American Thoracic Society est la revue la plus complète consacrée aux lésions pulmonaires dues à des expositions environnementales.

Romulo E. Colindres ▪ Alan L. Hinderliter

25

Hypertension artérielle

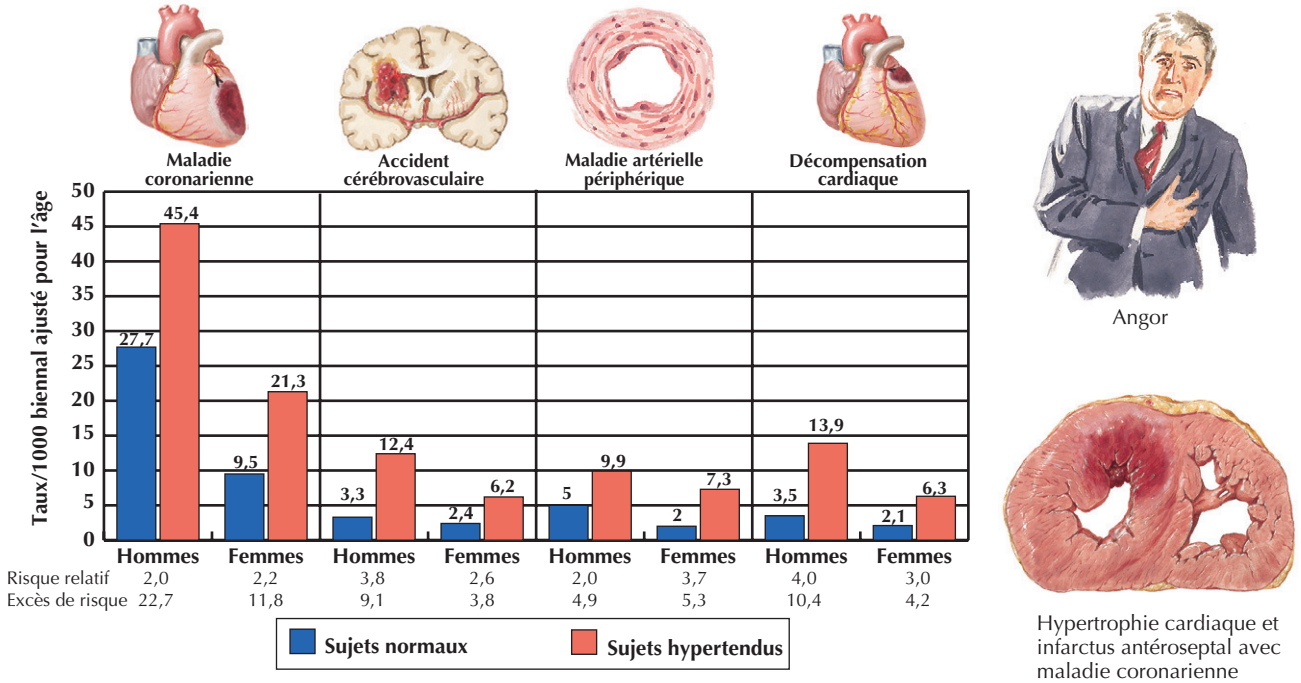
Introduction

L'hypertension artérielle est un facteur de risque important de maladies cardiovasculaires (figure 25.1). De vastes études prospectives ont montré cinq principaux effets de l'hypertension, qui tous contribuent à la mortalité et à la morbidité. Premièrement, l'hypertension artérielle accélère l'athérogenèse et augmente de 2 à 3 fois le risque d'accidents cardiovasculaires. Deuxièmement, le niveau de pression artérielle systolique et diastolique est associé à des accidents cardiovasculaires de manière continue, graduelle et apparemment indépendante. Chez les sujets de 50 ans et plus, une augmentation de la pression systolique est un facteur de risque cardiovasculaire beaucoup plus important qu'une pression diastolique élevée (figure 25.2, voir la figure 25.1). Troisièmement, le risque de maladies cardiovasculaires, à 115/75 mmHg, double à chaque augmentation de 20/10 mmHg. Entre une pression artérielle diastolique de 110 mmHg et une pression artérielle diastolique de 70 mmHg, la persistance d'une pression artérielle diastolique plus basse habituelle de 5 mmHg est associée à une diminution d'au moins 40 % de l'incidence des accidents cérébrovasculaires et de 21 % de l'incidence de maladies coronariennes. Quatrièmement, l'hypertension survient souvent en association avec, et à la suite de, divers facteurs de risque athérogène, comme une dyslipidémie, une intolérance au glucose, une hyperinsulinémie et l'obésité. Cinquièmement, l'association de l'hypertension avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire augmente le risque d'accidents cardiovasculaires de manière multiplicative plutôt qu'additive.

Le traitement pharmacologique de l'hypertension réduit l'incidence des accidents cérébrovasculaires et de la maladie coronarienne et diminue la mortalité d'origine cardiovasculaire chez les personnes d'âge moyen et avancé (figure 25.3). Les résultats d'essais cliniques randomisés de traitements médicamenteux de l'hypertension indiquent que les pourcentages moyens de réduction de l'incidence des accidents cérébrovasculaires, des infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque sont, respectivement, de 35 à 40 %, 20 à 25 % et 50 %. Il est probable que ces essais ont sous-estimé les bénéfices cardiovasculaires du contrôle de la pression artérielle. En effet, de nombreux patients assignés à une thérapie active ont arrêté leur traitement, tandis que d'autres assignés au placebo ont été traités par d'autres médicaments. En outre, la durée moyenne du traitement n'était que de 5 ans, et la plupart des patients avaient été enrôlés lorsqu'ils couraient un risque faible de développer une maladie cardiovasculaire.

Des essais cliniques plus récents consistaient en comparaisons des effets de différents hypotenseurs ou combinaison de médicaments afin de déterminer si certains agents offraient des avantages additionnels à ceux attribuables à la diminution de pression artérielle, en particulier chez les personnes âgées avec des facteurs de risque cardiovasculaire. Les méta-analyses de ces essais ont indiqué qu'à quelques exceptions près, le facteur le plus important dans la réduction de la morbidité cardiovasculaire et de la mortalité chez les sujets hypertendus était l'ampleur de la réduction de la pression artérielle, plutôt que la nature ou la combinaison des médicaments utilisés pour réduire la pression artérielle. Toutefois, comme nous le verrons plus tard, des résultats indiquent que certaines classes de médicaments s'imposent pour des patients particuliers. Il est également prouvé que les β-bloquants peuvent ne pas être aussi efficaces que les autres médicaments dans la prévention des complications cardiovasculaires chez les personnes âgées souffrant d'hypertension.

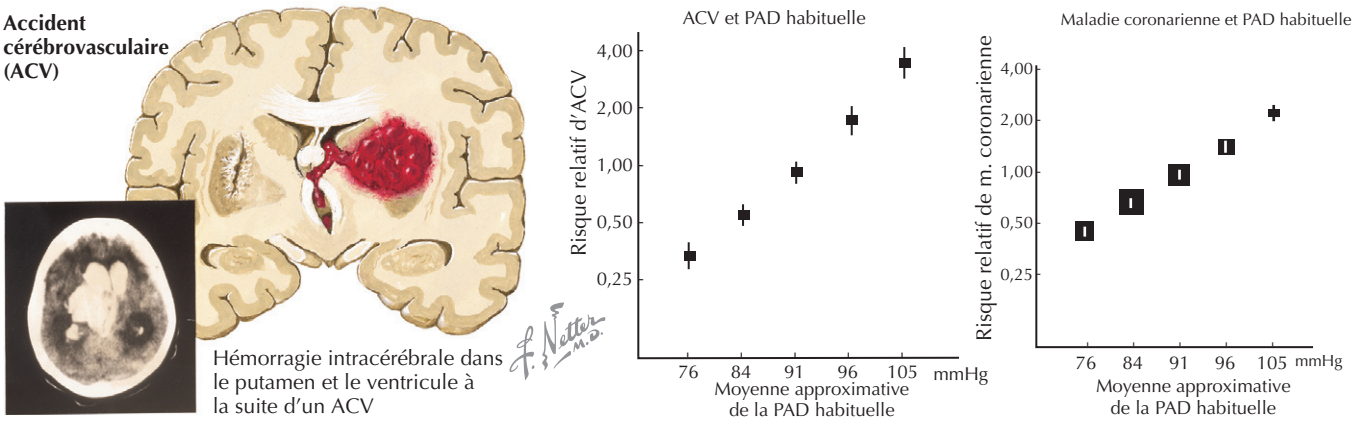
Figure 25.1 L'hypertension artérielle comme facteur de risque des maladies cardiovasculaires.*
A. Adapté de Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. JAMA 1996; 275 : 1571–6.
B. Adapté de MacMahon S, Peto R, Cutler S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Lancet 1990; 335 : 765–74.



* Selon l'état d'hypertension de sujets de 35–64 ans suivis pendant 36 ans dans l'étude de Framingham

A

Le niveau de pression artérielle est associé à des accidents cardiovasculaires de manière continue, graduelle et apparemment indépendante**



** Risque relatif d'accident cérébrovasculaire et de maladie coronarienne en fonction de la pression diastolique habituelle chez 420 000 individus de 25 ans suivis durant 10 ans en moyenne

B

Définition de l'hypertension artérielle

La pression artérielle est une variable continue, et tout niveau retenu pour définir l'hypertension artérielle est arbitraire. Néanmoins, une définition opérationnelle a longtemps été préconisée comme guide thérapeutique. Une telle définition devrait théoriquement être basée sur l'estimation du niveau de pression au-dessus duquel le bénéfice de la thérapie pharmacologique dans la réduction du risque cardiovasculaire dépasse les risques et les inconvénients du traitement. Le tableau 25.1 reprend la classification de la pression artérielle pour les adultes telle que le recommande le septième rapport de la *Seventh Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC VII). Par rapport à la précédente classification, JNC VI, les sujets avec une pression artérielle de 120/80 à 139/89 mmHg devraient à présent être considérés comme préhypertendus, car ils courent un grand risque de développer de l'hypertension. Les patients et les cliniciens

Figure 25.2 Risque d'accidents cardiovasculaires selon le niveau de pression artérielle systolique chez des sujets de Framingham de 65 à 95 ans suivis pendant 30 ans.
Adapté de Wilson WF, Kannel WB. In : Laragh JH, Brenner BT, éds. Hypertension. 2e éd. New York : Raven Press; 1995. p. 101.

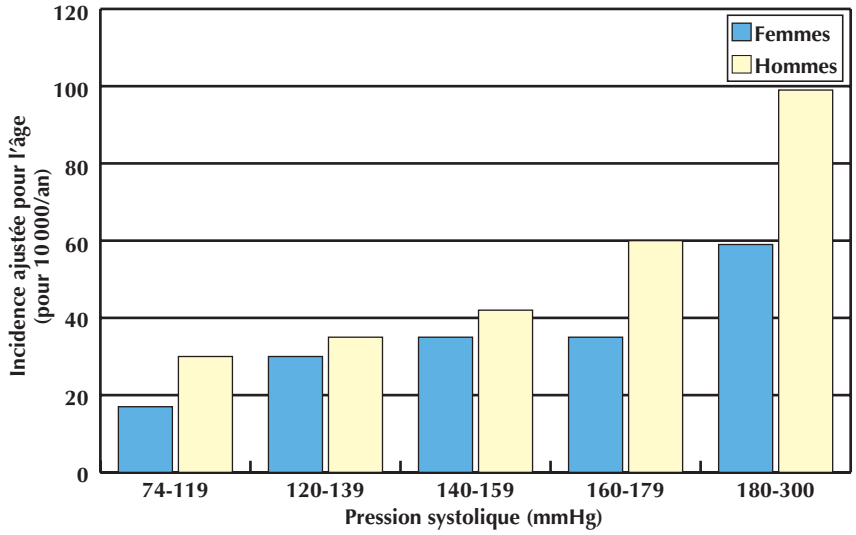
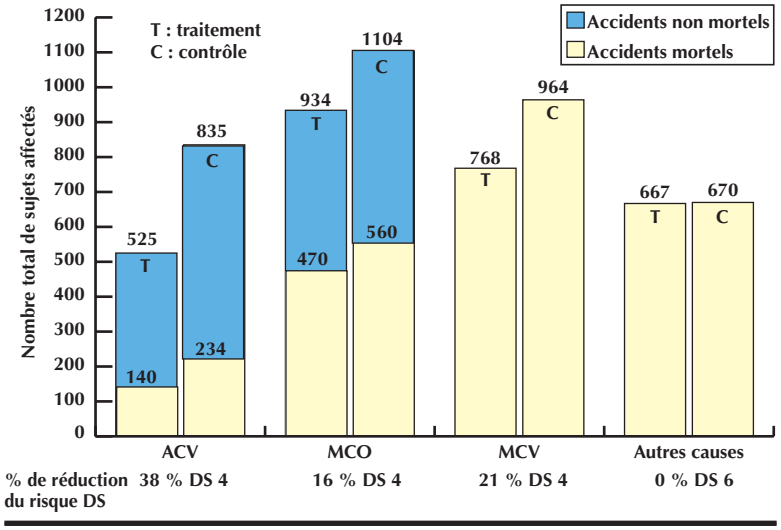


Figure 25.3 Effets des traitements hypotenseurs sur les accidents cérébrovasculaires, les maladies coronariennes, le nombre total de décès d'origine cardiovasculaire et tous les autres décès.*
ACV : accident cérébrovasculaire; MCO : maladie coronarienne; MCV : maladie cardiovasculaire.
Adapté de Cutler J, et al. Public issues in hypertension control : what has been learned from clinical trials? In : Laragh JH, Brenner BT éds. Hypertension. 2e éd. New York : Raven Press; 1995.



* Résultats combinés de 17 essais randomisés portant sur 47 653 patients. DS : déviation standard.

Tableau 25.1 Classification de la pression artérielle

Classification	Systolique (mmHg)		Diastolique (mmHg)
Normale	<120	*et*	<80
Préhypertension	120–139	*ou*	80–89
Hypertension stade I	140–159	*ou*	90–99
Hypertension stade II	≥160	*ou*	≥100

Données de la National High Blood Pressure Education Program, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health et du Department of Health and Human Services.

doivent être conscients de cette prédisposition pour assurer le suivi et adapter le style de vie. Plusieurs études ont montré que les sujets préhypertendus avaient une morbidité cardiovasculaire accrue, mais il faut encore démontrer que des hypotenseurs, ou même des changements d'habitude de vie, diminuent la morbidité chez de tels sujets.

Des recommandations similaires, mais avec quelques différences subtiles, ont été émises par d'autres organisations. La *British Hypertension Society* et l'*European Society of Hypertension* considèrent que des pressions systoliques de 130 à 139 mmHg et des pressions diastoliques de 80 à 89 mm de Hg constituent les normes supérieures. Pour les sujets atteignant ces niveaux de pression artérielle, les deux sociétés recommandent des modifications du mode de vie. Selon les lignes directrices des États-Unis, il faut faire baisser la pression artérielle sous 130/80 mmHg par des médicaments chez les patients atteints de diabète et d'une maladie rénale. Les lignes directrices européennes recommandent également de ramener la pression sous de tels niveaux chez les cardiaques.

Épidémiologie

L'hypertension artérielle est un problème de santé majeur dans le monde entier. La prévalence de l'hypertension dans le monde entier pourrait atteindre 1 milliard de personnes, et le nombre de décès annuels attribuables à l'hypertension serait d'environ 7 millions. La prévalence est plus élevée dans les pays développés, mais elle augmente rapidement dans les pays en développement comme une conséquence de l'allongement de la durée de vie, de l'obésité et de l'évolution des habitudes alimentaires. Aux États-Unis, même ceux qui ont une pression normale à 55 ans ont un risque de 90 % d'hypertension. Selon l'Organisation mondiale de la santé, la pression artérielle anormale est la première cause de décès à travers le monde ; elle est aussi la cause la plus fréquente de décès évitables dans les pays développés.

Les US National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) ont défini les caractéristiques de l'hypertension chez les sujets de 18 à 76 ans entre 1976 et 2004. La prévalence de l'hypertension aux États-Unis en 2004, basée sur la mesure de la pression artérielle ou des rapports concernant l'utilisation des médicaments hypotenseurs prescrits, a été de 29,3 %. Dans cette étude, environ 30 millions d'hommes et 35 millions de femmes étaient hypertendus (figure 25.4). Le tableau 25.2 montre la tendance en matière de sensibilisation, de traitement et de contrôle de l'hypertension au cours de ces années. De 2003 à 2004, 76 % des patients hypertendus étaient au courant de leur état, 65 % étaient traités et 37 % avaient une hypertension contrôlée, définie comme une pression artérielle inférieure

Figure 25.4 Pourcentage estimé d'adultes hypertendus aux États-Unis, selon le sexe, la race et l'ethnicité, de 1999 à 2000.
Reproduit avec l'autorisation de Fields LE, Burt VL, Cutler JA, et al. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000 : a rising tide. Hypertension 2004 ; 44 : 398–404.

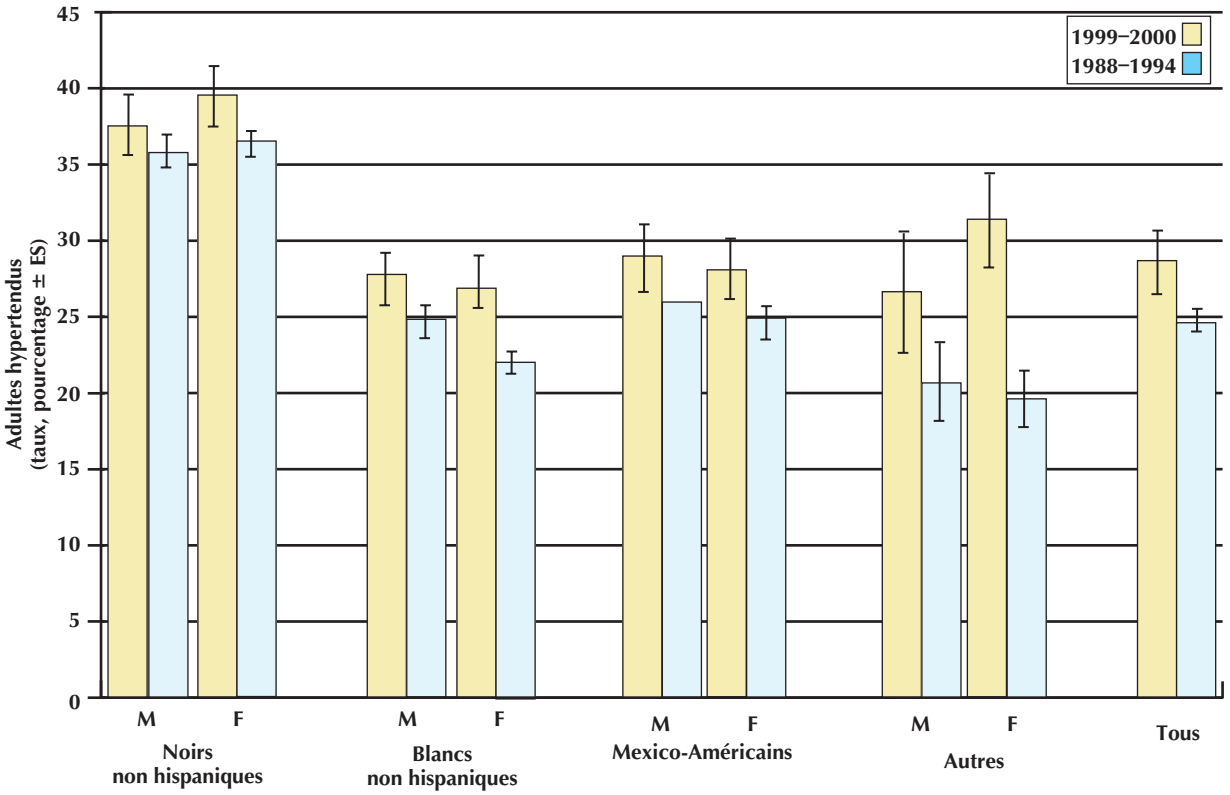


Tableau 25.2 Tendances dans la sensibilisation, le traitement et le contrôle de l'hypertension artérielle chez les adultes aux États-Unis

	National Health and Nutrition Examination Survey (%)				
	1976–1980	1988–1991	1991–1994	1999–2000	2003–2004
Sensibilisation	51	73	68	70	76
Traitement	31	55	54	59	65
Sous contrôle	10	29	27	34	37

Les données concernent les adultes de 18 à 74 ans avec une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg. Le contrôle est défini comme une pression artérielle systolique <140 mmHg et une pression artérielle diastolique <90 mmHg.
Données du sixième rapport du Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1977; 157 : 2413–46. Adapté en fonction de données plus récentes tirées de Hypertension 2007; 49 : 69–75.

à 140/90 mmHg. Ces proportions se sont améliorées progressivement au fil des ans dans les deux sexes, dans tous les groupes d'âge, et dans divers groupes ethniques, mais l'hypertension n'était contrôlée que chez seulement 57 % des sujets traités. Le pourcentage de patients avec hypertension contrôlée est plus faible dans certains pays occidentaux comme le Canada et l'Angleterre, et est inférieur à 10 % dans les pays en développement, un chiffre décevant étant donné les médicaments disponibles pour traiter l'hypertension et les efforts déployés pour sensibiliser le public et les médecins sur les risques de l'hypertension artérielle. Il s'agit donc là d'un grave problème de santé publique à l'échelle mondiale et d'un facteur de risque cardiovasculaire important et très répandu, dont la prévention et le traitement devraient devenir une priorité.

Étiologie et pathogénie

L'hypertension est un trouble de la régulation de la pression artérielle qui, le plus souvent, est la conséquence de l'augmentation de la résistance vasculaire périphérique totale. Même si une augmentation du débit cardiaque joue un rôle étiologique dans le développement de l'hypertension, la plupart des personnes hypertendues ont un débit cardiaque essentiellement normal. Ce paradoxe apparent s'explique par le phénomène d'autorégulation; une augmentation du débit cardiaque entraîne une résistance vasculaire périphérique élevée et persistante, avec en conséquence un retour du débit cardiaque à la normale. La figure 25.5 montre les nombreux mécanismes qui peuvent conduire à l'hypertension.

Figure 25.5 Facteurs impliqués dans le contrôle de la pression artérielle.
Reproduit avec autorisation de Kaplan NM, Kaplan's Clinical Hypertension. 8e éd. Philadelphie : Lippincott, Williams & Wilkins; 2002.

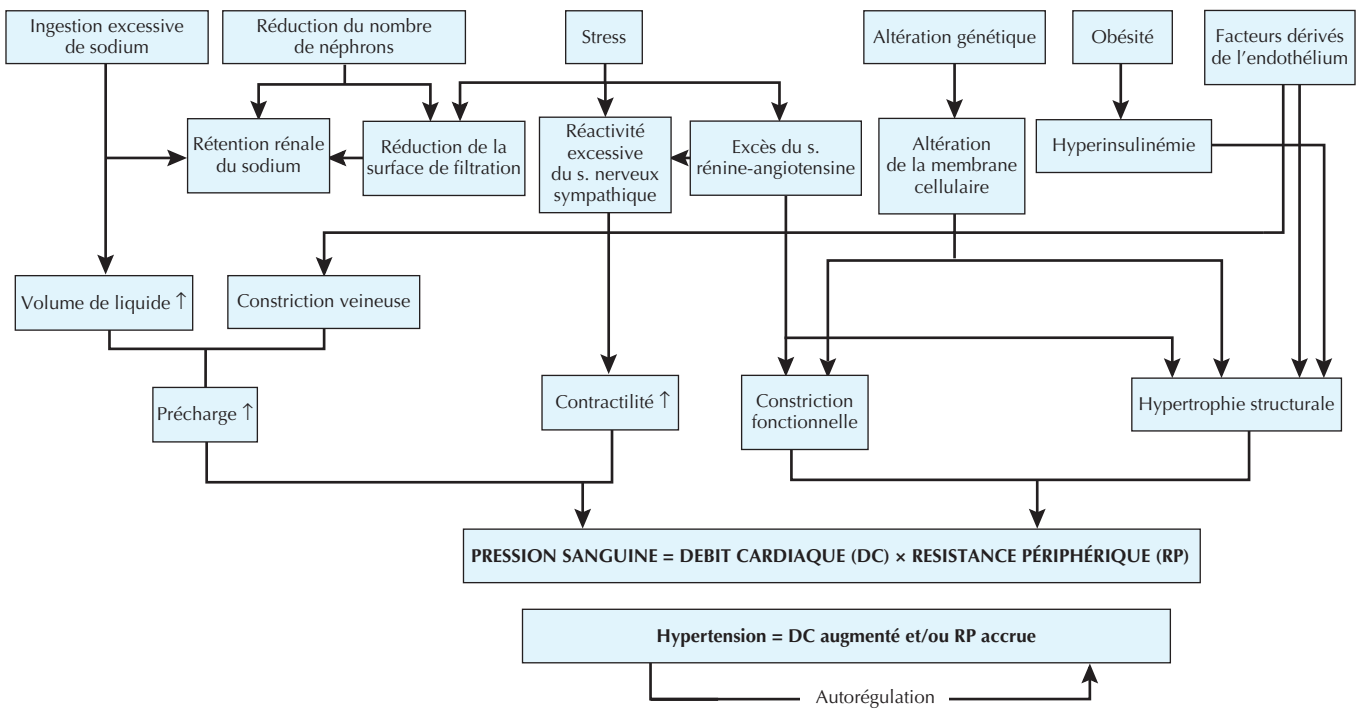
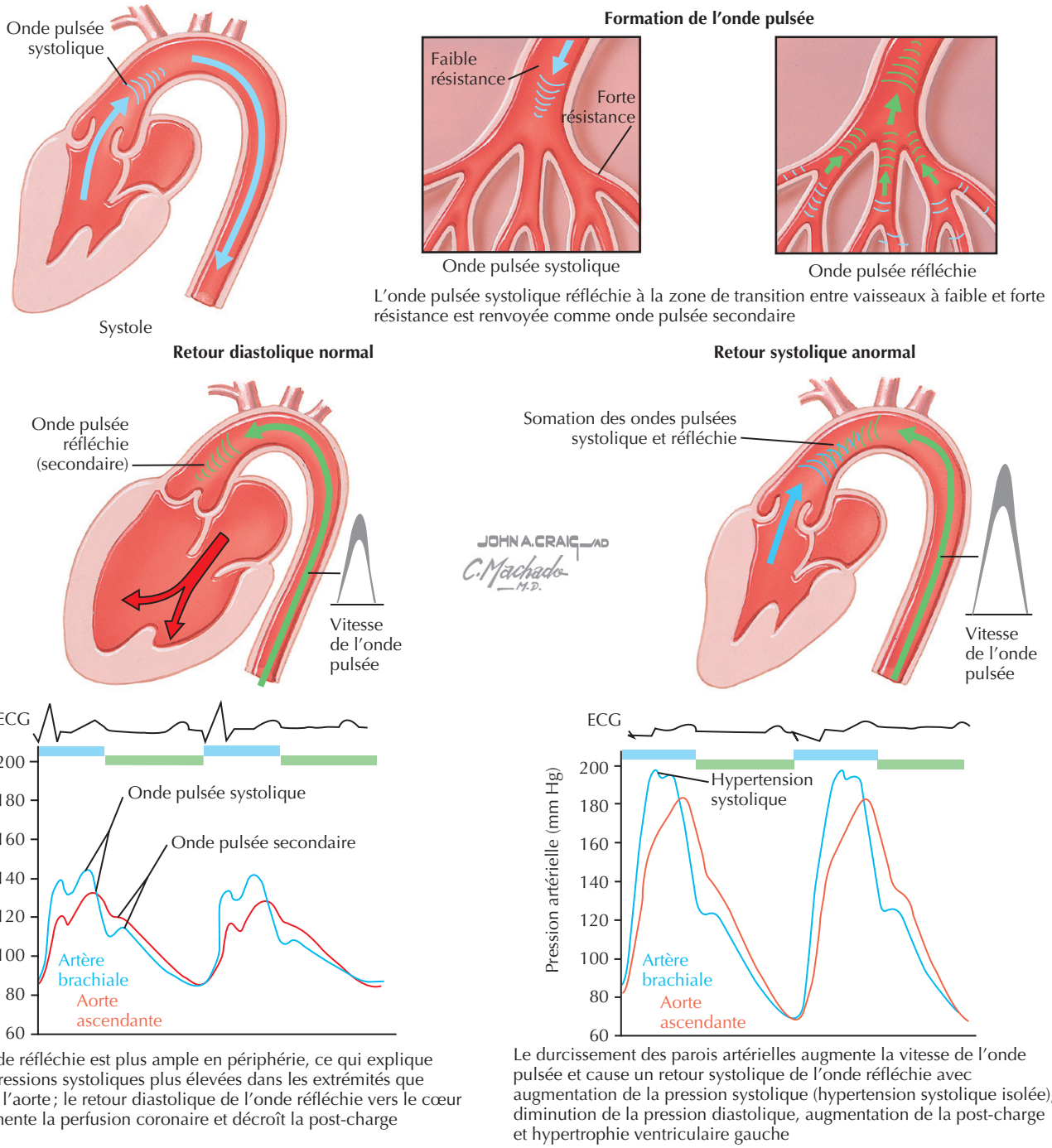


Figure 25.6 Réflexion de l'onde et hypertension systolique isolée.



Une activation inappropriée du système rénine-angiotensine, une diminution de l'excrétion rénale de sodium et une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique, individuellement ou en combinaison, sont les mécanismes les plus susceptibles d'être impliqués dans la pathogénie de tous les types d'hypertension. Des facteurs génétiques et environnementaux, entre autres l'excès de sodium, l'obésité et le stress, peuvent être à la base de l'hypertension. L'incapacité des reins à excréter le sodium de manière optimale et donc de réguler le volume plasmatique conduit à une augmentation persistante de la pression, quelle que soit la cause sous-jacente.

Chez de nombreux patients âgés hypertendus, l'augmentation ne concerne que la pression systolique, qui est supérieure à 140 mmHg, la pression diastolique étant normale. L'hypertension systolique isolée est corrélée au durcissement des grandes artères, à une augmentation de la vitesse de l'onde pulsée systolique, ce qui entraîne une augmentation de la pression systolique, et à un travail accru du myocarde avec diminution de la perfusion coronaire (figure 25.6).

Tableau clinique

La plupart des patients atteints d'hypertension artérielle au début n'ont pas de symptômes attribuables à l'hypertension artérielle. Il est essentiel de détecter et de traiter l'hypertension à ce stade asymptomatique, parce que des complications finiront par se manifester à long terme : maladie cardiaque hypertensive, athérosclérose de l'aorte et des vaisseaux périphériques, maladie cérébrovasculaire ou insuffisance rénale.

Les manifestations cardiaques de l'hypertension sont le résultat à la fois d'effets hypertrophiques de l'augmentation de la post-charge et de l'accélération de l'athérosclérose coronarienne. L'hypertrophie ventriculaire gauche est un puissant facteur de risque indépendant de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. Chez la plupart des patients hypertendus, l'hypertrophie ventriculaire gauche est concentrique, c'est-à-dire que la paroi s'épaissit au détriment du volume ventriculaire. En outre, la fibrose myocardique, stimulée en partie par une augmentation de l'angiotensine II et de l'aldostérone, diminue la compliance ventriculaire, perturbe la fonction diastolique et peut entraîner une insuffisance cardiaque congestive en dépit d'une fonction systolique normale du ventricule gauche. Une hypertension continue peut en fin de compte aboutir à une décompensation ventriculaire gauche et à une diminution du débit cardiaque. L'hypertension artérielle est un facteur de risque de maladie coronarienne indépendant. L'incidence des accidents coronariens s'élève proportionnellement à l'augmentation de la pression systolique ou diastolique. Ces deux effets, l'hypertrophie ventriculaire gauche et l'athérosclérose accélérée, se conjuguent pour accroître le risque d'insuffisance cardiaque congestive et de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients souffrant d'hypertension (figure 25.7).

La moitié des patients hypertendus avec insuffisance cardiaque ont une fraction d'éjection ventriculaire gauche normale. Typiquement, ces patients ont une hypertension et une hypertrophie ventriculaire gauche de longue date, et leurs symptômes résultent d'une dysfonction diastolique. Par rapport aux patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une diminution de la fraction d'éjection, les insuffisants cardiaques diastoliques sont en général plus âgés et sont plus souvent des femmes hypertendues. Bien que l'insuffisance cardiaque diastolique confère un risque plus faible de mortalité, elle est une cause importante de morbidité et d'hospitalisation.

Parfois, l'hypertension asymptomatique peut entrer dans une phase appelée hypertension *maligne* ou *accélérée*. La forte augmentation de la pression systolique et diastolique entraîne une neurorétinite grave, de la protéinurie, une hématurie microscopique, une altération de la fonction rénale ainsi que divers symptômes causés par une endartérite proliférative et une nécrose fibrinoïde des petites artères et des artérioles.

Diagnostic différentiel

Chez environ 95 % des patients hypertendus, l'affection est dite essentielle. Chez bon nombre de ces patients, l'obésité est un facteur contributif. L'apnée obstructive du sommeil est souvent associée à l'obésité et à l'hypertension, mais il n'a pas encore été définitivement établi que le traitement de ce syndrome faisait baisser la tension artérielle de manière significative. Chez les 5 % restants, l'hypertension est secondaire à d'autres troubles (figure 25.8). La prévalence de l'hypertension secondaire est plus élevée chez les personnes très âgées ou chez les très jeunes enfants. Bien que les

Figure 25.7 Développement de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients hypertendus.
ICC : insuffisance cardiaque congestive ; VG : ventricule gauche ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; IM : infarctus myocardique.
Adapté de Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. Arch Intern Med 1996 ; 156 : 1789-96.

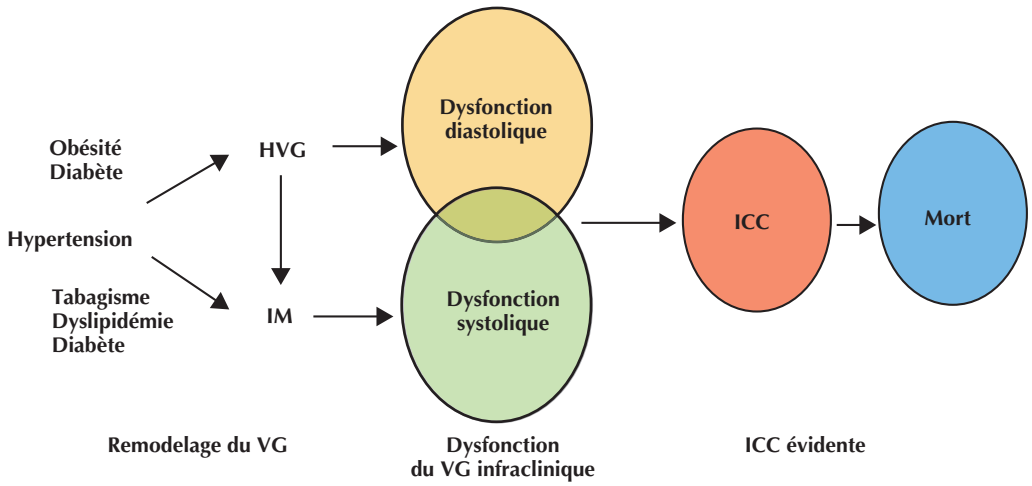
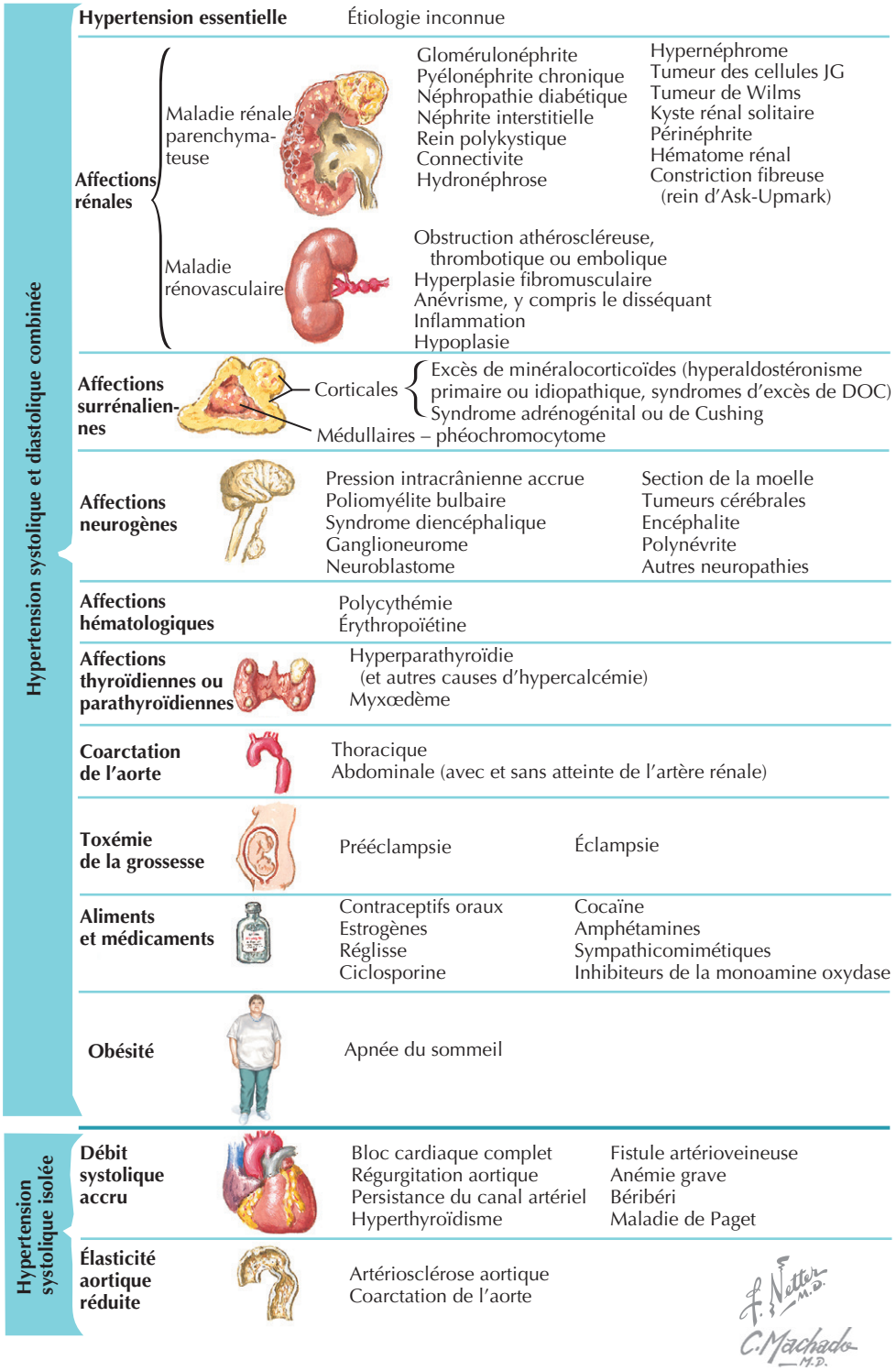


Figure 25.8 Causes d'hypertension artérielle.



patients avec hypertension secondaire soient peu nombreux, il est important de les identifier, car on peut souvent guérir leur hypertension ou l'améliorer de façon significative par une intervention, par une médication spécifique ou, plus simplement, en arrêtant la prise du médicament en cause.

L'implication de causes identifiables de l'hypertension doit être recherchée par l'anamnèse, l'examen physique et les analyses de laboratoire. Lorsque les manifestations sont atypiques pour une hypertension essentielle, ou lorsque les premiers signes ont suggéré une cause identifiable

Encadré 25.1 Indices justifiant la recherche de causes d'hypertension

- Âge d'apparition de l'hypertension <20 ans ou >50 ans
- Lésion d'un organe cible observée dès le premier examen
- Concentration de la créatinine sérique >1,5 mg/dl
- Électrocardiogramme indiquant une hypertrophie ventriculaire gauche
- Présence d'éléments indicatifs de causes secondaires :
  - Hypokaliémie
  - Bruit abdominal
  - Pressions labiles avec tachycardie, transpiration et tremblements
  - Antécédents familiaux de maladie rénale
- Faible réponse à un traitement en général efficace

(encadré 25.1), il faut poursuivre la démarche diagnostique afin que la cause d'une hypertension secondaire puisse être identifiée. Les méthodes diagnostiques utilisées dans la recherche des causes d'hypertension secondaire sont examinées aux chapitres 26 et 27.

Démarche diagnostique

L'examen initial du patient hypertendu devrait comprendre les étapes suivantes :

- confirmation de la présence de l'hypertension ;
- recherche d'une maladie touchant un organe cible avec évaluation de sa gravité ;
- identification des facteurs de risque cardiovasculaire et d'autres troubles susceptibles d'influencer le pronostic et la thérapie ;
- l'exclusion ou la détection de causes identifiables d'hypertension.

Ces objectifs peuvent être atteints par une anamnèse fouillée, un examen physique complet et une sélection appropriée des analyses de laboratoire.

L'anamnèse devrait porter sur les éléments suivants :

- la durée et la gravité de l'hypertension, ainsi que les résultats d'essais thérapeutiques antérieurs ;
- la présence de diabète, d'hypercholestérolémie, de tabagisme et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ;
- des antécédents ou des symptômes d'une maladie touchant un organe cible, entre autres, une maladie coronarienne, une insuffisance cardiaque, une maladie cérébrovasculaire, une maladie vasculaire périphérique ou rénale ;
- des symptômes suggestifs de causes identifiables de l'hypertension ;
- l'usage de médicaments ou de substances susceptibles d'élever la pression artérielle ;
- le mode de vie, c'est-à-dire l'alimentation, l'activité physique et le gain de poids, facteurs qui peuvent influencer la tension artérielle ;
- les facteurs psychosociaux et environnementaux, tels que le soutien de la famille, le revenu et le niveau d'éducation, y compris les facteurs qui pourraient influencer l'efficacité du traitement hypotenseur ;
- les antécédents familiaux d'hypertension ou de maladie cardiovasculaire.

L'examen physique devrait se concentrer sur la détermination du niveau de la pression artérielle et la recherche de maladie d'un organe cible et de causes identifiables de l'hypertension. En voici les points importants :

- mesure attentive de la pression artérielle ;
- mesure de la taille et du poids ;
- examen du fond de l'œil pour détecter une éventuelle rétinopathie hypertensive ;
- examen de la nuque à la recherche d'un éventuel souffle carotidien, d'une élévation de la pression veineuse jugulaire, d'une hypertrophie thyroïdienne ;
- examen cardiaque à la recherche d'anomalies du choc de pointe ou de la présence de bruits extracardiaques ou de souffles ;
- examen abdominal à la recherche de bruits anormaux, de reins agrandis ou d'autres masses ;
- examen des extrémités à la recherche d'une diminution des pulsations artérielles ou d'un œdème périphérique.

Les analyses de laboratoire sont recommandées pour la recherche des dommages éventuels dans les organes cibles et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, ainsi que pour l'exclusion possible des causes identifiables d'hypertension. Voici les examens nécessaires :

- formule sanguine complète ;
- concentrations sériques de potassium, de créatinine, de thyréostimuline, du glucose à jeun, des lipoprotéines de haute densité et du cholestérol total ;
- recherche de sang, de protéines, de glucose dans l'urine et examen microscopique ;
- électrocardiogramme.

La détection et le diagnostic de l'hypertension commencent par une mesure précise. La prise de la tension doit être effectuée à chaque consultation et répétée à intervalles dont la longueur dépend du premier niveau enregistré. L'utilisation d'un équipement précis et d'une technique standard est essentielle. Chez de nombreux patients, les mesures faites à domicile peuvent aider à l'établissement des niveaux de base ou à l'évaluation de la réponse au traitement. Lorsque la pression artérielle est mesurée à la maison au moyen d'un instrument fiable, de manière systématique et enregistrée avec précision, les résultats reflètent mieux le risque d'accident cardiovasculaire que ceux obtenus lors de la consultation médicale. Les patients atteints d'hypertension dite de « la blouse blanche », qui pourraient se passer de traitement, ainsi que ceux qui restent exposés à un risque accru en raison d'une hypertension masquée, peuvent être identifiés au moyen de ces mesures

à domicile. La mesure de la pression en ambulatoire pendant 24 h peut être utile dans des cas de variabilité inhabituelle entre les visites, chez les personnes soupçonnées d'hypertension de « la blouse blanche », en cas de symptômes suggérant des épisodes d'hypotension ou d'hypertension résistante aux médicaments, ou quand il existe de grandes divergences entre les mesures faites à la maison et chez le médecin.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le principal objectif du traitement de l'hypertension est de réduire le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. La démarche thérapeutique pour un individu doit être déterminée en partie par le risque absolu d'un accident cardiovasculaire, en se fondant sur la présence des grands facteurs de risque cardiovasculaire ou des dommages occasionnés à un organe cible. Les patients atteints de diabète, d'une maladie rénale chronique ou d'une maladie cardiovasculaire clinique sont particulièrement exposés au risque d'accident cardiovasculaire. Il faut envisager un traitement pharmacologique pour ces personnes lorsque la tension artérielle est légèrement élevée ou en cas de préhypertension, l'objectif étant la normalisation de la pression, c'est-à-dire une pression inférieure à 130/80 mmHg. Les patients avec un risque moindre devraient être soumis à une période d'observation et à une adaptation de leur mode de vie, mais il faudra traiter si la pression systolique moyenne dépasse 140 mmHg ou si la diastolique est supérieure à 90 mmHg pendant les mois de surveillance. Le tableau 25.3 reprend la stratégie thérapeutique recommandée dans le rapport JNC VII.

Les modifications du mode de vie sont une composante importante du traitement de l'hypertension artérielle. Tous les patients avec hypertension, préhypertension ou des antécédents familiaux d'hypertension devraient être encouragés à perdre du poids en cas de surcharge pondérale, à participer régulièrement à des exercices aérobiques, à limiter leur consommation d'alcool, et à adopter un régime alimentaire sain. Le régime alimentaire DASH (*dietary approaches to stop hypertension* ou mesures diététiques pour lutter contre l'hypertension) recommande une alimentation riche en fruits et légumes et en produits laitiers pauvres en matières grasses, particulièrement en graisses saturées ; pour de nombreux hypertendus, il serait aussi efficace qu'un traitement basé sur un seul médicament. Limiter l'apport alimentaire de sodium amplifie l'effet bénéfique. Ces changements de mode de vie non seulement diminuent la pression, mais améliorent aussi l'efficacité des antihypertenseurs et influencent favorablement les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Cesser de fumer réduit encore davantage le risque cardiovasculaire et doit être fortement encouragé.

Les médicaments sont indiqués si le mode de vie n'a pas ramené la pression artérielle sous le niveau souhaité. L'agent optimal pour le traitement initial de patients hypertendus sans complication reste un sujet controversé. Les diurétiques thiazidiques, les agents bloquant les récepteurs β-adrénergiques, ceux qui inhibent l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des

Tableau 25.3 Classification et traitement de la pression artérielle chez l'adulte

Classification	Systolique* (mmHg)	Diastolique* (mmHg)	Modification du style de vie	*Thérapie médicamenteuse initiale*	
				Sans indication obligatoire	Avec indication obligatoire
Normal	< 120	et < 80	Encourager		
Préhypertension	120–139	ou 80–89	Oui	Pas d'hypotenseur indiqué	Médicament(s) pour indications obligatoires**
Hypertension stade I	140–159	ou 90–99	Oui	Diurétiques thiazidiques pour la plupart ; on peut envisager IEC, ARA II, BB, ICC, ou une combinaison	Médicament(s) pour indications obligatoires**
Hypertension stade II	≥ 160	ou ≥ 100	Oui	Combinaison de 2 médicaments pour la plupart*** (généralement, diurétique thiazidique et IEC, ARA II, BB ou ICC)	Autres antihypertenseurs (diurétiques, IEC, ARA II, BB, ICC) selon les besoins

* Traitement déterminé par le type de pression artérielle la plus élevée.
** Traiter les patients avec une maladie rénale chronique ou un diabète pour que la pression artérielle soit ramenée à < 130/80 mmHg.
*** Un traitement combiné initial doit être utilisé avec prudence chez les personnes à risque d'hypotension orthostatique.
IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; BB : β-bloquants ; ICC : inhibiteurs des canaux calciques.
Données de National High Blood Pressure Education Program ; National Heart, Lung and Blood Institute ; National Institutes of Health and the Department of Health and Human Services.

récepteurs de l'angiotensine (ARA) et les inhibiteurs des canaux calciques (ICC) ont tous été considérés comme agents de première ligne appropriés pour le traitement de l'hypertension. Les diurétiques thiazidiques sont peu coûteux et généralement bien tolérés; ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment of Prevent Heart Attack Trial) et d'autres essais comparatifs ont montré qu'ils étaient aussi efficaces que les médicaments plus récents dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde. Par rapport aux inhibiteurs de l'ECA, les ARA et les ICC, toutefois, les diurétiques augmentent le risque de développer un diabète. Les résultats de l'étude ASCOT (Anglo-Scandanavian Cardiac Outcomes Trial) renforcent les données de plusieurs essais suggérant que les β-bloquants sont moins efficaces que les autres médicaments dans la prévention des accidents cardiovasculaires, en particulier cérébraux chez les patients âgés. En fin de compte, cependant, pour la plupart des patients, il faudra plus d'un antihypertenseur; et parvenir à contrôler la pression sanguine est plus important que le choix initial de l'agent. Chez de nombreux patients, la sélection de l'hypotenseur approprié est dictée par les facteurs de comorbidité. Le tableau 25.4 énumère les agents qui sont privilégiés ou relativement contre-indiqués dans certaines circonstances.

En général, on commence le traitement par de faibles doses dans le but de minimiser les effets secondaires. En fonction de la réponse du patient, la posologie peut alors être ajustée; on peut aussi ajouter un deuxième agent à dose faible. De nombreux experts sont favorables à l'utilisation de doses plus faibles de deux, voire de trois hypotenseurs dans le but de minimiser les effets secondaires. D'autres experts sont en faveur de la monothérapie, en faisant valoir que l'observance de la thérapie par les patients sera meilleure avec des régimes moins compliqués. Cependant, l'avènement de nombreux hypotenseurs à prise quotidienne unique a simplifié le traitement, même si cela implique plusieurs hypotenseurs; ceux-ci pourront être pris simultanément.

Les patients atteints d'hypertension au stade 2 peuvent prendre deux médicaments d'emblée. Les combinaisons efficaces font appel à des classes de médicaments différentes; leurs effets hypotenseurs peuvent ainsi être additifs, ce qui permet de réduire la dose et d'éviter des effets indésirables. Les diurétiques potentialisent l'effet des β-bloquants, de inhibiteurs de l'ECA et des ARA; d'autres combinaisons utiles associent une dihydropyridine, comme antagoniste du calcium, à un β-bloquant ou un antagoniste du calcium à un inhibiteur de l'ECA ou à un ARA. Les agents à longue durée d'action (24 h) sont préférables car, comme nous l'avons vu, ils favorisent l'observance du traitement par le patient, mais ils offrent aussi l'avantage d'un contrôle quasi continu de la pression artérielle au cours de la journée.

Abaisser la pression artérielle n'est qu'un des mécanismes pouvant réduire le risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus. Indépendamment du taux de référence du cholestérol, les statines diminuent significativement l'incidence de l'infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux chez les patients hypertendus; chez la plupart d'entre eux, les agents hypolipémiants sont bénéfiques. L'aspirine à faible dose atténue aussi le risque d'accidents cardiovasculaires.

L'objectif de prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires est généralement atteint par une réduction progressive de la pression artérielle, maintenue pendant de nombreuses années. Parfois, une poussée d'hypertension peut survenir; elle doit être traitée d'urgence.

Tableau 25.4 Choix de l'antihypertenseur en fonction de maladie coexistante

Indications de médicaments spécifiques	
Diabète	Inhibiteur de l'ECA ou ARA
Insuffisance cardiaque congestive	Inhibiteur de l'ECA ou ARA, β-bloquant, diurétiques, antagoniste de l'aldostérone
Infarctus du myocarde	Inhibiteurs de l'ECA ou ARA, β-bloquant, antagoniste de l'aldostérone
Maladie coronarienne chronique	Inhibiteur de l'ECA, β-bloquant
Insuffisance rénale	Inhibiteur de l'ECA ou ARA
Contre-indications à certains médicaments	
Grossesse	Inhibiteur de l'ECA, ARA
Insuffisance rénale*	Diurétique épargneur de potassium
Maladie vasculaire périphérique	β-bloquant
Goutte*	Diurétique
Dépression*	β-bloquant, agoniste α_2-adrénergique
Maladie réactive des voies respiratoires	β-bloquant
Bloc cardiaque du deuxième ou troisième degré	β-bloquant, antagonistes du calcium autre que la dihydropyridine
Insuffisance hépatique	Labétalol, méthyldopa

* Contre-indications relatives.

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.

Encadré 25.2 Médicaments administrés par voie intraveineuse en cas de crise hypertensive

- Nitroprusside : agent préféré dans la plupart des cas sauf en cas de syndrome coronaire aigu ou de grossesse ; devrait être combiné avec des β-bloquants dans certains cas
- Nitroglycérine : utilisée dans les syndromes coronaires aigus seule ou combinée avec le métoprolol ou labétalol
- Labétalol : à utiliser en association au nitroprussiate ou à la nitroglycérine ; peut être utilisé seul dans des situations moins graves ou comme traitement de l'hypertension postopératoire
- Énalaprilate : utilisation en cas de poussée de sclérodermie ou en thérapie adjuvante dans certains cas de forte hausse des taux de rénine
- Hydralazine : peut être utilisée pour traiter la prééclampsie et l'éclampsie
- Fénoldopam : même indication que pour le nitroprussiate ; utile en cas d'hypertension survenant après une opération ou une exploration, dans des situations étroitement contrôlées
- Esmolol : utilisé lorsqu'un effet β-bloquant immédiat et très bref est nécessaire, ainsi que dans les cas de tachycardie supraventriculaire

Une crise hypertensive aiguë est définie comme un dysfonctionnement aigu d'un organe du système cardiovasculaire ou nerveux, accompagné soit par une forte élévation de la pression artérielle chez un sujet hypertendu, soit par une brusque augmentation de la pression artérielle chez un individu à la pression habituellement normale. Le traitement d'une telle crise peut nécessiter l'administration de médicaments par voie intraveineuse dans une unité de soins intensifs (encadré 25.2).

Éviter les erreurs de traitement

Il faut distinguer l'hypertension artérielle grave de stade 2 d'une crise hypertensive. Cette dernière nécessite une diminution de la pression artérielle dans les minutes ou les heures. Dans l'hypertension de stade 2, la pression artérielle peut être abaissée progressivement en quelques jours, l'adaptation de la posologie pouvant parfois prendre plusieurs semaines.

- Il faut recourir aux diurétiques thiazidiques en première ligne chez certains patients hypertendus sensibles au sel, comme les Afro-Américains, et chez les patients nécessitant une combinaison d'antihypertenseurs, à moins qu'il y ait une nette contre-indication à l'utilisation de ces médicaments.
- Des modifications des habitudes de vie s'imposent comme première phase du traitement de l'hypertension, et ces mesures doivent être maintenues même si les médicaments s'avèrent en fin de compte nécessaires.
- Les effets métaboliques des antihypertenseurs doivent être surveillés au début du traitement et périodiquement si nécessaire.
- Attention aux chutes de pression orthostatiques chez les patients plus âgés et chez ceux soupçonnés d'avoir un dysfonctionnement du système nerveux autonome, comme les sujets atteints depuis longtemps de diabète. Il faut adapter la posologie afin d'éviter une chute excessive de la pression artérielle en position debout.
- Pour traiter l'hypertension systolique isolée, il faut commencer par une faible dose d'hypotenseur et ne l'augmenter que très progressivement.
- Il ne faut pas essayer de réduire une pression artérielle systolique élevée si la pression diastolique est en permanence inférieure à 65 mmHg en raison du risque d'ischémie cardiaque, en particulier chez les patients ayant une maladie coronarienne préexistante.
- Afin de prévenir les syndromes coronariens aigus ou un phénomène de rebond, on doit éviter le retrait brusque de certains antihypertenseurs comme les β-bloquants et la clonidine.
- Il importe de sélectionner les hypotenseurs selon l'état clinique du patient et en fonction des comorbidités éventuelles. Il faut utiliser des antihypertenseurs spécifiques dans certaines situations, sauf bien sûr en cas de contre-indication. Par exemple, les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II conviennent aux patients ayant une maladie rénale, un diabète ou une insuffisance cardiaque ; les β-bloquants sont utiles pour la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde et chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque due à un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche ; pour la prévention secondaire d'un accident cérébrovasculaire, on prescrira la combinaison d'un diurétique thiazidique et d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine.
- Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont contre-indiqués chez les femmes enceintes.
- Il faut éviter de traiter de manière excessive l'hypertension « blouse blanche » et de traiter insuffisamment des patients atteints d'hypertension masquée.

Futures directions

Au cours du dernier demi-siècle, des progrès remarquables ont été accomplis dans la compréhension de la physiopathologie, de l'épidémiologie et de l'évolution naturelle de l'hypertension artérielle ; la thérapie a aussi connu des avancées spectaculaires. Néanmoins, l'hypertension n'est pas diagnostiquée chez de nombreux patients et beaucoup ne sont pas traités correctement, alors que l'hypertension artérielle reste un facteur important de prédisposition aux

troubles coronariens, à l'insuffisance cardiaque congestive, aux accidents vasculaires cérébraux et aux néphropathies terminales.

Voici les objectifs que la recherche et les initiatives de santé publique devraient atteindre.

- Prouver quels sont les agents antihypertenseurs les plus efficaces dans la réduction des complications cardiovasculaires chez les patients avec hypertension non compliquée.
- Définir plus précisément les seuils thérapeutiques et les pressions à atteindre chez les patients diabétiques ou chez ceux dont un organe cible est déjà endommagé.
- Déterminer le seuil thérapeutique et la pression optimale à atteindre chez les patients âgés avec hypertension systolique isolée.
- Développer des médicaments plus efficaces pour le traitement des patients âgés avec hypertension systolique isolée.
- Développer de meilleures stratégies pour améliorer l'observance des patients.
- Diminuer la teneur en sodium et en graisses dans l'alimentation.
- Améliorer les techniques de dépistage et les prestations de soins.
- Préciser l'utilité de mesurer la pression artérielle à la maison ou en ambulatoire.

Ressources supplémentaires

British Hypertension Society. Accessible à http://www.bhsoc.org. Consulté le 11 octobre 2007.

Ce site donne accès à un forum de recherche médicale et scientifique qui permet le partage d'informations sur le traitement de l'hypertension. On y trouve des informations sur la recherche de pointe, sur des essais cliniques en cours et sur d'importantes publications récentes. Le site web passe également en revue des directives publiées en juin 2006 par le UK National Institute of Clinical Excellence et proposées dans les British Hypertension Society Guidelines for Management of Hypertension in Adults. Ce document passe en revue les études cliniques les plus récentes sur le traitement de l'hypertension, de manière brève mais complète.

Kaplan NM. Kaplan's Clinical Hypertension. 9e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins ; 2006.

Ce traité approfondi, détaillé, bien que succinct, très accessible, sur la clinique de l'hypertension a été rédigé par le Dr Norman Kaplan. Il reflète la vaste expérience clinique et la sagesse de l'auteur et propose des références mises à jour sur tous les sujets.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1 : Blood pressure measurement in humans. Hypertension 2005 ; 45 : 142-61, 2005. PMID : 15611362.

Cette déclaration scientifique de l'American Heart Association met l'accent sur les recommandations techniques dans la mesure de pression artérielle dans différents milieux et circonstances cliniques. On y trouve des informations fondées et utiles pour tous ceux qui traitent les patients hypertendus et pour ceux qui sont chargés de la sélection et de l'entretien de l'équipement utilisé pour mesurer la pression sanguine dans les installations cliniques.

US Department of Health and Human Services, National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. Accessible à http://www.nhlbi.nih.gov/about/nhbpep/index.htm. Consulté le 11 octobre 2007.

Le National High Blood Pressure Education Program fournit des informations éducatives sur l'hypertension pour le personnel médical et le grand public. Tous les rapports, les directives et publications parrainées par le programme en question sont disponibles, et du matériel éducatif, comme des diapositives, des tableaux et des graphiques, peut être téléchargé. Certains documents sont disponibles en espagnol.

Données probantes

1. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002 ; 288 : 2981-97. PMID : 12479763.

   C'est le plus grand essai en double insu mené chez des patients hypertendus, et qui a fortement influencé les recommandations JNC VII. Les effets thérapeutiques de l'amlodipine ou du lisinopril étaient comparés à ceux d'un médicament de référence, le chlortalidone. Il en est ressorti que les nouveaux médicaments n'offraient aucun avantage par rapport à un diurétique thiazidique dans la prévention d'une maladie coronarienne fatale ou d'un infarctus myocardique non mortel.
2. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension : a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2006 ; 47 : 296-308. PMID : 16434724.

   Cette déclaration scientifique présente une revue concise des mesures diététiques visant à prévenir et traiter l'hypertension. Il s'agit du régime DASH (dietary approaches to stop hypertension), qui recommande la réduction de l'apport en sel, la perte de poids et la modération dans la consommation d'alcool. Ces adaptations dans le mode d'alimentation se sont avérées efficaces dans la réduction de la pression artérielle.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists'Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events : results of prospectively-designed overviews of randomized trials. Lancet 2003 ; 362 : 1527-35. PMID : 14615107.

   Cet exposé général reprenant les résultats de 29 essais randomisés compare les effets de différents traitements de l'hypertension et vérifie si le fait de viser des objectifs de pression artérielle réduit les risques d'accident cardiovasculaire grave et la mortalité. La conclusion générale est que le traitement avec n'importe quel régime communément utilisé réduit le risque d'accident cardiovasculaire grave et que plus grande est la réduction de la pression artérielle, plus grande est la réduction des risques.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee : seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : JNC 7. Complete Version. Hypertension 2003 ; 42 : 1206-52. PMID : 14656957.

   Ce rapport du National High Blood Pressure Education Program fournit des directives complètes pour la prévention et le traitement de l'hypertension ; il est incontournable pour tous les médecins qui traitent les patients hypertendus. Les différences avec les rapports précédents sont entre autres l'accent mis sur la pression artérielle systolique comme facteur de risque de maladie cardiovasculaire et l'introduction de la notion de « préhypertension ». Les diurétiques thiazidiques sont recommandés pour la plupart des patients hypertendus sans complication, soit seuls soit combinés avec des médicaments d'autres classes.

5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : the JNC 7 report. JAMA 2003 ; 289 : 2560-72. PMID : 12748199.

Cette version condensée du rapport JNC VII met en lumière les principaux points des National High Blood Pressure Education Program recommandations.

6. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. The ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005, 366 : 895-906. PMID : 16154016.

Cette vaste étude européenne a trouvé que de nouveaux médicaments (amlodipine ± perindopril, selon les besoins) offraient des avantages par rapport à la thérapie conventionnelle (aténolol ± bendrofluméthiazide, selon les besoins) ; ils réduisaient davantage la mortalité cardiovasculaire. Ces résultats renforçaient des données d'études précédentes suggérant qu'une thérapie basée sur les β-bloquants était moins efficace que les autres médicaments de première ligne dans la réduction des accidents cardiovasculaires chez les patients âgés.

7. Fields LE, Burt VL, Cultler JA, et al. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000. A rising tide. Hypertension 2004 ; 44 : 498-4.

Le but de cette étude était d'estimer le nombre absolu de personnes souffrant d'hypertension au cours de l'année 2000 en utilisant les données de la National Health and Nutrition Examination Survey of US Resident Adults. Les auteurs ont constaté qu'au moins 65 millions d'adultes étaient hypertendus de 1999 à 2000. Une étude plus récente a montré que la prévalence de l'hypertension artérielle dans cette population demeure constante à environ 29 %. Puisque la population adulte est maintenant plus importante que dans les années 2000, l'impact de l'hypertension artérielle continue d'augmenter aux États-Unis.

8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003 ; 21 : 1011-53. PMID : 12777938.

À l'instar du rapport de la BHS, cet ensemble de lignes directrices recommande également de commencer la thérapie médicale en se basant sur une évaluation complète des autres facteurs de risque, l'atteinte des organes cibles, le diabète et l'état clinique général.

9. Ong KL, Cheung BMY, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. Hypertension 2007 ; 49 : 69-75. PMID : 17159087.

Ce dernier rapport 1999-2004 du NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) passe en revue les changements dans la prévalence, la sensibilisation du public, les traitements et le contrôle de l'hypertension aux États-Unis. Bien que des tendances encourageantes soient constatées, la prévalence globale de l'hypertension artérielle reste élevée (> 29 %), et le taux de contrôle n'est que de 37 %.

10. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. The ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003 ; 361 : 1149-58. PMID : 12686036.

Cette étude a démontré la valeur d'une statine pour réduire le risque de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral chez les patients souffrant d'hypertension.

11. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. Guidelines for management of hypertension : report of the Fourth Working Party of the British Hypertension Society, 2004. BHS IV : British Hypertension Society Guidelines. J Hum Hypertens 2004 ; 18 : 139-85. PMID : 14973512.

Cette orientation diffère de celle du rapport JNC VII à plusieurs égards : elle recommande une approche plus individualisée du seuil de pression artérielle à partir duquel le recours aux médicaments s'impose. L'attitude à prendre est fonction des dommages aux organes cibles, des complications cardiovasculaires, du diabète et d'un risque cardiovasculaire estimé à environ 10 ans. Le rapport recommande de baser le choix d'un premier médicament sur l'âge et l'origine ethnique du patient. Des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou, peut-être, des β-bloquants conviendraient pour les patients jeunes et de type caucasien, en dehors d'indications obligatoires, tandis que des antagonistes du calcium ou des diurétiques thiazidiques sont conseillés comme médicaments de première ligne pour les patients âgés ou de race noire. Le rapport recommande l'utilisation de statines indépendamment du taux de lipides sanguins pour toutes les personnes souffrant d'hypertension artérielle compliquée par une maladie cardiovasculaire ou ayant 20 % de risque de développer une maladie cardiovasculaire dans un délai de 10 ans.

Romulo E. Colindres ▪ Steven H. Grossman

26

Hypertension artérielle secondaire à des maladies rénovasculaires

Introduction

Aux États-Unis, jusqu'à 20 % des hommes et des femmes d'âge moyen ont une pression artérielle élevée. Chez 90 à 95 % de ces patients, la cause de l'hypertension est inconnue. C'est ce qu'on appelle l'hypertension *essentielle* ou *primaire*. Les autres 5 à 10 % de la population des gens hypertendus ont une cause identifiable à cette hypertension, avec une physiopathologie définie et, dans certains cas, des particularités repérables à l'examen clinique ou par des analyses de laboratoire. On parle alors d'*hypertension secondaire*. Le diagnostic des formes secondaires d'hypertension est important car, dans de nombreux cas, la cause de l'hypertension peut être éliminée ou traitée par un médicament spécifique, un procédé médical ou une intervention chirurgicale. En outre, le diagnostic précoce de ces affections est crucial, puisque la plupart des études ont montré que plus longtemps l'hypertension secondaire restait non traitée, moindre était la chance de pouvoir la guérir. L'hypertension secondaire est plus fréquente chez les personnes âgées en raison de l'incidence et de la prévalence accrues des deux formes fréquentes d'hypertension secondaire : la maladie du parenchyme rénal et la sténose de l'artère rénale (SAR) due à l'athérosclérose.

Il existe plusieurs maladies primaires de l'artère rénale qui causent une SAR ; les plus communes sont l'athérosclérose et la dysplasie fibromusculaire (DFM). La SAR athéroscléreuse représente environ 80 à 90 % des cas, tandis que la DFM intervient dans 10 à 20 % des cas. La SAR athéroscléreuse est associée à l'athérosclérose de l'aorte abdominale et d'autres artères. L'athérome réduit généralement la lumière du tiers proximal de l'une ou des deux artères rénales, l'ostium est impliqué dans environ 75 % des cas. La DFM est caractérisée par des changements fibreux dans la paroi des deux tiers distaux de l'une ou des deux artères rénales et de leurs ramifications. Cette pathologie touche la média des artères chez la plupart des sujets mais, chez certaines personnes, la maladie est limitée à l'intima ou à l'adventice de la paroi vasculaire.

Étiologie et pathogénie

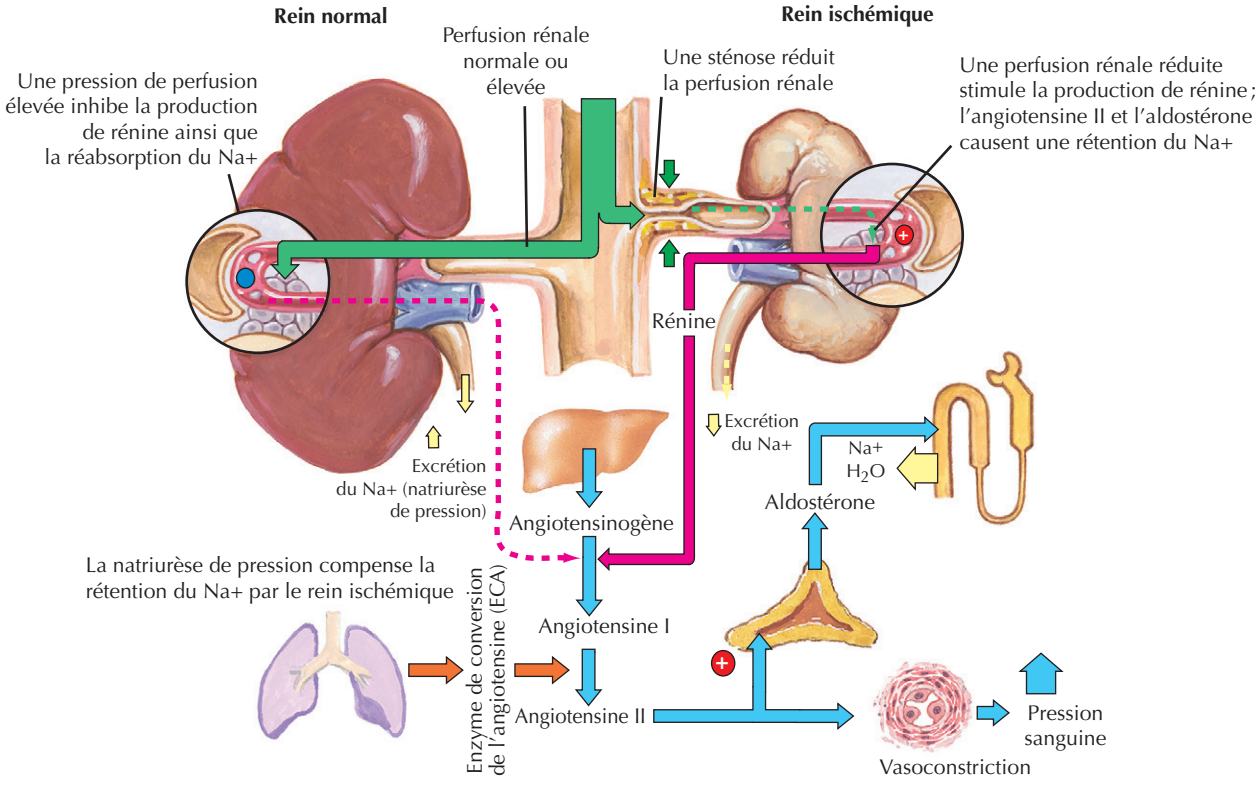
La SAR athéroscléreuse est causée par les mêmes facteurs qui favorisent le développement de l'athérosclérose oblitérante généralisée : le tabagisme, la dyslipidémie, l'hypertension, l'intolérance au glucose, la prédisposition génétique et d'autres facteurs. L'étiologie des changements fibreux qui se produisent chez les jeunes patients avec une DFM est inconnue. Les causes possibles sont des maladies des vasa vasorum, la prédisposition génétique et des perturbations hormonales. Il est prouvé que le tabagisme peut aggraver cette affection. L'hypertension secondaire à une SAR athéroscléreuse ou due à une DFM est causée par une diminution de la pression de perfusion rénale ; elle est appelée *hypertension rénovasculaire* (HRV). Elle survient en cas d'une ou plusieurs sténoses dites serrées, c'est-à-dire réduisant de 60 % ou plus la lumière de l'artère rénale principale ou de ses branches ; l'HRV représente environ 3 % des cas d'hypertension. Une SAR « serrée » ne cause pas toujours une hypertension, et même lorsque l'hypertension artérielle et une SAR « serrée » coexistent, la SAR peut être fortuite, et le sujet peut avoir une hypertension

essentielle ou un autre type d'hypertension secondaire. La SAR est plus courante que l'HRV. La figure 26.1 montre les événements qui conduisent à l'hypertension en cas de SAR serrée unilatérale. Une SAR bilatérale athéroscléreuse ou une SAR athéroscléreuse dans un rein solitaire peuvent entraîner une diminution de la fonction excrétrice du rein avec le développement de l'insuffisance rénale chronique. C'est ce qu'on appelle une *néphropathie ischémique*.

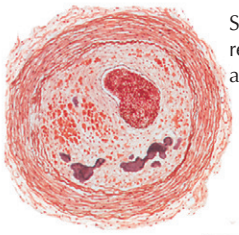
Tableau clinique

Une SAR athéroscléreuse peut être silencieuse ou provoquer une HRV, une néphropathie ischémique ou les deux. La néphropathie ischémique peut parfois se développer en l'absence d'hypertension. L'*œdème pulmonaire rapidement résolutif* (*flash pulmonary oedema*), un œdème aigu du poumon qui se développe brusquement, est un syndrome lié à l'HRV et à une néphropathie ischémique.

Figure 26.1 Pathophysiologie de l'hypertension rénovasculaire en cas de sténose unilatérale d'une artère rénale.



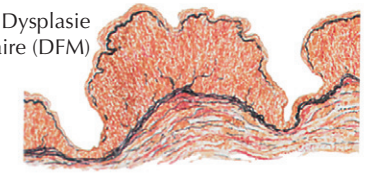
Causes d'hypertension rénovasculaire (HRV)



Sténose de l'artère rénale (SAR) athéroscléreuse

Athérosclérose concentrique grave de l'artère rénale avec dépôts de lipides, calcification et thrombose

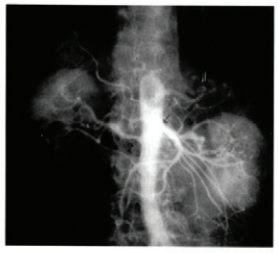
Dysplasie fibromusculaire (DFM)



F. Netter M.D. JOHN A. CRAIG MD with E. Hatton

DFM : une coupe longitudinale montre les variations dans l'épaisseur de la paroi

L'athérosclérose est la cause la plus commune de SAR



Artériographie aortique et rénale : rétrécissement athéroscléreux et dilatation poststénotique des deux artères rénales



L'artériographie rénale est le test de référence pour le diagnostic et l'évaluation du degré de gravité d'une SAR

Artériographie rénale : aspect moniliforme caractéristique causé par l'alternance des sténoses alternées et des dilatations anévrismales

Une SAR athéroscléreuse survient chez des patients âgés. Environ 90 % des patients sont ou ont été de gros fumeurs. La plupart présentent des signes d'athérosclérose dans d'autres vaisseaux. Une poussée brutale d'hypertension peut survenir, aggravant une hypertension préexistante ; une hypertension maligne peut également se développer après l'âge de 50 ans. L'examen physique peut révéler une rétinopathie avancée, une diminution des pulsations ainsi que des souffles dans l'abdomen, les flancs ou à hauteur des artères principales. Les analyses de laboratoire peuvent montrer une hypokaliémie provoquée par une activité rénine plasmatique élevée (hyperaldostéronisme secondaire) et une augmentation de la concentration sérique de créatinine causée par la néphropathie ischémique ou une autre maladie rénale associée. La taille des reins peut être très différente.

La SAR causée par une DFM se présente comme une HRV, mais qui débute à un jeune âge. La maladie est plus fréquente chez les femmes de moins de 50 ans, et se produit également chez les enfants. Un souffle abdominal peut être perçu, mais les pouls périphériques sont normaux. Les analyses de laboratoire peuvent mettre en évidence une hypokaliémie. Un écart important dans la taille des reins est inhabituel. La DFM ne cause pas de néphropathie ischémique ou d'œdème pulmonaire rapidement résolutif.

Diagnostic différentiel

Il faut savoir distinguer l'HRV causée par une SAR athéroscléreuse et l'hypertension essentielle et d'autres types d'hypertension secondaire, en particulier l'atteinte du parenchyme rénal. Chez les personnes âgées atteintes de maladie vasculaire périphérique ou maladie de l'aorte abdominale, la prévalence d'une SAR athéroscléreuse atteint 38 à 55 %. La prévalence de l'hypertension essentielle dans cette population est d'environ 60 %. Par conséquent, il est souvent difficile d'établir si une SAR athéroscléreuse dans ce cadre est à l'origine de l'hypertension ou un événement fortuit, peut-être lié à l'hypertension de longue date associée à l'athérosclérose qui en résulte. La correction de la sténose dans une telle situation ne conduira ni à la guérison, ni à une amélioration de l'hypertension. Une insuffisance rénale causée par une SAR athéroscléreuse doit être distinguée de l'insuffisance rénale résultant d'une maladie du parenchyme rénal, telle qu'une maladie des petits vaisseaux (néphrosclérose ou maladie athéroembolique) ou d'autres maladies comme la néphropathie diabétique. Les caractéristiques ischémiques comprennent une faible protéinurie, peu de sédiment urinaire et souvent une grande différence de taille des reins avec atteinte des deux artères rénales.

Pour l'HRV causée par la DFM, il ne faut pas la confondre avec d'autres causes d'hypertension chez les enfants ou les jeunes femmes : l'hypertension essentielle, une maladie rénale évoluant à bas bruit, l'hypertension artérielle liée à l'obésité, l'hypertension endocrine ou une coarctation de l'aorte.

Démarche diagnostique

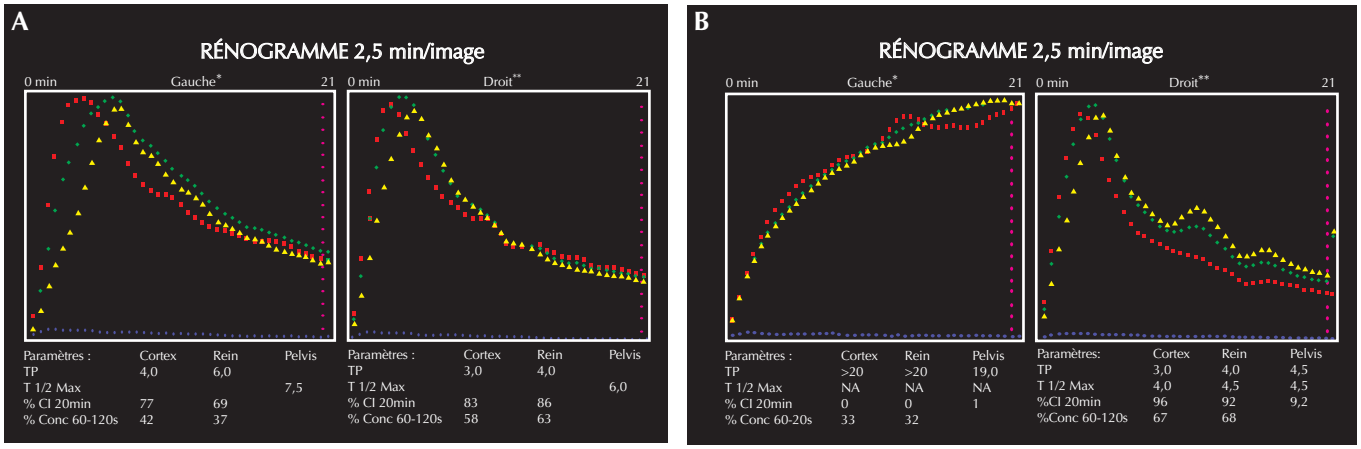
Le test diagnostique de référence d'une SAR est l'artériographie rénale, qui permet une évaluation du degré de sténose et montre l'envahissement athéroscléreux caractéristique du tiers proximal de l'artère rénale dans la SAR athéroscléreuse. La forme la plus courante de la DFM, la fibroplasie de la média (75 %), se caractérise par l'alternance de zones de sténose et de dilatation anévrismale (aspect moniliforme) de l'artère rénale distale qui s'étendent parfois aux branches de l'artère rénale principale. Une artériographie rénale est un test coûteux, pénible à supporter et qui n'est pas sans risque ; généralement, il ne fournit aucune information sur les conséquences fonctionnelles de la lésion. Compte tenu de ces limitations, plusieurs tests de dépistage pour la détection ou l'évaluation des conséquences fonctionnelles d'une SAR ont été développés (tableau 26.1). La sensibilité et la spécificité de ces tests varient d'un établissement à l'autre en fonction de l'expertise locale dans l'exécution des diverses études. Par exemple, l'échographie

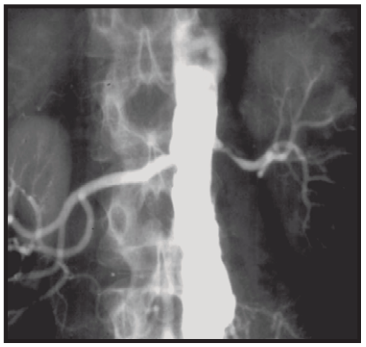
Tableau 26.1 Tests de dépistage d'une sténose de l'artère rénale

Test	Type d'évaluation	Propriétés
Rénogramme post-captopril	Fonctionnel : cet inhibiteur de l'ECA induit la réduction du DFG	Hautes sensibilité et spécificité si les reins sont de taille égale, CCS <2 mg/dl Utilité pronostique pour l'amélioration de l'hypertension
ARM des artères rénales	Anatomique : artères rénales proximales	Aucune néphrotoxicité Ne peut être utilisé après la pose d'une endoprothèse vasculaire (*stent*)
Échographie Doppler des artères rénales	Anatomique, fonctionnelle : artères rénales proximales	Résultats très variables ; techniquement difficile ; dépend de l'opérateur
Angiographie digitalisée	Anatomique : artères rénales proximales	Grand volume du produit de contraste

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; ARM : angiographie par résonance magnétique ; CCS : concentration de créatinine sérique.
Aucun des tests de dépistage anatomique n'est adéquat pour permettre une évaluation de l'artère rénale distale ; par conséquent, il n'existe aucun test de dépistage adéquat pour la DFM, même si un rénogramme post-captopril peut suggérer la présence d'une SAR fonctionnelle importante (figure 26.2).

Figure 26.2 Rénogramme post-captopril.





Capture et excrétion du Tc-99m mertiatide, injecté par voie intraveineuse, par les reins gauche et droit avant (**A**), et après (**B**), l'administration orale de 50 mg de captotril. Le panneau b montre une capture lente et pas d'excrétion du radiotraceur, suggérant une sténose fonctionnellement importante de l'artère rénale gauche. L'aortogramme (**C**) montre une SAR athéromateuse serrée de l'artère rénale gauche avec une dilatation post-sténotique chez le même patient. L'artère rénale droite est normale. Notez les altérations athéroscléreuses de l'aorte abdominale

* Gauche
** Droit

Doppler des artères rénales est le test de dépistage préféré dans certains établissements, mais d'autres trouvent ce test lourd, peu fiable et trop dépendant de l'opérateur.

Le schéma de la figure 26.3 décrit la démarche diagnostique que nous suivons lorsque nous soupçonnons qu'un sujet est atteint de SAR. La première étape de l'évaluation est de rechercher une maladie cachée du parenchyme rénal par une échographie rénale et une analyse d'urine. Nous recommandons de mesurer les indices de résistance au-dessus du rein par un test Doppler en même temps que la réalisation de l'échographie rénale. Cette façon de faire est plus facile et plus fiable dans notre institution que l'échographie Doppler des artères rénales. Les indices de résistance semblent avoir une certaine valeur pronostique en termes de réponse à la revascularisation. Le dépistage est limité aux patients qui ont un tableau clinique compatible et qui sont susceptibles de bénéficier d'une revascularisation des artères rénales. Il n'existe pas de test fonctionnel prévoyant l'amélioration de la fonction rénale après revascularisation.

Soins et traitement

Traitement optimal

La SAR peut être traitée par de simples mesures médicales ou par une revascularisation endovasculaire. Celle-ci consiste en une angioplastie par ballonnet avec ou sans pose d'une endoprothèse vasculaire (figure 26.4). Le traitement médical pour une SAR athéroscléreuse comprend des hypotenseurs, le sevrage tabagique, l'aspirine et d'autres antiagrégants plaquettaires, ainsi que des hypolipémiants. Le traitement de choix pour les jeunes avec une DFM est l'angioplastie par ballonnet. Si le ballonnet peut atteindre la lésion, la dilatation est généralement réussie, et l'hypertension est guérie ou fortement améliorée chez 90 % des patients. Des essais cliniques randomisés chez des patients âgés avec une SAR athéroscléreuse et une hypertension ont suggéré que le traitement médical de l'hypertension est aussi efficace que l'angioplastie et le placement d'une endoprothèse vasculaire. Les patients avec une SAR athéroscléreuse les plus susceptibles de répondre à l'angioplastie par ballonnet avec guérison ou une amélioration sensible sont ceux chez qui l'hypertension artérielle est apparue au cours des 5 dernières années et qui n'ont pas de maladie rénale primaire, ainsi que des hommes d'âge moyen avec une SAR athéroscléreuse avec hypertension maligne non causée par une maladie rénale primaire. Nous ne préconisons pas une revascularisation pour le traitement de l'hypertension chez les patients présentant une SAR athéroscléreuse, à moins que les conditions précitées ne soient remplies ou si le patient ne répond pas à une cure optimale basée sur trois à quatre antihypertenseurs. Un rénogramme post-captotril positif prédit une guérison ou une amélioration de l'hypertension après revascularisation.

Figure 26.3 Évaluation d'une sténose de l'artère rénale chez des sujets avec un tableau clinique compatible et un bénéfice prévisible de la revascularisation.

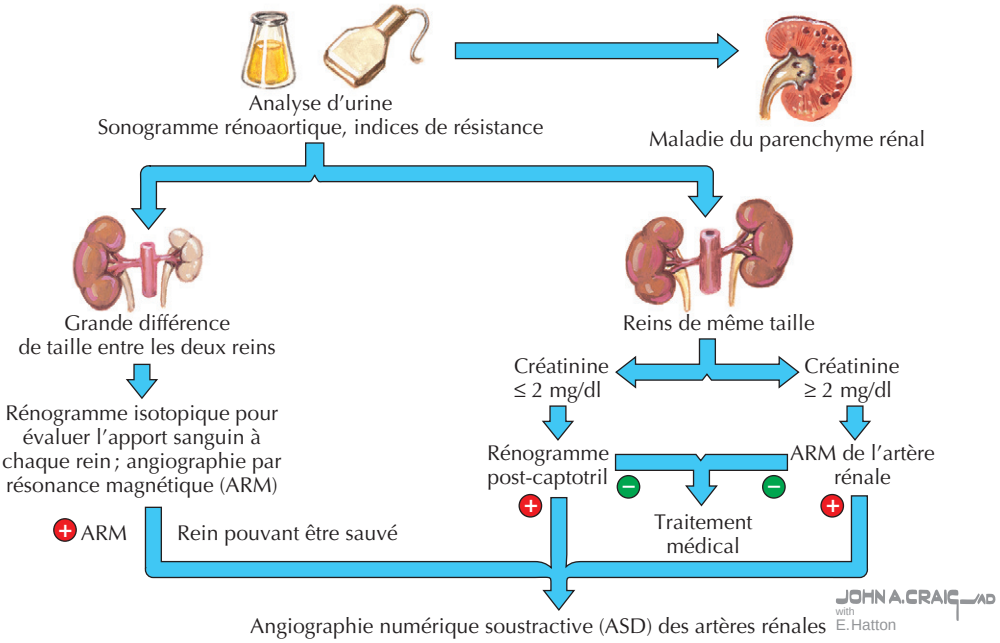
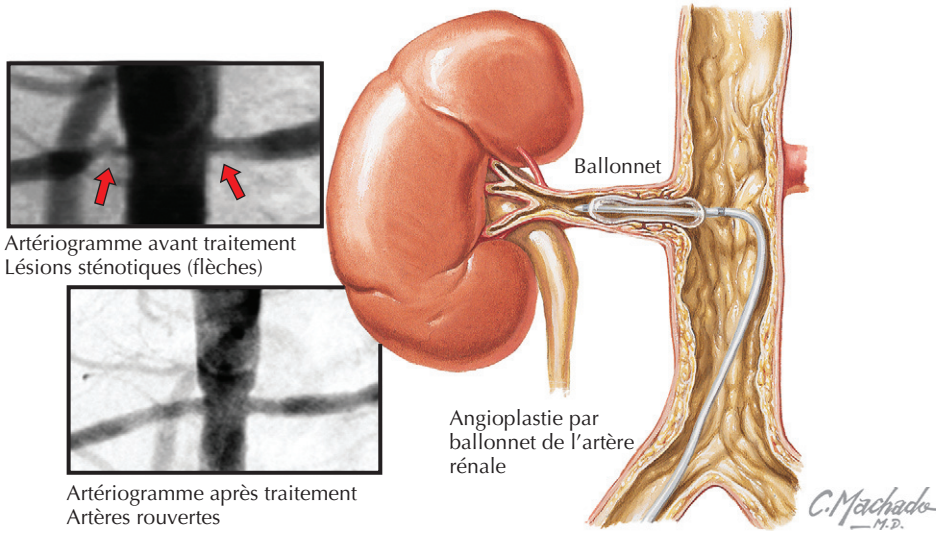


Figure 26.4 Angioplastie par ballonnet d'artères rénales sténotiques.



Les patients avec une hypertension et une sténose athéromateuse de l'artère rénale les plus susceptibles de répondre à l'angioplastie par ballonnet sont ceux chez qui l'hypertension artérielle est apparue au cours des 5 dernières années et qui n'ont pas de maladie rénale primaire, ainsi que des hommes d'âge moyen avec une SAR athéroscléreuse avec hypertension maligne non causée par une maladie rénale primaire. Un rénogramme post-captotril positif prédit une guérison ou une amélioration de l'hypertension après revascularisation

La revascularisation comme traitement de la néphropathie ischémique

Une SAR athéroscléreuse peut être une cause de maladie rénale terminale. Plusieurs études ont suggéré que 11 à 22 % des personnes âgées atteintes d'insuffisance rénale ont une SAR athéroscléreuse serrée d'au moins une des artères rénales. Aucun essai clinique d'envergure n'a comparé un traitement médical à l'angioplastie par ballonnet de l'artère rénale pour préserver ou améliorer la fonction rénale. Seule une minorité de patients atteints d'une SAR athéroscléreuse et d'insuffisance rénale semble tirer un bénéfice à long terme de la dilatation par angioplastie. Par conséquent, il est important d'identifier les sujets qui ne sont pas susceptibles de bénéficier du procédé ou chez qui celui-ci pourrait causer des dommages. Les facteurs qui prédisent l'absence d'amélioration ou une détérioration de la fonction rénale après une correction d'une SAR athéroscléreuse serrée sont :

1. une sténose qui réduit le diamètre luminal de moins de 50 % dans au moins une artère rénale ;
2. une SAR unilatérale, à moins que l'artère n'alimente un rein unique ;
3. une longueur du rein de moins de 8 cm ;
4. la présence d'une néphropathie diabétique ou d'autres maladies rénales connues, ou une protéinurie sévère accompagnée d'un sédiment urinaire évocateur d'une maladie rénale primaire ;
5. un indice de forte résistance déterminé par l'échographie Doppler.

Le National Heart, Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health parraine un essai clinique multicentrique, randomisé et prospectif, actuellement en cours, appelé Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL). Cette étude, impliquant 1080 sujets, permettra de comparer un traitement médical optimal seul à un traitement par angioplastie avec endoprothèse vasculaire plus un traitement médical optimal chez des patients atteints d'hypertension systolique et d'une sténose athéroscléreuse de l'artère rénale entraînant des troubles hémodynamiques significatifs.

Éviter les erreurs de traitement

La principale erreur à éviter dans le traitement d'une SAR athéroscléreuse est d'effectuer une angioplastie et le placement d'une endoprothèse dans une artère sténosée alors que l'on ne dispose que de peu de données fonctionnelles ou historiques suggérant que la revascularisation sera plus bénéfique qu'une thérapie médicale optimale de l'hypertension ou susceptible d'améliorer la fonction rénale. Dans ces conditions, les risques du procédé peuvent être supérieurs aux avantages. Avant de décider de procéder à une revascularisation, on doit prendre en compte les antécédents, la réponse au traitement médical, les résultats des analyses de laboratoire et les informations anatomiques.

Futures directions

Nous pensons que les progrès dans le diagnostic et le traitement de la SAR athéroscléreuse porteront sur les points suivants :

- la poursuite de l'amélioration technique de l'angioplastie par ballonnet et des endoprothèses vasculaires ;
- le développement de techniques d'imagerie non invasive pour l'évaluation de l'artère rénale distale et de ses branches ;
- la mise au point de tests fonctionnels pour mieux prédire les effets de la revascularisation des artères rénales sur la pression artérielle et la fonction rénale ;
- la recherche de nouveaux marqueurs servant au dépistage des maladies des petites artères et des artérioles du rein ;
- des essais cliniques randomisés, tels que l'étude CORAL, pour comparer les effets de la revascularisation des artères rénales avec un traitement médical intensif sur l'hypertension, les maladies cardiovasculaires et la progression de l'insuffisance rénale chronique ;
- la découverte de nouveaux médicaments pour traiter l'athérosclérose et l'application de mesures de santé publique afin de réduire les facteurs de risque d'athérosclérose.

Ressources supplémentaires

Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL). Accessible à http://www.coralclinicaltrial.org. Consulté le 11 octobre 2007.

Ce site est consacré au traitement de la SAR athéroscléreuse. CORAL est, aux États-Unis, la seule étude en cours, prospective et randomisée qui compare l'angioplastie et le placement d'une endoprothèse vasculaire plus une thérapie médicale optimale avec un traitement médical optimal seul. Le site fournit des informations sur le déroulement de l'essai, l'enrôlement et les centres participants.

Données probantes

1. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension : rationale and design of the CORAL trial. Am Heart J 2006 ; 152 (1) : 59-66. PMID : 16824832.

   Les National Institutes of Health (NIH), après avoir entendu de nombreux experts de sténose athéroscléreuse de l'artère rénale, ont conclu que l'on ignore encore si l'angioplastie et la pose d'une endoprothèse combinées à un traitement médical optimal sont supérieures au traitement médical optimal seul pour la prévention de la morbidité cardiovasculaire et la maladie rénale progressive chez les patients avec une SAR athéroscléreuse serrée. Compte tenu de cette situation équivoque quant au meilleur traitement à appliquer, le NIH parraine l'étude décrite dans cette publication.
2. Pedersen EB. New tools in diagnosing renal artery stenosis. Kidney Int 2000 ; 57 (6) : 2657-77. PMID : 10844642.

   De nombreuses publications récentes ont été consacrées à différents tests disponibles pour le dépistage des SAR. Cet article écrit par Pedersen est l'une des mises au point les plus détaillées et équilibrées sur le sujet. Bien que certains des tests, comme l'angiographie par résonance magnétique, aient été affinés au cours des dernières années, les recommandations et directives pour le diagnostic de la SAR présentées dans ce document sont toujours valables. Les techniques, avantages, inconvénients et les valeurs prédictives de plusieurs tests sont décrits en détail.
3. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001 ; 344 (6) : 410-7. PMID : 11172177.

   Les auteurs rapportent leur expérience dans le traitement de la SAR par angioplastie de l'artère rénale dans une cohorte importante de patients souffrant d'hypertension, d'insuffisance rénale ou les deux. Ils ont constaté qu'un index de résistance supérieur à 80 indique de manière fiable les patients ayant une SAR dont l'angioplastie ou la chirurgie ne vont pas améliorer la fonction rénale, la pression sanguine ou la survie du rein.
4. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001 ; 344 (6) : 431-42. PMID : 11172181.

   Les auteurs fournissent une revue exhaustive de la physiopathologie, des manifestations cliniques, des approches diagnostiques et du traitement de l'HRV et de la néphropathie ischémique.
5. Textor SC. Ischemic nephropathy : where are we now ? J Am Soc Nephrol 2004 ; 15 (8) : 1974-82.

   Une excellente revue de la néphropathie ischémique, définie comme une insuffisance rénale directement causée par une sténose athéroscléreuse serrée des deux artères rénales ou de l'artère d'un rein unique, qui décrit l'épidémiologie, les manifestations cliniques et la physiopathologie présumée de la maladie.

Romulo E. Colindres ▪ Steven H. Grossman

27

Hypertension artérielle secondaire à des maladies des glandes surrénales

Introduction

Les maladies des glandes surrénales sont des causes cliniquement importantes d'hypertension secondaire. Dans ce chapitre, nous examinons leur tableau clinique, leur évaluation et leur traitement. L'hypertension rénovasculaire, une autre cause d'hypertension secondaire, a été examinée au chapitre 26.

Le cortex surrénalien peut causer l'hypertension par la surproduction de l'aldostérone, de la désoxycorticostérone (DOC) et du cortisol. Les deux premières hormones sont des minéralocorticoïdes ; ceux-ci entraînent une augmentation de la rétention de sel et d'eau par les reins. Le cortisol est un glucocorticoïde. Lorsque l'hypersécrétion est marquée, elle peut stimuler les récepteurs des minéralocorticoïdes et être associée à la libération de DOC et de vasoconstricteurs. Le phéochromocytome est une tumeur de la médullosurrénale qui produit des quantités excessives de catécholamines.

Identifier les causes de l'hypertension surrénalienne est important pour les raisons suivantes :

- beaucoup de ces troubles sont curables ou sensibles à une thérapie spécifique ;
- ces affections, en particulier le phéochromocytome, sont associées au risque d'hypertension artérielle grave et d'importantes complications cardiovasculaires, y compris une mort soudaine ; l'impact de l'aldostérone sur l'état cardiovasculaire, en dehors de l'augmentation de la pression artérielle, est de plus en plus reconnu ;
- la prévalence de l'aldostéronisme primaire chez les personnes souffrant d'hypertension est en fait plus élevée que celle qui était estimée jadis et qui situait cette proportion à 1 % ou moins ;
- de nouveaux syndromes d'hypertension liée aux minéralocorticoïdes ont été décrits ou définis au cours des dernières années ;
- les tests diagnostiques pour l'aldostéronisme primaire ont été simplifiés.

Aldostéronisme primaire et hypertension par excès de minéralocorticoïdes

Étiologie et pathogénie

Le tableau 27.1 montre les causes de l'hypertension par excès de minéralocorticoïdes et ses syndromes associés, le plus commun étant l'aldostéronisme primaire. Le contrôle physiologique normal de la sécrétion d'aldostérone est assuré par le système rénine-angiotensine. L'hormone corticotrope (ACTH) et la concentration sérique de potassium jouent un rôle moins important. L'aldostéronisme est causé par une sécrétion autonome de l'hormone, totalement, ou en grande partie, indépendante du contrôle exercé par le système rénine-angiotensine.

L'hypertension artérielle causée par l'aldostérone est la conséquence de la stimulation des récepteurs des minéralocorticoïdes dans les tubes collecteurs du cortex rénal. Ce qui provoque l'ouverture des canaux sodiques conduisant à une réabsorption tubulaire accrue de sodium et une réabsorption secondaire de l'eau. La sécrétion et l'excrétion urinaire de potassium et des ions hydrogène sont également

Tableau 27.1 Diagnostic différentiel de l'hypertension par excès de minéralocorticoïdes

Cause	Physiopathologie
Aldostéronisme primaire*	Augmentation de la sécrétion d'aldostérone
Tumeurs sécrétrices de DOC**	Augmentation de la sécrétion de DOC
Hyperplasie congénitale des surrénales**	Déficience congénitale des enzymes nécessaires à la synthèse du cortisol ; augmentation de la sécrétion d'ACTH : augmentation de la DOC
Syndrome de Liddle**	Régulation à la hausse, congénitale, des canaux sodiques dans les tubes collecteurs ; augmentation de la réabsorption du sodium par les reins
Déficience et inhibition de la 11-β-hydroxystéroïde déshydrogénase**	Déficience congénitale (syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes) ou inhibition (par la réglisse) de l'enzyme qui convertit le cortisol en cortisone ; l'augmentation du taux de cortisol stimule les récepteurs des minéralocorticoïdes
Mutation S81OL dans le RM**	Le RM est activé constitutivement par des stéroïdes dépourvus du groupe OH en position 21 ; la progestérone devient ainsi agoniste
Syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH***	1. Sécrétion de DOC ↑ 2. Cortisol ↑ : tout ne peut pas être dégradé en cortisone 3. Vasoconstricteurs, vasodilatateurs ↑

* Les causes de l'aldostéronisme primaire sont examinées dans le texte.
** La sécrétion d'aldostérone est inhibée, l'activité de la rénine plasmatique est supprimée.
*** La sécrétion d'aldostérone est inhibée, l'activité de la rénine plasmatique est variable.
↑ : augmentation ; ACTH : corticotrophine ; syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH : production de corticotrophine par une tumeur à l'extérieur de la glande pituitaire ; DOC : désoxycorticostérone ; RM : récepteur des minéralocorticoïdes.

augmentées. La rétention du sel et de l'eau provoque une augmentation du volume plasmatique et une augmentation du débit cardiaque, entraînant une augmentation de la pression artérielle et une suppression de la production de rénine. La quantité de sodium échangeable est augmentée, mais le processus est limité par une diminution subséquente de la réabsorption du sodium à hauteur des tubules proximaux et de la partie terminale du néphron sous l'influence du peptide natriurétique auriculaire et d'autres facteurs natriurétiques, un effet connu comme *échappement de l'aldostérone*. Cet effet explique l'absence d'œdème dans l'aldostéronisme primaire et dans les syndromes apparentés. D'autres facteurs pouvant contribuer à l'hypertension par excès de minéralocorticoïdes sont notamment les effets de l'aldostérone sur le système nerveux central, une augmentation de l'activité du nerf sympathique et la libération d'agents vasoconstricteurs comme l'hormone antidiurétique (figure 27.1).

Environ 30 % des patients atteints d'aldostéronisme primaire ont un adénome producteur d'aldostérone (APA) chirurgicalement curable, tandis que les deux autres tiers ont une hyperplasie surrénalienne bilatérale, une affection appelée *aldostéronisme idiopathique*. Très rarement, l'hyperplasie est unilatérale ; on parle alors d'*hyperplasie surrénalienne primaire*. En cas d'aldostéronisme traitable par des glucocorticoïdes (ATG), l'ACTH contrôle la sécrétion d'aldostérone. Il s'agit d'une affection autosomique dominante causée par une mutation dans le chromosome 8, de sorte que la sécrétion d'aldostérone n'est plus sous le contrôle de l'angiotensine II, mais sous le contrôle des concentrations normales d'ACTH. Si la sécrétion d'ACTH est inhibée par un glucocorticoïde comme la dexaméthasone, la sécrétion d'aldostérone diminue. L'aldostéronisme primaire peut également être causé par des carcinomes surrénaliens ou ovariens produisant de l'aldostérone.

Tableau clinique

Les caractéristiques cliniques typiques de l'aldostéronisme primaire sont l'hypertension, l'hypokaliémie, l'excrétion urinaire excessive de potassium, la suppression de l'activité de la rénine plasmatique (ARP), une hypernatrémie modérée et une alcalose métabolique. Les symptômes de l'hypokaliémie peuvent inclure de la polyurie, de la polydipsie, des crampes musculaires, une faiblesse musculaire et de l'intolérance au glucose. L'hypokaliémie est plus grave chez les patients avec APA que chez ceux atteint d'aldostéronisme idiopathique. L'hypertension peut être forte et résister aux traitements.

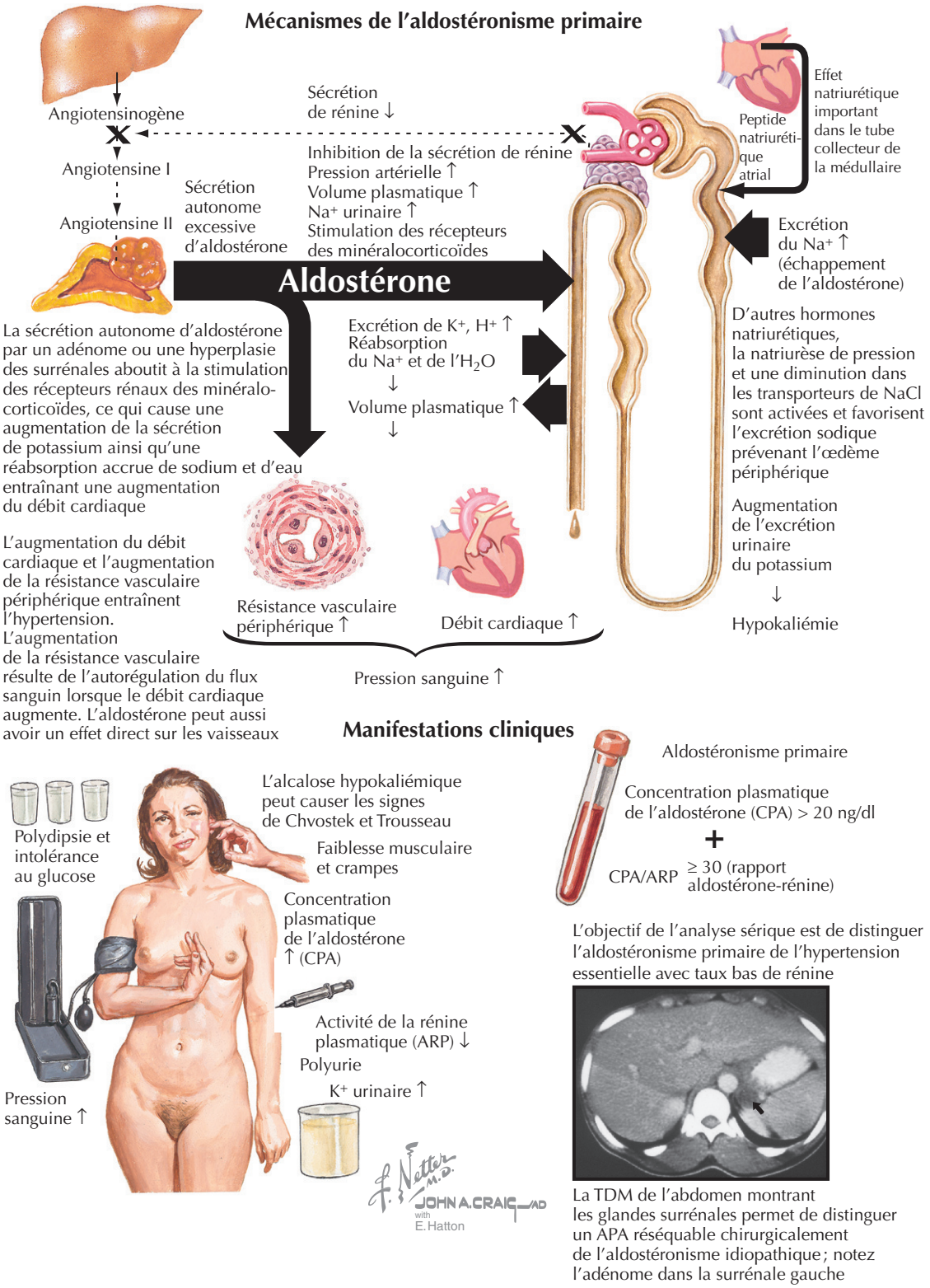
La maladie se manifeste habituellement à un âge moyen (en général, les patients ont de 30 à 50 ans) et peut être plus fréquente chez les femmes. La présence de ces symptômes chez les patients jeunes ou chez ceux ayant des antécédents familiaux d'aldostéronisme suggère qu'il s'agit d'un type congénital d'hypertension par excès de minéralocorticoïdes, comme l'ATG ou le syndrome de Liddle. Dans la plupart des séries, 10 à 20 % des patients atteints d'aldostéronisme primaire ont une kaliémie normale. Les patients atteints d'ATG ont souvent une concentration sérique de potassium normale.

Diagnostic différentiel

L'aldostéronisme primaire doit être suspecté dans les circonstances suivantes :

- hypertension avec hypokaliémie spontanée (non provoquée) ;
- hypertension avec une hypokaliémie grave et réfractaire induite par des diurétiques (potassium sérique < 3 mEq/l) ;
- antécédents familiaux d'aldostéronisme ;

Figure 27.1 Aldostéronisme primaire et hypertension par excès de minéralocorticoïdes.



- hypertension inexpliquée, réfractaire au traitement ;
- hypertension inexpliquée chez les enfants et les jeunes adultes ;
- découverte fortuite d'une tumeur surrénalienne.

Chez les patients avec une hypokaliémie et hypertension, il faut mesurer l'ARP. Une ARP supérieure à 3 ng/ml/h suggère un aldostéronisme secondaire, comme on le voit en cas d'hypertension maligne, de sténose de l'artère rénale, de

maladie rénale primaire, de réninome et d'utilisation d'estrogènes. Une valeur inférieure à 1 ng/ml/h suggère une hypertension essentielle avec rénine basse ou une hypertension par excès de minéralocorticoïdes. Dans ces circonstances, il faut procéder aux tests de dépistage et de confirmation de la présence d'un aldostéronisme primaire.

Démarche diagnostique

La figure 27.2 représente l'arbre décisionnel menant au diagnostic chez des sujets atteints d'hypertension artérielle et d'une hypokaliémie non provoquée ou induite par des diurétiques. La même démarche peut être suivie en cas d'hypertension difficile à traiter, d'étiologie inconnue avec une concentration sérique normale de potassium.

La première étape de l'évaluation est de distinguer l'aldostéronisme primaire d'une hypertension essentielle avec rénine basse. La mesure de la concentration plasmatique d'aldostérone (CPA) et de l'ARP dans le sang veineux périphérique est devenue le critère le plus utile pour le dépistage de l'aldostéronisme primaire. Une CPA supérieure à 20 ng/dl combinée à un rapport aldostérone-rénine (RAR) supérieur à 30 a une sensibilité et une spécificité de plus de 95 % pour l'aldostéronisme primaire chez les sujets dont la fonction rénale est normale. Un RAR très élevé, mais une CPA normale, peut être observé chez certains patients atteints d'hypertension essentielle avec rénine basse ou dans des formes rares d'hypertension par excès de minéralocorticoïdes (voir le tableau 27.1). Dès lors, le test ne peut être considéré comme indicatif d'aldostéronisme primaire que si un RAR élevé coexiste avec une CPA supérieure à 20 ng/dl. Des résultats faussement positifs avec une CPA élevée sont observés chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique et chez ceux prenant de fortes doses de spironolactone. Une hypokaliémie sévère peut causer un résultat faussement négatif par la baisse de la CPA. Les diurétiques et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine peuvent théoriquement produire des résultats faussement négatifs en raison d'une augmentation de l'ARP ; les β-bloquants peuvent également produire des résultats faussement négatifs. Idéalement, le test devrait être effectué en dehors de tout traitement hypotenseur, mais ce n'est pas pratique ni sans danger pour la plupart des patients. Plusieurs auteurs ont rapporté que le test était robuste, même si les patients prenaient des médicaments antihypertenseurs, à l'exception des antagonistes de l'aldostérone. Certains centres recommandent que les CAP et l'ARP soient mesurées en début de matinée et en position assise.

Le diagnostic d'aldostéronisme primaire peut être confirmé par la démonstration que la sécrétion d'aldostérone n'est pas supprimée après une perfusion d'une solution de chlorure de sodium isotonique ou un régime très riche en sel pendant plusieurs jours, avec ou sans administration du minéralocorticoïde, la fludrocortisone. Cependant, ce test de confirmation est assez lourd et désagréable et non sans risque pour le patient. De nombreux auteurs considèrent qu'un test positif de dépistage est suffisamment suggestif d'hyperaldostéronisme primaire pour justifier une tomodensitométrie (TDM) ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) des glandes surrénales pour la distinction entre un APA chirurgicalement curable et un aldostéronisme idiopathique. Dans les cas où la preuve de non suppressibilité est jugée essentielle, une perfusion de 2 l de solution saline normale en 3 à 4 h avec mesure de la CPA avant et après est une approche raisonnable. Si l'aldostérone plasmatique n'est pas ramenée à moins de 10 ng/dl, la non suppressibilité est confirmée.

Les patients avec un APA ont une concentration sérique élevée du précurseur de l'aldostérone, la 18-hydroxycorticostérone (18-[OH]-B). Aussi, en plus d'une TDM ou d'une IRM, doit-on prélever un échantillon de sang pour le dosage de la 18-(OH)-B. La présence d'un adénome surrénalien peu dense de diamètre excédant 1 cm à la TDM ou à l'IRM et une concentration sérique de 18-(OH)-B supérieure à 65 ng/dl est pathognomonique de l'APA et est une indication de surrénalectomie. Des résultats ambigus de l'imagerie des glandes surrénales ou des taux sériques faibles de 18-(OH)-B nécessitent le dosage de l'aldostérone après stimulation par l'ACTH dans chaque veine surrénale à la recherche d'une augmentation unilatérale de la production d'aldostérone indicative d'aldostéronisme primaire chirurgicalement curable. Si un ATG est suspecté, un test génétique doit être pratiqué. Certains patients atteints d'hypertension artérielle de longue date qui ont des résultats d'imagerie ambigus peuvent être traités par des antagonistes de l'aldostérone, sans subir de prélèvement sanguin de la veine surrénale, car même si un adénome était présent, il est improbable que la surrénalectomie guérisse l'hypertension, alors que l'hypokaliémie peut généralement être contrôlée de manière pharmacologique.

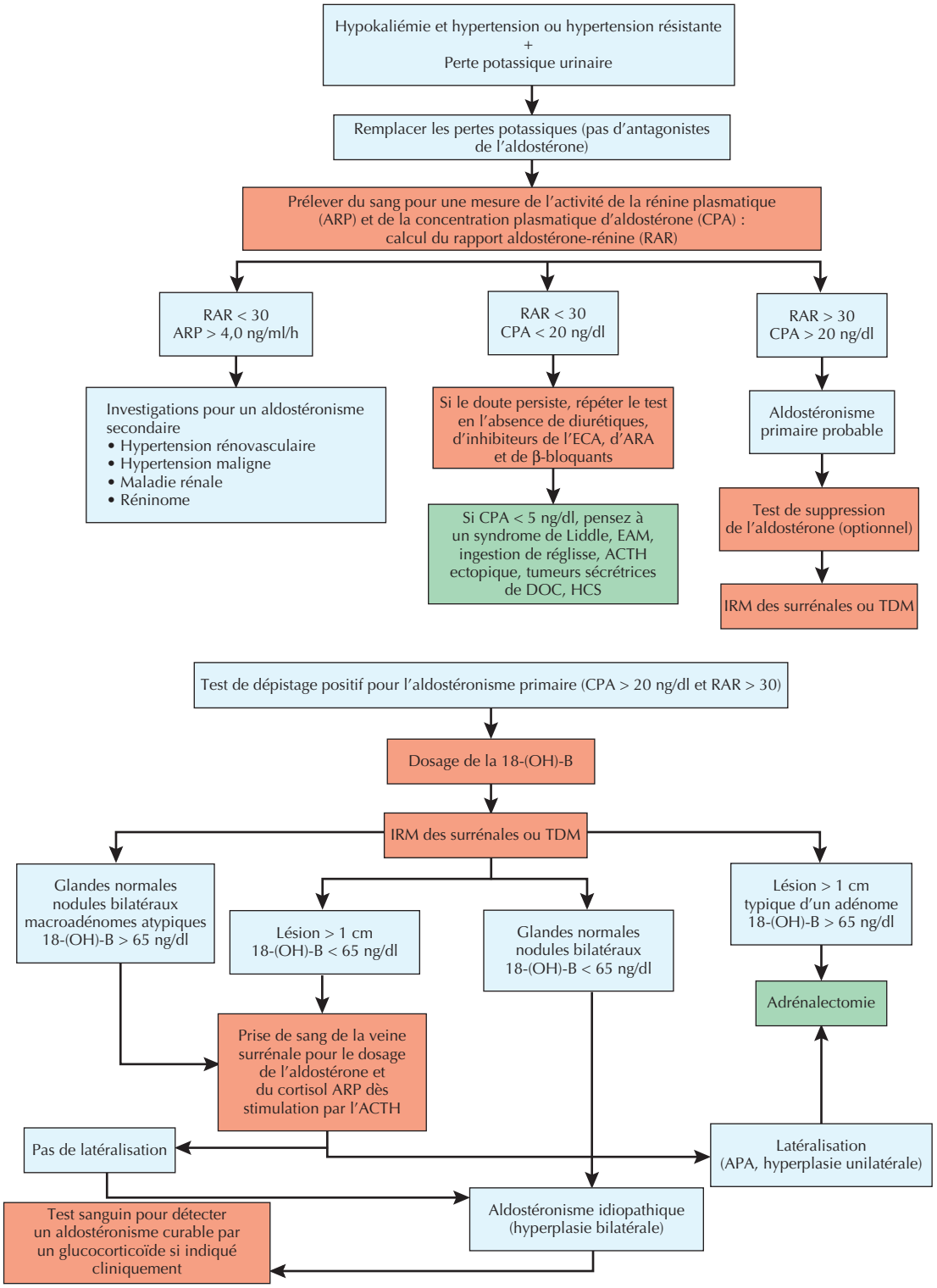
Soins et traitement

Le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire dépend de l'étiologie de la maladie identifiée par la démarche diagnostique.

Traitement chirurgical optimal

La plupart des patients avec APA devraient être soumis à une surrénalectomie, qui peut normalement être effectuée par laparoscopie. Les patients doivent être traités avec de la spironolactone, 100 à 200 mg/j pendant 6 à 8 semaines avant la chirurgie, ce qui permet la correction de l'hypokaliémie et l'amélioration de l'hypertension. Ce traitement réduit également le volume du liquide extracellulaire et restaure la souplesse du système rénine-angiotensine. Une diminution de la pression artérielle prédit une bonne réponse à la chirurgie. Environ 65 à 70 % des patients avec un APA sont guéris de leur hypertension, les autres montrant une amélioration. La complication postopératoire principale est un hypoaldostéronisme transitoire avec

Figure 27.2 Démarche diagnostique chez les patients suspects d'aldostéronisme primaire.



EAM : excès apparent de minéralocorticoïdes ; 18-(OH)-B : concentration sérique de 18-hydroxycorticostérone ; DOC : désoxycorticostérone ; APA : adénome producteur d'aldostérone ; RAR : rapport aldostérone-rénine ; HCS : hyperplasie congénitale des surrénales ; TDM : tomodensitométrie ; ACTH ectopique : production de corticotrophine par une tumeur non hypophysaire ; CPA : concentration plasmatique de l'aldostérone ; ARP : activité de la rénine plasmatique. Définition : latéralisation = rapport de concentration aldostérone/cortisol dans une veine surrénale 4 fois supérieur à celui trouvé dans l'autre veine surrénale, et/ou rapport de concentration aldostérone/cortisol dans la veine surrénale non affectée inférieur à celui trouvé dans la veine cave. La perte urinaire de potassium peut être documentée par la mesure de l'excrétion potassique dans les urines de 24 h ; une excrétion de plus de 30 mEq par jour en présence d'une hypokaliémie indique une perte de potassium. Une approche plus simple est d'obtenir un échantillon d'urine afin de calculer la fraction excrétée de potassium. Si celle-ci dépasse 10 % en cas d'hypokaliémie, il y a perte de potassium

incapacité de conserver le sodium, hypotension et hyperkaliémie modérée, ce qui peut être évité par un traitement préalable avec de la spironolactone et peut habituellement être traité par une augmentation de la consommation de sel. Une hypertension persistante suggère la superposition d'une hypertension primaire ou d'une néphrosclérose causée par une ancienne hypertension.

Traitement médical optimal

Le traitement médical de l'hyperplasie surrénale bilatérale commence par la spironolactone, 50 à 200 mg/j, avec une dose maximale de 400 mg. Toutefois, une gynécomastie douloureuse et une dysfonction érectile chez les hommes ainsi que des irrégularités du cycle menstruel chez les femmes sont communes aux fortes doses. Par conséquent, l'objectif devrait être de réduire la dose de spironolactone à 50 mg/j, avec l'ajout d'amiloride, 5 à 15 mg/j, ou de triamtérène, 75 à 150 mg/j, si nécessaire. L'éplérénone, un inhibiteur spécifique des récepteurs de l'aldostérone, a été approuvé aux États-Unis pour le traitement de l'hypertension et l'insuffisance cardiaque, mais pas spécifiquement pour le traitement de l'aldostéronisme primaire. Une dose de 50 mg, 1 ou 2 fois par jour, peut être utilisée comme alternative à la spironolactone chez les patients qui subissent des effets indésirables antiandrogènes avec la spironolactone.

De nombreux patients requièrent un traitement antihypertenseur supplémentaire. Les médicaments de choix sont des diurétiques thiazidiques, des inhibiteurs des canaux calciques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le régime alimentaire devrait être pauvre en sodium et riche en potassium. Les patients atteints d'ATG ou d'un excès apparent de minéralocorticoïdes peuvent être traités par 1 à 2 mg/j de dexaméthasone pour supprimer la sécrétion d'ACTH, mais cela peut entraîner les effets indésirables liés aux corticostéroïdes, et l'hypertension peut ne pas être suffisamment contrôlée. Les patients atteints du syndrome de Liddle ne répondent pas à la spironolactone et doivent être traités par l'amiloride ou le triamtérène et, au besoin, par d'autres médicaments antihypertenseurs combinés à une restriction en sel et à un supplément de potassium.

Éviter les erreurs de traitement

L'hyperkaliémie postopératoire peut être évitée par un traitement préopératoire par la spironolactone ou l'éplérénone.

Phéochromocytome

Étiologie et pathogénie

Le phéochromocytome est une tumeur provenant de cellules chromaffines de la médullaire surrénale qui produit un excès de catécholamines entraînant une hypertension intermittente ou soutenue (figure 27.3). Ces tumeurs représentent moins de 0,5 % des causes d'hypertension. Bien que rares, les phéochromocytomes sont importants en raison de leur létalité potentielle.

Tableau clinique

L'hypertension est la caractéristique la plus commune, survenant chez plus de 90 % des patients. L'hypertension peut être grave et est généralement soutenue, mais elle peut être paroxystique tout en évoluant par poussées ou même se présenter comme une urgence. Les paroxysmes peuvent provoquer la triade symptomatique classique : maux de tête, sueurs et palpitations. Les autres symptômes communs sont : pâleur, nausées, tremblements, faiblesse, anxiété, douleurs épigastriques, douleurs thoraciques, bouffées vasomotrices ainsi qu'étourdissements. Les paroxysmes peuvent être passagers ou durer des heures et peuvent survenir spontanément ou être provoqués par des efforts de levage, d'élongation ou d'étirement. L'hypertension est parfois réfractaire au traitement pharmacologique mais répond habituellement aux α-bloquants.

Les phéochromocytomes peuvent survenir à tout âge ; 88 % se développent dans l'abdomen ou le pelvis, et 90 % dans l'une des glandes surrénales ; 5 à 10 % sont multiples, moins de 10 % sont cancéreux et 10 % sont familiaux. Les tumeurs bilatérales sont plus susceptibles d'être familiales. Lorsque les tumeurs sont extrasurrénaliennes, elles sont associées à des cellules chromaffines des paraganglions et sont appelées paragangliomes (voir la figure 27.3). Les phéochromocytomes peuvent être hérités dans le cadre de néoplasies endocriniennes multiples (NEM). Dans les NEM IIA, le phéochromocytome est associé à un cancer médullaire de la glande thyroïde, à un adénome ou à une hyperplasie parathyroïdienne. Dans les NEM IIB, les phéochromocytomes sont également associés à des neurinomes de la lèvre et de la langue, à un épaississement des nerfs de la cornée et au type morphologique dit marfanoïde.

Les phéochromocytomes varient en taille ; certains sont microscopiques, alors que d'autres peuvent peser plus de 1 kg. Les tumeurs sont généralement encapsulées. Seulement 10 % des phéochromocytomes surrénaliens envahissent les structures locales ou métastasent à distance, tandis qu'environ 40 % des phéochromocytomes extrasurrénaliens envahissent ou métastasent.

Les phéochromocytomes sécrètent le plus souvent de la noradrénaline et de l'adrénaline, mais rarement une seule de ces catécholamines. La constatation de la sécrétion d'un excès de dopamine suggère la nature maligne de la tumeur.

Diagnostic différentiel

Il faut suspecter un phéochromocytome chez les patients avec hypertension primaire et des symptômes adrénergiques comme la tachycardie, les palpitations, les sueurs, l'anxiété et les crises de panique. Cependant, ce tableau clinique d'activité accrue du système nerveux sympathique avec des poussées d'hypertension peut apparaître dans divers autres syndromes :

Figure 27.3 Phéochromocytome.

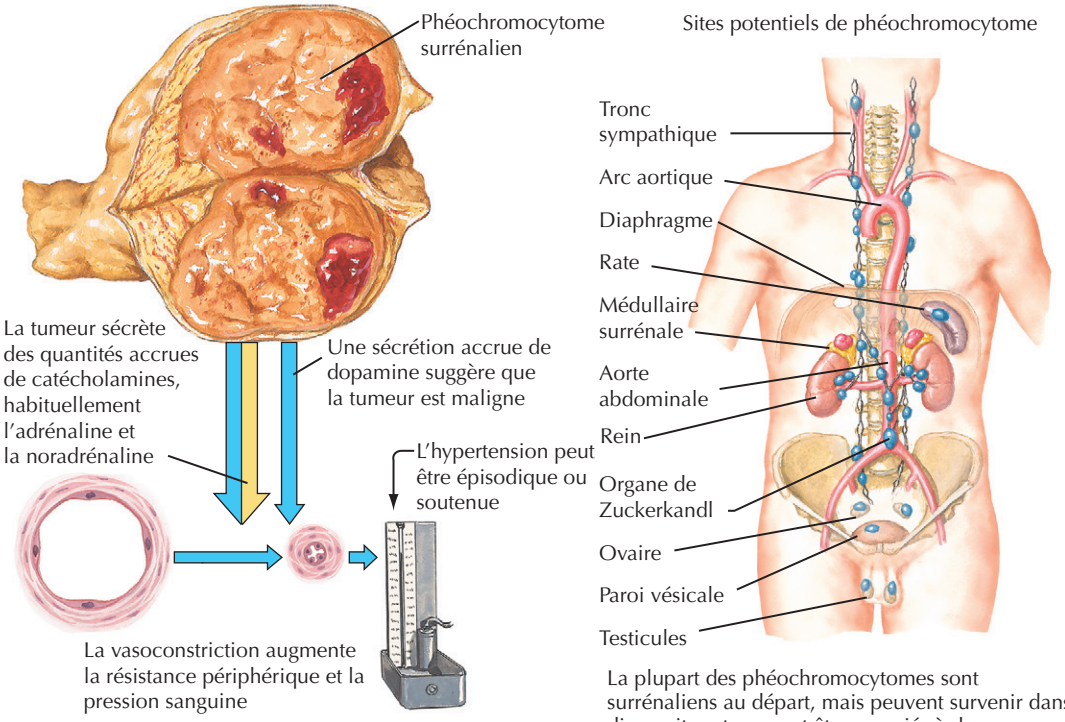
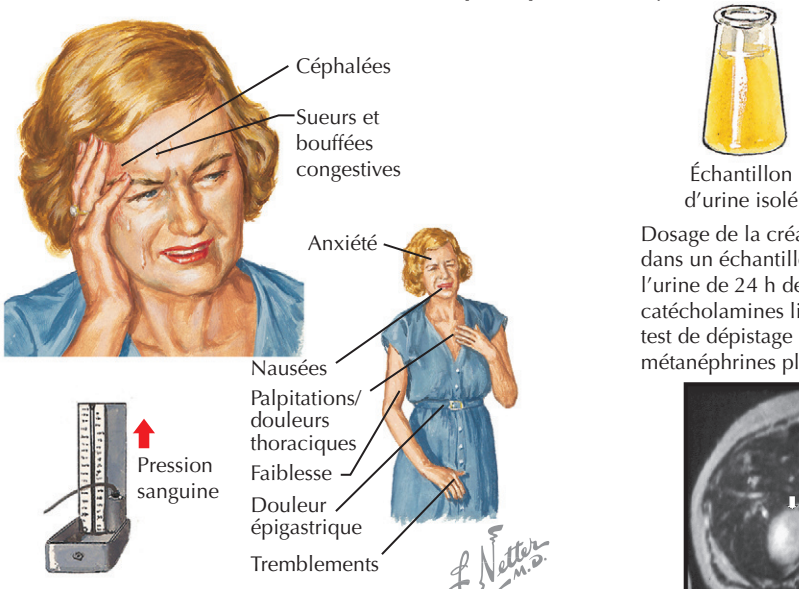
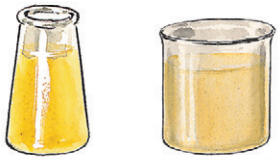
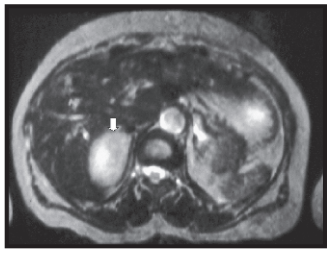


Tableau clinique du phéochromocytome





Dosage de la créatinine et des métanéphrines dans un échantillon isolé ou dosage dans l'urine de 24 h des métanéphrines et des catécholamines libres utiles au diagnostic ; le test de dépistage préféré est le dosage des métanéphrines plasmatiques libres



L'IRM de l'abdomen à hauteur des glandes surrénales révèle la présence d'une grande tumeur dans la glande surrénale droite

comme effet secondaire d'un antidépresseur inhibiteur de la monoamine-oxydase, un effet rebond à l'arrêt d'un traitement à base de clonidine ou d'un β-bloquant, une consommation d'agents dotés d'activité sympathomimétique comme la cocaïne, une augmentation de la pression intracrânienne, une thyrotoxicose et une angine de poitrine.

Démarche diagnostique

L'examen clinique fournit des indices élevés de suspicion ; la plupart des patients qui ont un phéochromocytome avec une présentation clinique typique auront des résultats positifs aux tests biochimiques. Toutefois, un tiers des phéochromocytomes sont découverts par hasard. Le choix des tests de dépistage dépend du degré de suspicion clinique. S'il existe le moindre soupçon et si les résultats des tests de dépistage sont équivoques, un test de dépistage différent doit être envisagé. Le dosage des métanéphrines libres (métanéphrine et normétanéphrine) dans le plasma est devenu le test le plus pratique et précis de dépistage, avec une sensibilité de 99 % et une spécificité de 89 %. Le dosage des métanéphrines et des catécholamines libres dans l'urine de 24 h a une sensibilité diagnostique de l'ordre de 75 à 99 % et une spécificité d'environ 70 à 93 %. Il faut vérifier si la collecte de l'urine s'est faite correctement, ce que l'on peut contrôler en mesurant l'excrétion de la créatinine. Les catécholamines plasmatiques sont très spécifiques, mais le test est difficile à réaliser et un peu moins sensible que les analyses urinaires. La faible sensibilité peut être liée au caractère épisodique de la sécrétion chez la plupart des patients. Toutefois, une valeur de plus de 2000 pg/ml est rarement observée en l'absence de phéochromocytome. Des valeurs comprises entre 1000 et 2000 pg/ml exigent une investigation plus approfondie. L'arbre décisionnel de la figure 27.4 indique l'attitude à prendre devant un cas suspect de phéochromocytome.

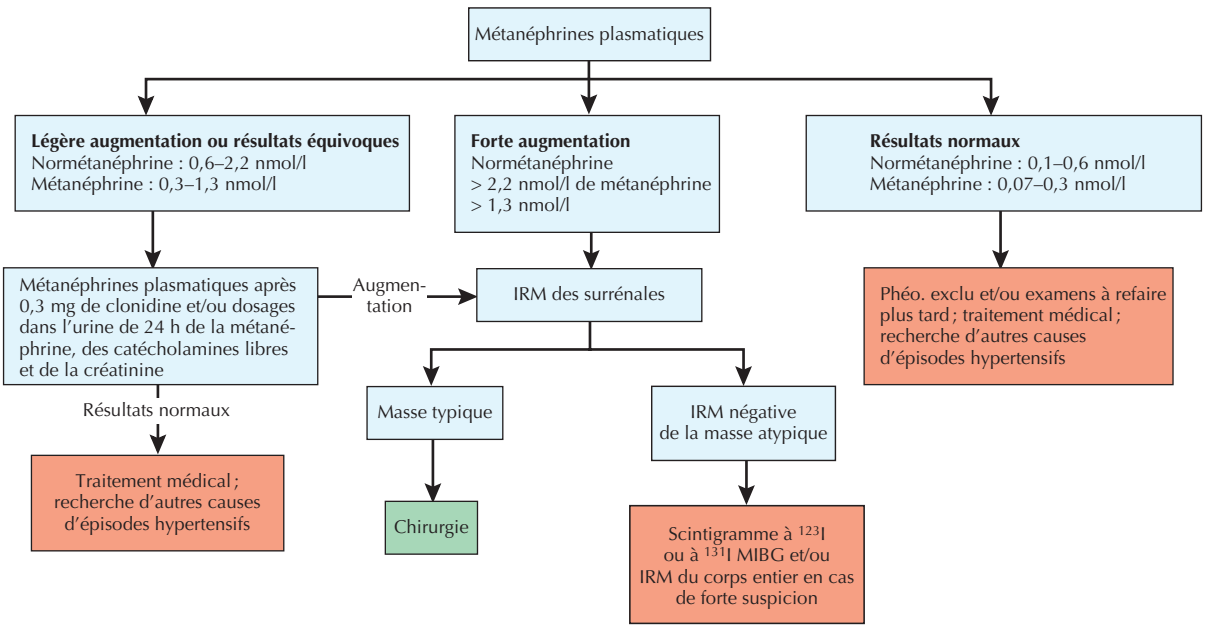
Une fois qu'un phéochromocytome est suspecté cliniquement et biologiquement, il faut chercher à le localiser par la radiographie. La TDM et l'IRM mettent en évidence la plupart des phéochromocytomes ; l'IRM est préférable, car elle a plus de spécificité en pondération T2 (voir la figure 27.3). La scintigraphie nucléaire à la méta-iodobenzylguanidine (MIBG) marquée à l'iode-131 ou l'IRM du corps entier peuvent être utilisées lorsque les résultats de la TDM ou de l'IRM abdominopelvienne sont négatifs, alors que les résultats biochimiques sont suggestifs.

Soins et traitement

Traitement optimal

L'ablation chirurgicale est le traitement définitif du phéochromocytome. Pendant l'anesthésie et la chirurgie, la pression artérielle peut fluctuer énormément. Le blocage des récepteurs α-adrénergiques inhibe les effets des taux élevés de catécholamines circulantes. Avant l'intervention chirurgicale, la phénoxybenzamine orale est prescrite et l'on passe à la phentolamine parentérale le jour de l'intervention, sa posologie étant ajustée de manière à stabiliser la pression artérielle. La métyrosine a récemment été approuvée pour le traitement à court terme du phéochromocytome avant l'intervention, éventuellement pour une thérapie à long terme lorsque la chirurgie est contre-indiquée et pour le traitement de la forme chronique du phéochromocytome malin. Le médicament bloque la conversion de la tyrosine

Figure 27.4 Suspicion clinique de phéochromocytome.
MIBG : méta-iodobenzylguanidine marquée à l'iode 131.



en dihydroxyphénylalanine, l'étape limitante dans la voie de la biosynthèse des catécholamines.

Lorsque la pression artérielle est sous contrôle, des β-bloquants sont administrés pour contrôler le rythme cardiaque et prévenir les arythmies, mais ils ne doivent pas être utilisés seuls, car cela permettrait une stimulation α-adrénergique sans opposition. Les patients atteints de phéochromocytome ont tendance à être déshydratés à cause de la natriurèse de pression. Par conséquent, le maintien du volume aqueux est important avant et pendant l'opération.

Éviter les erreurs de traitement

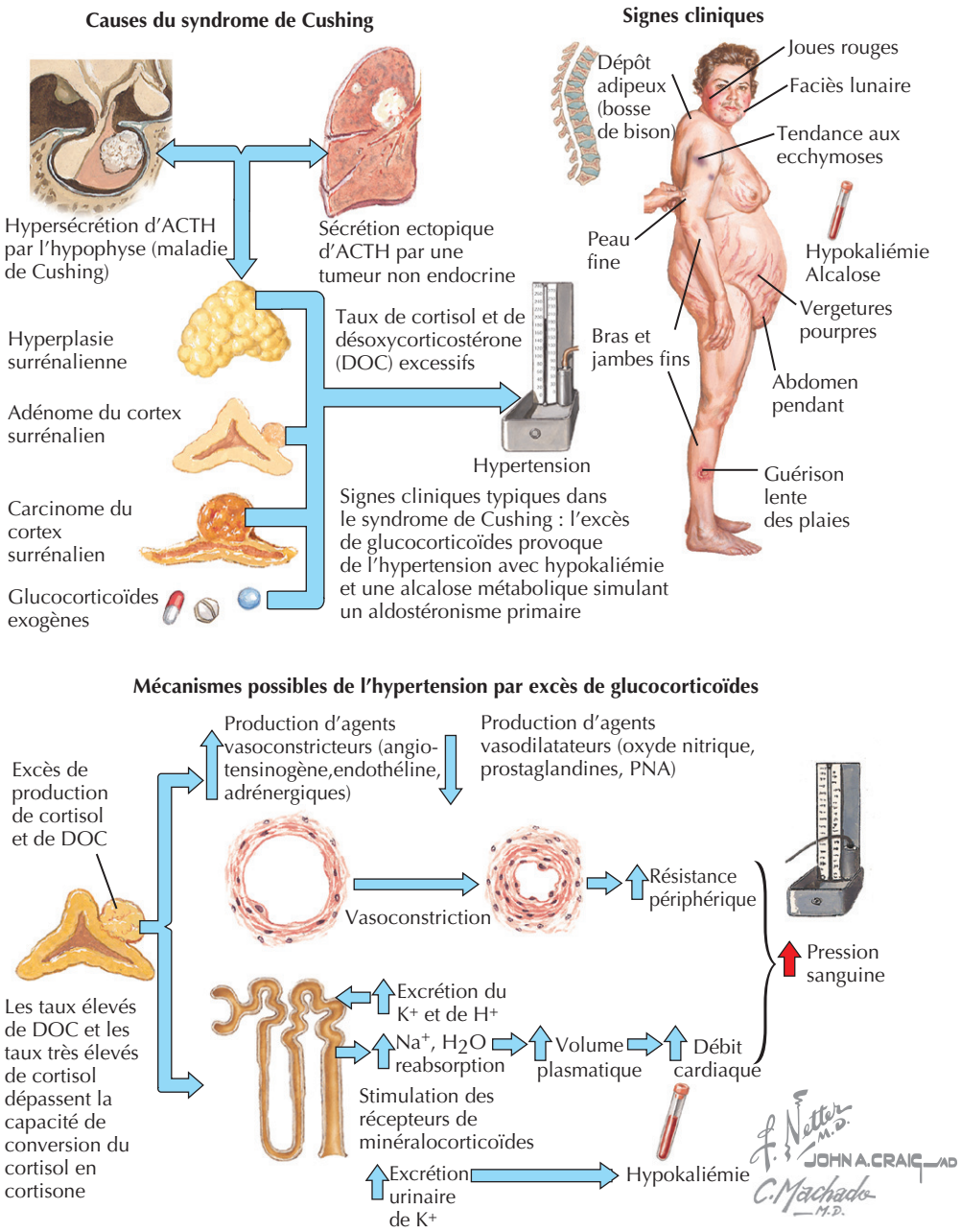
La préparation à l'intervention est essentielle et réduit fortement le risque de morbidité et de mortalité périopératoires.

Syndrome de Cushing

Tableau clinique

Près de 80 % des patients atteints du syndrome de Cushing sont hypertendus (figure 27.5). L'hypertension peut être

Figure 27.5 Syndrome de Cushing et hypertension due aux minéralocorticoïdes. PNA : peptide natriurétique auriculaire.



sévère, et les organes cibles sont fréquemment atteints. La plupart des cas de syndrome de Cushing sont causés par l'administration de glucocorticoïdes exogènes, mais l'hypertension est plus fréquente avec les causes endogènes d'hypercorticisme : hypersécrétion primaire d'ACTH par l'hypophyse (maladie de Cushing) ; adénome, carcinome ou hyperplasie des surrénales ; sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur non endocrine. La sécrétion d'ACTH dans cette situation est plus forte que celle due à une hypersécrétion hypophysaire. En cas de sécrétion ectopique d'ACTH, une hypertension sévère avec hypokaliémie et alcalose métabolique est fréquente.

Les mécanismes possibles de l'hypertension par excès de glucocorticoïdes sont les suivants : stimulation des récepteurs des minéralocorticoïdes avec expansion du volume plasmatique, augmentation du débit cardiaque et transfert du sodium intracellulaire vers l'espace extracellulaire. La résistance vasculaire périphérique augmente en raison d'une diminution de la production de substances vasodilatatrices (oxyde nitrique, prostaglandines, peptide natriurétique atrial), et d'une augmentation de la production de facteurs vasoconstricteurs (angiotensinogène, agents adrénergiques, endothéline). On constate également des taux accrus de DOC et des taux très élevés de cortisol, notamment dans les cas de sécrétion ectopique d'ACTH (voir la figure 27.5).

Diagnostic différentiel

Les patients avec hypertension, hypokaliémie et des symptômes typiques doivent être soumis aux examens complémentaires. Ceux qui sont atteints du syndrome de Cushing paranéoplasique n'affichent généralement pas les caractéristiques physiques liées aux excès de glucocorticoïdes. Il faut surtout faire la distinction avec les autres causes d'hypertension dues aux minéralocorticoïdes. L'approche diagnostique du syndrome de Cushing est décrite dans le chapitre 44.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement médical de l'hypertension liée à un excès de glucocorticoïdes est le même que pour l'hypertension artérielle essentielle à taux bas de rénine, en attendant une éventuelle intervention chirurgicale. Les diurétiques, y compris les diurétiques d'épargne potassique, constituent une thérapie de première ligne. Les ajouts ou substitutions sont basés sur la réponse de la pression artérielle et les caractéristiques individuelles du patient. Le traitement du syndrome de Cushing est étudié au chapitre 44.

Futures directions

Les prochaines années verront des progrès rapides dans le diagnostic, le traitement et la génétique de l'hypertension surrénalienne. Les principaux domaines d'intérêt sont :

- développer l'imagerie afin qu'elle distingue les masses fonctionnelles des non fonctionnelles dans le cortex surrénalien ;
- déterminer la prévalence de l'aldostéronisme avec kaliémie normale ;
- poursuivre l'étude des types génétiques d'hyperaldostéronisme primaire et des phéochromocytomes ;
- optimiser la rentabilité de l'imagerie diagnostique pour les phéochromocytomes et préciser le rôle des nouvelles techniques comme la tomographie par émission de positons dans la démarche diagnostique.

Ressources supplémentaires

National Cancer Institute. Pheochromocytoma treatment. Accessible à http://www.cancer.gov. Consulté le 11 octobre 2007.

Ce site fournit une liste de références concernant les phéochromocytomes.

Données probantes

1. Bornstein SR, Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenocortical tumors : recent advances in basic concepts and clinical management. Ann Intern Med 1999 ; 130 (9) : 759-71. PMID : 10357696.

   Cette revue des nouveaux aspects de la genèse des tumeurs corticosurrénaliennes et leurs implications cliniques résume les progrès récents dans le diagnostic et le traitement de ces tumeurs.
2. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (« incidentaloma »). Ann Intern Med 2003 ; 138 (5) : 424-9. PMID : 12614096.

   Les National Institutes of Health Consensus Development Program ont organisé une table ronde pour examiner les causes, la prévalence et l'histoire naturelle des masses surrénaliennes non apparentes cliniquement, ou « incidentalomes » ; l'évaluation et le traitement appropriés de telles masses ; et les directions de recherches futures. Les participants ont recommandé un test de suppression à 1 mg de dexaméthasone et le dosage des métanéphrines libres du plasma pour tous les patients avec un incidentalome surrénalien.
3. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. Lancet 2005 ; 366 (9486) : 665-75. PMID : 16112304.

   Dans cette revue exhaustive de la génétique, des tests biochimiques, de la localisation et du traitement des phéochromocytomes suspectés, les auteurs indiquent que le dosage des métanéphrines plasmatiques libres est le test le plus sensible pour le diagnostic biochimique de phéochromocytome.
4. Mattsson C, Young WF Jr. Primary aldosteronism : diagnostic and treatment strategies. Nat Clin Pract Nephrol 2006 ; 2 (4) : 198-208. PMID : 16932426.

   Dans cette revue exhaustive et critique de la valeur prédictive des tests de dépistage et de confirmation de l'aldostéronisme primaire, les auteurs plaident pour une confirmation basée sur l'absence de suppression de la production d'aldostérone après une perfusion de solution saline isotonique ou un régime riche en sel.
5. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med 2007 ; 356 (6) : 601-10. PMID : 17287480.

   Dans ces recommandations détaillées sur la marche à suivre en face d'une masse surrénalienne découverte fortuitement, en mettant l'accent sur la preuve de fonction et de suppressibilité, l'auteur indique que les sujets ne doivent pas cesser de prendre leurs hypotenseurs, à l'exception des antagonistes de l'aldostérone, pour le dépistage de l'aldostéronisme primaire. L'auteur privilégie la mesure des catécholamines et des métanéphrines dans l'urine pour exclure un phéochromocytome.

George A. Stouffer

28

Angine de poitrine

Introduction

L'angine est la sensation causée par l'ischémie du myocarde due à une demande métabolique cardiaque qui dépasse l'offre. Elle est généralement définie comme une «pression», un «malaise» ou une «sensation d'étouffement» dans la partie gauche du thorax qui est précipitée par l'effort, l'excitation ou le froid, et qui est soulagée par le repos ou la nitroglycérine. Chez certains patients, la douleur irradie dans le bras gauche, dans la mâchoire ou, plus rarement, dans le bras droit (figure 28.1). Dans les cas graves, elle peut être accompagnée de dyspnée, d'hypersudation ou de nausées. Tous les patients n'éprouvent pas ces symptômes classiques; chez certaines personnes, l'ischémie myocardique peut causer des symptômes atypiques, comme des douleurs à la mâchoire, de la fatigue, des malaises dans les bras ou une douleur abdominale supérieure. L'ischémie myocardique peut aussi être «silencieuse» (asymptomatique), surtout chez les patients diabétiques.

Étiologie et pathogénie

La cause la plus fréquente de l'angine est une obstruction des artères coronaires par l'athérosclérose (figures 28.2 et 28.3). L'athérosclérose, la cause principale de décès dans le monde développé, se développe sur une période de plusieurs décennies. Les facteurs de risque comprennent l'hypertension, le tabagisme, le diabète de type 1, les états de résistance à l'insuline (comme le diabète de type 2 et l'obésité), l'hypercholestérolémie et les antécédents familiaux de maladie vasculaire prématurée.

Une angine peut aussi résulter d'autres maladies beaucoup moins communes dans lesquelles la demande métabolique cardiaque dépasse l'offre. Il s'agit notamment des anomalies des artères coronaires, d'un spasme des artères coronaires (syndrome de Prinzmetal), d'une sténose aortique, d'une anémie, d'une hyperthyroïdie, de l'usage de cocaïne, d'une intoxication au monoxyde de carbone et d'une cardiomyopathie hypertrophique.

Tableau clinique

La maladie des artères coronaires (MAC) se manifeste de façon générale comme une angine de poitrine chronique stable, un angor instable, un infarctus aigu du myocarde, un infarctus du myocarde non reconnu, ou une mort cardiaque soudaine. Parmi les patients ayant subi un infarctus myocardique aigu, on distingue ceux chez qui l'électrocardiogramme (ECG) montre une élévation du segment ST de ceux qui n'ont pas cette élévation du segment ST.

Angine de poitrine chronique stable

Une MAC obstructive stable et fixe provoque un syndrome appelé *angine de poitrine stable et chronique* qui survient lorsque la demande métabolique du myocarde dépasse un seuil fixe d'approvisionnement. L'angor est généralement provoqué par l'effort, l'excitation émotionnelle, le stress ou l'exposition au froid, et disparaît après que l'événement déclencheur a cessé. L'angine se produit généralement au même niveau d'effort, mais varie selon l'heure de la journée, les repas récents et la température ambiante.

Afin de classer l'angine de poitrine en fonction de sa gravité, on recourt en général à la classification proposée par la Société canadienne de cardiologie. Chez les patients de la classe I, l'angor survient lors d'une activité physique intense ou prolongée, tandis que ceux de la classe II peuvent souffrir d'angor lors d'une activité normale comme monter les escaliers ou gravir une colline. Les patients de la classe III sont handicapés dans leur vie quotidienne, car ils ressentent la douleur, par exemple, simplement en traversant une pièce. Chez les patients de la classe IV, les symptômes surviennent au repos.

Angine de poitrine instable ou infarctus myocardique sans élévation ST

L'angor instable ou l'infarctus myocardique sans élévation ST sont généralement dus à la formation d'un thrombus non occlusif au site de rupture ou d'érosion de la

Figure 28.1 Angine de poitrine.



Facteurs fréquemment impliqués dans le déclenchement de l'angor : repas lourd, effort, froid, tabagisme

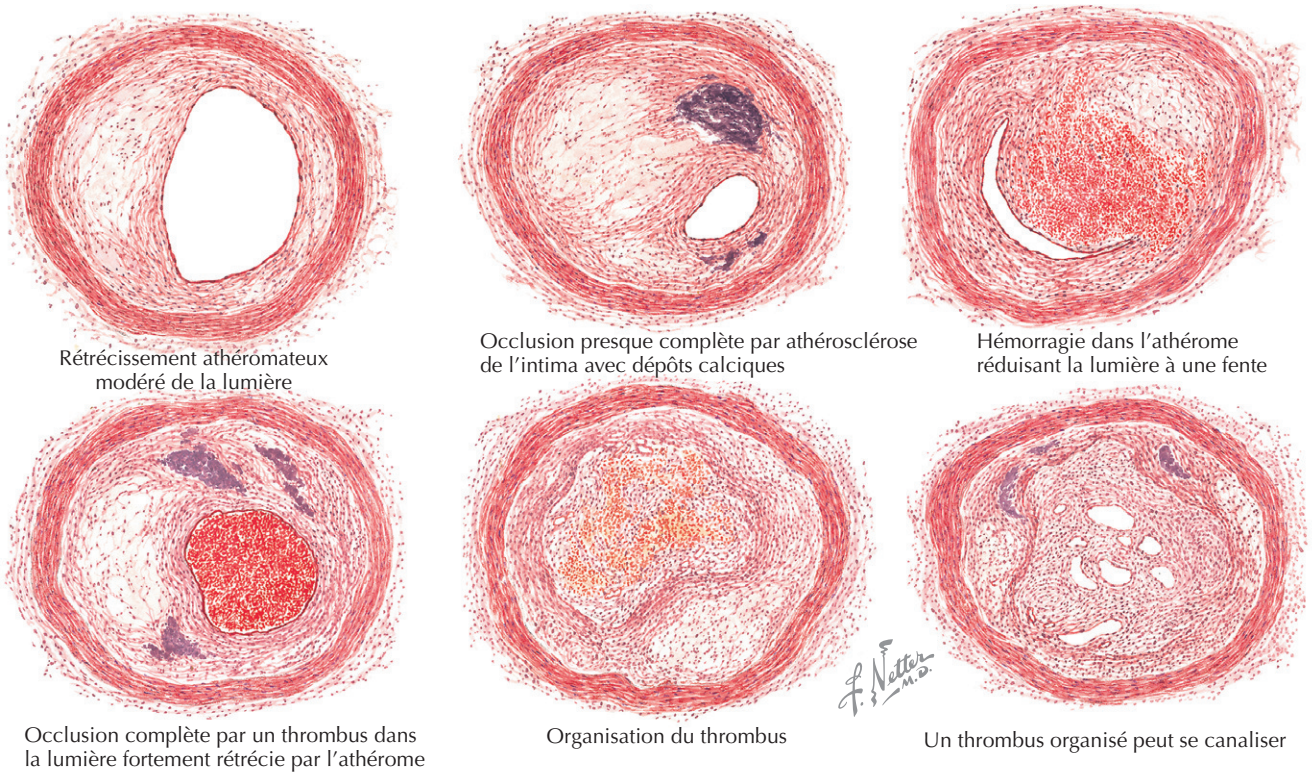
Localisation caractéristique de la douleur dans l'angine de poitrine

surface d'une plaque athéromateuse (voir la figure 28.3). Cet événement expose le sang aux matériaux hautement thrombotiques de la plaque, conduisant à la formation de thrombus. Le thrombus peut progresser jusqu'à ce qu'il obstrue le vaisseau sanguin ou, alternativement, peut former un embole qui obstrue des vaisseaux plus petits et plus distaux. L'apparition soudaine d'une douleur thoracique qui n'est pas liée à un événement déclencheur est une caractéristique de ce syndrome. D'autres patients ont d'abord les symptômes qui accompagnent l'effort, mais sur une période de quelques jours à quelques semaines, l'angor dépend de moins en moins de l'effort.

Infarctus myocardique aigu avec élévation du segment ST

L'infarctus myocardique aigu avec élévation du segment ST est caractérisé par l'apparition brutale d'une douleur thoracique permanente et généralement associée à de la dyspnée, de l'hypersudation et un « sentiment de malheur imminent ». Il est généralement causé par l'occlusion brutale d'une artère coronaire par un thrombus au site de rupture d'une plaque d'athérosclérose. L'ECG montre une élévation du segment ST dans au moins deux dérivations correspondant au territoire d'une artère coronaire. Les patients qui ne sont pas traités dans les 6 à 12 h subissent généralement des dommages myocardiques importants.

Figure 28.2 Types et degrés de rétrécissement ou d'occlusion athéromateuse coronarienne.



Angor de Prinzmetal

Dans l'angor de Prinzmetal, un trouble rare, le spasme coronarien survient généralement sur le site d'une lésion d'athérosclérose. La principale caractéristique est une douleur thoracique transitoire, avec élévation du segment ST à l'ECG, qui survient souvent au repos.

Syndrome X

Les patients atteints du syndrome X souffrent d'angor lié à une ischémie induite par l'exercice, mais ils ont des artères coronaires épicardiques normales. Ces patients sont souvent des femmes (environ 70 %) avec une moyenne d'âge de 50 ans. La physiopathologie de ce syndrome est encore mal connue ; diverses étiologies ont été proposées comme un dysfonctionnement microvasculaire, une cardiomyopathie débutante et une perception altérée de la douleur.

Diagnostic différentiel

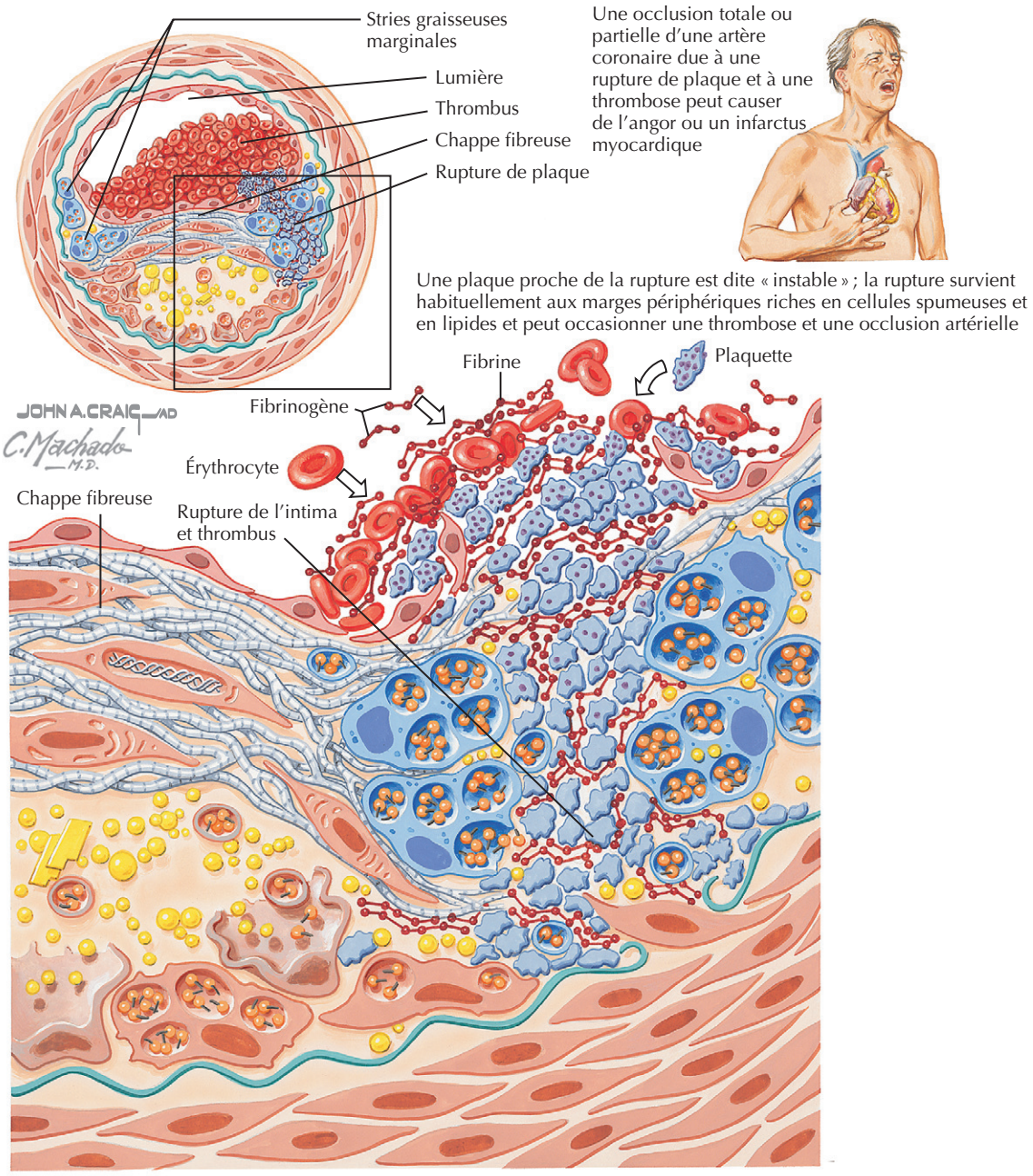
Certains états pathologiques peuvent causer une gêne thoracique. Parfois, les symptômes imitent fort bien une angine de poitrine, mais un interrogatoire minutieux peut aider à distinguer les diverses affections. Les symptômes qui surviennent à l'exercice sont communs en cas de dysfonction diastolique, d'hypertension à l'effort, d'asthme et d'hypertension pulmonaire. Une réponse à la nitroglycérine peut être obtenue dans le spasme œsophagien et en cas de dysfonction diastolique. Voici d'autres syndromes qui miment l'angine de poitrine ou l'infarctus du myocarde : un spasme œsophagien, un ulcère gastroduodénal, une crise d'asthme, une dissection aortique, un prolapsus de la valve mitrale, une embolie pulmonaire, l'hypertension artérielle d'effort, une cholécystite, des syndromes musculosquelettiques, une crise d'anxiété (attaque de panique), une péricardite ou pleurésie, une insuffisance cardiaque congestive, une dysfonction diastolique et une costochondrite. La figure 28.4 décrit un algorithme diagnostique.

Démarche diagnostique

Angine de poitrine chronique stable

Dans l'angine chronique stable, les antécédents typiques et la présence de facteurs de risque sont les informations les plus importantes pour le diagnostic. L'examen physique n'est généralement pas utile, mais peut fournir des indications sur une dysfonction ventriculaire gauche systolique ou diastolique (S_3 ou S_4, respectivement). Lors d'une crise d'angine de poitrine, les patients ont tendance à rester

Figure 28.3 Athérogenèse : formation de plaques instables.

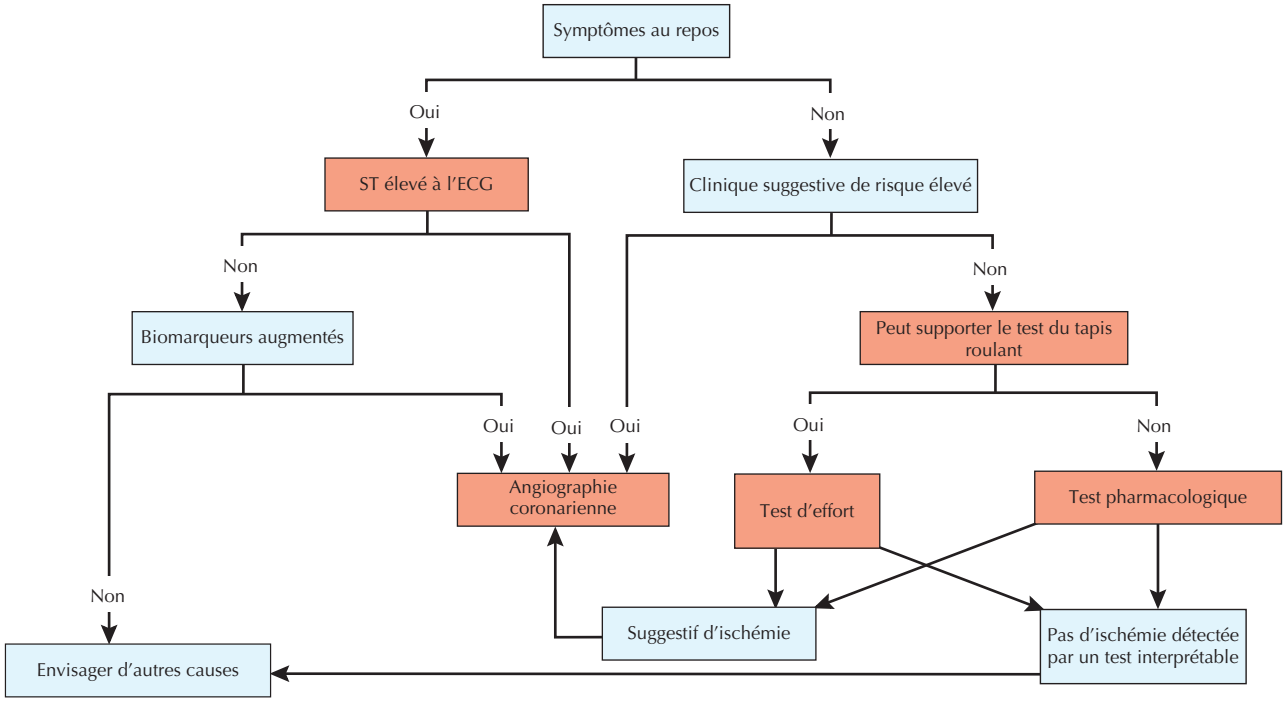


immobiles et peuvent paraître pâles. L'ECG est normal chez plus de la moitié des patients atteints d'athérosclérose coronarienne, mais il peut mettre en évidence un infarctus du myocarde ou une ischémie (par exemple, dépression ST). Les trois déterminants pronostiques les plus importants pour les patients atteints d'angine chronique stable sont l'âge, le nombre d'artères coronaires malades et la fonction ventriculaire gauche.

Un test d'effort sur tapis roulant peut révéler une MAC par les changements du tracé de l'ECG au cours de l'exercice. En outre, des symptômes se manifestant durant l'exercice, l'évolution de la pression artérielle et la durée de l'exercice peuvent être suggestifs d'une MAC et pousser ainsi à des investigations supplémentaires. Le test sur tapis roulant peut être renforcé par une évaluation du mouvement des parois du ventricule gauche par échocardiographie ou de la perfusion du myocarde par imagerie nucléaire. Un test de stress pharmacologique peut être utilisé chez les patients que l'on ne peut soumettre à un exercice.

L'avènement récent de la tomodensitométrie 64 coupes (TDM) a permis une angiographie coronaire non invasive. Les patients reçoivent une injection intraveineuse de

Figure 28.4 Hypothèses pour l'algorithme diagnostique.
Cet algorithme est très simplifié. Les symptômes inquiétants d'une ischémie du myocarde varient selon les patients. La décision de réaliser une angiographie doit être prise en fonction de chaque cas et doit tenir compte des souhaits du patient, de la fonction rénale, de l'âge, etc.
ECG : électrocardiogramme.
La probabilité pré-test de maladie coronarienne peut être estimée sur la base des informations fournies par Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med 1979; 300 (24) : 1350–8.



produit de contraste, puis les artères coronaires sont radiographiées. L'utilité de ce test reste à déterminer, mais il existe des résultats prometteurs; la technique permet notamment d'exclure une MAC chez les patients à faible risque. L'angiographie TDM comporte cependant plusieurs inconvénients, entre autres l'irradiation assez importante, l'exposition au produit de contraste, la nécessité pour le patient d'être en rythme sinusal et de tolérer une bradycardie relative.

La coronarographie par injection directe du produit de contraste dans les artères coronaires reste le test de référence pour le diagnostic de la MAC. Elle délimite la localisation et la gravité de la maladie coronarienne obstructive. Cette angiographie est une condition nécessaire avant toute revascularisation coronaire, soit par intervention percutanée soit par pontage coronarien. La ventriculographie gauche, généralement effectuée immédiatement avant ou après la coronarographie, fournit des renseignements importants concernant les pressions intracardiaques et la fonction ventriculaire gauche.

L'évaluation clinique de l'importance fonctionnelle des lésions intermédiaires (obstruction de 40 à 60 % de la lumière coronaire) peut être difficile sur l'angiographie coronarienne seule. On peut surmonter cet obstacle en utilisant des ultrasons intracoronaires ou en mesurant la vitesse de débit coronaire ou des changements de la pression intracoronaire au cours d'une hyperémie maximale.

Syndromes coronariens aigus

Les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus myocardique avec ou sans ST élevé sont considérés comme ayant un syndrome coronarien aigu. Le diagnostic est généralement basé sur la variété des symptômes typiques (décrits plus tôt), les modifications de l'ECG et les taux élevés d'enzymes cardiaques (dans le cas d'infarctus).

L'ECG est essentiel pour la différenciation entre un infarctus avec ST élevé et l'angor instable ou un infarctus sans ST élevé. Dans l'angor instable, l'ECG peut être normal ou montrer une inversion de l'onde T ou une dépression ST. Un segment ST déprimé indique souvent une MAC plurivasculaire et est associé à un plus mauvais pronostic chez les patients souffrant d'angor instable. Chez les patients avec infarctus et ST élevé, l'ECG montre une élévation contiguë de ce segment impliquant les parois antérieure (V1 à V4), latérale (V5, V6, I, AVL) ou inférieure (II, III, AVF).

Infarctus du myocarde

Des tests sanguins très sensibles pour le dosage des protéines du myocarde ont considérablement amélioré notre capacité à diagnostiquer un infarctus du myocarde. Les troponines et la créatine kinase MB (CK-MB) sont des protéines intracellulaires cardiaques libérées dans le sang après la mort de myocytes. Les concentrations plasmatiques de ces protéines sont utiles tant pour la détection des infarctus du myocarde que pour établir le pronostic. Cependant, les troponines et la CK-MB n'apparaissent dans le plasma à des niveaux significatifs que 8 h ou plus après l'apparition des symptômes, ce qui limite leur valeur diagnostique dans les tout premiers stades d'un syndrome coronarien aigu.

Soins et traitement

Traitement optimal

Interventions non pharmacologiques

La maîtrise des facteurs de risque d'athérosclérose est cruciale. En particulier, les patients doivent être informés sur la nécessité d'abaisser le contenu en cholestérol et en graisses saturées de leur régime alimentaire, sur l'importance de la perte de poids en cas d'obésité et sur la nécessité d'éviter le tabac. Un programme d'exercices régulier devrait être prescrit à tous les patients chez qui cela paraît faisable. Une épreuve d'effort peut servir à déterminer l'intensité des exercices sans risque.

La revascularisation transmyocardique, la contrepulsion externe, la stimulation de la moelle épinière et la sympathectomie sont parfois utilisées chez les patients qui souffrent d'angor réfractaire malgré un traitement médical optimal.

Interventions pharmacologiques

Le traitement pharmacologique de l'angine visait traditionnellement à soulager les symptômes. Plus récemment, des médicaments ont été classés en fonction de leur effet sur la survie (tableau 28.1). Les médicaments qui améliorent la survie et diminuent la fréquence des accidents cardiovasculaires chez les patients coronariens comprennent notamment l'aspirine, les inhibiteurs de la glutaryl hydroxyméthyl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase (« statines ») et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Chez les patients qui ont eu un infarctus du myocarde ou une dysfonction ventriculaire gauche, les β-bloquants réduisent également la mortalité. Les médicaments qui traitent les symptômes sans effet sur la survie comprennent les nitrates et les agents bloquants des canaux calciques. L'utilisation des inhibiteurs des canaux calciques, à l'exception de l'amlodipine et de la félodipine, doivent être évités chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche.

Il faut faire baisser énergiquement le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) au moyen d'un régime alimentaire et de statines, même chez les patients ayant apparemment un taux normal de cholestérol LDL. Des directives récentes suggèrent que le cholestérol LDL doit être inférieur à 70 mg/dl chez les patients avec une MAC. La pression artérielle doit être surveillée de près et ramenée à un niveau optimal inférieur à 140/90 mmHg. Chez le diabétique, les chiffres à atteindre sont encore plus bas, l'objectif étant d'abaisser la pression artérielle diastolique à 80 mmHg ou moins. Les patients doivent être fortement encouragés à cesser de fumer et il faut leur proposer une aide pharmacologique (par exemple des timbres transdermiques de nicotine, le bupropion, la varénicline) ou, si nécessaire, un groupe de soutien psychologique. Les vitamines antioxydantes ne sont apparemment pas bénéfiques.

Les thérapies qui interrompent la formation de thrombus ont un rôle important dans les syndromes coronariens aigus. Dans l'angor instable ou l'infarctus du myocarde avec élévation du ST, l'aspirine et l'héparine réduisent la proportion de décès et de récidives d'infarctus. Les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa sont utiles chez les patients à haut risque (par exemple présentant un taux élevé de troponines ou une dépression du segment ST) et qui vont subir une intervention coronarienne percutanée.

En cas d'infarctus myocardique avec élévation du ST, l'objectif du traitement est de rétablir rapidement la circulation sanguine en recourant soit à un traitement thrombolytique, soit à une intervention coronarienne percutanée comme l'angioplastie par ballonnet. Dans les hôpitaux où un cardiologue interventionnel et du personnel expérimenté sont disponibles en permanence, l'intervention percutanée est le traitement préféré. Dans d'autres hôpitaux, l'administration rapide d'un traitement thrombolytique, en particulier dans les 6 h suivant l'apparition des symptômes, améliore la survie des patients. La streptokinase et l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) ont été étudiés de manière approfondie, mais de nouveaux médicaments thrombolytiques dérivés du tPA, entre autres la rétéplase et la ténectéplase, ont une efficacité similaire et sont plus faciles à administrer (1 ou 2 injections).

Revascularisation

La revascularisation rétablit la circulation sanguine soit par intervention percutanée, dans lequel le blocage athéromateux est levé par gonflage du ballon d'angioplastie, soit par pose d'une endoprothèse ou par pontage coronarien, dans lequel la circulation sanguine est déviée autour des obstacles en utilisant une artère (par exemple l'artère mammaire interne gauche) ou une veine. La revascularisation prolonge la survie chez les patients atteints d'une maladie de la coronaire principale gauche ou d'une atteinte plurivasculaire avec altération de la fonction ventriculaire gauche. Cependant, l'indication la plus fréquente de la revascularisation est le soulagement des symptômes.

Tableau 28.1 Principaux traitements pharmacologiques de l'angor chronique stable

Médicament	Dose	Quels patients ?	Conséquences cardiovasculaires cliniques
Aspirine	80–325 mg tous les jours	Tous les patients atteints de maladie vasculaire	Diminue le risque de mort, d'IDM et d'AVC
Statines	Varie selon le médicament	Tous les patients atteints de maladie vasculaire	Diminue le risque de mort chez les patients qui ont survécu à un IDM
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	Varie selon le médicament ; la posologie initiale dépend de la pression artérielle	Tous les patients atteints de maladie vasculaire (en particulier ceux atteints de maladie vasculaire et d'hypertension ou de diabète)	Dans l'essai HOPE, le ramipril, 10 mg chaque jour, a réduit le taux de décès, d'IDM et d'AVC chez les patients atteints de maladie vasculaire
β-bloquants	Commencer à faible dose (par ex. métoprolol 12,5 mg 2 fois par jour) et adapter en fonction de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle	Patients ayant eu un IDM ou une cardiomyopathie (la prudence s'impose au début du traitement par les β-bloquants en cas d'insuffisance cardiaque congestive)	Diminue le risque de décès chez les patients qui ont eu un IDM et améliore les résultats chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée
Nitrates	Vaporisateur sublingual ou buccal pouvant être utilisé selon les besoins ; des formulations orales et transdermiques à longue durée d'action sont disponibles	Patients avec symptômes angineux	Aucun effet
Inhibiteurs des canaux calciques	Varie selon le médicament ; la posologie initiale dépend de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque	Patients avec symptômes angineux	Aucun effet bénéfique sur la survie ; la nifédipine diminue la survie dans les syndromes coronariens aigus ; le diltiazem diminue la survie en cas de dysfonction ventriculaire gauche
Warfarine	Varie selon la réponse ; requiert une surveillance continue	Utile chez certains patients atteints de maladie vasculaire	Une méta-analyse met en évidence une réduction du risque de décès, d'IDM et d'AVC si le RIN > 2 et si cet anticoagulant est utilisé en même temps que l'ASA ; le saignement augmente de 1,9 fois

ASA : aspirine ; HOPE : Heart Outcomes and Prevention Evaluation ; RIN : rapport international normalisé ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral.

Éviter les erreurs de traitement

L'une des plus fréquentes et des plus graves erreurs est de rater le diagnostic d'infarctus aigu du myocarde. Il a été estimé que les services d'urgence laissaient repartir à domicile environ 4 % des patients qui se présentaient à la suite d'un infarctus du myocarde et qui auraient dû être hospitalisés. Le taux de mortalité associée à un diagnostic manqué d'infarctus est 2 fois plus élevé que celui des patients qui sont admis à l'hôpital. Se tromper de diagnostic en cas d'infarctus est une faute professionnelle grave qui représente jusqu'à 20 % des dépenses liées aux procès auxquels sont confrontés les services d'urgence aux États-Unis.

Un autre problème majeur à éviter est le traitement insuffisant de l'infarctus avec élévation du segment ST. Il a été estimé dans différentes études que 20 à 30 % des patients avec ST élevé qui pourraient bénéficier d'un traitement de reperfusion (soit un traitement thrombolytique

soit une angioplastie primaire) ne le reçoivent pas. Dans ces cas, le diagnostic est correct, mais le traitement approprié n'est pas appliqué. Ce qui conduit fréquemment à ce genre d'erreur est une mauvaise perception de la situation parce que l'on surestime le risque hémorragique (en particulier une hémorragie intracérébrale) et celui lié à une comorbidité, ou encore le retard de l'admission.

Futures directions

Les concentrations plasmatiques de la protéine C réactive, un marqueur de l'inflammation, sont utiles pour évaluer le pronostic des patients souffrant d'angor instable ou d'un infarctus sans ST élevé. De vastes études de population ont également montré une corrélation entre le taux de protéine C réactive et la MAC. La tomodensitométrie à faisceau d'électrons et l'échocardiographie tridimensionnelle pourraient renforcer la capacité diagnostique des tests non invasifs pour détecter la MAC. Dans des études préliminaires, des percées ont été faites dans l'identification de polymorphismes génétiques qui contribuent à la MAC. De nouveaux progrès dans ce domaine devraient permettre l'identification des individus à haut risque qui pourront bénéficier d'une thérapie particulière qui, appliquée tôt dans la vie, atténuera le risque.

Plusieurs nouveaux produits pharmaceutiques pour le traitement des patients souffrant d'angor sont en cours d'évaluation, entre autres des antagonistes des canaux potassiques et des agents qui augmentent la production d'oxyde nitrique. De vastes études cliniques sont en cours pour tester les effets d'antibiotiques et d'agents anti-inflammatoires susceptibles de ralentir la progression de l'athérosclérose. Enfin, la stimulation de l'angiogenèse du myocarde par injection intracoronaire de facteurs de croissance (par exemple le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) ou des gènes codant des facteurs angiogéniques est un domaine passionnant abordé actuellement par des essais cliniques.

Ressources supplémentaires

American Heart Association Website. Accessible à http ://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=2158. Consulté le 15 octobre 2006.

Ce site donne accès aux plus récentes mises à jour des diverses directives (la plupart développées en collaboration avec l'ACC).

European Society of Cardiology Website. Accessible à http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Guidelines_list.htm?hit=quick. Consulté le 15 octobre 2006.

Ce site donne accès aux plus récentes mises à jour de diverses directives.

Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing : summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). Circulation 2002 ; 106 (14) : 1883-92. PMID : 12356646.

Ce rapport décrit l'usage approprié et l'interprétation des tests d'effort comme le recommande un comité d'experts réuni par l'ACC et l'AHA.

Thompson PD, Buchner D, Piña IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease : a statement from the Council on Clinical Cardiology and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, American Heart Association. Circulation 2003 ; 107 (24) : 3109-16. PMID : 12821592.

Ce rapport décrit l'importance de l'exercice et de l'activité physique.

Données probantes

1. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2004 ; 44 (3) : E1-E211.

   Cet article présente le diagnostic et le traitement appropriés de l'infarctus myocardique avec ST élevé tels que définis par un comité d'experts réuni par l'ACC et l'AHA.

2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction : executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). Circulation 2002 ; 106 (14) : 1893-900. PMID : 12356647.

   Cet article présente le diagnostic et le traitement appropriés de l'infarctus myocardique avec ST non élevé tels que définis par un comité d'experts réuni par l'ACC et AHA.

3. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). Circulation 2004 ; 110 : e340-e437.

   Ce rapport décrit le recours approprié au pontage coronarien par greffe tel que défini par un comité d'experts réuni par l'ACC et AHA.

4. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina : executive summary. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006 ; 27 (11) : 1341-81. PMID : 16735367.

   Ce document décrit le traitement approprié de l'angor chronique stable tel que défini par un comité d'experts réuni par l'European Society of Cardiology.

5. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina : summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). Circulation 2003 ; 107 (1) : 149-58.

   Ce rapport décrit le traitement approprié de l'angine chronique stable tel que défini par un comité d'experts réuni par l'ACC et AHA.

6. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography : executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on coronary angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. Circulation 1999 ; 99 (17) : 2345-57.

   Ce document décrit l'utilisation appropriée de l'angiographie coronarienne telle que définie par un comité d'experts réuni par l'ACC et AHA.

Tracy Y. Wang ▪ E. Magnus Ohman

29

Infarctus du myocarde

Introduction

Chaque année, environ 32 millions d'infarctus du myocarde (IDM) surviennent dans le monde entier, aboutissant à 12,5 millions de décès. L'IDM correspond à une nécrose des myocytes et se définit cliniquement comme une augmentation typique, suivie de chute, des marqueurs biochimiques de la nécrose myocardique (de préférence la troponine), accompagnée de symptômes ischémiques et/ou de changements à l'électrocardiogramme (ECG). Les termes «infarctus du myocarde» et «syndrome coronarien aigu» (SCA) sont souvent mentionnés dans le même contexte. Le SCA englobe le spectre de l'ischémie myocardique, qui inclut l'infarctus du myocarde avec élévation (sus-décalage) du segment ST (IDM avec ST élevé), l'infarctus du myocarde sans élévation du ST (IDM sans ST élevé) et l'angine de poitrine instable (AI). L'IDM se réfère aux deux premiers volets du SCA au cours duquel s'est produite une lésion myocardique suffisante pour libérer des quantités détectables de troponine dans le sang.

Étiologie et pathogénie

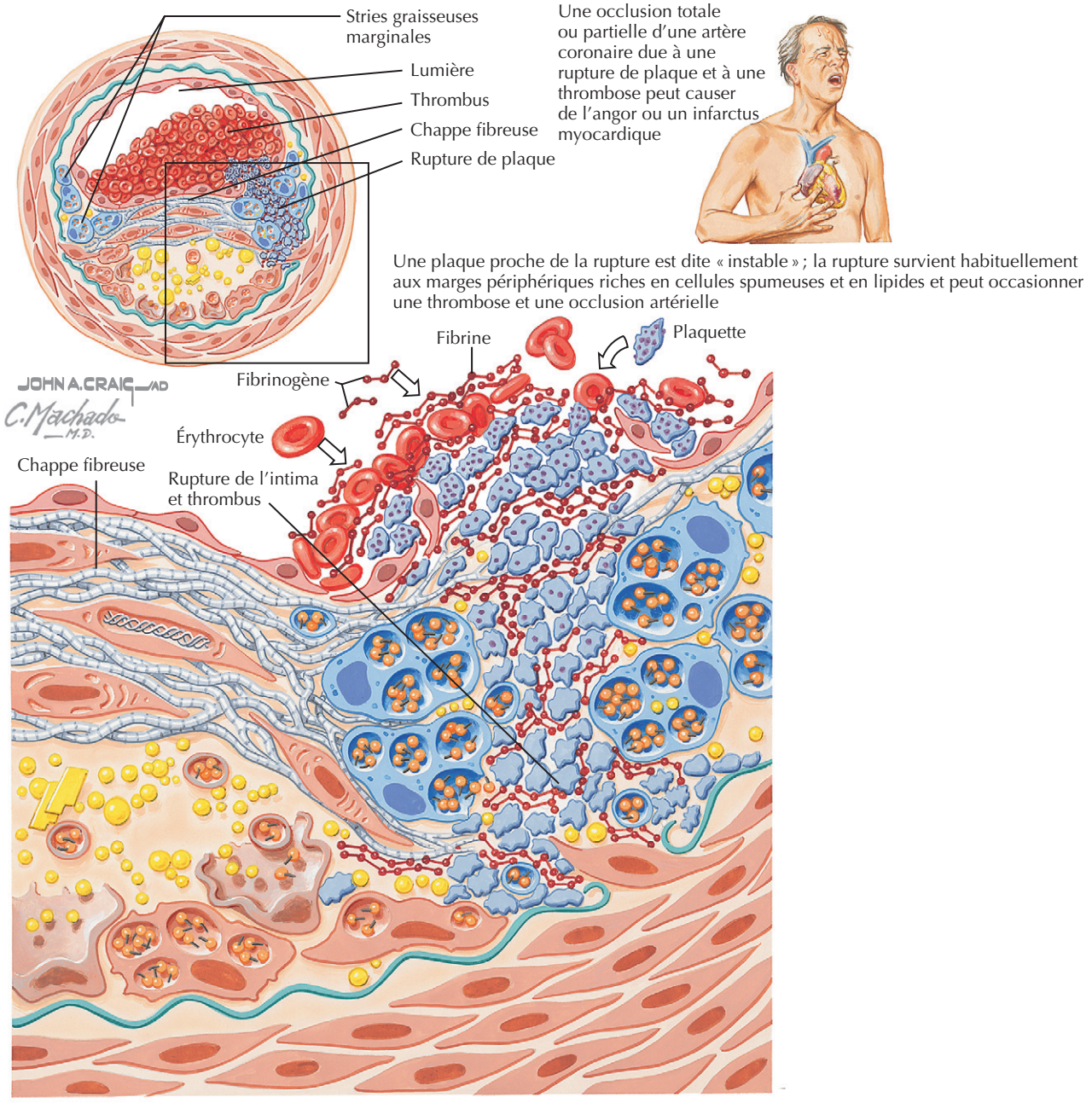
L'IDM est le résultat d'un déséquilibre entre l'offre et la demande en oxygène du myocarde. L'athérosclérose coronarienne est à la base de la plupart des infarctus (figure 29.1). Une lésion endothéliale vasculaire localisée avec inflammation, le dépôt et l'oxydation de lipoprotéines de basse densité (LDL) et la prolifération des cellules musculaires lisses contribuent au développement de la plaque d'athérosclérose qui est séparée du sang circulant par une chape fibreuse de collagène. La rupture de la chape fibreuse expose ce foyer inflammatoire, ce qui active les plaquettes, génère la thrombine et la formation d'un thrombus. Chez les patients atteints d'IDM avec ST élevé, l'angiographie montre généralement une occlusion complète de la branche artérielle concernée, alors que dans les cas d'IDM sans ST élevé ou d'AI, la sténose est partielle et de gravité variable. La diminution du débit sanguin coronarien épicardique cause l'ischémie myocardique; la nécrose débute dans l'endocarde, qui est plus vulnérable, et se propage vers l'extérieur. Ce processus est modulé par l'importance des flux collatéraux et par les besoins en oxygène du myocarde. Le métabolisme anaérobie qui fait suite à l'ischémie entraîne une dysfonction myocardique avec altération de la contractilité myocardique et de la compliance ventriculaire ainsi qu'une instabilité électrique avec des troubles de conduction. Des perturbations mécaniques, comme la régurgitation mitrale, la rupture de la paroi libre ou du septum ventriculaire et l'anévrisme ventriculaire, peuvent aussi survenir à la suite des perturbations de la structure myocardique.

Les autres causes d'IDM sont la micro-embolisation, l'obstruction dynamique (spasme focal d'une artère coronaire ou constriction anormale des vaisseaux intra muros), l'augmentation des besoins en oxygène du myocarde (fièvre, tachycardie, hyperthyroïdie) et une diminution de l'apport d'oxygène au myocarde (hypotension, anémie, hypoxémie).

Tableau clinique

Les manifestations cliniques de l'IDM vont d'une gêne thoracique typique à des symptômes non spécifiques de gravité variable. La plainte la plus typique est une douleur thoracique décrite comme une intense pression rétrosternale, irradiant souvent dans les deux bras, le cou, la mâchoire ou l'épigastre. D'autres symptômes incluent la dyspnée, une transpiration profuse, des nausées ou des vomissements, des palpitations, de la faiblesse et un étourdissement. Parfois, ces symptômes associés dominent le tableau clinique, la douleur thoracique étant moins accusée. Les symptômes atypiques sont fréquents chez les patients âgés (en particulier chez les femmes) et chez les

Figure 29.1 Athérogenèse : formation de plaques instables.



patients diabétiques. Ces personnes ont un risque plus élevé de conséquences néfastes, de sorte qu'un IDM doit être envisagé même en présence de symptômes atypiques ou mineurs. Dans plus de 40 % des cas, l'infarctus provoque la mort soudaine des patients.

Examen physique

L'examen physique devrait rechercher les causes potentiellement remédiables de l'ischémie myocardique, les complications de l'ischémie et les signes éventuels orientant vers un autre diagnostic. L'évaluation des signes vitaux, entre autres la prise de la pression artérielle aux deux bras, est critique. Le traitement d'une hypertension incontrôlée, d'une tachyarythmie, de la fièvre ou d'une hyperthyroïdie évidente réduit les besoins en oxygène du myocarde. De plus, la correction de la bradycardie, de l'hypotension, de l'hypoxémie améliore l'apport d'oxygène. Une bradycardie survient fréquemment en cas d'IDM inférieur à la suite d'une ischémie du nœud auriculoventriculaire. L'examen cardiopulmonaire révèle souvent un galop S_4 dû à une diminution de la compliance ventriculaire gauche induite par l'ischémie. Des signes d'insuffisance cardiaque congestive, entre autres

des râles pulmonaires, une distension de la veine jugulaire, un galop S_3 et une hépatosplénomégalie, peuvent être des signes avant-coureurs d'un choc cardiogénique, qui se manifeste par une hypotension, de la tachycardie et des extrémités froides. Un souffle systolique peut indiquer des complications mécaniques comme une insuffisance valvulaire mitrale ou une anomalie du septum ventriculaire.

L'examen physique comprend une évaluation du risque cardiaque. Divers signes permettent l'identification des patients à risque accru de maladie coronarienne : obésité, xanthelasma (indicatif d'hypercholestérolémie), taches de nicotine sur les doigts (antécédents de tabagisme), conséquences ophtalmologiques d'une hypertension, faiblesse des membres, asymétrie faciale ou difficultés d'élocution (possibilité d'un AVC antérieur), des souffles ou des pouls variables selon les différents membres (suggestifs de maladie vasculaire périphérique).

Diagnostic différentiel

Plusieurs affections peuvent imiter l'IDM et mettre la vie en danger si elles ne sont pas diagnostiquées correctement.

La dissection aortique se manifeste typiquement comme une douleur thoracique en coup de poignard ou déchirante irradiant vers l'arrière. Une pression artérielle différente entre les deux bras ou un nouveau souffle diastolique (régurgitation aortique) suggèrent une dissection aortique ; ce diagnostic est d'autant plus probable si, à la radiographie du thorax, le médiastin paraît élargi. La confirmation requiert une tomodensitométrie (TDM) ou une échocardiographie transœsophagienne. Un IDM peut se produire en même temps que la dissection aortique si la dissection implique un ostium coronaire (le plus souvent celui de l'artère coronaire droite), ce qui empêche son accès à la lumière aortique. Exclure la dissection aortique est important avant l'administration d'un traitement thrombolytique ou de médicaments antithrombotiques pour un infarctus aigu du myocarde. Lorsque la plainte principale est une dyspnée associée à une gêne thoracique pleurale avec hémoptysie et faible saturation en oxygène, il faut suspecter une embolie pulmonaire. Ce diagnostic sera confirmé par la scintigraphie de ventilation et perfusion ou par une TDM thoracique avec contraste. Un changement dans les souffles respiratoires suggère un pneumothorax. Une douleur de péricardite est généralement forte, de type pleurétique et variable avec la position ; elle est quelque peu soulagée lorsque le patient se lève ou se penche en avant. Un bruit de frottement ou un pouls paradoxal suggèrent une péricardite.

D'autres affections, entre autres un spasme œsophagien, un reflux gastro-œsophagien, un ulcère gastroduodénal, une cholécystite aiguë et une douleur costochondrale, peuvent se manifester de manière similaire et devraient être écartées par l'anamnèse et l'examen physique.

Démarche diagnostique

Électrocardiographie

L'ECG détermine la prise de décision thérapeutique pour le patient avec un IDM et doit être effectué dans les 10 min de l'admission. Chez les patients avec un bloc de branche gauche ou un décalage vers le haut du segment ST supérieur à 0,1 mV dans au moins deux dérivations contiguës, il faut envisager un traitement immédiat par reperfusion (figure 29.2).

Les patients sans sus-décalage du segment ST ne bénéficient pas d'un traitement de reperfusion au stade aigu, sauf dans les cas d'infarctus aigu du myocarde postérieur avec décalage du segment ST dans les dérivations V_1 à V_3, ce qui équivaut à une élévation ST captée par des dérivations thoraciques postérieures. Les patients atteints d'IDM sans sus-décalage du ST ou souffrant d'AI peuvent avoir une dépression du segment ST et une inversion de l'onde T. Une inversion aiguë symétrique de l'onde T précordiale (≥ 0,2 mV) suggère une ischémie aiguë due à une sténose critique de la branche interventriculaire antérieure de la coronaire gauche. Un ECG tout à fait normal dans le cadre d'une douleur thoracique n'exclut pas l'IDM. La présence d'un bloc de branche, d'une hypertrophie du ventricule gauche ou d'une déviation du segment ST à l'ECG est de mauvais pronostic indépendamment des données cliniques et de l'augmentation des biomarqueurs cardiaques.

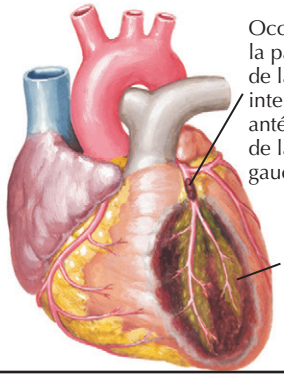
Un bloc de branche gauche connu, un entraînement électrosystolique, une hypertrophie ventriculaire gauche avec déformation, une tachycardie à complexe large ou un syndrome de Wolff-Parkinson-White peuvent masquer le diagnostic d'IDM ; la comparaison avec un ECG antérieur peut parfois améliorer la précision du diagnostic.

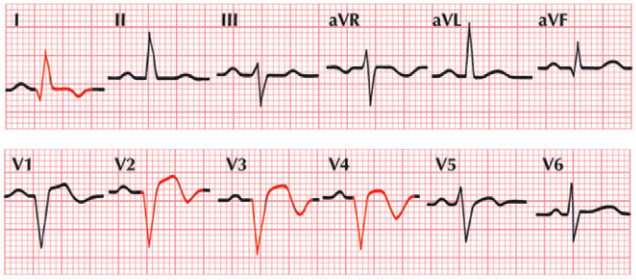
Dosages des biomarqueurs

La nécrose des myocytes avec perte de l'intégrité de la membrane cellulaire libère des biomarqueurs cardiaques spécifiques détectables dans le sang. Avant la troponine, la créatine kinase MB (CK-MB) a été le biomarqueur principal, mais son utilisation a été freinée par une faible sensibilité et spécificité. La CK-MB s'élève 3 à 4 h après le déclenchement de l'IDM, atteint un pic entre 12 et 24 h et reste élevée pendant 36 à 48 h. La supériorité de la sensibilité et de la spécificité tissulaire du dosage de troponine est telle que les directives actuelles considèrent cette protéine comme le biomarqueur de choix pour le diagnostic de l'IDM, et sa libération dans le sang est devenue un critère de la définition de l'IDM. Les dosages de la troponine I et T fournissent des informations diagnostiques et pronostiques similaires. Le taux de troponine commence à augmenter 3 à 6 h après l'apparition des symptômes et reste élevé 7 à 14 j après un infarctus. L'augmentation de la troponine à elle seule prédit une mortalité plus élevée, même chez les patients avec une CK-MB normale ; les

Figure 29.2 Localisation des infarctus du myocarde.

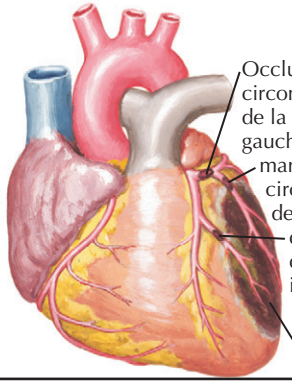
Infarctus antérieur

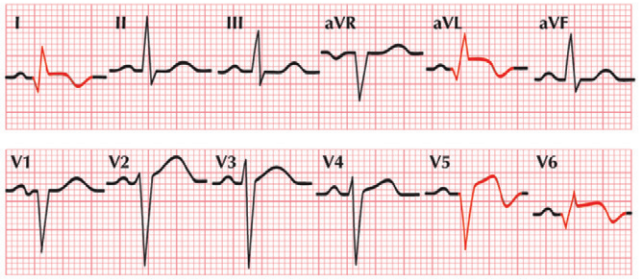




Inversions significatives des ondes Q et T dans les dérivations I, V_2, V_3 et V_4

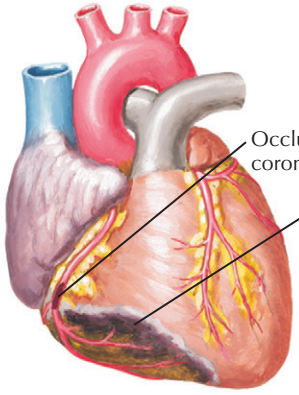
Infarctus antérolatéral

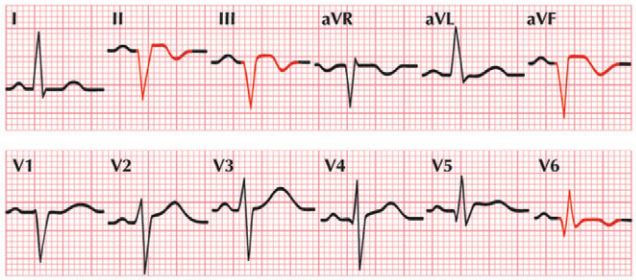




Inversions significatives des ondes Q et T dans les dérivations I, aVL, V_5 et V_6

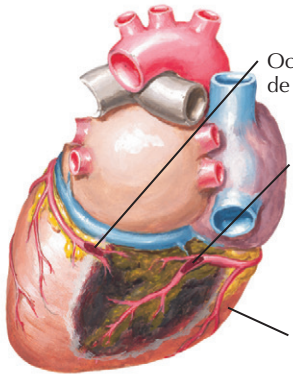
Infarctus inférieur ou diaphragmatique

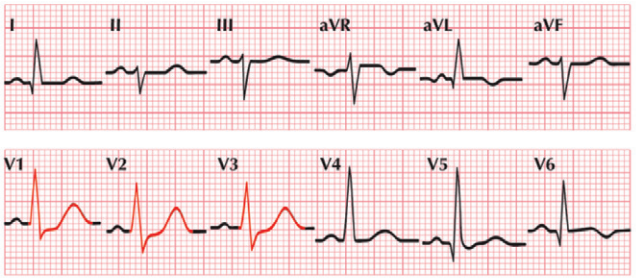




Inversions significatives des ondes Q et T dans les dérivations II, III et aVF ; avec une lésion latérale, des changements s'observent également dans les dérivations V_5 et V_6

Infarctus postérieur





Puisque aucune dérivation ne détecte les forces électriques postérieures, les changements sont réciproques de ceux observés dans les dérivations antérieures : V_1 montre une onde R anormalement large (réciproque de l'onde Q postérieure) et une onde T droite (réciproque de l'inversion de l'onde T postérieure)

F. Netter M.D.
C. Machado M.D.

patients avec IDM sans élévation ST mais augmentation de la troponine peuvent bénéficier de traitements plus agressifs comme les héparines de bas poids moléculaire et les inhibiteurs de glycoprotéine IIb/IIIa, ou d'une stratégie invasive précoce par cathétérisme cardiaque.

Il faut répéter le dosage du biomarqueur pendant 18 h chez tous les patients suspects d'IDM. Toutefois, pour les patients dont le segment ST est élevé, la décision d'un traitement de reperfusion ne devrait pas être retardée dans l'attente des résultats des dosages du biomarqueur. Afin de permettre un diagnostic plus précoce avant que les lésions du myocarde ne se produisent, les efforts récents ont porté sur l'identification de marqueurs de l'ischémie cardiaque et de l'instabilité de la plaque, entre autres l'albumine modifiée par l'ischémie, la malondialdéhyde et la protéine A plasmatique associée à la grossesse. Ces trousses diagnostiques ne sont pas encore largement disponibles et requièrent encore de vastes essais cliniques afin d'être validées.

Autres outils diagnostiques

Bien que l'ECG et les biomarqueurs cardiaques soient les tests les plus importants en cas de suspicion d'IDM, l'imagerie diagnostique, comme l'échocardiographie bidimensionnelle, la scintigraphie nucléaire ou l'imagerie cardiaque par résonance magnétique, peut fournir des informations complémentaires diagnostiques et pronostiques. L'échocardiographie de chevet est utile dans la détection des infarctus survenus dans des zones silencieuses sur le plan électrocardiographique comme la zone irriguée par l'artère circonflexe ; l'apparition d'anomalies du mouvement pariétal traduit une ischémie. L'échocardiographie peut fournir des informations supplémentaires sur la fonction ventriculaire gauche, la taille et la localisation de l'infarctus, la pathologie valvulaire et des complications mécaniques comme la régurgitation mitrale ou la rupture du septum ventriculaire. L'imagerie avec des radionucléides, en particulier au cours de la douleur thoracique, peut être utile, mais est limitée par le manque de personnel disponible jour et nuit ou par la disponibilité des isotopes. L'enthousiasme récent suscité par l'imagerie par résonance magnétique cardiaque reflète son double avantage : elle fournit une information supérieure sur les structures et elle détecte les territoires vasculaires ischémiques, viables ou cicatrisés.

Soins et traitement

Traitement optimal

Lorsqu'un patient se présente avec des symptômes évocateurs d'un IDM, il faut l'examiner en suivant un protocole normalisé afin d'accélérer le diagnostic et l'application du traitement. Immédiatement, on doit placer une canule intraveineuse, administrer de l'oxygène par des lunettes nasales et surveiller par télémétrie le rythme cardiaque. Immédiatement après l'anamnèse et l'examen physique, on doit faire prendre au patient 160 à 325 mg d'aspirine. Cette mesure est en effet associée à une réduction de 24 % de la mortalité précoce. Les patients se plaignant de douleur thoracique devraient recevoir 0,4 mg de nitroglycérine sublinguale à intervalles de 5 min, sauf s'ils sont en hypotension, en bradycardie ou s'ils ont des signes d'infarctus du ventricule droit. Les nitrates diminuent la précharge et la postcharge et provoquent une vasodilatation coronarienne. Les β-bloquants réduisent la demande en oxygène du myocarde et, en l'absence d'hypotension, de bradycardie, d'insuffisance cardiaque congestive ou d'antécédents de bronchospasme, devraient être administrés oralement, la dose étant progressivement augmentée en fonction de l'état clinique. La poursuite du traitement dépend de la présence ou de l'absence d'élévation du segment ST à l'ECG.

Infarctus du myocarde avec ST élevé

Il faut envisager un traitement de reperfusion immédiate chez tous les patients avec élévation du segment ST ou chez qui un bloc de branche gauche vient de se manifester. La restauration du flux coronaire peut être obtenue pharmacologiquement par des médicaments thrombolytiques ou mécaniquement par une intervention coronarienne percutanée (ICP).

Les agents thrombolytiques communément utilisés sont la streptokinase et les activateurs recombinants du plasminogène tissulaire comme le tPA (altéplase), la RPA (rétéplase) et la TNK (ténectéplase), tous administrés par voie intraveineuse. La streptokinase est la moins coûteuse et la plus couramment utilisée dans le monde. Les agents recombinants sont plus efficaces et, dans le cas de la RPA et de la TNK, plus faciles à administrer. Tous ont été associés à des réductions significatives de mortalité à 30 j et à long terme. Les contre-indications à la thrombolyse sont : un saignement récent, un AVC, une hémorragie intracrânienne, une chirurgie lourde ou un traitement anticoagulant à la warfarine. Des thérapies d'appoint comprennent l'héparine et le clopidogrel. L'héparine de bas poids moléculaire s'est révélée supérieure à l'héparine non fractionnée, lorsqu'elle est combinée à la TNK. L'utilisation du clopidogrel a permis de réduire sensiblement la mortalité ainsi que les récidives d'infarctus et d'AVC.

L'ICP primaire de l'artère coronaire est supérieure à la thrombolyse en termes d'efficacité (diminution de la mortalité) et de sécurité (réduction des complications hémorragiques). Cependant, son utilisation est limitée par la disponibilité à temps d'une installation de cathétérisme et de personnel qualifié. L'inhibition de la glycoprotéine IIb/IIIa comme traitement adjuvant améliore les résultats de l'ICP primaire avec des taux inférieurs de décès, de récidives d'infarctus et de nécessité de revascularisation répétée d'urgence. Le clopidogrel est utilisé en routine après la pose d'une endoprothèse. Des données récentes

confirment que l'ouverture tardive d'une artère obstruée et cause d'infarctus (> 3 j à partir de l'apparition des symptômes) n'est pas bénéfique, ce qui souligne la nécessité d'un traitement de reperfusion en temps opportun.

Le délai avant le rétablissement de la perméabilité des artères est un facteur déterminant pour le pronostic à court et à long terme ; c'est pourquoi un triage et une prise de décision rapides sont critiques. Des intervalles de 30 min entre l'arrivée et la pose de la canule intraveineuse et de 90 min entre l'arrivée et le gonflement du ballonnet sont les plus longs délais acceptables, et en l'absence de contre-indication, le choix de la stratégie de reperfusion doit être fondé sur la méthode qui permet le moyen le plus rapide de rétablir la circulation coronaire. Une ICP primaire est la stratégie de reperfusion préférée chez les patients présentant un choc cardiogénique.

Infarctus du myocarde sans élévation du ST

Bien que le traitement des patients atteints d'IDM avec ST non élevé soit moins urgent que celui des patients avec élévation du segment ST, on a montré que le cathétérisme cardiaque précoce avec revascularisation appropriée (ICP ou pontage chirurgical) réduisait la mortalité et la morbidité, surtout chez les patients à haut risque d'ischémie récurrente, avec une troponine élevée, des symptômes de défaillance cardiaque et de nouvelles modifications du segment ST à l'ECG. En général, les médicaments antiagrégants plaquettaires et antithrombotiques demeurent la pierre angulaire du traitement de l'IDM avec ST non élevé. Le traitement antiplaquettaire associé à l'aspirine et au clopidogrel est supérieur à l'aspirine seule. L'héparine de bas poids moléculaire réduit la mortalité et les événements cardiaques majeurs par rapport à l'héparine non fractionnée chez les patients dont la troponine est augmentée. En outre, chez les patients à haut risque, l'inhibition de la glycoprotéine IIb/IIIa réduit encore davantage la mortalité et les effets indésirables, en particulier chez les patients subissant une ICP. Les patients avec un IDM sans élévation du ST mais avec troponine augmentée retirent un bénéfice supplémentaire de l'inhibition de la glycoprotéine IIb/IIIa même après avoir reçu de l'aspirine, de l'héparine et du clopidogrel. Bien que les inhibiteurs individuels de la glycoprotéine IIb/IIIa soient le plus souvent interchangeables, chez les patients qui ne subiront pas une revascularisation précoce, l'utilisation de l'abciximab n'offre aucun avantage significatif ; elle est donc déconseillée. Chez les patients traités de manière invasive précoce par cathétérisme cardiaque, des données récentes indiquent que la bivalirudine, utilisée comme une alternative à l'héparine plus inhibition de la glycoprotéine IIb/IIIa, fournit des bénéfices anti-ischémiques similaires avec un taux réduit de complications hémorragiques. Le fondaparinux s'est également avéré capable de réduire de manière comparable la mortalité, l'IDM et l'ischémie réfractaire, avantage assorti d'un taux significativement plus faible de saignements comparé à l'héparine de bas poids moléculaire chez les patients avec un SCA sans élévation du segment ST. Toutefois, des inquiétudes concernant un risque accru de thrombose liée au cathéter ont restreint son usage à des patients qui sont traités selon une stratégie invasive conservatrice.

Revascularisation coronarienne

Les progrès récents, entre autres l'utilisation des endoprothèses avec élution médicamenteuse et les thérapies d'appoint antiplaquettaires (clopidogrel, inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa), ont accru l'utilisation et le taux de succès de la revascularisation coronaire percutanée. Bien que les indications des traitements basés sur le cathétérisme continuent à se développer, actuellement, le pontage coronarien par greffe fournit plus de bénéfice de survie à long terme pour les patients à haut risque avec une atteinte significative de l'artère coronaire principale gauche ou multivasculaire, en particulier chez ceux présentant des anomalies de la fonction ventriculaire gauche ou chez les diabétiques.

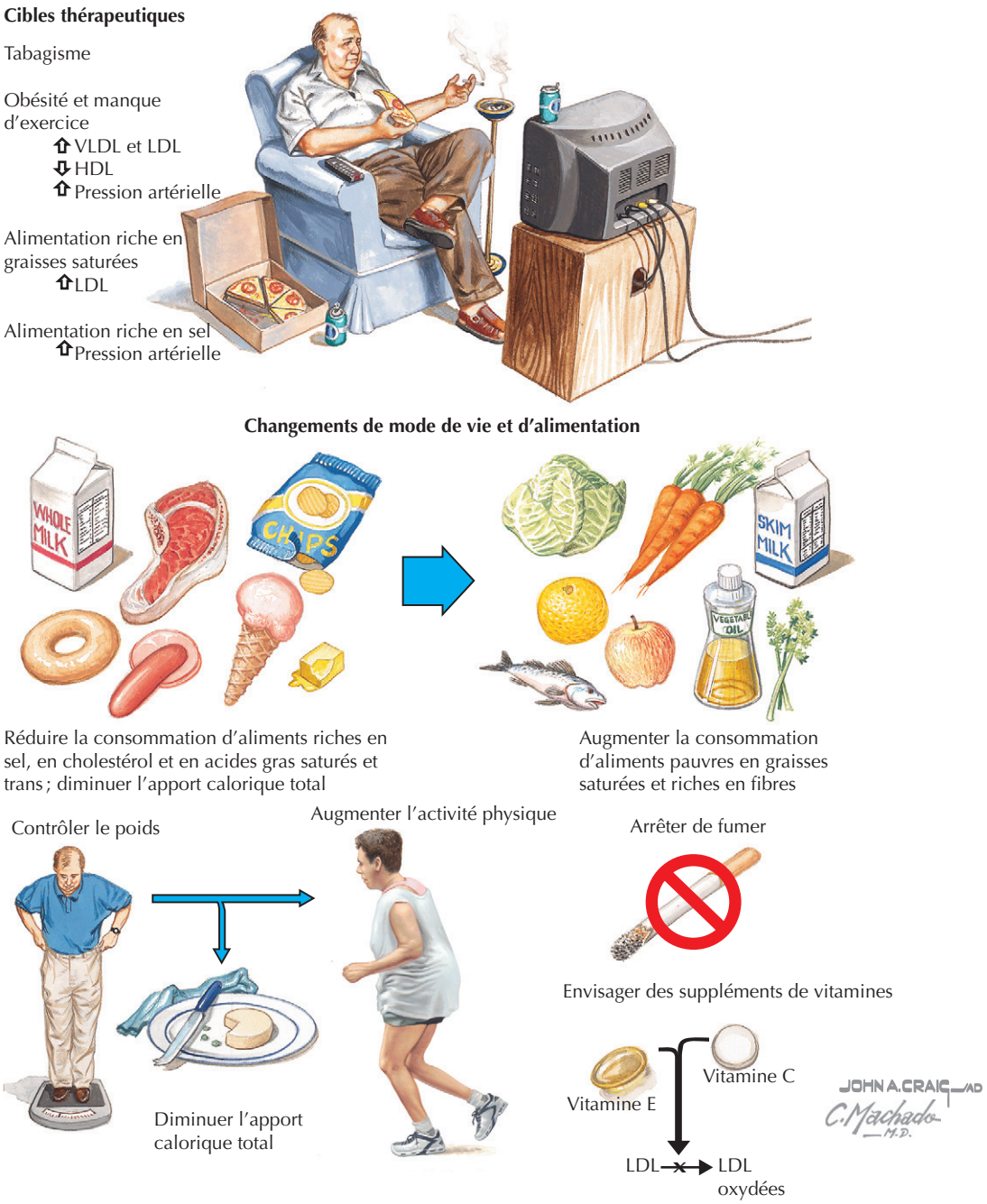
Prévention secondaire

Un contrôle strict de la pression artérielle et de la glycémie, le sevrage tabagique, l'adaptation du régime alimentaire et la réadaptation cardiaque sont des éléments clés de la prévention secondaire (figure 29.3). Le traitement à l'aspirine offre une réduction de 25 % de la récurrence des événements ischémiques. Les β-bloquants offrent un avantage chez les patients dans tous les groupes d'âge, avec ou sans traitement de reperfusion. Les inhibiteurs de conversion de l'angiotensine (ECA) améliorent la survie chez les patients après IDM avec ou sans dysfonction ventriculaire gauche. En absence d'hypotension, le traitement aux β-bloquants et aux inhibiteurs de l'ECA doit commencer lors de l'hospitalisation et font partie des médicaments habituels après un IDM. Chez les patients avec un IDM compliqué par une dysfonction ventriculaire gauche et une insuffisance cardiaque, mais dont le traitement qui vient d'être mentionné a déjà été instauré, le blocage de l'aldostérone réduira la morbidité et la mortalité.

Un profil lipidique à jeun doit être obtenu dans les 24 h de l'admission. Des études récentes ont montré qu'abaisser les lipides de manière intensive et précoce après un IDM au moyen de statines assurait une protection plus efficace contre les complications cardiaques graves et réduisait la mortalité. Cette constatation a conduit le National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III à réviser ses directives ; il est maintenant recommandé de lancer un traitement par statines chez tous les patients avec un IDM, quel que soit le taux de base des LDL. Il faut l'instaurer avant la sortie d'hôpital (pour améliorer l'observance), l'objectif étant d'abaisser les LDL sous la concentration de 70 mg/dl.

Après un infarctus, les patients sont exposés à un risque de mort subite due à une arythmie ventriculaire. L'efficacité des antiarythmiques comme l'amiodarone est limitée dans

Figure 29.3 Traitement non médicamenteux.



la prévention de mort subite après un IDM. Récemment, des essais cliniques randomisés ont suggéré que l'implantation prophylactique d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) améliorait la survie chez les patients atteints d'une dysfonction ventriculaire gauche, indépendamment de la présence ou de l'absence d'arythmie ventriculaire spontanée ou inductible. L'implantation d'un DAI devrait être envisagée pour les patients avec une fraction d'éjection de 30 %, ou moins, qui ont été sous traitement médical optimal pendant au moins 6 semaines après l'IDM.

Éviter les erreurs de traitement

Un protocole doit être mis en place pour le triage des patients se plaignant de douleurs thoraciques ; il doit réunir les mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées à prendre dans les meilleurs délais. Il faut garder à l'esprit que tous les patients ne se présentent pas nécessairement avec une douleur thoracique typique. Un ECG à 12 dérivations est essentiel pour une stratification rapide du risque. L'expression « le temps c'est du muscle » est fréquemment utilisée pour décrire l'urgence de la revascularisation après

une occlusion suspectée de l'artère coronaire. Le traitement de l'IDM implique l'utilisation de médicaments antithrombotiques (par exemple l'héparine, les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa), qui exposent à des saignements. Ce risque peut être atténué par une posologie adéquate, basée en particulier sur le poids du patient et sa clairance de la créatinine.

Futures directions

Les paradigmes thérapeutiques actuels en cas d'IDM sont fondés sur les médicaments anticoagulants et les thérapies invasives qui augmentent le risque de saignement. Les premiers essais de nouveaux traitements pharmacologiques comme le fondaparinux et la bivalirudine montrent une réduction à la fois de la mortalité et du risque de saignement par rapport aux traitements classiques. Leurs avantages et les risques à long terme restent à étudier. De nouveaux agents anti-ischémiques, tels que les inhibiteurs d'oxydation des acides gras (ranolazine) et les antagonistes des récepteurs de l'adénosine diphosphate (prasugrel), sont à l'étude pour le traitement de la maladie coronaire aiguë et chronique. Des aptamères d'acides nucléiques monocaténaires, offrant les avantages d'une haute spécificité envers la molécule cible (par exemple le facteur IX) et la disponibilité d'un antidote qui permet une anticoagulation contrôlée et rapidement réversible, sont également à l'étude chez les patients atteints d'une maladie coronarienne. Des essais évaluant une génération plus récente de médicaments et d'endoprothèses coronariennes à élution médicamenteuse et des dispositifs d'athérectomie sont également en cours, dans l'espoir de minimiser les besoins d'intervention chirurgicale à thorax ouvert. En cette ère de la génomique, de la protéomique et de la métabolomique, l'objectif ultime est d'offrir des thérapies de l'IDM qui, adaptées aux différents profils génétiques et phénotypiques, fourniront des résultats optimaux sans complication significative.

Ressources supplémentaires

Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. JAMA 2005 ; 294 (20) : 2623-9. PMID : 16304077.

Les auteurs décrivent ce qui, dans la description de la douleur thoracique, contribue à l'identification d'un syndrome coronarien aigu.

Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2003 ; 348 (10) : 933-40. PMID : 12621138.

Ce rapport examine les données de l'électrocardiogramme qui contribuent à guider le traitement et à évaluer le pronostic chez les patients atteints d'infarctus du myocarde.

Données probantes

1. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined : a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2000 ; 36 (3) : 959-69. PMID : 10987628.

   Cette déclaration de consensus définit un infarctus du myocarde dans diverses circonstances cliniques.

2. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2004 ; 44 (3) : E1-E211.

   Cette déclaration d'orientation fournit des directives pour le traitement de l'IDM avec ST élevé.

3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction : executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2007 ; 50 : 1707-32. PMID : 17950159.

   Ces directives mises à jour reprennent les données probantes justifiant les traitements recommandés actuellement pour l'IDM sans élévation du ST et pour l'angor instable.

Leonard S. Gettes

30

Électrocardiographie

Introduction

En 1902, le physiologiste néerlandais Willem Eintoven a enregistré le premier électrocardiogramme (ECG) chez l'homme. Depuis, le nombre de voies d'enregistrement est passé de 3 à 12, et les instruments d'enregistrement sont devenus des enregistreurs sophistiqués, numériques automatisés, capables d'enregistrer, de mesurer et d'interpréter les signaux électrocardiographiques. Toutefois, les principes de base qui sous-tendent l'ECG sont inchangés. Il enregistre, à partir de la surface du corps, les gradients de potentiel créés lors des séquences de dépolarisation et repolarisation des cellules du myocarde.

L'ECG est la technique la plus couramment utilisée pour détecter et diagnostiquer les maladies du cœur et suivre l'effet de certains traitements sur l'activité électrique du cœur. Il n'est pas invasif, pratiquement sans risque et relativement peu coûteux. Depuis son introduction, une grande base de données a été assemblée, corrélant le signal ECG enregistré à partir de la surface du corps à l'activité électrique sous-jacente de cellules individuelles cardiaques, d'une part, et à la présentation clinique du patient, de l'autre, offrant ainsi un aperçu du comportement électrique du cœur et de sa modification à la suite d'événements physiologiques, pharmacologiques et pathologiques.

Dérivations

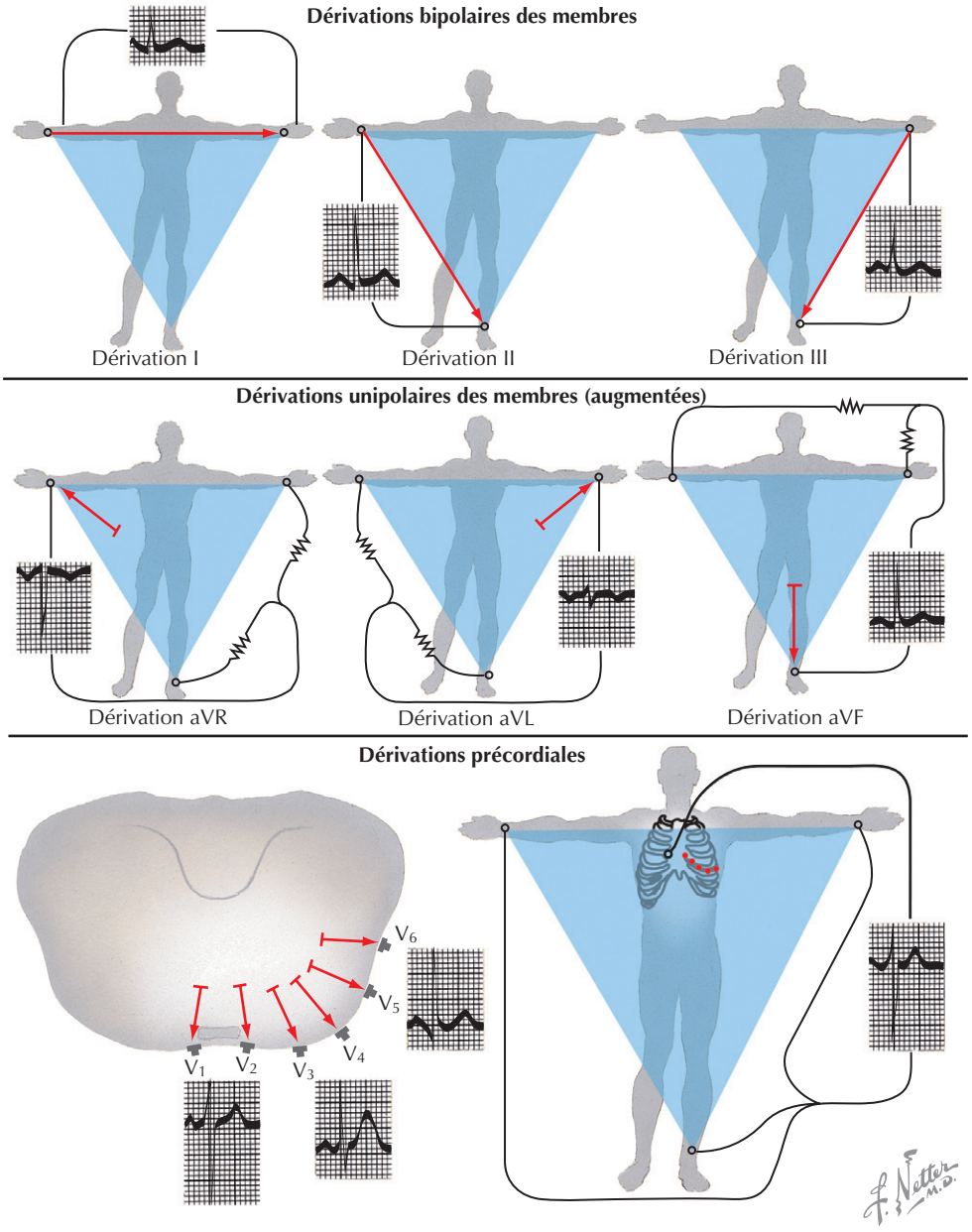
Douze dérivations sont couramment utilisées pour enregistrer l'ECG à la surface du corps : trois dérivations bipolaires entre membres, DI, DII et DIII ; trois dérivations unipolaires des membres, aVR, aVL et aVF (« a » pour augmentée) ; six dérivations unipolaires précordiales : V_1 à V_6 (figure 30.1). Dans les dérivations bipolaires des membres, le pôle négatif pour chacune des déviations est différent, alors que dans les unipolaires précordiales, le pôle négatif est constant et créé par les trois dérivations des membres. La dérivation précordiale positive est, en fait, une dérivation exploratrice qui peut être placée n'importe où à la condition que le lecteur de l'ECG connaisse sa position. Par exemple, chez les enfants, l'ECG de routine comprend souvent des dérivations placées sur le côté droit de la paroi thoracique en positions dites V_3R et V_4R. On utilise souvent des dérivations similaires thoraciques droites chez les adultes pour diagnostiquer un infarctus du ventricule droit, et l'on recourt parfois à plusieurs dérivations placées à l'arrière pour détecter un infarctus de la paroi postérieure.

Les dérivations thoraciques sont relativement proches du cœur et sont influencées par l'activité électrique directement sous l'électrode enregistreuse. Ce qui contraste avec les dérivations des membres, celles-ci étant placées à distance du thorax. Les changements de position d'une dérivation précordiale ou de la relation entre les dérivations thoraciques et le cœur peuvent modifier considérablement l'aspect de l'ECG. Par exemple, si le patient est en position assise plutôt qu'en position couchée, la relation des diverses dérivations précordiales avec le cœur changent, ce qui modifiera la forme de l'onde ECG. De même, si l'électrode est déplacée d'un espace intercostal vers le haut ou le bas, le signal ECG enregistré sera affecté. Pour cette raison, dans l'évaluation d'un patient au moyen d'ECG successifs, il est très important que le placement des électrodes soit constant et reproductible. Contrairement aux dérivations thoraciques, celles des membres peuvent être placées à n'importe quelle hauteur des bras et des jambes sans altérer significativement l'onde de l'ECG.

Ondes électrocardiographiques

Le tracé ECG consiste en une onde P, un intervalle PR, le complexe QRS, un segment ST et les ondes T et U. La figure 30.2 montre la relation de ces ondes avec les potentiels d'action des différents tissus cardiaques. L'onde P

Figure 30.1 Dérivations électrocardiographiques et lignes de référence.



Lorsque le courant se dirige vers les têtes de flèche rouge, la déflection de l'ECG est dirigée vers le haut
Lorsque le courant s'écarte des têtes de flèche rouge, la déflection de l'ECG est dirigée vers le bas
Lorsque le courant est perpendiculaire aux flèches rouges, la déflection est nulle ou biphasique

reflète la dépolarisation des oreillettes, le complexe QRS celle des ventricules, le segment ST et l'onde T la repolarisation des ventricules. On pense que l'onde U, qui suit l'onde T, est un événement électrique lié à la contraction.

La dépolarisation du nœud sinusal survient avant le début de l'onde P, mais les gradients de tension créés sont trop petits pour être enregistrés à la surface du corps par les instruments électrocardiographiques utilisés en clinique ; l'événement est donc silencieux à l'ECG, comme l'est aussi l'activité électrique de la jonction auriculoventriculaire (AV) et du système de His-Purkinje, qui se produit au cours de l'intervalle PR. La figure 30.3 montre un ECG normal.

Onde P

L'onde P est causée par les gradients de tension créés lorsque les cellules auriculaires se dépolarisent de manière séquentielle. La forme et la durée de l'onde P sont déterminées par la séquence de dépolarisation auriculaire et du

Figure 30.2 Relation entre le potentiel d'action des différentes régions cardiaques et l'ECG de la surface corporelle.

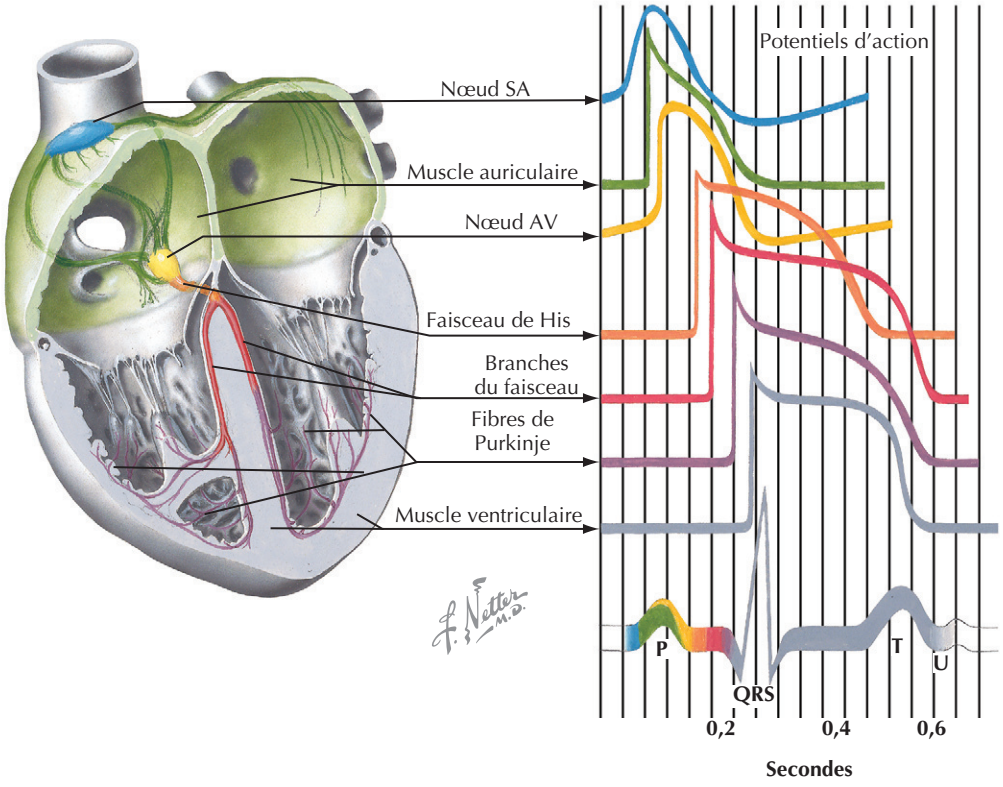
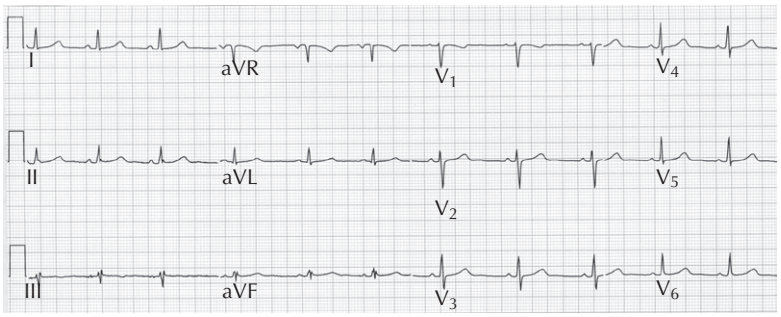


Figure 30.3 ECG normal.

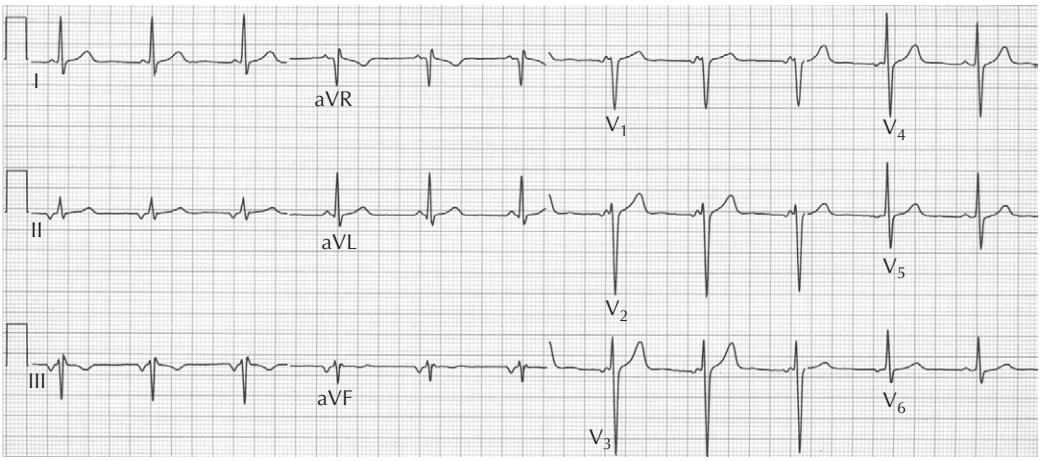


Exemple d'un ECG normal enregistré chez une femme de 24 ans. Notez que l'onde P est orientée vers le haut dans les dérivations I et II et inversée en aVR. Le complexe QRS change d'orientation en passant de V_1 à V_6 ; négatif, il devient progressivement positif. Notez également que la polarité de l'onde T est semblable à celle du complexe QRS

temps nécessaire pour dépolariser les cellules des deux oreillettes. Le nœud sinusal est situé à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite, et la direction de la dépolarisation auriculaire est de droite à gauche, de haut en bas et d'avant en arrière. Cela se traduit par une onde P qui est typiquement verticale ou positive dans les dérivations DI, DII, V_5 et V_6, et inversée ou négative dans la dérivation aVR. En dérivation V_1, l'onde P peut être verticale, biphasique ou inversée (voir la figure 30.3). L'amplitude et la durée de l'onde P sinusale peuvent être affectées par une hypertrophie et une dilatation auriculaires, ainsi que par le ralentissement de la conduction inter-auriculaire et intra-auriculaire par une fibrose auriculaire.

Des impulsions provenant d'un foyer auriculaire ectopique sont associées à des ondes P dont la forme dépend de l'emplacement du foyer. Si le foyer anormal se trouve à proximité du nœud sinusal, la séquence d'activation auriculaire sera normale ou presque normale, et l'onde P

Figure 30.4 Rythme auriculaire ectopique.



Électrocardiogramme montrant un rythme atrial ectopique. Il a été enregistré chez un homme de 59 ans. La polarité de l'onde P est anormale. Elle est inversée dans les dérivations DII, DIII et aVF, mais positive dans la dérivation aVR

ressemblera à l'onde sinusale normale que nous venons de décrire. Plus le foyer ectopique est éloigné du nœud sinusal, plus la séquence d'activation auriculaire et la configuration de l'onde P sont anormales. Par exemple, les impulsions en provenance de la partie inférieure de l'atrium ou du nœud AV dépolariseront les oreillettes dans une direction rétrograde, c'est-à-dire orientée vers le haut, et seront associées à des ondes P inversées dans les dérivations DII et DIII et aVF, mais droites en aVR (figure 30.4).

Intervalle PR

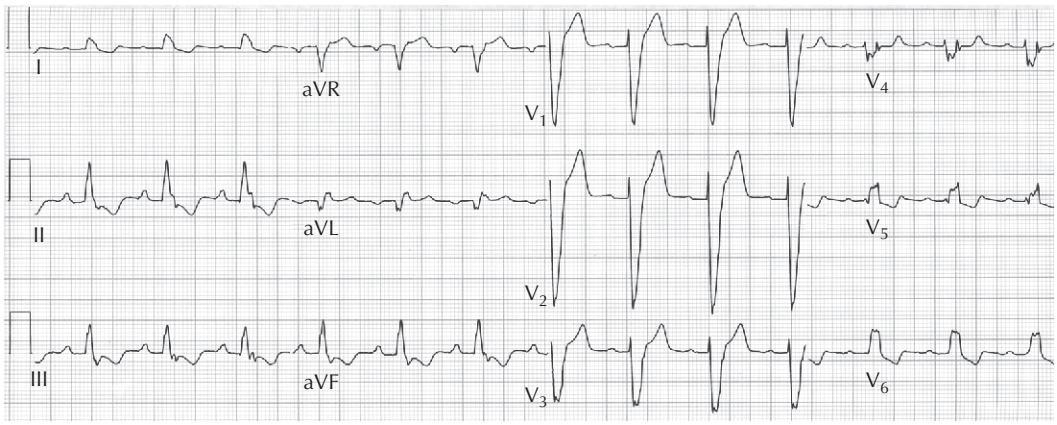
L'intervalle PR inclut l'onde P et le segment PR, qui va de la fin de l'onde P au début du complexe QRS. Bien qu'il paraisse plat ou isoélectrique sur l'ECG à la surface du corps, le segment PR correspond à la repolarisation auriculaire et à la dépolarisation du nœud AV et de son système de Purkinje. L'intervalle PR est prolongé par les facteurs qui ralentissent la conduction nodale AV, comme une diminution du tonus sympathique ou une augmentation du tonus vagal, par les drogues qui exercent ces effets, par exemple la digitaline et les β-bloquants, et par une variété de maladies inflammatoires, infiltrantes et dégénératives qui affectent la jonction AV. L'intervalle PR est raccourci lorsque des impulsions atteignent les ventricules par un court-circuitage du nœud AV, ce qui cause une préexcitation ventriculaire (comme dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White).

Complexe QRS

Le complexe QRS reflète la dépolarisation ventriculaire. Le septum interventriculaire est la première portion du ventricule à être dépolarisée. Ensuite, les ventricules se dépolarisent simultanément, avec l'impulsion s'étendant de l'endocarde à l'épicarde et de l'apex à la base. Puisque le ventricule gauche a 3 fois la taille du droit, sa dépolarisation éclipse et obscurcit largement celle du ventricule droit. Le complexe QRS reflète cette prédominance ventriculaire gauche et, pour cette raison, le complexe QRS est généralement dirigé vers le haut, ou positif, dans les déviations DI, V_5 et V_6, les déviations gauches et plus postérieures ; il est négatif ou inversé en aVR et V_1, dans les dérivations droites plus antérieures. Ce n'est que dans des situations comme le bloc de branche droit et une hypertrophie significative du ventricule droit que l'activité électrique associée à la dépolarisation ventriculaire droite est identifiée sur l'ECG.

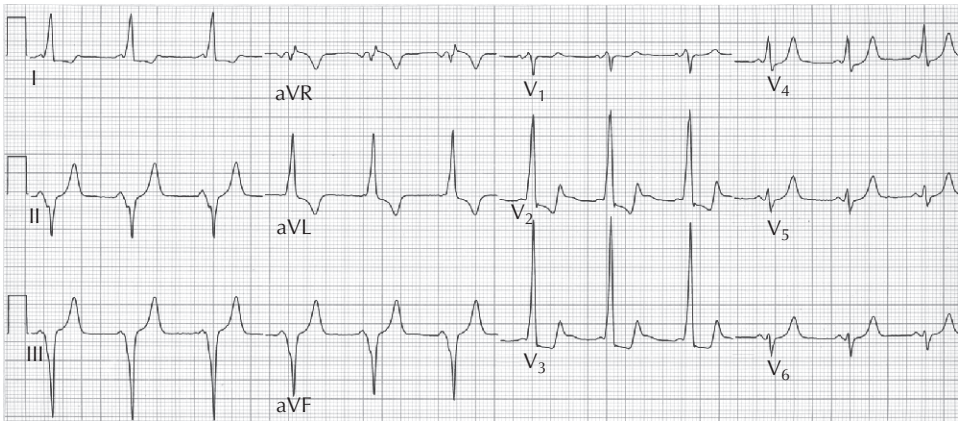
Le complexe QRS est modifié dans sa forme et sa durée par des anomalies dans la séquence d'activation ventriculaire. Il s'agit notamment des blocs de branche (figure 30.5), des blocs fasciculaires, de la préexcitation ventriculaire (figure 30.6) et des troubles non spécifiques de la conduction intraventriculaire. L'augmentation de la durée du QRS peut aller de quelques millisecondes, comme dans le cas des blocs fasciculaires, à plus de 80 ms, comme dans les blocs de branche. Les blocs fasciculaires reflètent le ralentissement de la conduction dans un fascicule du faisceau gauche et sont caractérisés par un changement dans l'axe électrique. Les blocs de branche sont causés par le ralentissement de la conduction ou un bloc dans la branche droite ou gauche, généralement causée par une fibrose, une calcification ou des anomalies congénitales impliquant le système de conduction. Ils sont associés à des anomalies plus marquées dans la séquence d'activation ventriculaire et donc avec des changements plus significatifs dans la configuration du QRS que ceux qui sont associés à des blocs fasciculaires. Des anomalies non spécifiques de conduction peuvent se produire sans un changement dans la configuration de QRS et refléter une conduction lente

Figure 30.5 Bloc de branche.



Électrocardiogramme montrant un bloc de branche. Il a été enregistré chez un homme de 73 ans. Notez que le complexe QRS est diffusément élargi et indenté dans les dérivations V_3, V_4, V_5 et V_6. Notez aussi que l'onde T est directement opposée au complexe QRS. Ceci est un exemple d'un changement secondaire de l'onde T

Figure 30.6 Préexcitation ventriculaire.



ECG montrant une préexcitation ventriculaire. Il a été enregistré chez une femme de 28 ans. Notez le court intervalle PR (0,9 s) et le complexe QRS élargi (0,134 s). La portion initiale du complexe QRS n'est pas aussi raide que normalement et cette déformation est appelée onde *delta*. Cette combinaison d'un intervalle PR court et d'un complexe QRS élargi avec présence d'une onde delta est caractéristique d'une préexcitation ventriculaire. Notez aussi que l'onde T est anormale, autre exemple de changement secondaire d'une onde T

à travers les ventricules sans un changement dans la séquence d'activation. Un tel ralentissement peut être causé par des médicaments cardiotoniques, une augmentation de la concentration en potassium extracellulaire, et un ralentissement diffus de la conduction intraventriculaire dû à la fibrose ou à une cicatrice comme cela arrive fréquemment dans les cardiopathies graves.

Les critères électrocardiographiques pour le diagnostic de troubles de la conduction intraventriculaire ont été publiés. Les principales caractéristiques sont les suivantes.

1. Les blocs fasciculaires ne modifient pas seulement l'axe électrique dans le plan frontal, mais ont également un effet sur la partie initiale du complexe QRS. En conséquence, ils peuvent masquer le diagnostic d'un infarctus du myocarde alors qu'ils provoquent d'autres changements qui simulent un infarctus.
2. Un bloc de branche droit n'affecte pas la partie initiale du complexe QRS, car l'activation du septum interventriculaire et le ventricule gauche ne sont pas affectés. Ainsi, les modifications de l'ECG d'un ancien infarctus du myocarde ou d'une hypertrophie ventriculaire gauche peuvent encore être interprétées chez un individu avec un bloc de branche droit.
3. Un bloc de branche gauche et une préexcitation ventriculaire affectent la portion initiale du complexe QRS. Ainsi, les variations de l'ECG associées à un infarctus du myocarde et une hypertrophie sont souvent masquées et ne peuvent servir au diagnostic.

4. Les anomalies dans la séquence de dépolarisation sont toujours associées à des anomalies dans la séquence de repolarisation. Cela se traduit par des modifications du segment ST et de l'onde T, qui sont qualifiés de *secondaires*. Cela est particulièrement important en cas de bloc de branche gauche et de préexcitation ventriculaire (voir les figures 30.5 et 30.6).
5. Des changements dans la conduction intraventriculaire peuvent dépendre de la vitesse et ne se présenter que lorsque la vitesse est supérieure à un seuil critique ou après un rythme auriculaire rapide prématuré. Dans cette situation, on parle de *conduction ventriculaire aberrante dépendant de la vitesse*.

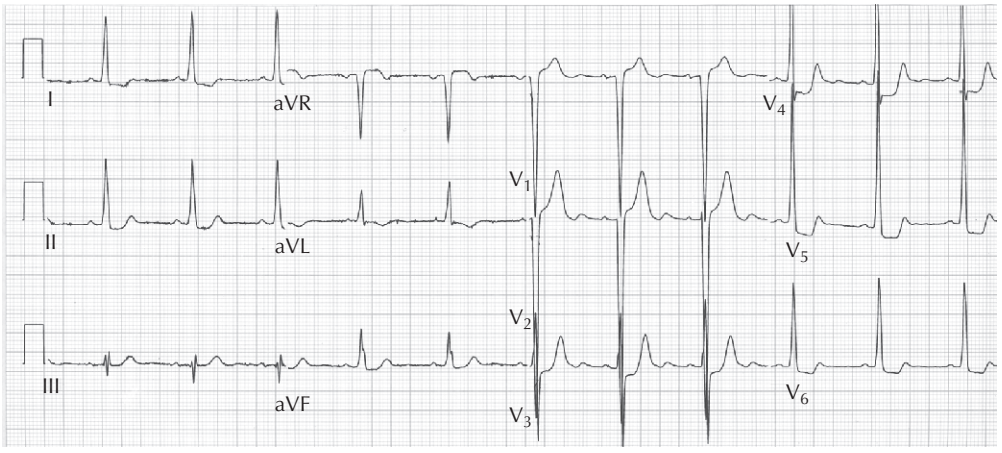
L'amplitude du complexe QRS est soumise à une variété de facteurs : l'épaisseur des parois du ventricule gauche et du ventricule droit, la présence de liquide pleural ou péricardique, ou une masse tissulaire accrue. Cette amplitude est également affectée par l'âge, le sexe et la race. Par exemple, les personnes plus jeunes ont des complexes QRS plus élevés que les personnes âgées, et ceux des hommes sont plus grands que ceux des femmes. Dans l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'onde R dans les dérivations gauches (V_5 et V_6) et l'onde S dans les dérivations droites (V_1 et V_2) sont augmentées. La durée du QRS peut s'allonger, ce qui reflète une augmentation d'épaisseur du ventricule gauche. Il peut également y avoir des changements dans la repolarisation qui causent des changements dans le segment ST et l'onde T (figure 30.7). L'hypertrophie ventriculaire droite est plus difficile à diagnostiquer par ECG. Initialement, elle annule les forces du ventricule gauche, entraînant une diminution de l'amplitude de l'onde S dans les dérivations droites V_1 et V_2 et une diminution de l'amplitude de l'onde R dans les déviations gauches V_5 et V_6. Avec une hypertrophie du ventricule droit plus prononcée, l'onde R s'amplifie dans les dérivations droites et les ondes S se renforcent du côté gauche. Les épanchements péricardiques et pleuraux diminuent le voltage QRS dans toutes les dérivations, à l'instar des maladies infiltrantes comme l'amyloïdose.

Segment ST et onde T

Le segment ST et l'onde T reflètent la repolarisation ventriculaire. Au cours du segment ST, les potentiels d'action ventriculaires ont atteint leur plateau de tension, et seuls des gradients minimaux de tension sont générés. Par conséquent, le segment ST est au même niveau sur l'ECG que les segments TP et PR, période pendant laquelle il n'y a pas non plus de gradient de potentiel créé parce que les potentiels d'action sont tous à leur niveau de repos. L'onde T est le résultat de la repolarisation séquentielle des cellules ventriculaires. Si la séquence de la repolarisation était la même que la séquence de dépolarisation, l'onde T serait opposée en direction du complexe QRS. Cependant, la séquence de repolarisation est inversée par rapport à la séquence de dépolarisation et, par conséquent, l'onde T normale est généralement ascendante ou positive dans les dérivations avec un complexe QRS ascendant ou positif (dérivations DI, V_5 et V_6) et descendante ou négative dans les dérivations avec un complexe QRS inversé (aVR et V_1) [voir la figure 30.3].

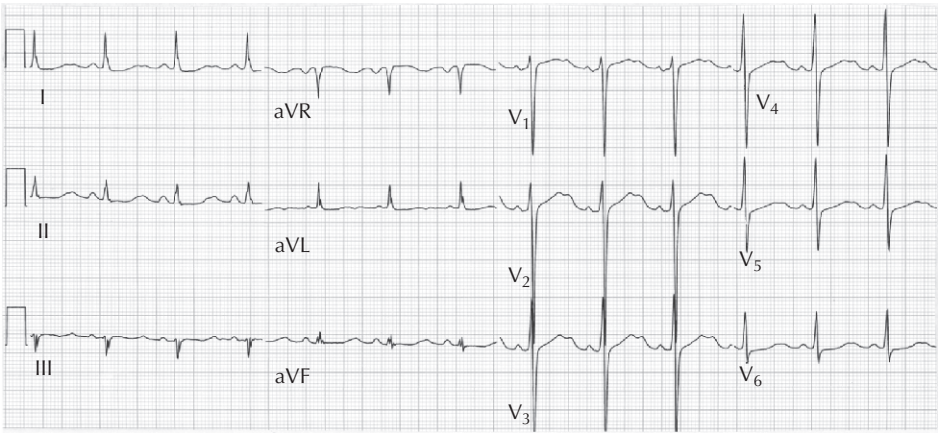
Des anomalies dans la repolarisation se manifestent par une élévation ou une dépression du segment ST et des changements de polarité de l'onde T. Comme dit précédemment, de tels changements peuvent se produire à la suite d'une perturbation de la conduction intraventriculaire, auquel cas ils sont désignés comme secondaires. Ils peuvent également survenir en raison d'anomalies électro-

Figure 30.7 Changements de l'ECG en cas d'hypertrophie du VG.



Exemple de changements de l'ECG dans l'hypertrophie ventriculaire gauche. Il a été enregistré chez une femme de 83 ans avec une sténose et une insuffisance aortiques. Notez l'augmentation d'amplitude de QRS, l'allongement modéré de la durée du QRS jusqu'à 100 ms, et les modifications du segment ST et de l'onde T

Figure 30.8 Changements associés à une hypokaliémie.



Exemple de changements associés à une hypokaliémie. L'ECG a été enregistré chez un homme de 44 ans traité depuis longtemps par un thiazidique. L'intervalle QT est prolongé en raison de la présence d'une onde U, qui interrompt la partie descendante de l'onde T et a la même amplitude que l'onde T. Chez ce patient, la concentration sérique de potassium était de 2,7 mm

lytiques ou de drogues cardiotoniques, ou encore comme la manifestation de maladies telles que l'hypertrophie, une ischémie ou une myocardite; ils sont alors considérés comme primaires.

Des changements dans la polarité de l'onde T survenant en l'absence de modifications de QRS et du segment ST sont les plus difficiles à interpréter, car ils sont non spécifiques et peuvent être causés par une variété de causes non pathologiques et pathologiques. Les lignes directrices suivantes servent à l'interprétation des anomalies de l'onde T.

1. En général, l'amplitude de l'onde T devrait être égale ou supérieure à 10 % de l'amplitude du complexe QRS.
2. Des ondes T inversées en dérivation DI sont toujours anormales et généralement un indice de pathologie cardiaque sous-jacente.
3. Des changements mineurs de l'onde T, comme son aplatissement ou des ondes T légèrement inversées, en particulier quand ils se produisent en l'absence d'anomalies cardiaques connues ou dans des populations à faible risque de maladie cardiaque, sont plus susceptibles d'être non spécifiques et non pathologiques que des changements plus marqués de l'onde T ou des changements survenant en présence d'une maladie cardiaque.
4. Des ondes T plates ou inversées surviennent souvent en association avec un rythme ventriculaire rapide et sans autre modification de l'ECG. Ces changements ne sont pas spécifiques et ne sont pas liés à une maladie cardiaque sous-jacente.

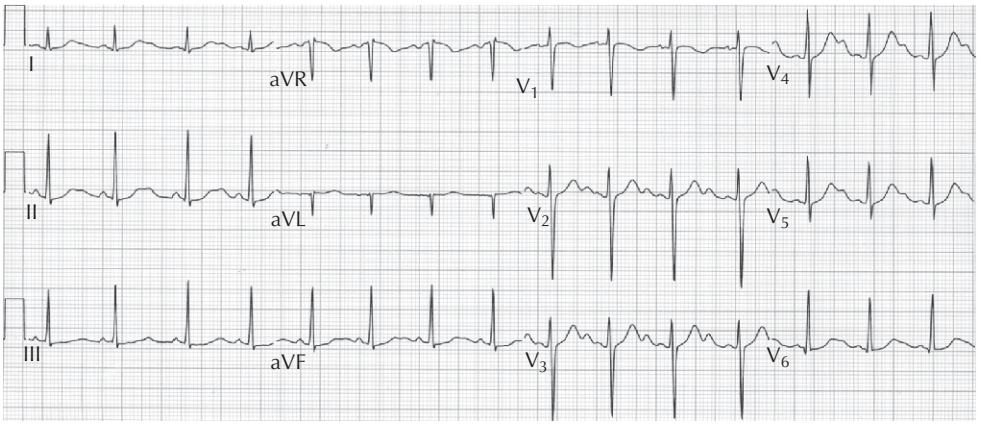
L'élévation ou la dépression du segment ST indiquent la création de gradients de tension pendant la phase de plateau des potentiels d'action ventriculaires et, contrairement aux changements de l'onde T dont il était question plus haut, sont le plus souvent une manifestation d'une maladie cardiaque. Les causes les plus communes de décalage du segment ST comprennent l'ischémie transmurale et la péricardite aiguë. Un taux sérique élevé de potassium et une myocardite aiguë peuvent également causer occasionnellement une élévation du segment ST et simuler une ischémie, bien que cela soit assez rare. Une variante de la normale dite *repolarisation précoce* n'est pas une cause rare d'élévation du segment ST, en particulier chez les jeunes hommes. Ces changements se produisent typiquement dans les dérivations V, impliquent l'élévation de la jonction du segment ST avec la fin du complexe QRS et peuvent simuler une ischémie aiguë ou une péricardite.

L'hypertrophie ventriculaire gauche, des médicaments cardiotoniques, un faible taux de potassium sérique et une ischémie aiguë non transmurale ou subendocardique sont les causes les plus courantes de dépression du segment ST.

Onde U

Lorsqu'elle est présente, l'onde U suit l'onde T ou peut apparaître dans la partie terminale de l'onde T et s'avérer difficile à distinguer d'une encoche de l'onde T. On ne connaît pas l'étiologie précise de l'onde U, bien que la plupart pensent que c'est une manifestation électrique de phénomènes mécaniques. Une augmentation de l'amplitude de l'onde U ou un changement dans sa polarité peuvent se produire dans divers syndromes. L'onde U est fréquemment amplifiée en cas d'hypokaliémie (figure 30.8) et de prise de certains médicaments cardiotoniques. L'indentation de l'onde T qui ressemble à une augmentation de l'amplitude de l'onde U et l'allongement de l'intervalle QT-U se produisent aussi souvent chez les patients atteints du syndrome du QT long congénital (figure 30.9).

Figure 30.9 Syndrome du QT long congénital.



ECG d'une jeune fille de 16 ans souffrant d'épisodes de syncope que l'on a pu attribuer à une forte tachycardie ventriculaire. Il s'agit là d'un exemple de syndrome de QT long. L'onde T est entaillée et prolongée de la même manière que chez le patient atteint d'hypokaliémie. Cependant, chez cette patiente-ci, la concentration sérique de potassium était normale

Anomalies de l'intervalle QT

Le segment entre le début de l'onde Q jusqu'à la fin de l'onde T est appelé « intervalle QT » et comprend le complexe QRS, le segment ST et l'onde T. Tout changement dans la durée de l'un de ces composants modifie l'intervalle QT. L'intervalle QT dépend du rythme cardiaque ; il raccourcit en cas de rythme rapide et s'allonge lorsque la fréquence cardiaque ralentit. Cela reflète les changements dépendant du rythme dans la durée du potentiel d'action. Pour faire face à cette dépendance envers la fréquence cardiaque, on a appliqué plusieurs facteurs de correction à la mesure de l'intervalle QT ; ils ont été utilisés pour générer le terme « QTc » sur les systèmes d'enregistrement automatisés. En plus des changements de la fréquence cardiaque, l'intervalle QT est influencé par les facteurs suivants :

1. température ;
2. médicaments ;
3. anomalies des électrolytes ;
4. génétique ;
5. système nerveux ;
6. ischémie.

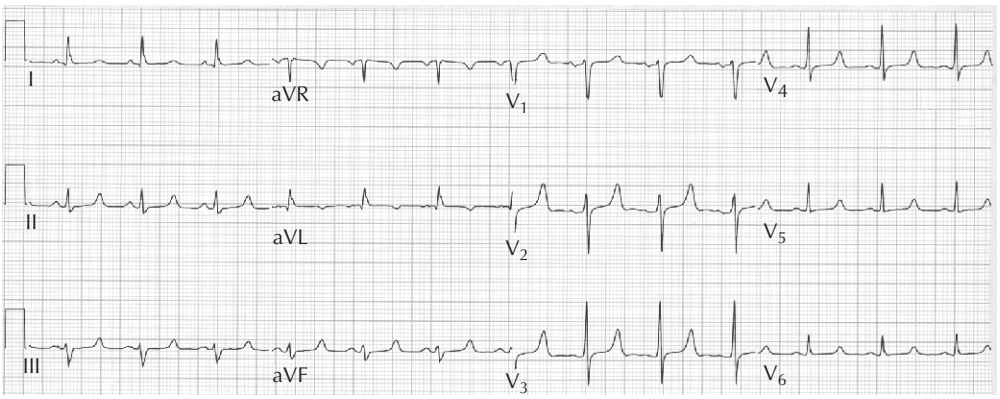
Il existe une liste, longue et croissante, de médicaments qui allongent l'intervalle QT en prolongeant le segment ST ou l'onde T. Pour cette raison, il est souvent nécessaire de surveiller l'ECG en cas de prise de médicaments connus comme pouvant allonger l'intervalle QT. L'allongement de l'intervalle QT après l'administration de ces médicaments est cliniquement important, car il peut être un signe avant-coureur d'un type spécifique de tachycardie ventriculaire, les torsades de pointe, qui peut dégénérer en fibrillation ventriculaire et causer une mort subite.

De faibles concentrations sériques de potassium et de calcium sont associées à un allongement de l'intervalle QT. Toutefois, les ECG correspondants diffèrent d'aspect. Une hypokaliémie déprime le segment ST, modifie l'onde T, génère une onde U importante et allonge l'intervalle QT-U (voir la figure 30.8), alors qu'une hypocalcémie allonge le segment ST sans importantes modifications de l'onde T (figure 30.10). Une augmentation des concentrations sériques de potassium et de calcium sérique raccourcit le segment ST et ainsi l'intervalle QT. En outre, l'hyperkaliémie raccourcit la durée de l'onde T, la rendant plus symétrique et plus pointue, lui donnant ainsi une forme de tente (figure 30.11).

Les anomalies dans un ou plusieurs des nombreux gènes qui régulent les courants de repolarisation sont à l'origine des syndromes congénitaux du long QT et sont une cause importante de mort subite d'origine cardiaque chez des personnes jeunes en raison d'arythmies ventriculaires. Les tracés des ECG associés à ces anomalies ressemblent souvent à ceux qui correspondent à des troubles électrolytiques (voir la figure 30.9) et sont donc difficiles à distinguer.

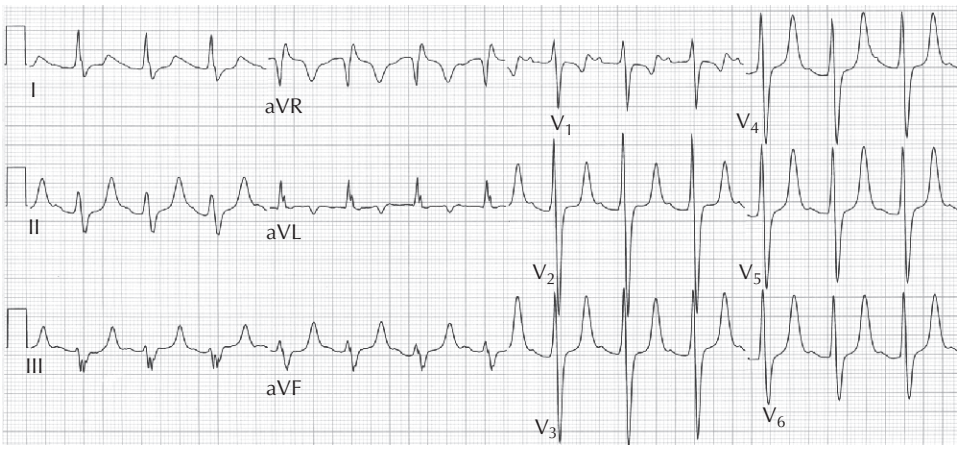
Un allongement marqué du QT et une inversion profonde de l'onde T se produisent fréquemment dans les premiers jours suivant un infarctus aigu du myocarde, en particulier lorsque l'infarctus est dû à l'occlusion de l'artère coronaire interventriculaire antérieure gauche. Cet allongement du QT, habituellement, disparaît, bien que l'inversion de l'onde T puisse persister longtemps. Des changements similaires de l'onde T et de l'intervalle QT peuvent apparaître dans les dérivations précordiales à la suite d'un événement ischémique aigu, mais en l'absence d'un infarctus du myocarde (figure 30.12). Ce tracé particulier indique généralement une obstruction importante, mais incomplète, de la partie proximale de l'artère coronaire interventriculaire antérieure gauche.

Figure 30.10 Changements du segment ST et de l'intervalle QT associés à une hypocalcémie.



Changements du segment ST et de l'intervalle QT associés à une hypocalcémie. L'ECG a été enregistré chez un homme de 53 ans atteint de maladie rénale chronique. Le segment ST est prolongé, mais l'onde T est normale. Le long intervalle QT est dû à l'allongement du segment ST

Figure 30.11 Changements associés à une hyperkaliémie.



Exemple de changements dus à une hyperkaliémie. L'ECG a été enregistré chez une femme de 29 ans atteinte de maladie rénale chronique. L'onde P est large et difficile à distinguer dans certaines dérivations. Le complexe QRS est diffusément élargi (0,188 s) et l'onde T est symétrique et pointue. Ces changements sont caractéristiques d'une hyperkaliémie grave, et chez cette patiente, le taux sérique de potassium était de 8,2 mm

Certains événements neurologiques, en particulier l'hémorragie intracrânienne et une augmentation de la pression intracrânienne, peuvent causer une inversion de l'onde T et un allongement spectaculaire de l'intervalle QT, très semblable à celui montré dans la figure 30.12. Quand il se produit dans ce contexte clinique, il est appelé *tracé d'accident vasculaire cérébral*; on pense qu'il représente un déséquilibre dans la stimulation sympathique. L'ECG redevient généralement normal en quelques jours.

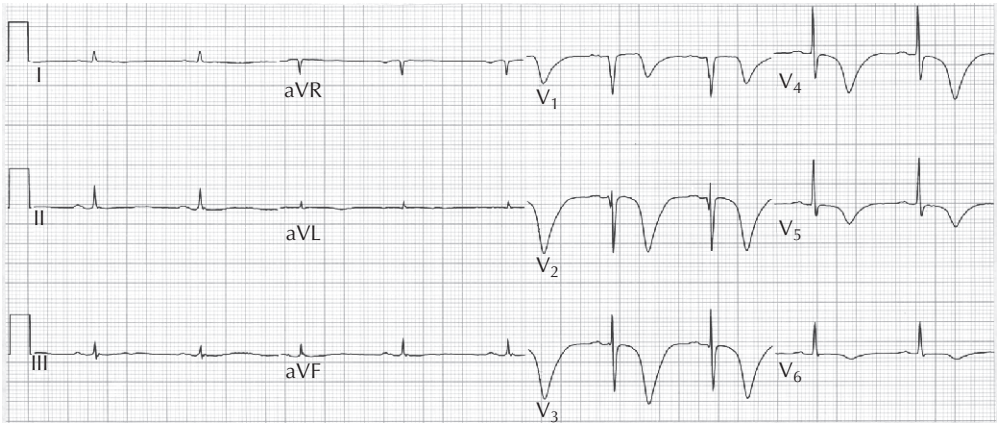
Ischémie aiguë et infarctus

Une ischémie aiguë et un infarctus du myocarde entraînent des changements caractéristiques dans le segment ST, le complexe QRS et l'onde T qui permettent un diagnostic précoce et, donc, un traitement rapide, soit par thrombolyse, soit par revascularisation coronaire percutanée, qui peut inverser l'ischémie et prévenir la perte de cellules myocardiques et la cicatrisation, avec ses effets connexes sur la morbidité et la mortalité. Pour cette raison, l'ECG est le test le plus important actuellement disponible pour la détection précoce de l'ischémie aiguë et de l'infarctus.

La séquence des changements du tracé de l'ECG associés à une ischémie aiguë et à un infarctus est la suivante :

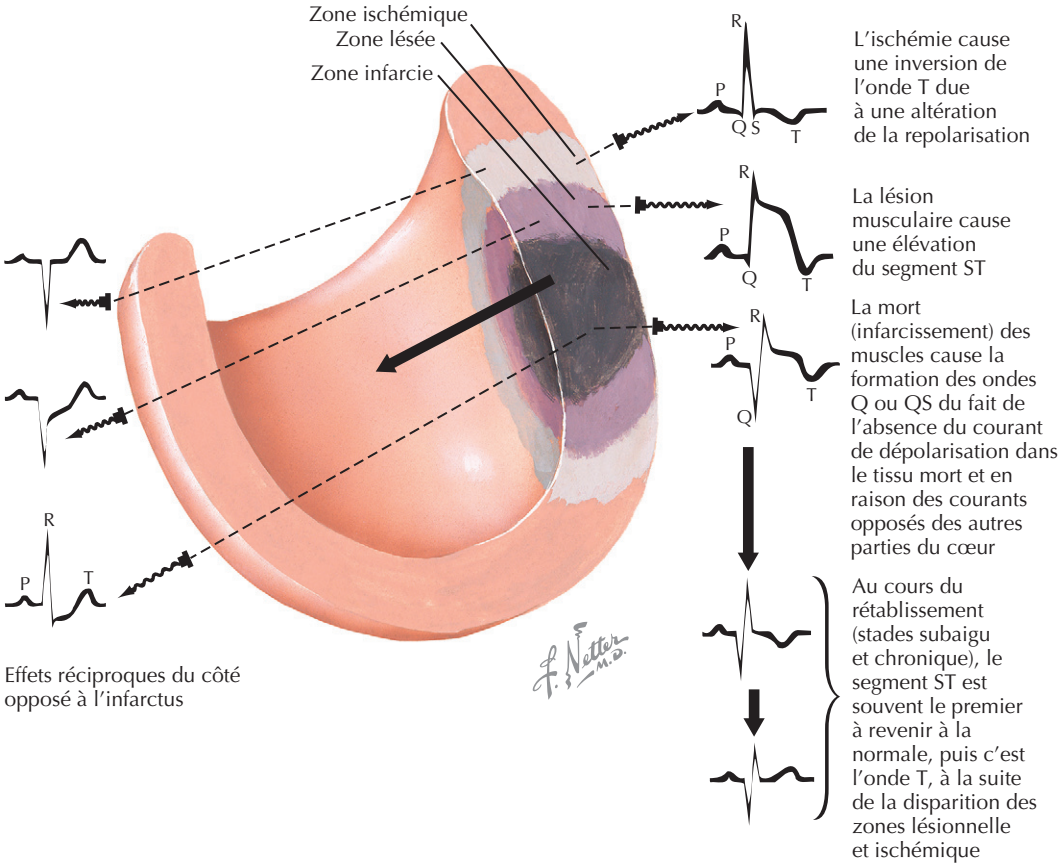
1. l'onde T devient plus pointue;
2. le segment ST s'élève ou s'abaisse;
3. des ondes Q anormales apparaissent;
4. l'onde T s'inverse.

Figure 30.12 Changements de l'onde T induits par un événement ischémique récent.



Changements de l'onde T induits par un événement ischémique récent sur un tracé enregistré chez un homme de 70 ans. L'intervalle QT est prolongé et les ondes T sont nettement inversées dans les dérivations précordiales (V_1 à V_6). Ces changements évoluent graduellement pendant plusieurs jours ; une coronarographie prise le jour de ce tracé a révélé une occlusion quasi complète de la coronaire interventriculaire antérieure gauche

Figure 30.13 Ischémie myocardique, lésion et infarctus.



On peut comprendre ces changements en sachant que l'ischémie aiguë ou l'infarctus sont causés par l'occlusion d'une artère coronaire et localisés dans la région myocardique irriguée par cette artère. Cela produit un gradient de changements entre les régions ischémiques et non ischémiques qui sont séparées par une zone assez bien définie (figure 30.13).

La première manifestation électrocardiographique d'une ischémie transmurale aiguë est le changement transitoire de l'onde T, qui grandit et devient plus pointue dans les dérivations couvrant la région ischémique. Ce qui est rarement observé, car l'ECG n'est généralement pas enregistré suffisamment tôt pour permettre sa détection, sauf si le patient est dans un milieu hospitalier où l'ischémie commence. L'élévation (sus-décalage) du segment ST et sa dépression (sous-décalage) sont les changements les plus fréquemment observés au début; ils apparaissent dans les minutes suivant le début de la manifestation aiguë. Les changements ST sont causés par les gradients de tension à travers la zone ischémique, qui se traduisent par un courant électrique, dit *courant lésionnel*, lequel traverse la zone ischémique. Le décalage du segment ST vers le haut ou vers le bas dépend du caractère transmural de la zone ischémique, s'étendant de l'endocarde à l'épicarde, ou non transmural et restreint à la région sous-endocardique, et de la relation entre les électrodes d'enregistrement et la zone ischémique. En général, les électrodes placées directement en face d'une région d'ischémie transmurale enregistreront un sus-décalage du ST, alors que toutes les autres électrodes enregistreront un sous-décalage du segment ST ou pas de changement dans le segment ST.

Une ischémie subendocardique, comme celle qui est due à une occlusion coronarienne incomplète, survenant généralement lors d'un effort chez des patients avec une obstruction limitant le débit de l'artère coronaire, ne s'étend pas à l'épicarde. Ainsi, aucune des dérivations de la surface du corps ne couvre directement la région ischémique, et le segment ST se décale vers le bas plutôt que vers le haut.

Le développement d'ondes Q anormales indique que la conduction est ralentie ou absente dans la région ischémique et implique la présence de tissu gravement ischémique ou nécrotique, alors que les changements de l'onde T qui se produisent après l'événement ischémique reflètent des

Figure 30.14 Rythmes cardiaques anormaux.

Tachycardie réentrante nodale AV



A

Dérivation V_1 enregistrée chez un patient avec des rythmes cardiaques anormaux. Ce tracé montre le début d'une tachycardie réentrante nodale AV chez un homme de 47 ans. Trois battements sinusaux sont suivis d'un battement auriculaire prématuré, qui précède une poussée de tachycardie réentrante nodale AV à un rythme de 170 battements/min

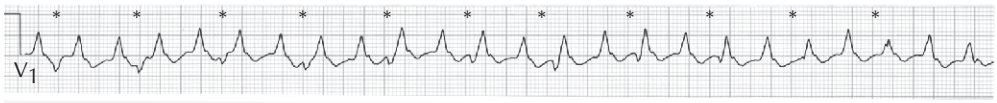
Fibrillation auriculaire



B

Exemple de fibrillation auriculaire chez une femme de 50 ans. Notez les trémulations de la ligne de base ainsi que l'irrégularité du rythme ventriculaire (QRS) et de l'amplitude des complexes QRS, le rythme étant de 105 battements/min

Tachycardie ventriculaire



C

Tachycardie ventriculaire à un rythme de 150 battements/min chez un homme de 56 ans. Le complexe QRS est élargi, et l'on observe une dissociation AV. Les ondes P, avec un rythme auriculaire de 73 battements/min, sont désignées par un astérisque

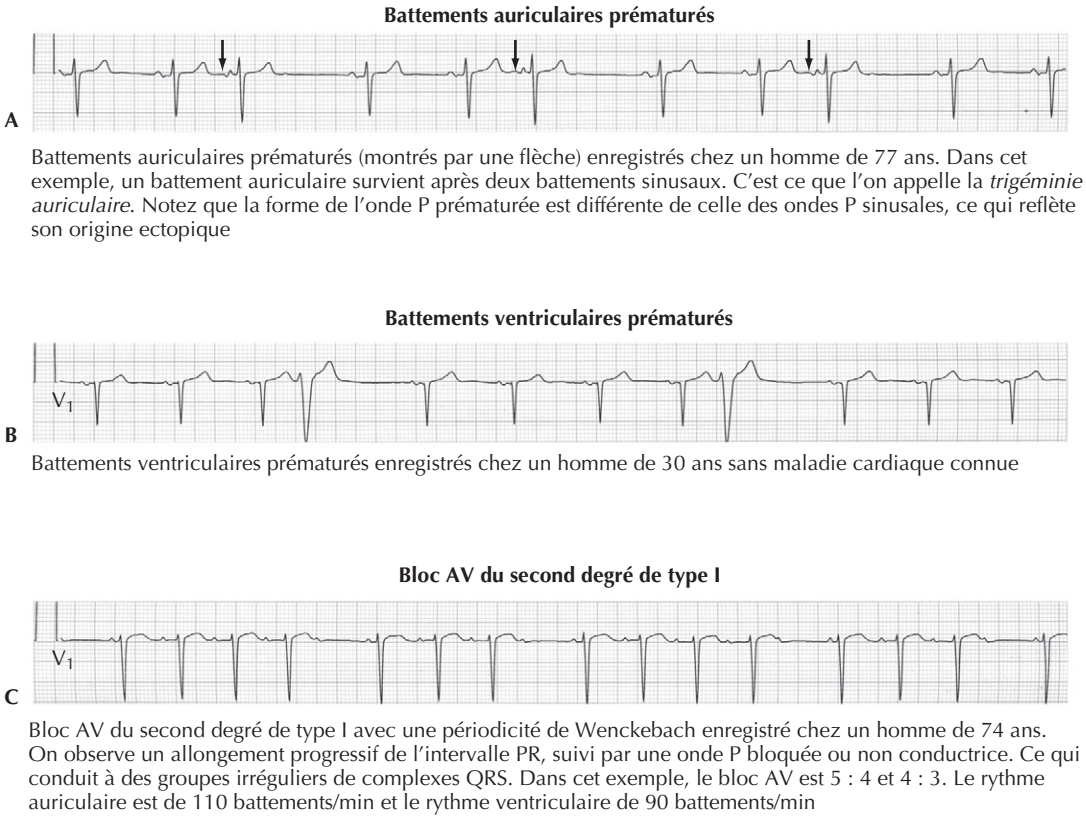
Bloc AV complet



D

Bloc AV complet chez une femme de 78 ans. Le rythme auriculaire est de 70 battements/min et le rythme ventriculaire de 46 battements/min. Il n'y a pas de relation entre les ondes P (désignées par un astérisque) et les complexes QRS

Figure 30.15 Rythmes cardiaques irréguliers.



changements dans la repolarisation et peuvent persister pendant des périodes allant de quelques jours à plusieurs années.

Ces diverses modifications de l'ECG permettent la localisation de la région ischémique ou nécrotique et, par inférence, l'identification de l'artère bouchée.

Arythmies

L'ECG est indispensable pour le diagnostic des bradyarythmies et des tachyarythmies. Par exemple, une fréquence cardiaque supérieure à 100 battements/min peut avoir une origine sinusale, auriculaire ou provenir de la jonction AV (figure 30.14a). D'autres causes de tachycardie sont : un flutter auriculaire, une fibrillation auriculaire (figure 30.14b) et une tachycardie ventriculaire (figure 30.14c). La vitesse et la configuration de l'onde P, sa relation avec les complexes QRS, la forme et la durée du complexe QRS permettent un diagnostic correct. Un rythme cardiaque anormalement lent peut aussi être causé par plusieurs affections, entre autres une bradycardie sinusale ou un bloc sinusal ou AV (figure 30.14d). De nouveau, le diagnostic peut être établi sur la base de la vitesse, de la régularité et de la configuration de l'onde P ainsi que des complexes QRS, de la relation de l'onde P avec les complexes QRS et de l'intervalle PR.

Les rythmes irréguliers peuvent être dus à des battements auriculaires et ventriculaires prématurés (figures 30.15a et 30.15b), à une fibrillation auriculaire (voir la figure 30.14b) et à un bloc incomplet (deuxième degré) sinu-atrial ou AV (figure 30.15c).

Futures directions

L'ECG ouvre une fenêtre sur les propriétés électrophysiologiques du cœur et sur leurs modifications par des facteurs physiologiques, pharmacologiques et pathologiques. Lorsqu'il est correctement interprété, il est d'une aide inestimable dans le diagnostic et le traitement d'une grande variété de maladies cardiaques. Il est d'une importance particulière dans le diagnostic de l'ischémie du myocarde et l'arythmie. L'utilisation de l'ECG enregistré au cours des activités quotidiennes et au cours du stress ajoute encore à ses capacités. La valeur de l'ECG est grandement améliorée lorsque celui qui doit l'interpréter dispose d'informations pertinentes sur le patient, comme les symptômes, la prise de médicaments et des résultats importants du laboratoire. Il est raisonnable d'anticiper que des dérivations supplémentaires comme V_3R, V_4R et V_{7-9} pourront être enregistrées, que de nouvelles mesures analytiques, en particulier celles qui concernent le complexe QRS et l'onde T, seront développées et que la bibliothèque repre-

nant les divers états diagnostiques et pronostiques sera élargie. Toutefois, il est important de souligner que les interprétations automatisées fournies par des systèmes d'ECG informatisés, actuellement et dans l'avenir, peuvent être incomplètes ou inexactes, en particulier lorsque le tracé est anormal, et nécessitent un contrôle par un personnel qualifié.

Ressources supplémentaires

Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part I. The electrocardiogram and its technology : a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology ; the American College of Cardiology Foundation ; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Circulation 2007 ; 115 : 1306-24. PMID : 17322457.

Il s'agit de la première partie d'une série de rapports conçus pour mettre à jour les normes ECG et l'interprétation. Le présent document se concentre sur la technologie automatisée et informatisée utilisée actuellement. Il met l'accent sur les sujets qui ont une pertinence clinique.

Mason JW, Hancock EW, Gettes LS. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part II. Electrocardiography diagnostic statement list : a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology ; the American College of Cardiology Foundation ; and the Heart Rhythm Society : Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Circulation 2007 ; 115 : 1325-32. PMID : 17322456.

Il s'agit de la deuxième partie de la série de normes de l'ECG. Elle fournit une liste concise de termes diagnostiques qui devrait rendre plus efficace l'interprétation des ECG. S'ils sont acceptés, ils devraient éliminer les différences entre les diverses terminologies actuellement en usage.

Données probantes

1. Chou TC. In : Surawicz B, Knilans TK, éds. Chou's Electro-Cardiography in Clinical Practice : adult and pediatric. 5e éd. Philadelphie : WB Saunders ; 2001.

   Il s'agit d'un texte complet avec d'excellentes figures et de nombreuses références.

2. Gettes LS. ECG Tutor [CD-ROM]. Armonk : Future Publishing ; 2000.

   Ce CD-ROM d'animation graphique illustre les bases électrophysiologiques de l'ECG et leur interprétation.

3. Surawicz B. Electrophysiologic basis of ECG and cardiac arrhythmias. Philadelphie : Williams & Wilkins ; 1995.

   L'auteur fournit une corrélation approfondie entre les phénomènes électrophysiologiques de base et la formation des ondes normales et anormales captées par l'ECG à la surface du corps.

George A. Stouffer ▪ Leslie P. Wong ▪ Marschall S. Runge

31

Maladie artérielle périphérique

Introduction

Par maladie artérielle périphérique (MAP), on entend une sténose ou une occlusion des artères des membres inférieurs. La plupart des patients avec MAP sont asymptomatiques. Les patients symptomatiques peuvent se plaindre de symptômes légers, qui ne surviennent que lors d'un effort extrême, de symptômes à l'effort modéré, ou de symptômes graves même au repos avec ischémie concomitante des membres. Dans l'étude de Framingham et d'autres études de population, la MAP apparaît en général comme une maladie liée au vieillissement. La prévalence d'une claudication intermittente survenant à la suite de MAP augmente après la cinquantaine. L'incidence est négligeable chez les jeunes adultes mais elle est présente, selon la définition utilisée, chez 10 % à 30 % des personnes âgées de plus de 50 ans. Une MAP est un marqueur de la présence d'une maladie coronarienne et vasculaire cérébrale ; chez de nombreux patients atteints de MAP, le développement et la progression de l'athérosclérose représentent un processus systémique diffus (figure 31.1). On estime que 60 % des patients avec MAP ont une maladie coronarienne, une maladie cérébrovasculaire ou les deux. Un accident vasculaire cérébral et d'infarctus myocardique survient chez des patients avec MAP à un taux environ 3 fois plus élevé que chez ceux sans MAP, même chez les individus sans symptôme vasculaire.

La reconnaissance du lien entre MAP des extrémités et athérosclérose dans d'autres parties du corps a conduit à l'intégration des traitements qui visent non seulement à soulager la claudication, mais aussi à réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.

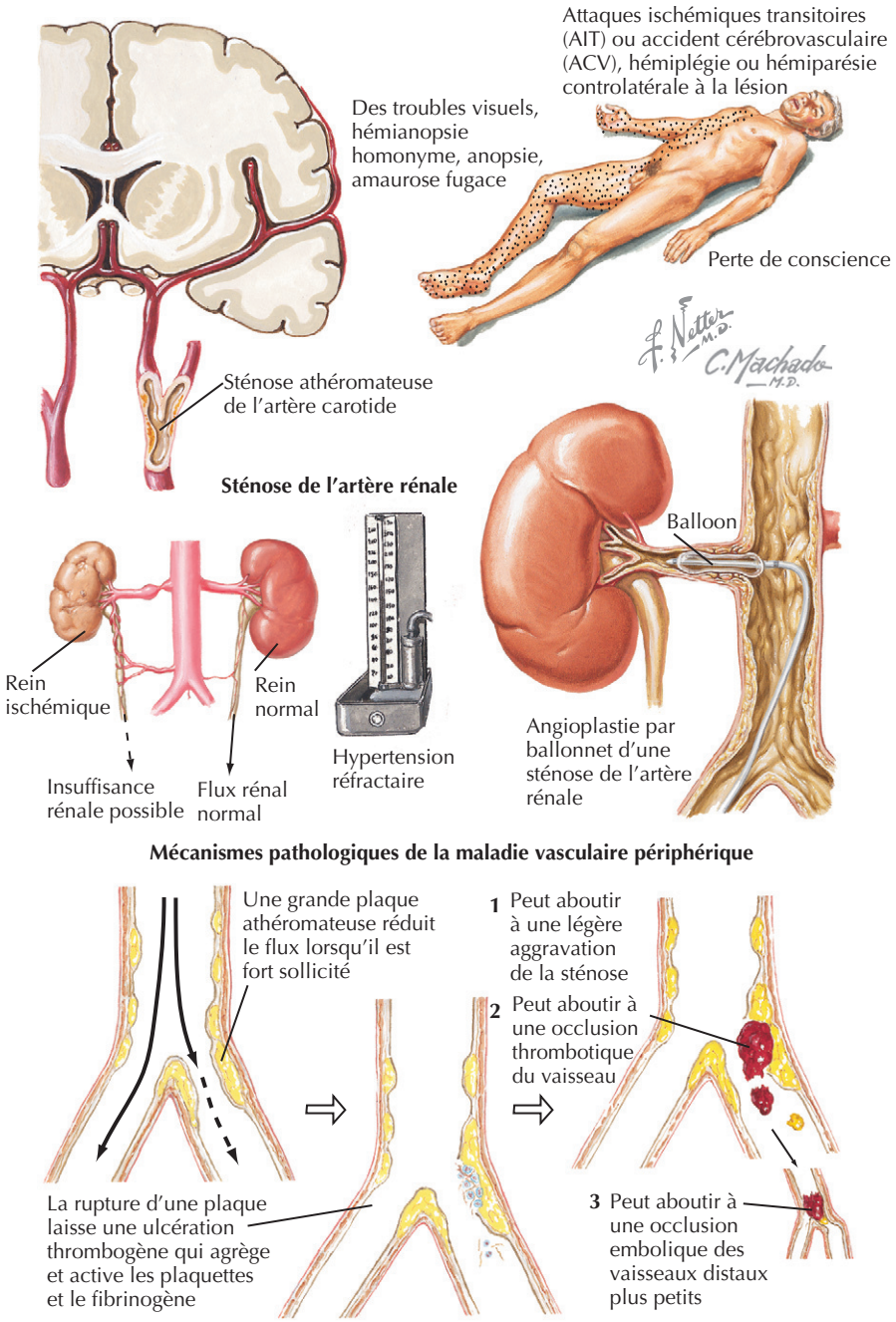
Étiologie et pathogénie

L'athérogenèse commence par une blessure de l'endothélium vasculaire et la formation d'une plaque d'athérome. Ce processus est favorisé par une infiltration leucocytaire, qui déclenche une inflammation locale, et le dépôt de lipoprotéines oxydées, en particulier de lipoprotéines de basse densité. Bien que de nombreux progrès aient été accomplis ces dernières années, les mécanismes moléculaires précis par lesquels le tabagisme, l'hypercholestérolémie, le diabète et l'hypertension accélèrent l'athérosclérose restent un sujet de recherches très actives.

Une dysfonction endothéliale et les stries lipidiques (qui précèdent les plaques d'athérosclérose) sont fréquentes dans les pays occidentaux, comme le montrent les autopsies effectuées sur de jeunes adultes morts d'une autre cause. Selon les théories actuelles, les plaques grandissent probablement par paliers à la suite d'épisodes asymptomatiques de rupture de plaques, mais il est probable que des plaques croissent aussi progressivement par accrétion de cellules et de matériel non cellulaire dans un foyer riche en lipides. Le plus souvent, la plaque comprend une enveloppe fibreuse complexe composée de calcium, de tissu conjonctif et de cellules musculaires lisses. Des symptômes stables, comme ceux de la claudication, sont dus au fait que le flux sanguin ne peut augmenter en cas de besoin accru. La rupture de la plaque laisse une ulcération hautement thrombogène accessible aux éléments sanguins, ce qui entraîne l'agrégation des plaquettes et l'activation du fibrinogène.

Comme indiqué, une rupture de plaque ne fait souvent qu'aggraver une lésion existante sans provoquer une occlusion artérielle ou des symptômes cliniques. Cependant, des épisodes plus importants de rupture de plaque aggravent l'ischémie à l'effort ou déclenchent une ischémie au repos.

Figure 31.1 Sténose de l'artère carotide.



Ces symptômes résultent soit de l'occlusion thrombotique d'une artère périphérique, soit d'un embole obstruant des petites artères distales. En fonction de la localisation d'une occlusion thrombotique, une revascularisation urgente peut être indiquée.

Les mêmes facteurs qui prédisposent à l'athérosclérose coronarienne augmentent la probabilité de MAP. Il s'agit notamment du sexe masculin, du tabagisme, du diabète, de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie, le tabagisme étant le facteur le plus étroitement associé à la MAP.

Tableau clinique

Une MAP produit des symptômes de claudication. Dérivée du latin *claudatico*, «boiter», la claudication décrit la douleur dans les membres inférieurs due à une circulation sanguine insuffisante pendant un effort. Elle survient lorsque la réduction de la lumière artérielle empêche une augmentation suffisante du débit sanguin lorsque les besoins des tissus en oxygène augmentent avec l'exercice. En outre, la vasodilatation locale qui suit normalement un effort est altérée. Cette association entraîne une ischémie locale et

la production d'acide lactique et d'autres métabolites responsables de la douleur associée à la claudication.

La claudication se manifeste par des crampes dans les membres inférieurs ou les fesses qui surviennent régulièrement à un certain seuil d'effort. Cette douleur est soulagée par quelques minutes de repos. Élever la jambe peut aggraver la douleur, alors que laisser pendre le membre peut soulager. Les symptômes peuvent être unilatéraux ou bilatéraux en fonction de l'étendue et de la localisation de la maladie athéromateuse. La crampe des mollets survient le plus souvent en raison d'une sténose de l'artère fémorale, alors que l'atteinte du pied suggère que la maladie touche l'artère poplitée ou la fibulaire dans sa partie proximale. En cas de douleur dans la fesse ou la cuisse, l'obstruction se situe dans le bas de l'aorte ou dans l'artère iliaque. Avec l'aggravation, les crampes peuvent survenir la nuit et au repos.

Dans des études de cohorte, les patients ambulatoires atteints de MAP ont rapporté soit, le plus souvent, des douleurs atypiques de claudication à l'effort, soit aucun symptôme et, seulement en troisième ordre de fréquence, une claudication intermittente. La claudication typique survient chez moins d'un tiers des patients atteints de MAP. Certains patients peuvent n'éprouver qu'une gêne modérée à la jambe lors d'un exercice sans le communiquer à leur médecin, du fait qu'ils interprètent ces symptômes comme étant une conséquence normale du vieillissement. Puisque même les patients atteints de MAP asymptomatique courent toutefois un risque relativement plus élevé d'accidents cardiovasculaires, il importe de rester très attentif en face de symptômes atypiques de claudication.

L'ischémie critique d'un membre est une complication rare, mais potentiellement mortelle, d'une MAP. Elle se manifeste par une douleur survenant au repos et généralement décrite comme une sensation de brûlure dans le pied. La douleur s'aggrave lorsque le pied est surélevé, mais est soulagée lorsque les jambes sont pendantes. En plus de la douleur, l'ischémie d'un membre se manifeste par des blessures qui ne guérissent plus ou de la nécrose tissulaire. Pour qu'une ischémie critique d'un membre survienne, il faut habituellement que de multiples sites artériels du membre inférieur soient fortement obstrués.

Les souffles artériels et une diminution des pulsations artérielles dans les membres inférieurs sont les manifestations les plus utiles pour la détection des patients avec une MAP. Chez les patients avec des plaintes au repos, la peau froide et pâle, la rougeur lorsque les jambes sont pendantes, une atrophie cutanée et des ongles, un retard de remplissage capillaire et des ulcères ischémiques sont des signes supplémentaires. Les ulcères ischémiques ont tendance à être douloureux et se développent généralement à hauteur de la malléole externe, au bout des orteils, des têtes métatarsiennes ou à l'articulation du gros orteil sur le métatarse. En revanche, les ulcères veineux sont généralement indolores et se produisent sur la malléole interne. Des ulcères, une mauvaise cicatrisation et une gangrène franche peuvent se développer lors d'une ischémie critique chronique (figure 31.2). L'absence de souffles dans les artères iliaque, fémorale ou poplitée ou de diminution des pulsations réduit nettement la probabilité de MAP.

La perte des pulsations bilatérales à hauteur des artères fémorales et de tous les pouls distaux, appelée syndrome de Leriche, est causée par l'occlusion de la bifurcation aorto-iliaque.

Diagnostic différentiel

Distinguer la vraie claudication de la pseudoclaudication (une conséquence de la sténose du canal rachidien) sur base des symptômes cliniques est très important, car la démarche diagnostique et le traitement des deux entités diffèrent totalement. La pseudoclaudication est typiquement moins reproductible sur base d'un seuil d'effort particulier à atteindre. Plutôt que d'être soulagée par la fin de l'activité, la pseudoclaudication n'est généralement soulagée que par la position assise ou une autre manœuvre de flexion lombaire pouvant augmenter le volume du canal rachidien (la sténose du canal rachidien est examinée plus en détail à la section XV, « Troubles du système immunitaire, du tissu conjonctif et des articulations »). Un moyen utile de distinguer la pseudoclaudication de la claudication est de demander au patient ce qui se passe quand il ou elle s'arrête de marcher ; la douleur de pseudoclaudication restera constante (ne s'améliorant qu'avec un changement de position tel que s'asseoir), tandis que celle de la claudication sera soulagée.

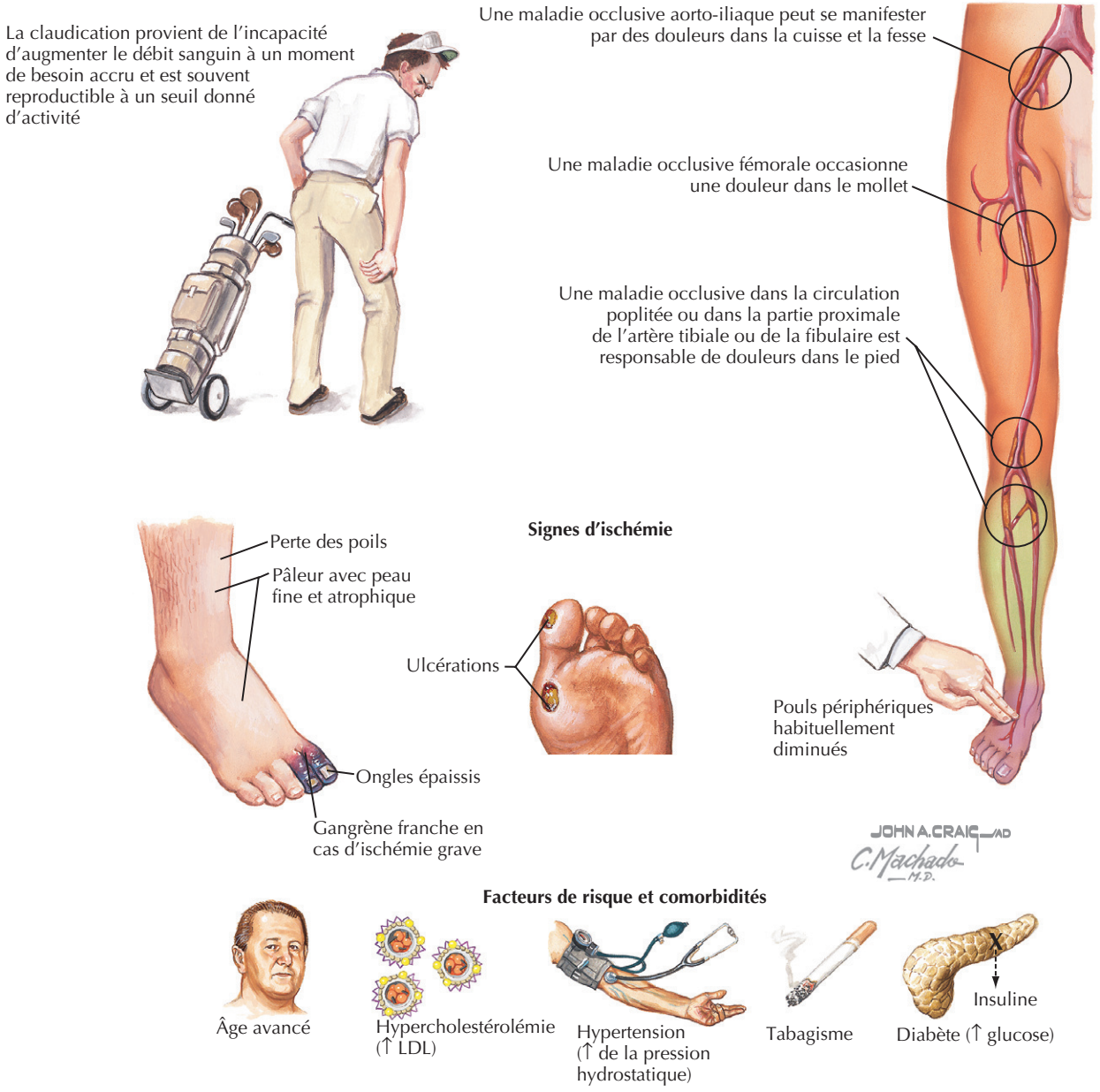
Les autres diagnostics doivent être activement recherchés chez les patients de moins de 50 ans et sans facteur prédisposant. L'encadré 31.1 reprend une liste complète de diagnostics différentiels.

Démarche diagnostique

Une anamnèse et un examen physique minutieux sont essentiels pour un diagnostic correct de MAP, et devraient comprendre une provocation attentive des symptômes (figure 31.3). Lorsqu'une MAP est suspectée, il faut mesurer un index cheville-bras (ICB). Ce qui s'obtient par l'enregistrement de la pression artérielle systolique par échographie Doppler de l'artère brachiale et en la comparant à la pression dans les artères dorsale du pied et tibiale postérieure (figure 31.4). On calcule le rapport de la valeur maximale obtenue au membre inférieur divisée par la pression du bras de chaque côté du corps. Un ICB inférieur ou égal à 0,90 a une sensibilité de 95 % et une spécificité proche de 100 % pour l'identification d'une MAP. Un ICB inférieur ou égal à 0,70 correspond à une MAP modérée, inférieur ou égal à 0,40, la MAP est grave. Lorsque l'ischémie est perçue au repos, l'ICB est en général inférieur ou égal à 0,20.

On peut augmenter la sensibilité en mesurant l'ICB à la suite d'un exercice sur tapis roulant. Les patients âgés et

Figure 31.2 Maladie occlusive artérielle des membres inférieurs.



les diabétiques ou les insuffisants rénaux peuvent avoir une importante calcification vasculaire donnant lieu à un ICB artificiellement élevé, supérieur à 1,3. Ces patients sont mieux évalués par la mesure de l'index de pression orteil-bras. L'échographie artérielle Doppler et la pléthysmographie sont des techniques non invasives souvent utiles dans le diagnostic de la MAP.

L'angiographie avec produit de contraste demeure le test de référence pour l'évaluation et la visualisation complète de la vascularisation artérielle (voir la figure 31.4). L'angiographie est nécessaire si une revascularisation est envisagée, mais n'est pas indispensable pour le diagnostic clinique. La gravité des symptômes, des preuves objectives d'ischémie liée à l'effort ou survenant au repos et les perspectives offertes par une revascularisation doivent être prises en considération avant de procéder à celle-ci, que ce soit par voie percutanée ou chirurgicale. En raison des risques, même s'ils sont faibles, de lésion artérielle et de néphrotoxicité induite par le produit de contraste, l'angiographie ne devrait être envisagée que si la revascularisation est une option viable.

L'angiographie par tomodensitométrie (ATDM) et l'angiographie par résonance magnétique (ARM) ont été proposées comme alternatives à l'angiographie. Une méta-analyse récente a montré une grande précision dans l'évaluation des maladies artérielles des membres inférieurs, en

Encadré 31.1 Diagnostic différentiel de la claudication

- Arthrose
- Thrombose veineuse profonde
- Rupture d'un kyste de Baker
- Athéro-embolie
- Insuffisance veineuse chronique
- Neuropathie diabétique
- Dystrophie sympathique réflexe
- Syndrome chronique des loges
- Syndrome de l'artère poplitée piégée
- Syndrome des jambes sans repos
- Traumatismes distants
- Radiolésion
- Abus d'ergotamine
- Vasospasme
- Vasculite (par exemple thromboangéite oblitérante, maladie de Takayasu)
- Lymphangite
- Syndrome phlébitique après thrombose veineuse profonde

particulier par les images obtenues en trois dimensions après administration d'un agent paramagnétique (chélate de gadolinium). Ni l'ATDM, ni l'ARM n'ont supplanté l'artériographie traditionnelle dans la cartographie vasculaire préopératoire ; ces outils prometteurs méritent d'être étudiés de manière plus approfondie (voir la figure 31.4).

Soins et traitement

Les programmes d'exercice, la réduction du tabagisme, les médicaments et la réduction des facteurs de risque cardiovasculaires sont les pierres angulaires du traitement de la MAP. Une revascularisation est indiquée en cas d'ischémie au repos ou en cas d'ischémie à l'effort réfractaire au traitement médical maximal.

Traitement médical

Le tabagisme est fortement lié à la progression de l'athérosclérose et est associé à un risque accru d'amputation. Le tabagisme augmente également la fréquence des accidents cardiovasculaires et la mortalité. Des programmes de sevrage du tabac et, si nécessaire, un traitement par remplacement de la nicotine ou d'autres approches médicales doivent être sérieusement envisagés.

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire majeur, particulièrement chez les patients avec MAP, dont il aggrave nettement le pronostic. Un contrôle glycémique intensif en cas de diabète réduit les complications microvasculaires. Aussi, même si de grandes études prospectives n'ont pas montré un effet direct sur la MAP, il est justifié de maintenir un taux d'HbA_1c (hémoglobine A_1C) à moins de 7 %. Ce strict contrôle de la glycémie peut retarder l'apparition d'une neuropathie périphérique, ce qui compliquerait encore le traitement de la MAP.

Figure 31.3 Évaluation des cas suspects de maladie artérielle périphérique.

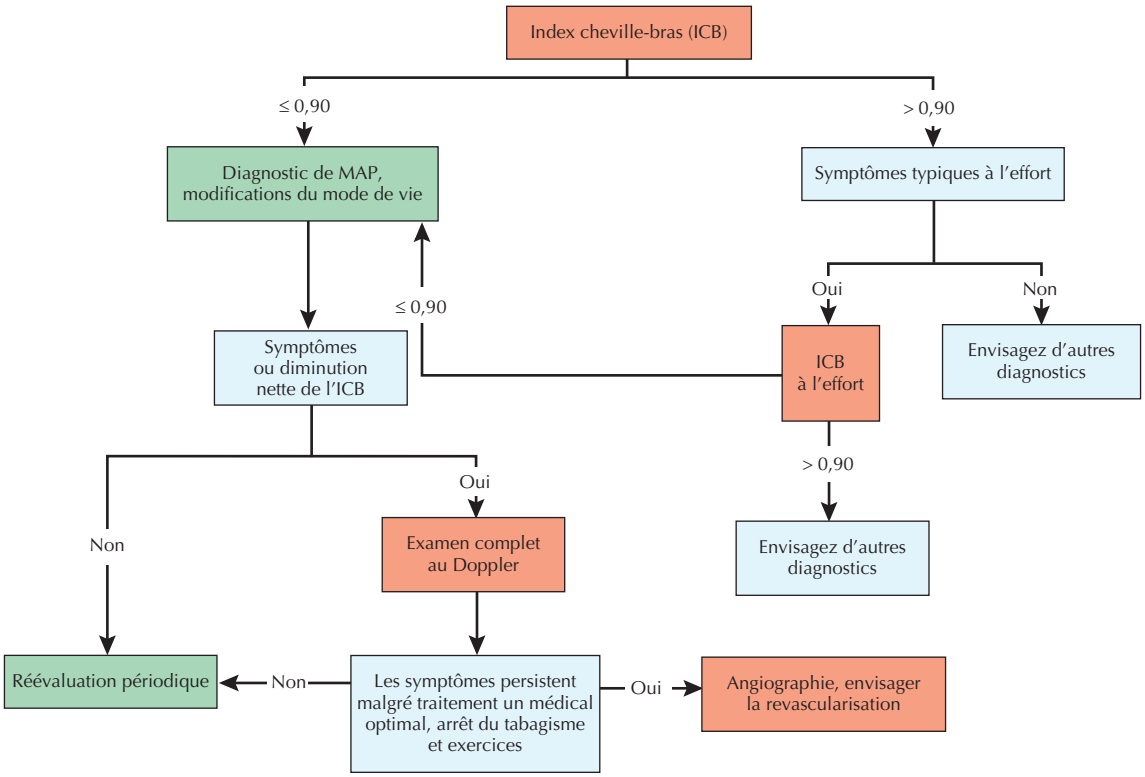
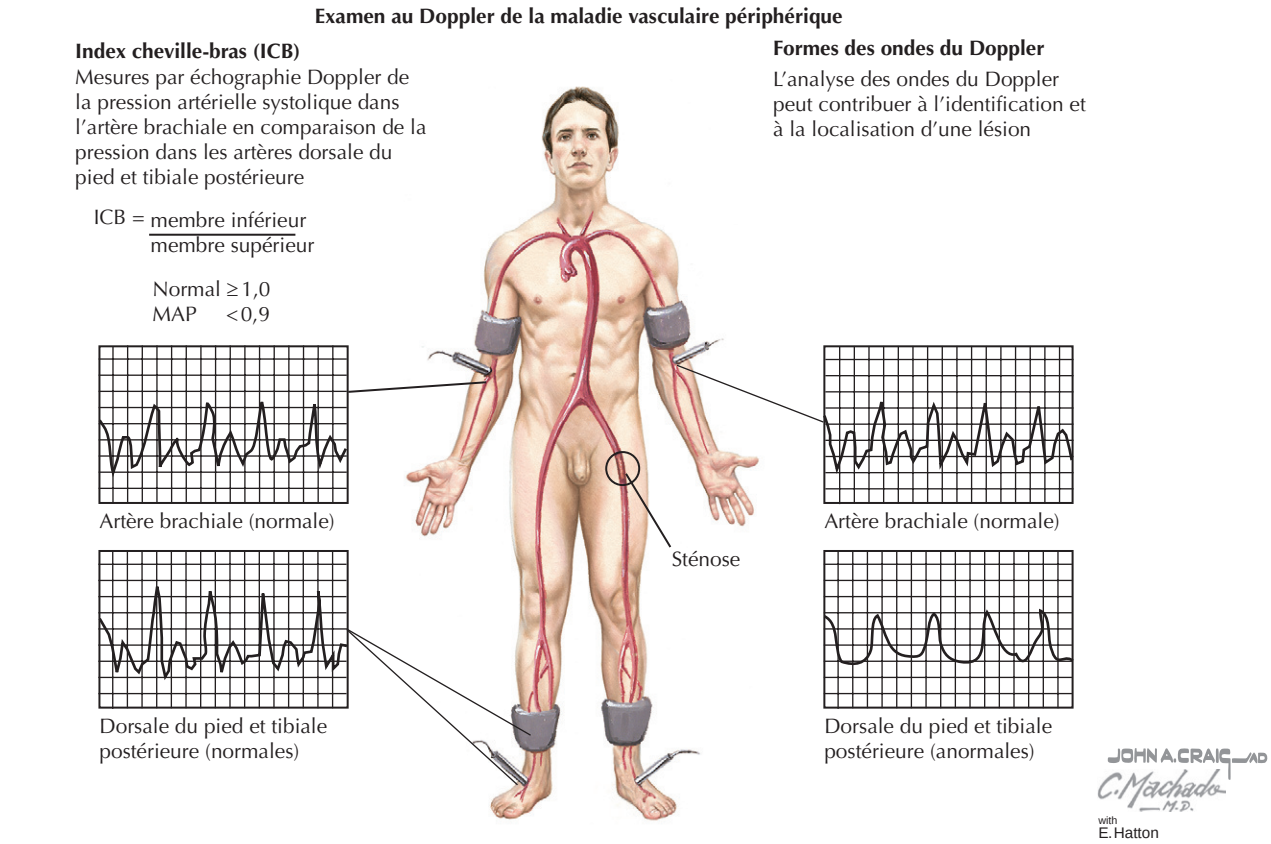


Figure 31.4 Maladie vasculaire périphérique.



ARM montrant une sténose de la partie proximale de l'artère iliaque commune gauche

L'angiographie montre une sténose de la partie proximale de l'artère iliaque commune gauche

L'hypertension artérielle est étroitement liée au développement de l'athérosclérose. Bien que l'abaissement de la pression artérielle n'ait pas montré clairement une réduction de la claudication, la réduction de la mortalité dans la maladie cardiovasculaire est claire. Le «Joint National Committee on Hypertension», dans son sixième rapport, recommande un objectif de pression artérielle inférieure à 130/85 mmHg chez la plupart des patients atteints de MAP. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine devraient être considérés comme agents de première ligne, ainsi que les diurétiques et les β-bloquants. On a constaté, ces dernières années, que l'effet préjudiciable supposé des β-bloquants sur la claudication constituait rarement un problème.

L'hypercholestérolémie est un élément clé de l'athérogenèse. On a montré qu'un traitement hypolipidémiant avec des inhibiteurs de la glutaryl hydroxyméthyl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase (statines) améliorait la

claudication, stabilisait les lésions athéroscléreuses et assurait une prévention secondaire efficace des accidents cardiovasculaires. Des études récentes indiquent que le traitement par statine réduit non seulement les accidents cardiaques, mais également le risque d'accident cardiovasculaire et sa mortalité. Les premiers rapports suggèrent que les statines amélioreront les résultats chez les patients avec MAP.

Les agents antiplaquettaires sont recommandés dans la MAP. Le traitement par l'aspirine (81 à 325 mg par jour) réduit le nombre de décès et d'accidents vasculaires cérébraux ainsi que d'infarctus du myocarde. La combinaison de l'aspirine et du dipyridamole n'est pas nettement meilleure que l'aspirine seule. La ticlopidine est efficace pour réduire la gravité de la claudication et les accidents cardiovasculaires, mais son utilisation a diminué en raison de son association au purpura thrombocytopénique thrombotique. Le clopidogrel est légèrement supérieur à l'aspirine dans la réduction des complications ischémiques liées à la maladie vasculaire, mais la réduction du risque absolu est faible, et le rapport coût-efficacité de l'aspirine contre le clopidogrel est incertain. Chez les patients qui ne tolèrent pas l'aspirine, le clopidogrel est une alternative efficace.

En cas de claudication intermittente, l'exercice améliore sensiblement la durée de marche maximale, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que la claudication se manifeste, en d'autres mots, la capacité de marche. Les bienfaits de l'exercice semblent se produire sans amélioration significative du débit sanguin. Avec l'entraînement, la capacité oxydative musculaire augmente et l'inflammation liée à l'exercice diminue. L'exercice améliore également l'efficacité cardiorespiratoire globale, réduit la résistance à l'insuline et a un effet bénéfique sur les lipides. La capacité fonctionnelle, mesurée par la distance de marche, est accrue et la qualité de vie améliorée. Pour que le programme d'exercice soit optimal, les patients avec MAP devraient marcher plusieurs fois par semaine, chaque fois jusqu'à atteindre le moment proche de la douleur maximale. Un programme d'exercice doit être poursuivi pendant au moins 3 mois avant que l'efficacité puisse être évaluée.

Des agents anti-claudication peuvent également être utilisés pour améliorer les symptômes. Deux médicaments sont approuvés : la pentoxifylline et le cilostazol. Des essais de pentoxifylline ont donné des résultats mitigés, et ce médicament n'est pas recommandé en routine. On a montré que le cilostazol, un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 3, soulageait les symptômes, améliorait la capacité d'exercice et la qualité de vie, comparativement à un placebo et à la pentoxifylline. Cependant, les avantages cliniques sont modestes par rapport à son coût, et le cilostazol devrait probablement être réservé aux patients présentant des symptômes invalidants qui ne sont pas candidats à une revascularisation. Le cilostazol est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque congestive. Le *Ginkgo biloba* peut apporter un léger bénéfice. Des vasodilatateurs, la chélation, la vitamine E, la testostérone et les estrogènes n'ont pas montré d'effet et ne sont actuellement pas indiqués.

Revascularisation

Une revascularisation doit être envisagée chez les patients dont les symptômes ont résisté à toutes les tentatives médicamenteuses ou chez ceux qui ne tolèrent pas le traitement médical en raison d'effets secondaires des médicaments. Deux approches sont utilisées : l'intervention percutanée et le pontage chirurgical. Le choix dépend de la durée de l'obstruction et de la localisation du segment artériel concerné. Le choix de la technique reposera sur la décision des spécialistes : soit un chirurgien vasculaire, soit un radiologue ou cardiologue interventionnel.

Angioplastie percutanée

L'angioplastie percutanée (avec ou sans pose d'endoprothèse endovasculaire) des sténoses artérielles est devenue plus courante ces dernières années comme alternative au pontage chirurgical traditionnel. L'intervention endovasculaire est le traitement de choix pour les sténoses de longueur inférieure à 3 cm ; elle convient souvent pour les sténoses de 3 à 5 cm de long (figure 31.5).

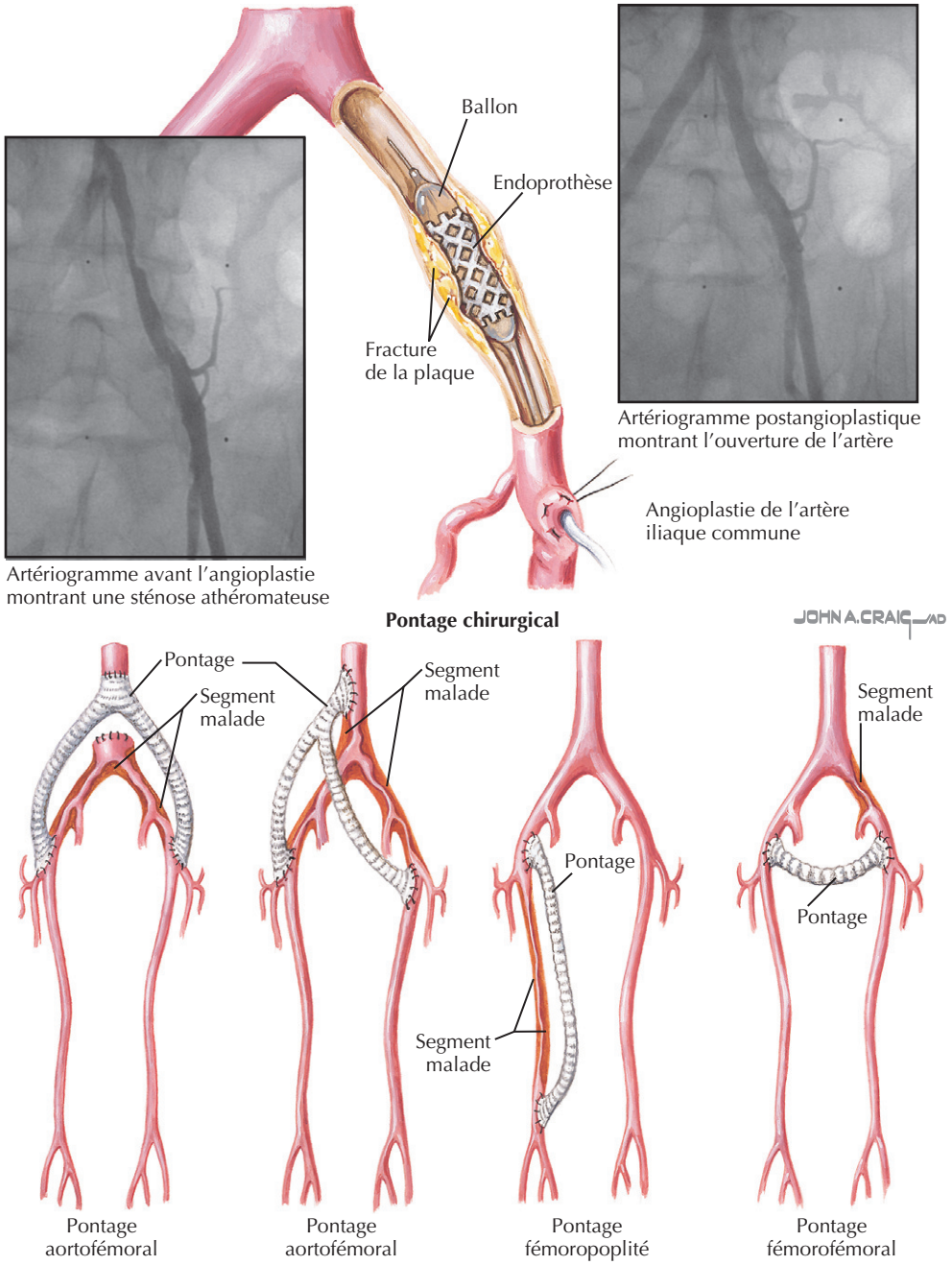
La revascularisation percutanée pour la MAP reste controversée sur plusieurs points. Premièrement, on manque de comparaison entre les deux modes de revascularisation, la percutanée ou la chirurgicale. Deuxièmement, l'utilisation des endoprothèses a révolutionné la revascularisation coronaire et a probablement amélioré aussi la revascularisation percutanée de la MAP, même si peu d'études ont comparé directement l'angioplastie par ballonnet et la pose d'endoprothèse. Troisièmement, comme pour la revascularisation percutanée des coronaires, des améliorations techniques ont grandement amélioré les résultats et la sécurité. Enfin, la préférence du patient joue un rôle important. L'absence de consensus clair sur la thérapie optimale et les variations individuelles dans les symptômes signifie que les patients peuvent différer dans leurs options de traitement, malgré des images angiographiques semblables.

Ces facteurs, ajoutés au fait que les patients récupèrent plus lentement après une intervention chirurgicale, ont conduit à une augmentation spectaculaire du recours à la voie percutanée. En attendant les résultats d'études randomisées et prospectives, les pratiques varieront encore certainement de manière considérable lorsque le traitement devra s'appliquer à des personnes atteintes de MAP avec symptômes limitant l'effort.

Traitement chirurgical

La dérivation chirurgicale du vaisseau athéromateux doit être envisagée chez des patients soigneusement sélectionnés. Comme les taux de mortalité opératoire varient de 1 à 3 %, les avantages de la chirurgie doivent être

Figure 31.5 Angioplastie périphérique percutanée, pontage chirurgical.



soigneusement pesés. Idéalement, les candidats doivent être âgés de moins de 70 ans, être non diabétiques et avoir peu d'atteinte artérielle distale. Le pontage est l'intervention de choix pour les sténoses multifocales ou longues de plus de 5 cm. Le pontage aortofémoral pour la maladie iliaque aboutit à plus de 90 % de perméabilité à 5 ans. Les interventions sous-inguinales, par exemple un pontage fémoropoplité, donnent des taux semblables de perméabilité à long terme. Une sténose localisée peut être corrigée par endartériectomie. Avant toute intervention chirurgicale, les patients souffrant de MAP doivent subir des contrôles appropriés, car ils sont souvent atteints également de maladie coronarienne.

Traitement optimal

Chez les patients avec des symptômes stables de MAP, un traitement optimal comprend :

- ne plus fumer ;
- faire de l'exercice ;
- contrôler la pression artérielle ;
- traiter le diabète ;

- abaisser le taux de cholestérol par les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ;
- utiliser une thérapie antiplaquettaire ;
- recourir à la revascularisation si les symptômes limitant l'effort persistent malgré un traitement médical optimal.

Éviter les erreurs de traitement

Plusieurs erreurs thérapeutiques potentielles doivent être évitées. La claudication est parfois confondue avec la pseudoclaudication. Comme indiqué précédemment, la pseudoclaudication se caractérise par une douleur et une gêne dans les fesses, les jambes et les pieds et est positionnelle (alors que la claudication survient à l'effort). Une autre erreur possible serait d'omettre un traitement hypocholestérolémiant chez des patients atteints de MAP. La plupart de ces patients mourront d'infarctus du myocarde, et donc un traitement hypocholestérolémiant peut améliorer la survie et soulager les symptômes.

Futures directions

De nombreux médicaments sont en cours de développement. La lévocarnitine, des prostaglandines, le naftidrofuryl, le défibrotide et des facteurs angiogéniques pourraient un jour s'ajouter à l'arsenal thérapeutique destiné au soulagement de la claudication. Les progrès dans la prévention et le traitement des accidents cardiovasculaires permettront d'améliorer le pronostic du patient atteint de MAP. L'expérience croissante des endoprothèses vasculaires pourrait contribuer à clarifier leur rôle dans la thérapie. Les endoprothèses avec élution médicamenteuse, la recanalisation au laser, l'irradiation endoluminale et la photoangioplastie sont des modalités expérimentales prometteuses qui pourraient améliorer les résultats des interventions endovasculaires, mais des essais cliniques doivent encore le démontrer. Dans les années à venir, ces avancées offriront probablement aux patients souffrant de MAP des bénéfices significatifs.

Ressources supplémentaires

Cochrane Collection Web Site. Accessible à http://www.cochrane.org. Consulté le 27 novembre 2006.
Ce site décrit la démarche médicale basée sur les faits à suivre en face d'un cas de MAP.

eMedicine Website. Accessible à http://www.emedicine.com. Consulté le 27 novembre 2006.
Ce site fournit une mise à jour des MAP.

Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med 2001 ; 344 (21) : 1608-21. PMID : 11372014.
L'auteur donne un aperçu général du traitement médical chez les patients atteints de MAP.

Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) : a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease). Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation ; National Heart, Lung, and Blood Institute ; Society for Vascular Nursing ; TransAtlantic Inter-Society Consensus ; and Vascular Disease Foundation. Circulation 2006 ; 113 (11) : e463-654.
Ce document présente des lignes directrices pertinentes pour le diagnostic et le traitement des patients atteints de MAP.

Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J, et al. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease : a meta-analysis. JAMA 2001 ; 285 (10) : 1338-45. PMID : 11255390.
Il s'agit d'une étude par méta-analyse de l'utilité de l'angiographie par résonance magnétique pour le diagnostic de MAP.

Données probantes

1. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease : morbidity and mortality implications. Circulation 2006 ; 114 (7) : 688-99. PMID : 16908785.
Cette méta-analyse met en évidence la forte prévalence des maladies coronariennes et des maladies cérébrovasculaires chez les patients atteints de MAP, et souligne l'importance des implications pour la survie et le traitement.
2. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. JAMA 2006 ; 295 (5) : 547-53. PMID : 16449620.
Les auteurs présentent un aperçu général du traitement médical chez les patients atteints de MAP.
3. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobsen D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 2001 ; 286 : 1317-24. PMID : 11560536.
Cette étude a étudié la prévalence de la MAP dans une cohorte de patients ambulatoires examinés dans des cliniques de soins primaires. Une MAP a été détectée chez 29 % des 6979 patients âgés de 50 ans ou plus.
4. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, et al. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease ? JAMA 2006 ; 295 (5) : 536-46.
Les auteurs rapportent une étude de l'utilité de l'examen physique dans l'identification des MAP.
5. Ouriel K. Peripheral arterial disease. Lancet 2001 ; 358 (9289) : 1257-64. PMID : 11675083.
L'auteur donne un aperçu général de la MAP.

Lee R. Goldberg ▪ W. Willis Park IV

32

Maladies cardiaques congénitales et valvulaires

Introduction

La plupart des patients souffrant de maladies cardiaques congénitales ou valvulaires retiennent l'attention médicale lorsqu'un examen de routine détecte certaines anomalies. Le tableau clinique avec des symptômes d'insuffisance cardiaque, une arythmie importante ou une endocardite infectieuse est moins fréquent. Bien que la maladie cardiaque congénitale soit habituellement découverte dans l'enfance, le diagnostic de communication interauriculaire et de défauts non cyanotiques peu symptomatiques peut, parfois, n'être posé qu'à l'âge adulte.

Avec la diminution de l'incidence du rhumatisme articulaire aigu au cours des dernières années, les étiologies les plus fréquentes des maladies valvulaires sont aujourd'hui congénitales ou dues aux changements dégénératifs liés à l'âge. La plupart des médecins s'occupant d'adultes devront soigner des gens atteints d'une cardiopathie valvulaire, soit avant soit après la réparation chirurgicale, et ce chapitre est consacré à ce type de patients. Bien que les malades atteints de cardiopathie congénitale doivent être adressés à un spécialiste, le nombre croissant de patients atteignant l'âge adulte avec des défauts corrigés chirurgicalement signifie que la plupart des médecins pour adultes rencontreront également ce groupe de patients.

Afin de définir avec précision une maladie structurale et de quantifier les anomalies hémodynamiques, la démarche diagnostique doit comprendre une échocardiographie transthoracique, bien ciblée en fonction des résultats cliniques, en plus de la radiographie thoracique standard et de l'électrocardiogramme. Une échocardiographie transœsophagienne et un cathétérisme cardiaque peuvent être nécessaires pour les cas difficiles. Cette évaluation est importante non seulement pour la sélection du traitement, mais aussi pour d'importants choix de vie ; plusieurs types d'affection limiteront la participation à des sports de compétition ; certains patients auront besoin d'une attention particulière sur leur lieu de travail ; la planification familiale et le suivi de la grossesse nécessiteront une approche multidisciplinaire.

Une des préoccupations les plus fréquentes chez les patients avec une maladie cardiaque valvulaire ou congénitale est la prévention de l'endocardite infectieuse. Les directives pour la prévention de cette complication ont été récemment révisées. Elles soulignent l'importance d'un entretien buccodentaire optimal chez tous les patients atteints d'une maladie cardiaque congénitale ou valvulaire. La prophylaxie antibiotique n'est recommandée que pour les personnes qui risquent le plus de développer des complications graves de l'endocardite infectieuse, entre autres les patients qui ont déjà souffert d'endocardite infectieuse, les porteurs d'une prothèse valvulaire et en cas de valvulopathie après une greffe cardiaque. Les patients atteints d'une cardiopathie congénitale cyanogène non réparée, y compris shunts palliatifs et communications, doivent être traités. La prophylaxie antibiotique est également indiquée pour les maladies cardiaques congénitales complètement réparées avec du matériel ou un appareil prothétique, mis en place par chirurgie ou par intervention endovasculaire au cours des 6 premiers mois après l'intervention ; les patients qui présentent des défauts résiduels sur le site, ou à proximité du site, d'une membrane *(patch)* ou d'un appareil prothétique doivent être traités indéfiniment.

L'antibioprophylaxie est recommandée pour tous les soins dentaires qui impliquent la manipulation des tissus gingivaux ou de la région apicale des dents, ou une perforation de la muqueuse buccale. Les patients qui subissent des interventions sur les voies respiratoires ou la peau infectée, sur les structures cutanées ou des tissus musculaires devraient également être traités. La prophylaxie antibiotique n'est pas recommandée, uniquement pour prévenir l'endocardite infectieuse, pour les interventions sur le tractus génito-urinaire ou gastro-intestinal. Les patients atteints de rhumatisme articulaire aigu doivent être protégés contre les infections streptococciques récurrentes.

Sténose aortique

Étiologie et pathogénie

La sténose aortique congénitale implique le plus souvent un défaut dans la valve aortique. Une valve aortique congénitalement bicuspide, ce qui s'observe dans 1 à 2 % de la population, dégénère de manière accélérée. Chez les personnes âgées, la calcification liée au vieillissement et le rhumatisme articulaire aigu causent la sténose acquise des valves normales en trois feuillets.

Des lésions congénitales non valvulaires peuvent se manifester par des symptômes et des résultats d'examen impossibles à distinguer d'une sténose de la valve aortique. Les étiologies comprennent la présence soit d'une membrane sous-aortique soit d'une sténose aortique discrète supravalvulaire. La cardiomyopathie hypertrophique, qui est décrite ailleurs (voir le chapitre 33), peut également se manifester par des symptômes et des résultats d'examen similaires à ceux des patients atteints de sténose aortique valvulaire.

La sténose aortique, quelle qu'en soit la cause, fait obstacle à l'éjection et augmente la pression dans le ventricule gauche. L'hypertrophie compensatoire du ventricule gauche augmente le besoin en oxygène du myocarde et une ischémie peut se développer, même en l'absence de maladie coronarienne. Bien que les performances contractiles soient préservées, l'hypertrophie provoque un relâchement myocardique anormal, une diminution de la compliance de la chambre et un dysfonctionnement diastolique du ventricule gauche. Pour cette raison, la contraction auriculaire peut être critique pour le remplissage diastolique et le maintien du débit cardiaque (figure 32.1).

Tableau clinique

La sténose aortique provoque un souffle au milieu de la systole, perceptible surtout dans le deuxième espace intercostal droit et transmis jusque dans le cou. La sténose aortique, modérée ou grave, atténue le pouls artériel et ralentit sa montée ; elle provoque un frémissement systolique dans le deuxième espace intercostal droit ou l'incisure jugulaire sternale et une impulsion apicale soutenue. Un bruit d'éjection aortique s'entend chez la plupart des patients atteints d'une maladie valvulaire congénitale. Le deuxième bruit est habituellement normal, mais il est diminué ou aboli en cas d'obstruction grave.

Des symptômes importants de sténose aortique modérée ou grave sont l'angine de poitrine, des syncopes et une insuffisance cardiaque gauche. Le pronostic est particulièrement grave lorsque des patients atteints de sténose aortique ont une insuffisance cardiaque gauche. La survenue d'une fibrillation auriculaire peut entraîner une détérioration hémodynamique se manifestant brutalement chez un individu précédemment asymptomatique.

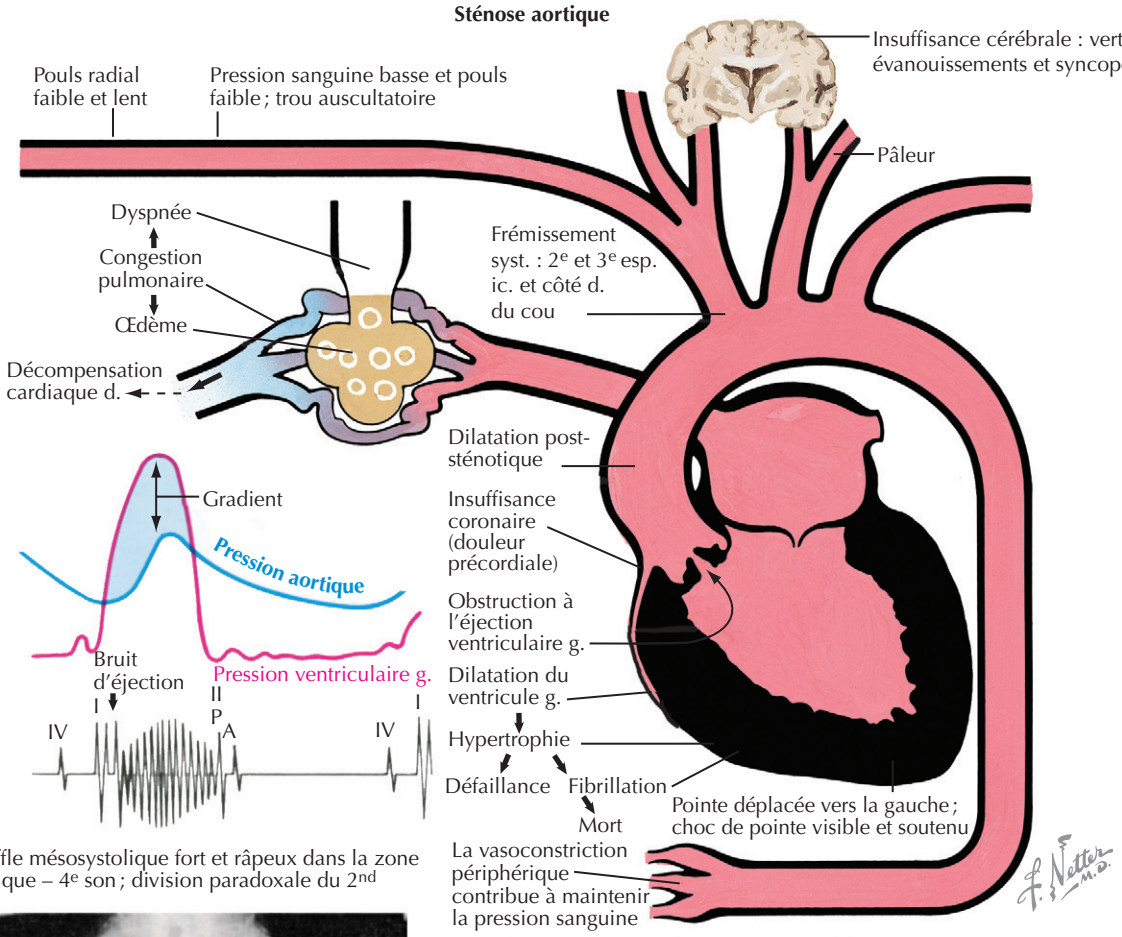
Diagnostic différentiel

Des bruits à la moitié de la systole peuvent être innocents, en particulier durant l'enfance et l'adolescence ou en cas de haut débit (grossesse, anémie, hyperthyroïdie). Les causes pathologiques incluent tout type d'obstruction à l'éjection du ventricule et une dilatation de la racine aortique ou de l'artère pulmonaire principale. La cardiomyopathie hypertrophique cause une obstruction dynamique à l'éjection du ventricule gauche. Chez ces patients, le pouls carotidien est vif et bisferiens (association d'une sténose et d'un reflux aortiques), et le souffle mi-systolique est typiquement plus fort au bord gauche du sternum. La distinction entre bruits normaux et anormaux mi-systoliques nécessite une attention particulière à l'examen physique et, souvent, la confirmation par échocardiographie.

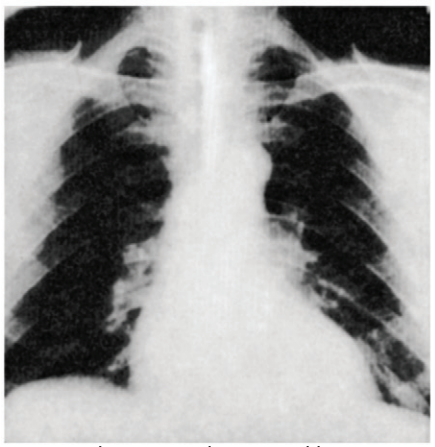
Démarche diagnostique

Bien que l'examen physique minutieux et un électrocardiogramme puissent détecter une hypertrophie ventriculaire gauche en cas d'obstruction modérée ou sévère, la mesure précise de la sténose aortique nécessite une échocardiographie pour l'évaluation de l'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche, le volume de la chambre et les performances contractiles. Des études simultanées par Doppler devraient être effectuées pour mesurer la vitesse d'éjection du ventricule gauche, le gradient de pression moyen transvalvulaire et la surface valvulaire. Un examen invasif au laboratoire de cathétérisme cardiaque peut être recommandé chez les patients symptomatiques lorsque les tests non invasifs ne sont pas concluants ou si les résultats cliniques et échocardiographiques sont discordants.

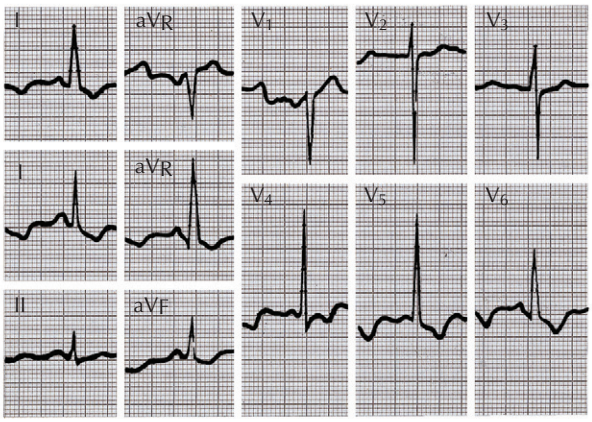
Figure 32.1 Sténose et insuffisance valvulaires I.



Souffle mésosystolique fort et râpeux dans la zone aortique – 4e son ; division paradoxale du 2nd



Hypertrophie ventriculaire g. et dilatation modérée de l'aorte ascendante (post-sténotique)



Signe d'hypertrophie ventriculaire g. (grand S en V_2, grand R en V_5) et de contrainte (T inversé et S-T déprimé en I, II, aVL, V_5, V_6)

Soins et traitement

Traitement optimal

Chez les patients asymptomatiques, une sténose aortique légère est une indication pour une évaluation annuelle et l'éducation du patient; en l'absence de changement de l'état clinique ou de l'examen physique, on peut répéter l'échocardiographie tous les 3 à 5 ans. Les patients atteints de sténose aortique modérée nécessitent un examen clinique annuel et devraient faire l'objet d'études non invasives tous les 1 à 2 ans. Ceux présentant une sténose aortique sévère doivent être évalués deux fois par an afin que l'on puisse déterminer si le patient doit subir un remplacement valvulaire. L'échocardiographie doit être réalisée plus fréquemment en cas de changements dans les signes ou symptômes.

Les patients atteints de sténose aortique ont souvent un profil clinique de risque, car les anomalies des tissus valvulaires ressemblent à celles de l'athérosclérose. Mais, jusqu'à présent, aucun traitement médical ne s'est avéré capable de retarder la progression de la sténose aortique. Néanmoins, la modification des risques est importante pour prévenir la maladie coronarienne concomitante. L'activité physique ne doit pas être limitée chez les patients asymptomatiques présentant une sténose aortique légère. Ceux présentant une sténose aortique modérée à grave doivent éviter les sports de compétition qui requièrent d'importants efforts musculaires dynamiques et statiques.

Le remplacement valvulaire est indiqué pour les patients dont la sténose aortique est grave et symptomatique. Les patients plus âgés, ou tout patient présentant un risque important d'athérosclérose coronarienne, devraient subir une coronarographie avant le remplacement chirurgical de la valve aortique. Un dysfonctionnement ventriculaire gauche n'est pas une contre-indication à la chirurgie chez les patients présentant une sténose aortique, et les suites opératoires sont satisfaisantes chez des octogénaires symptomatiques. Dans certains cas, l'opération de Ross est une alternative au remplacement valvulaire. La valvuloplastie aortique par ballonnet convient à de nombreux enfants, mais cette technique est d'utilité limitée chez les adultes avec valves calcifiées.

Éviter les erreurs de traitement

L'épreuve d'effort est contre-indiquée chez les patients symptomatiques présentant une sténose aortique. Une hypertension artérielle systémique associée doit être traitée avec prudence, parce que les médicaments diurétiques et vasodilatateurs peuvent altérer une hémodynamique bien compensée. Le remplacement de la valve aortique n'est pas indiqué pour la prévention de la mort subite chez les patients asymptomatiques atteints de sténose aortique.

Insuffisance aortique

Étiologie et pathogénie

Des malformations congénitales des valvules, le rhumatisme articulaire aigu, les changements dégénératifs liés à l'âge et l'endocardite infectieuse conduisent à l'insuffisance valvulaire aortique. Après une longue période d'hypertension et le vieillissement, l'insuffisance aortique peut être secondaire à la dilatation de la racine aortique. Des anomalies du tissu conjonctif, comme le syndrome de Marfan, sont associées à une nécrose médiale kystique de l'aorte. Les complications chez les patients atteints du syndrome de Marfan sont la dilatation progressive de la racine aortique, la dissection aortique et l'insuffisance aortique.

L'insuffisance aortique chronique provoque une dilatation ventriculaire gauche et une augmentation de la compliance ventriculaire, aboutissant à une adaptation progressive des volumes diastoliques sans augmentation de la pression de remplissage. À long terme, la dilatation ventriculaire gauche conduit à une insuffisance cardiaque gauche. L'insuffisance aortique aiguë, le plus souvent causée par une endocardite infectieuse, la dissection aortique ou un traumatisme, ne laisse pas suffisamment de temps pour la dilatation de la cavité ventriculaire gauche, et les grands volumes de régurgitation augmentent rapidement la pression diastolique de remplissage, entraînant un œdème pulmonaire et un choc (figure 32.2). Chez les patients candidats à la chirurgie, il est important d'envisager le remplacement de la valve aortique avant le développement de la dilatation ventriculaire gauche irréversible. Les directives à ce propos seront présentées plus loin.

Tableau clinique

La plupart des patients ont un souffle décroissant, protodiastolique et de tonalité élevée, audible au bord gauche du sternum. Si le souffle s'entend mieux au bord sternal droit, cela dénote une maladie probable de la racine aortique.

Une insuffisance aortique modérée ou sévère provoque de l'hypertension systolique, une pression différentielle plus grande, un pouls carotidien bisferiens et un déplacement du choc de pointe. On entend habituellement un souffle mésosystolique causé par un accroissement du volume d'éjection ventriculaire gauche et les turbulences dans la racine de l'aorte. Un souffle mésodiastolique (Austin Flint), mimant une sténose mitrale, est souvent perceptible dans la zone mitrale. Les symptômes d'une insuffisance aortique modérée ou sévère reflètent généralement une insuffisance cardiaque gauche. L'angine de poitrine est moins souvent un signe d'appel. L'insuffisance cliniquement silencieuse peut être détectée par échocardiographie Doppler.

En cas d'insuffisance aortique aiguë, la décompensation ventriculaire gauche se développe rapidement, et les signes physiques de maladie chronique sont généralement absents. Dans ce cas, à l'auscultation cardiaque, le premier bruit est doux et le souffle diastolique est précoce et court.

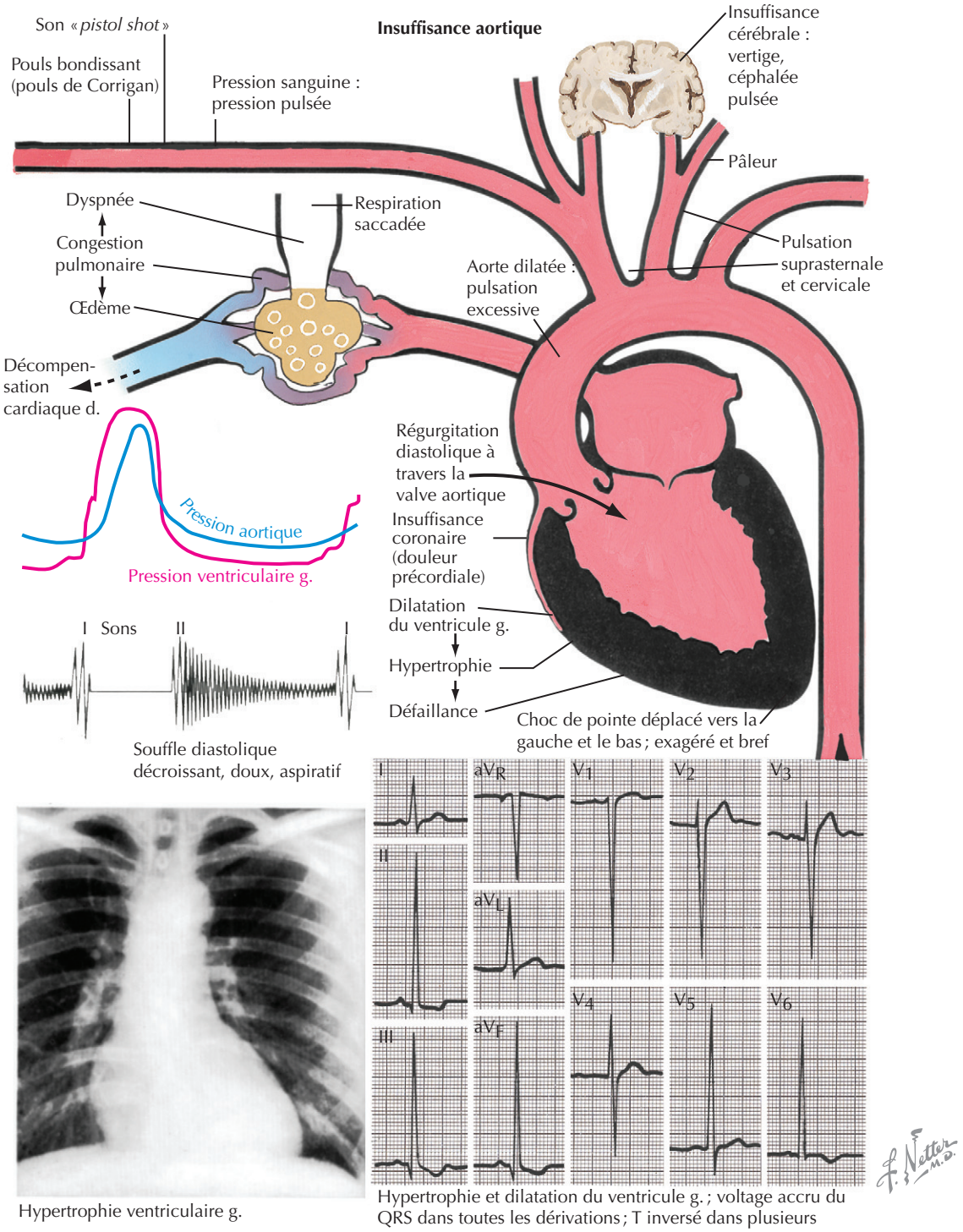
Diagnostic différentiel

Chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire et régurgitation pulmonaire, on entend un souffle protodiastolique décroissant (Graham Steell) qui peut être difficile à distinguer de l'insuffisance aortique. La régurgitation pulmonaire après réparation complète de la tétralogie de Fallot provoque un souffle protodiastolique et décroissant de pente relativement faible.

Démarche diagnostique

L'échocardiographie est indiquée au moment du diagnostic pour l'identification de la cause et pour l'évaluation semi-quantitative de plusieurs paramètres permettant de juger de la gravité : morphologie et taille de la valve aortique,

Figure 32.2 Sténose et insuffisance valvulaires II.



Hypertrophie ventriculaire g.

Hypertrophie et dilatation du ventricule g. ; voltage accru du QRS dans toutes les dérivations ; T inversé dans plusieurs

dimension du ventricule gauche, épaisseur de sa paroi et performances contractiles. Les mesures en série de la taille de la cavité ventriculaire gauche et des performances contractiles par échographie ou ventriculographie radio-isotopique sont importantes pour le traitement à long terme des patients atteints d'insuffisance aortique chronique (de gravité légère à modérée).

Soins et traitement

Traitement optimal

Chez les patients asymptomatiques, une légère insuffisance aortique requiert une évaluation annuelle et, en l'absence de changement de l'état clinique ou de l'examen physique, une échocardiographie tous les 2 ou 3 ans. Un changement

dans les dimensions du ventricule gauche ou des performances contractiles devrait faire répéter les contrôles tous les 3 à 6 mois afin que l'on puisse distinguer une maladie évolutive de la variabilité des mesures. Les patients présentant une insuffisance aortique modérée ou sévère nécessitent un examen annuel et une évaluation non invasive de la fonction ventriculaire gauche. Pour les patients présentant des symptômes de décompensation cardiaque gauche, en plus d'une insuffisance aortique modérée ou sévère, un remplacement valvulaire aortique est indiqué. En cas d'insuffisance aortique aiguë et grave, une intervention chirurgicale urgente est nécessaire.

Un dysfonctionnement de la contractilité du ventricule gauche peut compromettre le pronostic à long terme et les résultats d'une intervention. De nombreuses études ont démontré que, même en l'absence de symptômes, un remplacement valvulaire aortique est indiqué pour les patients souffrant de régurgitation aortique grave et une dimension ventriculaire gauche de 55 mm, ou plus, à la fin de la systole mesurée à l'échocardiographie ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 50 % ou moins.

Les patients souffrant d'une insuffisance aortique chronique secondaire à une maladie de la racine aortique, en particulier en cas de syndrome de Marfan, requièrent une évaluation échocardiographique annuelle. Le moment de l'intervention chirurgicale chez ces personnes est habituellement basé sur le degré de dilatation de la racine (> 45 mm) plutôt que l'ampleur de la régurgitation ou la performance contractile du ventricule gauche.

Une thérapie à long terme à base de vasodilatateurs est indiquée pour les patients souffrant d'insuffisance aortique grave et qui ont des symptômes de dysfonction ventriculaire gauche lorsque la chirurgie n'est pas recommandée en raison de facteurs de risque cardiaque ou d'autres facteurs non cardiaques. Ce type de traitement doit aussi être envisagé pour les patients asymptomatiques avec insuffisance aortique grave, dilatation ventriculaire gauche et fraction d'éjection normale. Les β-bloquants sont indiqués pour ralentir la progression de la dilatation aortique chez les patients atteints du syndrome de Marfan.

Éviter les erreurs de traitement

Le recours aux vasodilatateurs en lieu et place d'observation et d'orientation appropriées pour la chirurgie n'est pas indiqué pour une thérapie à long terme chez les patients asymptomatiques avec une insuffisance aortique légère à modérée et une fraction d'éjection ventriculaire gauche normale, ou chez ceux qui répondent aux critères et sont des candidats à un remplacement valvulaire aortique tel que décrit précédemment.

Sténose mitrale

Étiologie et pathogénie

La sténose mitrale est le plus souvent une complication cardiaque du rhumatisme articulaire aigu caractérisée par une fusion commissurale et des modifications dégénératives de l'appareil mitral. L'obstruction à l'entrée du ventricule gauche augmente de manière compensatoire la pression auriculaire gauche, qui peut ainsi assurer le remplissage ventriculaire gauche. Toutefois, au fil du temps, cette augmentation de pression entraîne une dilatation de l'oreillette gauche, une congestion veineuse pulmonaire et une hypertension artérielle pulmonaire secondaire. Une maladie vasculaire pulmonaire irréversible peut être une complication à long terme de la sténose mitrale (figure 32.3), bien que généralement, avec la correction de la sténose, les pressions vasculaires pulmonaires reviennent, au moins partiellement, à la normale.

Tableau clinique

Des signes physiques anormaux précèdent l'apparition des symptômes cliniques. Les premiers signes sont une augmentation de l'amplitude du premier bruit du cœur, un claquement d'ouverture et un souffle mésodiastolique dans la zone mitrale. Environ la moitié des patients avec sténose mitrale ont des antécédents de rhumatisme articulaire aigu. Les symptômes d'insuffisance cardiaque gauche peuvent apparaître à l'occasion de contraintes hémodynamiques, par exemple une grossesse, à la suite d'une fibrillation auriculaire ou simplement avec la progression du rétrécissement mitral. Le risque de thromboembolie systémique est élevé chez les patients atteints de sténose mitrale avec fibrillation auriculaire chronique ou paroxystique.

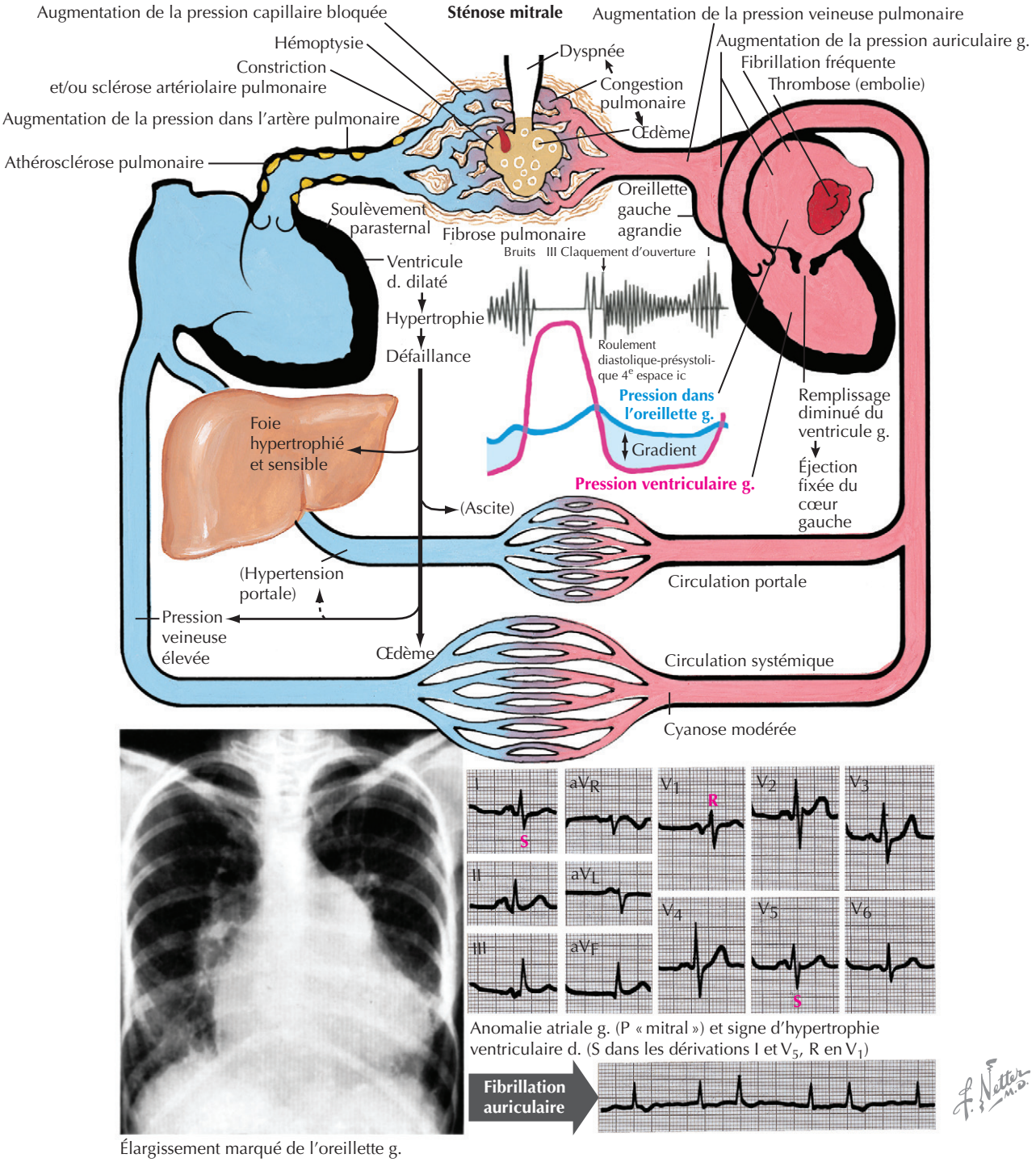
Diagnostic différentiel

Des malformations congénitales de la valve mitrale et des muscles papillaires, un cœur triatrial (cor triatriatum) et un myxome auriculaire gauche peuvent faire obstacle à l'entrée du sang dans le ventricule gauche, mimant une sténose valvulaire mitrale, même en suscitant un souffle mésodiastolique dans la zone mitrale. La sténose mitrale elle-même peut imiter une grave hypertension artérielle pulmonaire isolée lorsque la diminution du débit cardiaque atténue ou fait disparaître le souffle mésodiastolique dans le cadre de résultats d'autres examens physiques, électrocardiographiques et radiographiques suggestifs d'hypertension artérielle pulmonaire.

Démarche diagnostique

L'évaluation échocardiographique initiale devrait inclure une estimation de la surface valvulaire mitrale et de la

Figure 32.3 Sténose et insuffisance valvulaires III.



Élargissement marqué de l'oreillette g.

pression artérielle pulmonaire systolique. Chez les patients dont le rétrécissement est important, une évaluation détaillée de l'appareil mitral est nécessaire pour examiner si l'on devra procéder à une valvuloplastie mitrale percutanée par ballonnet ou un remplacement chirurgical de la valve mitrale. Les facteurs critiques sont l'ampleur des changements dégénératifs, le degré de mobilité des valvules, le volume de régurgitation mitrale associée et la présence ou l'absence d'un thrombus auriculaire gauche. Le cathétérisme cardiaque est indiqué lorsque des tests non invasifs ne sont pas concluants, sont discordants ou divergent des résultats cliniques.

Soins et traitement

Traitement optimal

L'échocardiographie est indiquée en cas d'évolution des signes ou des symptômes. Les patients atteints d'une insuffisance cardiaque légère gauche ont un pronostic favorable et peuvent être traités avec succès par une restriction du sodium alimentaire et un traitement diurétique. Les β-bloquants peuvent améliorer le remplissage diastolique du ventricule gauche en ralentissant la fréquence cardiaque au repos et pendant l'exercice. Un traitement anticoagulant et antiarythmique est nécessaire chez les patients avec fibrillation auriculaire. Certaines études suggèrent que la chirurgie devrait être envisagée dès l'apparition des symptômes. Des patients sélectionnés avec soin présentant des symptômes limitant significativement leurs activités sont candidats à une valvuloplastie percutanée par ballonnet ; en cas d'importante calcification ou d'une régurgitation valvulaire mitrale abondante, une commissurotomie ouverte ou un remplacement de la valve mitrale est nécessaire.

Éviter les erreurs de traitement

Il est de la plus haute importance que les médecins tiennent compte du risque élevé de formation d'un thrombus auriculaire gauche et de complications thromboemboliques chez les patients atteints de sténose mitrale et de fibrillation auriculaire, et qu'ils dépistent soigneusement les patients exposés à une fibrillation auriculaire paroxystique. Chez les patients dont la sténose mitrale est légère, aucune intervention – valvulotomie percutanée par ballonnet, réparation ou remplacement de la valve mitrale – n'est indiquée. Une régurgitation mitrale modérée à sévère et un thrombus auriculaire gauche sont des contre-indications à la valvulotomie mitrale percutanée par ballonnet.

Insuffisance mitrale

Étiologie et pathogénie

L'insuffisance mitrale congénitale est rare comme anomalie isolée. Les formes acquises sont beaucoup plus fréquentes et comprennent le dysfonctionnement musculaire papillaire secondaire à une cardiopathie ischémique, la dégénérescence myxoïde avec prolapsus de la valve mitrale, la cardiopathie rhumatismale, la rupture spontanée des cordages et l'endocardite infectieuse.

Une régurgitation mitrale chronique provoque une dilatation auriculaire gauche. Puisque de grands volumes de régurgitation peuvent être admis à pression normale, les patients avec une insuffisance mitrale légère à modérée sont le plus souvent asymptomatiques. Lorsque la régurgitation est plus abondante, le ventricule gauche peut se dilater progressivement avec une limitation de plus en plus marquée de la tolérance à l'effort. Comme nous le verrons plus tard, il est très important que l'on suive les patients attentivement afin d'éviter une réduction irréversible de la fonction ventriculaire gauche avec une importante régurgitation mitrale chronique. Une insuffisance mitrale aiguë ne laisse pas le temps à l'oreillette gauche de se dilater, et la pression veineuse pulmonaire augmente brutalement, provoquant un œdème pulmonaire irréversible et un choc (figure 32.4).

Tableau clinique

L'examen cardiaque chez les patients souffrant de régurgitation mitrale chronique révèle typiquement un souffle holosystolique, plus fort dans la zone mitrale, et communément transmis à l'aisselle ou au bord gauche du sternum. Une insuffisance mitrale cliniquement silencieuse peut être détectée par échocardiographie Doppler. Une insuffisance mitrale chronique modérée ou sévère peut causer un déplacement latéral du choc de pointe, un large fractionnement de B_2, et un troisième bruit, B_3. Les symptômes dépendent du degré d'insuffisance cardiaque gauche et de l'arythmie auriculaire ou ventriculaire. Dans une régurgitation mitrale aiguë, le souffle systolique est souvent abrégé et peut être doux ou totalement absent.

Diagnostic différentiel

Le souffle holosystolique d'insuffisance tricuspide peut être interprété à tort comme une régurgitation mitrale. Cependant, le souffle d'insuffisance tricuspide peut être reconnu par son augmentation typique en amplitude à l'inspiration. Un défaut du septum ventriculaire provoque un souffle holosystolique, plus fort au bord gauche du sternum.

Démarche diagnostique

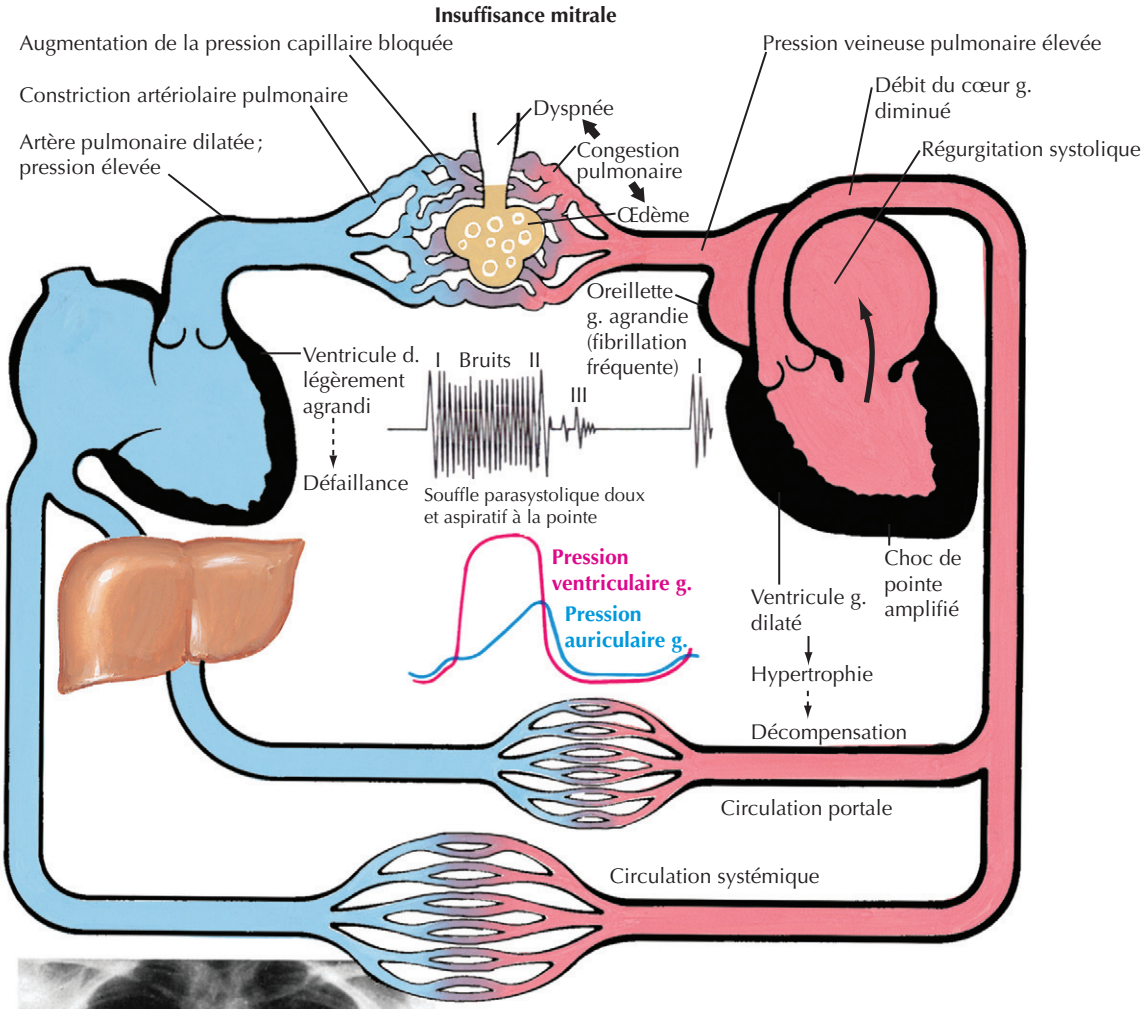
Une insuffisance mitrale chronique requiert une évaluation de base complète de la performance contractile du ventricule gauche par échocardiographie ou par ventriculographie radio-isotopique en vue de la planification de la thérapie médicale initiale et du suivi à long terme.

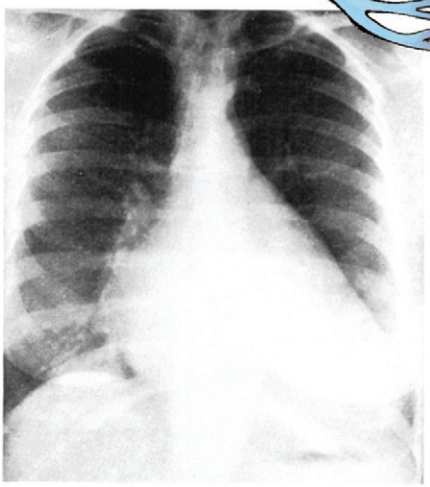
Soins et traitement

Traitement optimal

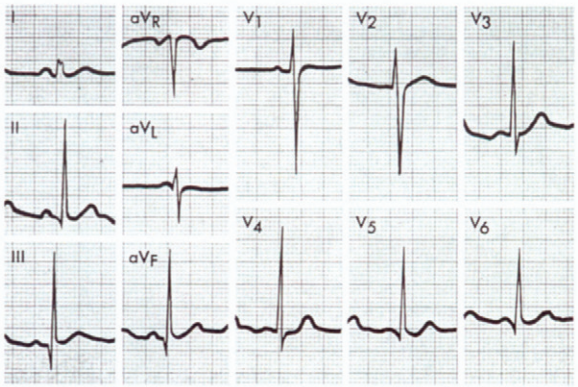
Chez les patients asymptomatiques, une insuffisance mitrale légère requiert un examen annuel, mais il n'est pas nécessaire de répéter les échocardiographies sauf si un changement est survenu dans l'état fonctionnel ou à l'examen physique. En cas de régurgitation mitrale modérée ou grave, un examen annuel s'impose avec échocardiographie ou ventriculographie radio-isotopique pour l'évaluation de la performance du ventricule gauche. Les patients souffrant de régurgitation mitrale chronique et sévère, mais subclinique, peuvent développer une dysfonction ventriculaire gauche,

Figure 32.4 Sténose et insuffisance valvulaires IV.





Élargissement ventriculaire g. et d.



Signe électrocardiographique d'hypertrophie ventriculaire g. (P « mitral ») (grand S en V_1, grand R en V_4) et anomalie atriale mineure (P large)

ce qui compromet les suites opératoires et le pronostic à long terme. Pour cette raison, même en l'absence de symptômes, une intervention chirurgicale est indiquée pour les personnes ayant une dimension ventriculaire gauche systolique mesurée par échographie de 40 mm ou plus, ou une fraction d'éjection ventriculaire de 30 à 60 %.

Une intervention est également indiquée pour les patients symptomatiques avec une régurgitation mitrale sévère aiguë ou chronique. Si l'appareil mitral est convenable, une réparation de la valve est la meilleure option. Un remplacement de la valve mitrale, avec préservation des cordages, est la seconde option.

Le traitement des affections concomitantes, en particulier l'hypertension artérielle systémique et la maladie coronarienne, peut contribuer à empêcher une progression accélérée de la régurgitation mitrale.

Éviter les erreurs de traitement

La chirurgie valvulaire mitrale n'est pas indiquée chez les patients souffrant de régurgitation mitrale légère à modérée. Il est raisonnable d'envisager la réparation de la valve mitrale chez les patients asymptomatiques avec une régurgitation mitrale chronique grave et une fonction ventriculaire gauche normale lorsque la probabilité de succès de la chirurgie est supérieure à 90 %. Toutefois, l'opération n'est pas indiquée si la faisabilité de la réparation des valvules paraît douteuse.

Futures directions

En raison de l'amélioration des résultats opératoires chez les enfants et du vieillissement de la population, le nombre de patients atteints de maladies congénitales et valvulaires cardiaques continuera de croître. L'amélioration du traitement médical ainsi que des interventions par cathétérisme retardera, ou remplacera, la chirurgie cardiaque pour certaines affections. L'évolution des techniques opératoires moins invasives et l'utilisation accrue de tissus autologues, d'homogreffes et de valves bioprothétiques plus durables amélioreront les résultats chirurgicaux.

Ressources supplémentaires

Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. Part I. N Engl J Med 2000 ; 342 (4) : 256-63. PMID : 10648769.

Les auteurs fournissent une revue complète et bien écrite de la maladie cardiaque congénitale sans cyanose chez l'adulte.

Brickner ME, Hillis LD, Lange RA.. Congenital heart disease in adults. Part II. N Engl J Med 2000 ; 342 (5) : 334-42. PMID : 10655533.

Cette deuxième partie d'une revue approfondie des cardiopathies congénitales chez l'adulte couvre l'évaluation et le traitement des lésions avec cyanose.

Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever : a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Pediatrics 1995 ; 96 (4Pt 1) : 758-64.

Ce rapport complet décrit en détail des approches actuelles de prévention primaire du rhumatisme articulaire aigu et couvre également les questions relatives à la prophylaxie secondaire pour les personnes après une attaque initiale.

Gutgesell HP, Gessner IH, Vetter VL, et al. Recreational and occupational recommendations for young patients with heart disease. A Statement for Physicians by the Committee on Congenital Cardiac Defects of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 1986 ; 74 (5) : 1195A-1198A.

Cette déclaration contient des recommandations spécifiques utiles pour ceux qui doivent conseiller les jeunes patients atteints d'une maladie cardiaque.

Données probantes

1. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2006 ; 48 (3) : e1-e148.

   Cet ouvrage complet et bien documenté inclut des discussions détaillées à propos du caractère plus ou moins bien étayé de chaque recommandation.

2. Bonow RO, Cheitlin M, Crawford M, Douglas PS. Task Force 3 : valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 2005 ; 45 (8) : 1334-40. PMID : 15837283.

   Cette déclaration utile de consensus porte sur des recommandations quant aux compétitions sportives pour les patients atteints d'une maladie congénitale et d'une valvulopathie cardiaque.

3. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. Accessible à : http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/CIRCULATIONAHA.106.183095. Consulté le 25 mai 2007.

   Cette déclaration de l'American Heart Association met à jour les lignes directrices pour la prévention de l'endocardite infectieuse. Ce document présente une discussion approfondie des raisons et des arguments justifiant des changements majeurs dans la pratique recommandée.

Patricia P. Chang ▪ Carla Sueta Dupree

33

Cardiomyopathies

Introduction

L'insuffisance cardiaque (IC) est la conséquence d'un grand nombre de processus physiopathologiques qui, directement ou indirectement, donnent lieu à une dysfonction myocardique. Bien que certaines causes d'IC reflètent des anomalies métaboliques systémiques (ou autres), la plupart des personnes atteintes d'IC souffrent également de myocardiopathie. Le mot « cardiomyopathie » a des racines grecques : *kardia* (cœur), *mys* (muscle), *pathos* (souffrance). Le terme désigne de façon générale les maladies du myocarde associées à une dysfonction ventriculaire systolique ou diastolique. Traditionnellement, les cardiomyopathies ont été classées en trois types distincts : cardiomyopathie dilatée (CMD), cardiomyopathie hypertrophique (CMH) et cardiomyopathie restrictive (CMR). Tel que défini par l'Organisation mondiale de la Santé en 1995, un quatrième type de cardiomyopathie est davantage lié à l'arythmie qu'aux symptômes d'IC, à savoir une dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA) ou une cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène (CVDA).

Une caractéristique de toutes les cardiomyopathies est une modification telle de la structure et de la fonction des cardiomyocytes que des symptômes cliniques s'ensuivent. La présentation clinique la plus commune est celle des symptômes et signes d'IC, indépendamment du type de cardiomyopathie, sauf pour la CVDA, dans laquelle la manifestation clinique principale est l'arythmie ventriculaire. Ce chapitre décrit les différents types de cardiomyopathie et les options de traitement.

Étiologie, pathogénie et tableau clinique

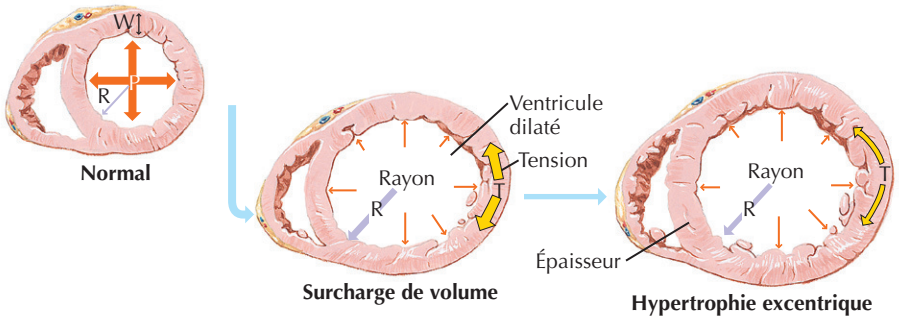
Cardiomyopathie dilatée

La CMD est caractérisée par une dilatation et un affaiblissement de la contraction ventriculaire, principalement du ventricule gauche. C'est le type de cardiomyopathie le plus commun. En raison d'une dysfonction systolique ventriculaire, les réactions compensatoires graduelles des cardiomyocytes conduisent à un remodelage cardiaque (figure 33.1). Initialement, les cardiomyocytes répondent à un stress hémodynamique en s'hypertrophiant. Avec la progression de la dysfonction ventriculaire gauche et les modifications neurohormonales qui font suite à une diminution du débit cardiaque (voir le chapitre 34), le ventricule au fonctionnement déficient se dilate progressivement. L'augmentation de taille du ventricule gauche procure un soulagement passager, un effet compensatoire appelé « effet Starling ». Cependant, avec la progression de la dilatation, la fonction ventriculaire gauche continue à se dégrader, entraînant une CMD.

La CMD a de nombreuses étiologies (encadré 33.1). La plus fréquente est la maladie cardiaque ischémique (« cardiomyopathie ischémique ») : la maladie coronarienne représente environ les deux tiers de tous les cas d'IC. Après un infarctus du myocarde, la cicatrice de la zone nécrotique peut s'étendre pour se transformer en une vaste zone myocardique non fonctionnelle en quelques heures ou quelques jours ; le remodelage global pendant plusieurs jours ou plusieurs mois aboutit à la dilatation d'un ventricule globalement peu contractile (figure 33.2).

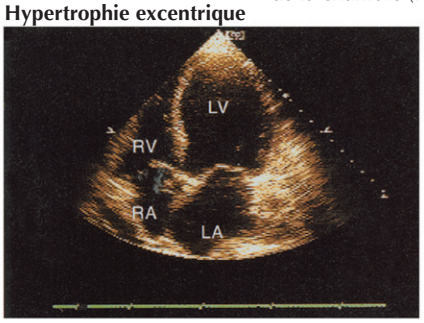
Les autres causes de CMD sont les suivantes : cardiopathies valvulaires *(cardiomyopathie valvulaire)* ; des infections ; des cardiotoxines (par exemple l'alcool, la chimiothérapie comme les anthracyclines et l'herceptine) ; l'hypertension au stade terminal ; un état métabolique anormal, comme des anomalies du système endocrine (par exemple l'hypothyroïdie ou la thyréotoxicose, le diabète, l'acromégalie, l'insuffisance surrénalienne, le phéochromocytome), des carences nutritives et des infiltrations pathologiques (par exemple les dépôts de cuivre dans la maladie de Wilson, les dépôts de fer dans

Figure 33.1 Remodelage cardiaque secondaire à une surcharge de volume.



L'élévation de pression (Pr) ou de volume cause une augmentation proportionnelle de l'épaisseur de la paroi (Pa) et du rayon de la chambre (R) ; la tension pariétale (T) augmente

Hypertrophie excentrique



OG : oreillette gauche ; VG : ventricule gauche ;
OD : oreillette droite ; VD : ventricule droit

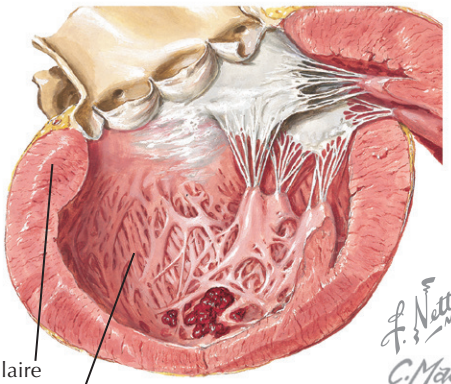
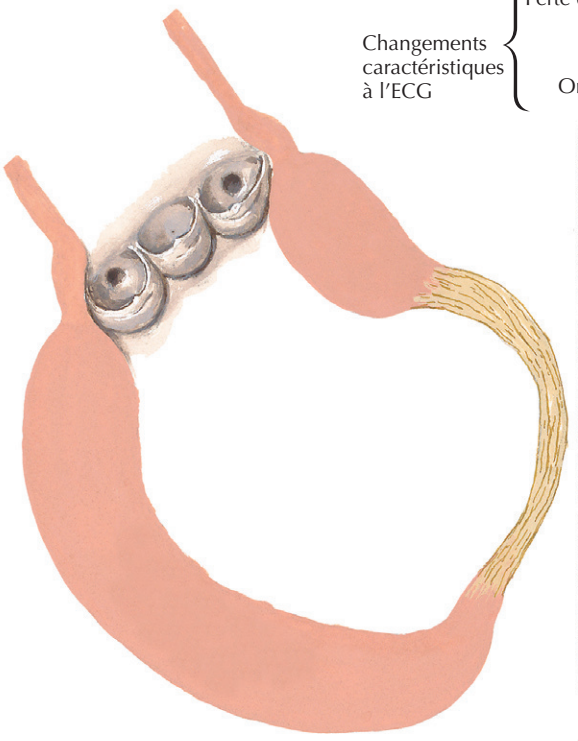
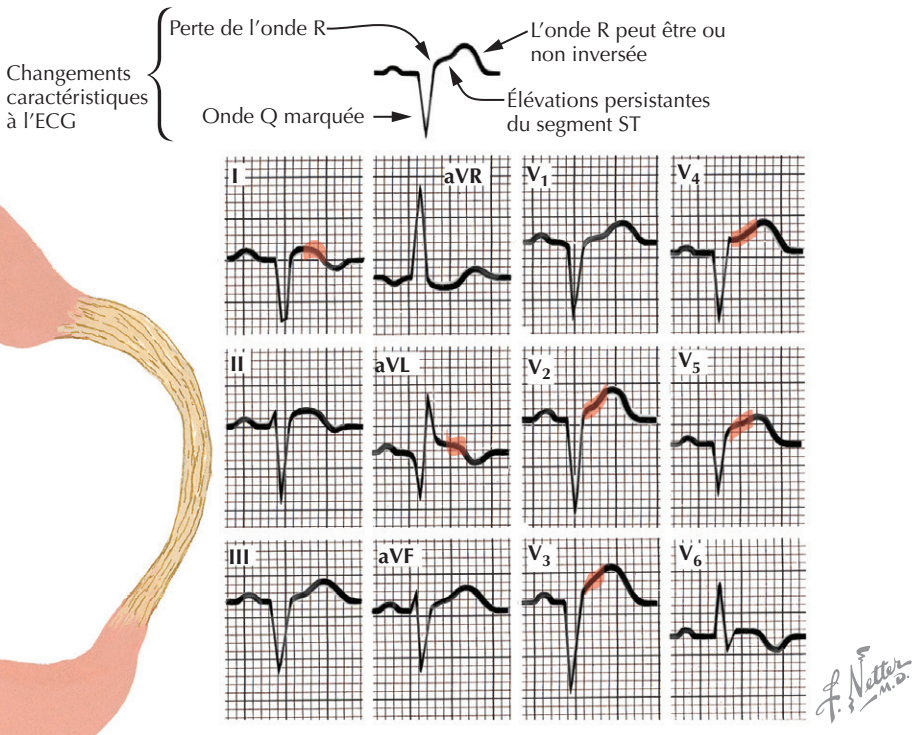


Figure 33.2 Cardiomyopathie dilatée après infarctus myocardique.

Anévrysme ventriculaire





Les élévations du segment ST persistent durant plus de 3 mois dans la zone infarcie

Encadré 33.1 Diagnostic différentiel des cardiomyopathies

Cardiomyopathie dilatée
- Cardiopathie ischémique (maladie coronarienne)
- Hypertension artérielle*
- Maladie cardiaque valvulaire
- Infectieuse (par exemple virale, maladie de Chagas, maladie de Lyme)
- Cardiotoxines (par exemple, alcool, anthracycline*, excès de catécholamines, métaux lourds – plomb, arsenic, cobalt)
- Métabolique ou endocrine (par exemple hypothyroïdie, hyperthyroïdie, diabète, insuffisance surrénalienne, phéochromocytome)
- Connectivite (par exemple lupus érythémateux disséminé, sclérodermie*, dermatomyosite, périartérite noueuse, polyarthrite rhumatoïde*)
- Infiltrante (par exemple maladie de Wilson, hémochromatose*, amylose*, sarcoïdose*)
- Métabolique ou nutritionnelle (par exemple carence en magnésium, kwashiorkor, anémie, béribéri, carence en sélénium)
- Cardiomyopathie du péripartum
- Myocardite à cellules géantes
- Dystrophies musculaires (par exemple de Duchenne, de type Becker, dystrophies myotoniques)
- Familiale (par exemple liée à l'X)
- Idiopathique

Cardiomyopathie hypertrophique
- Hypertension*
- Hypertrophie septale asymétrique avec obstruction
- Mutations génétiques de protéines du sarcomère des myocytes
- Glycogénoses

Cardiomyopathie restrictive
- Amylose*
- Sarcoïdose*
- Hémochromatose*
- Fibrose endomyocardique
- Irradiation (par exemple fibrose par irradiation)
- Sclérodermie*
- Toxicité de l'anthracycline*
- Maladie cardiaque carcinoïde
- Maladies génétiques de thésaurisation ou d'infiltration (par exemple maladie de stockage du glycogène, maladie de Fabry, syndrome de Refsum, maladie de Niemann-Pick, maladie de Gaucher, syndrome de Hurler, maladie de Hand-Müller-Christian)
- Familiale (par exemple le syndrome de Noonan, non spécifié par ailleurs)
- Idiopathique

Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène
- Dysplasie ventriculaire droite arythmogène

Cardiomyopathies non classées
- Fibroélastose
- Compaction insuffisante du ventricule gauche
- Maladies mitochondriales

* Maladies qui peuvent appartenir à plus d'un type de cardiomyopathie.

l'hémochromatose) ; d'autres maladies infiltrantes (par exemple amylose, sarcoïdose, leucémie) ; des maladies auto-immunes, comme les connectivites (par exemple la sclérodermie, le lupus érythémateux disséminé) et la myocardite à cellules géantes ; la cardiomyopathie périnatale ; des maladies familiales et génétiques (par exemple les dystrophies musculaires, le syndrome MELAS (*mitochondrial encephalopathy*, *lactic acidosis*, *stroke-like*) et d'autres anomalies chromosomiques associées récemment découvertes. Quand aucune cause spécifique n'est trouvée, la CMD est dite *idiopathique*. Ces dernières années, il est devenu de plus en plus évident qu'une part importante (atteignant peut-être 30 %) des CMD idiopathiques résultent d'une prédisposition génétique. Un petit nombre d'affections familiales ont déjà été décrites, telles que les dystrophies musculaires (par exemple de Duchenne et de Becker), la CMD liée à l'X (par exemple d'autres mutations du gène de la dystrophine) et des formes autosomiques dominantes de CMD familiale (par exemple la mutation du gène de la lamine A/C). Il est probable que de nombreuses autres prédispositions génétiques à la CMD seront élucidées à l'avenir.

Lorsque la cardiomyopathie est supposée avoir été causée par un agent infectieux, en raison d'un prodrome de type viral, le plus souvent, aucun agent pathogène n'est identifié. Dans cette circonstance, le terme générique « myocardite virale » est couramment utilisé. Dans les cas considérés comme myocardite virale ou cardiomyopathie virale, une réaction inflammatoire diffuse est souvent observée, avec des lymphocytes infiltrant le myocarde (figure 33.3). Parmi les pathogènes spécifiques liés au développement de la CMD figurent des virus comme le virus Coxsackie B, des entérovirus, des adénovirus, le parvovirus, le VIH et le cytomégalovirus, des parasites comme celui de la trypanosomiase dans la maladie de Chagas (la cause la plus courante de cardiomyopathie infectieuse en Amérique du Sud), et la maladie de Lyme. Bien qu'aucune bactérie ou champignon spécifique ne soit connu comme cause de cardiomyopathie, une dysfonction systolique ventriculaire aiguë a été observée lors de septicémie.

Cardiomyopathie hypertrophique

La CMH est caractérisée par une hypertrophie ventriculaire gauche ou droite. La physiopathologie sous-jacente est l'hypertrophie des cardiomyocytes. Le relâchement normal, ou compliance ventriculaire, est ainsi altéré, ce qui entraîne une dysfonction diastolique. Phénotypiquement, les parois ventriculaires gauches (plus rarement droites) sont nettement épaissies, mais la taille de la chambre ventriculaire est normale ou même réduite (figure 33.4). L'électrocardiogramme montre typiquement une hypertrophie ventriculaire gauche. La fonction systolique ventriculaire est préservée et souvent hyperdynamique. Bien que la CMH se présente habituellement de cette manière,

un ventricule hypertrophié peut au fil du temps évoluer vers le phénotype de CMD au stade final de la maladie à la suite du remodelage continu sous l'effet d'une pression chronique incontrôlée ou d'une surcharge de volume.

Contrairement à la CMD, les étiologies possibles de l'hypertrophie ventriculaire suffisamment grave pour aboutir à une CMH sont peu nombreuses (voir l'encadré 33.1). La cause la plus commune d'une CMH dans les populations âgées est une forte hypertension artérielle (cardiomyopathie hypertensive). L'hypertrophie ventriculaire est généralement concentrique et provoque rarement une obstruction du flux sanguin à travers la voie d'éjection du ventricule gauche. Clairement, des facteurs génétiques (éventuellement environnementaux) prédisposent à l'élaboration de ce degré d'hypertrophie ventriculaire gauche à la suite d'hypertension artérielle ; en effet, seul un petit pourcentage de patients fortement hypertendus développe une CMH hypertensive.

La deuxième grande cause de CMH est l'une des mutations, parmi un nombre croissant, qui touchent des gènes importants pour le sarcomère myocardique. Avec une prévalence estimée d'environ 0,2 % dans la population adulte, la CMH n'est pas rare et représente la maladie cardiovasculaire génétique la plus courante. C'est généralement cette cardiomyopathie qui cause la mort cardiaque soudaine et inattendue chez les jeunes athlètes. La plupart des jeunes patients sont asymptomatiques et ne sont diagnostiqués que lors d'un électrocardiogramme de dépistage montrant une hypertrophie anormale du ventricule gauche.

Des mutations des gènes des protéines du sarcomère sont responsables de la plupart des cas de CMH d'origine génétique. Plus de 400 mutations individuelles ont été identifiées dans 11 gènes de sarcomère, entre autres les chaînes lourdes des myosines cardiaques α et β ; les troponines cardiaques T, I et C ; la protéine C cardiaque liant la myosine ; la tropomyosine α ; l'actine ; les chaînes légères régulatrices essentielles de la myosine ; la titine. Les glycogénoses ont également été associées à la CMH.

Le degré et la localisation précise de l'hypertrophie varient considérablement entre les mutations de gènes différents et même au sein des membres de la famille qui ont tous une mutation spécifique unique. Cette variation observée dépend probablement d'autres variations génétiques et de facteurs environnementaux encore inconnus qui affectent le phénotype précis façonné par les mutations associées à la CMH.

L'hypertrophie ventriculaire peut être concentrique ou excentrique, comme l'hypertrophie septale asymétrique (HSA) ou l'hypertrophie apicale. Lorsque l'hypertrophie septale cause un mouvement antérieur systolique de la valvule mitrale antérieure avec obstruction subséquente de la voie d'éjection du ventricule gauche, un gradient hémodynamiquement significatif de la voie d'éjection du ventricule gauche (≥ 50 mmHg) peut se former au repos ou être provoqué (figure 33.5). Cette obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche est souvent une cause importante de dyspnée, d'arythmie et de syncope. Dans ce cadre, la CMH peut être appelée cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO) ou, comme dit plus haut, sténose sous-aortique hypertrophique idiopathique (SSHI) ou HSA. Les complications courantes sont les arythmies ; les troubles du rythme auriculaire, le plus souvent la fibrillation auriculaire, sont souvent mal tolérés, et la tachycardie ventriculaire est souvent la cause de mort subite chez les jeunes patients. Toutefois, la CMH est principalement une maladie non obstructive (75 % des patients). Parfois, les jeunes patients avec une CMH ont également un syndrome de Wolff-Parkinson-White. On recourt souvent à des tests d'effort de routine afin de stratifier les risques.

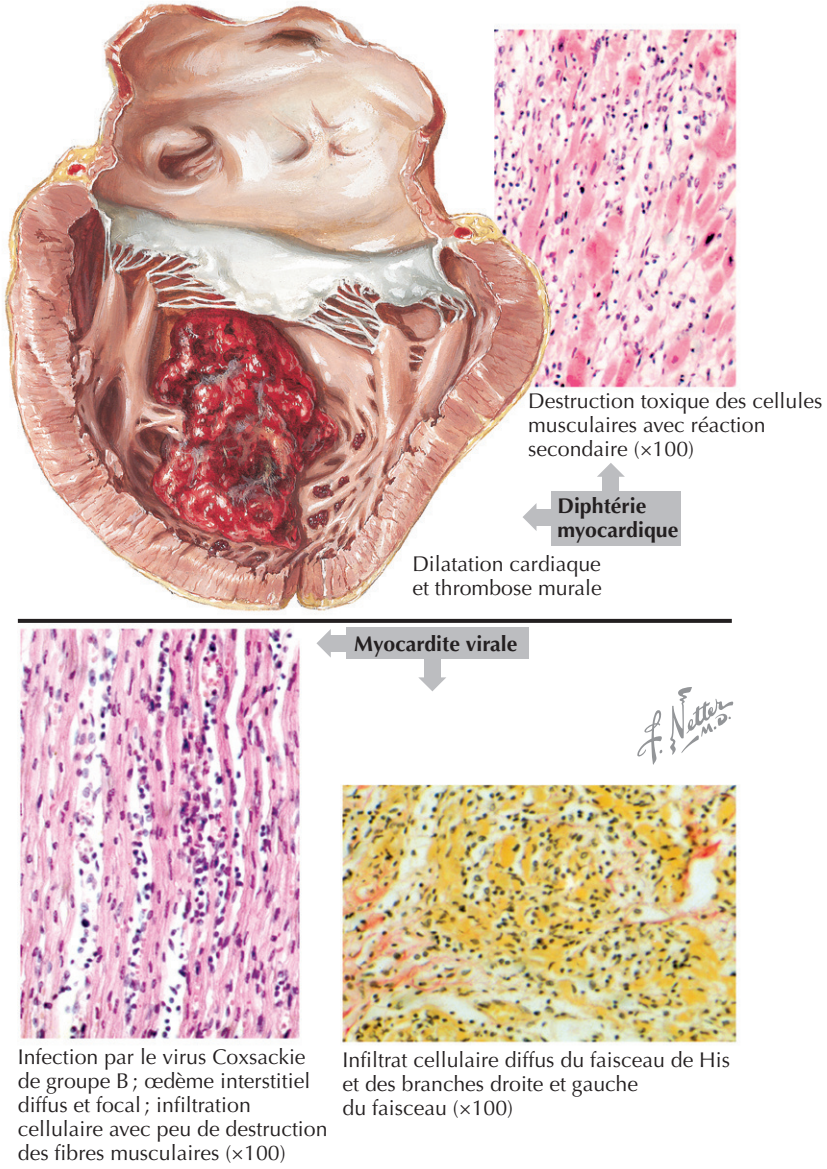
Cardiomyopathie restrictive

Comme pour la CMH, la pathophysiologie de la CMR est une dysfonction diastolique avec diminution du relâchement ventriculaire (réduction de la compliance). Contrairement à la CMH, cette dysfonction diastolique n'est pas causée par une hypertrophie ventriculaire, mais bien par un processus pathologique myocardique intrinsèque qui enraidit le ventricule et restreint ainsi son remplissage diastolique. La fonction systolique ventriculaire est habituellement conservée ou légèrement réduite ; la taille de la chambre ventriculaire ne change pas, et l'épaisseur de la paroi est habituellement normale ou modérément augmentée. La caractéristique phénotypique du cœur est l'élargissement souvent marqué des deux oreillettes, qui sont beaucoup plus grosses que le ventricule. L'examen histologique varie selon la cause primaire de la CMR, mais elles aboutissent toutes à une fibrose interstitielle et à une désorganisation du myocarde. Une maladie du système de conduction (par exemple un bloc auriculoventriculaire) peut précéder les symptômes cliniques d'IC liée à la dysfonction diastolique ventriculaire.

Les causes les plus communes de la CMR comprennent les maladies infiltrantes (par exemple, l'amylose et la sarcoïdose [figure 33.6]) ; des maladies non infiltrantes – la fibrose idiopathique de cause inconnue ou « CMR primaire » ; des maladies endomyocardiques (par exemple, la fibrose endomyocardique, la fibrose causée par irradiation ou liée à la toxicité de l'anthracycline) [voir l'encadré 33.1]. La CMR idiopathique est souvent associée à une prédisposition familiale ou génétique qui peut se manifester avant le diagnostic de la CMR (comme dans le syndrome de Noonan et diverses dystrophies musculaires). Dans d'autres circonstances, la seule manifestation de la nature familiale de cette maladie est la CMR qui affecte d'autres membres de la famille.

La sarcoïdose et l'amylose, quel qu'en soit le type, sont toutes deux des maladies systémiques. Dans tous les cas, bien que la présentation initiale la plus fréquente soit la CMR, une CMD peut se développer aux stades avancés de

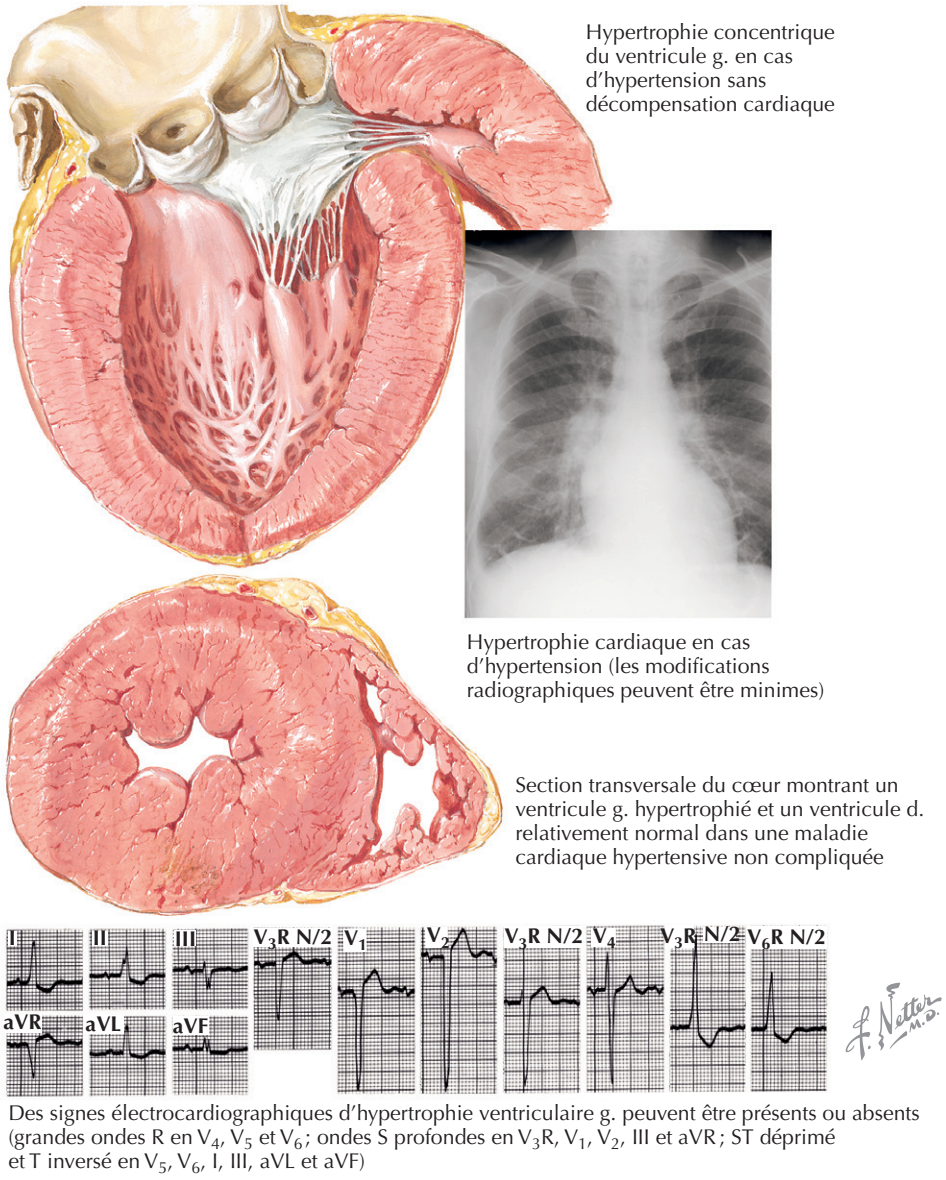
Figure 33.3 Myocardite virale et diphtérique.



la maladie. L'amylose primaire (AL, ou amylose associée aux chaînes légères) est causée par des dépôts de protéine amyloïde composée de chaînes légères d'immunoglobulines produites par une population monoclonale de plasmocytes. L'amylose secondaire (AA, ou amylose associée à l'amyloïde) est causée par la production d'une protéine amyloïde non constituée d'immunoglobulines. L'amylose familiale est un caractère autosomique dominant résultant d'une variante de la protéine appelée préalbumine ou transthyrétine. C'est le seul type d'amylose pour lequel la transplantation cardiaque s'est avérée offrir de l'espoir. Cependant, les résultats ont été mitigés (certains patients ont eu une maladie cardiaque amyloïde récurrente après la transplantation). Comme la génétique des syndromes familiaux d'amylose commence à être mieux comprise, il est probable que les résultats de la transplantation cardiaque pourront être améliorés.

En cas de CMR, sauf si la cause sous-jacente est réversible (ce qui est rare), le pronostic est très mauvais. Lorsque cette maladie atteint son stade terminal, la fonction systolique ventriculaire habituellement ne s'est pas sensiblement aggravée, et la décompensation cardiaque clinique est souvent considérée comme la plus difficile à traiter, car on dispose de moins d'options thérapeutiques que pour la CMD et la CMH. Il faut également noter que la distinction entre une CMR et une péricardite constrictive peut parfois être difficile et nécessiter de multiples examens complémentaires d'hémodynamique et d'imagerie.

Figure 33.4 Maladie cardiaque due à l'hypertension.



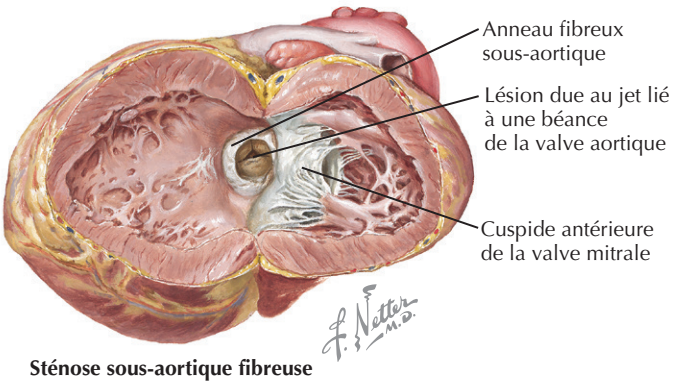
Des signes électrocardiographiques d'hypertrophie ventriculaire g. peuvent être présents ou absents (grandes ondes R en V_4, V_5 et V_6 ; ondes S profondes en V_3R, V_1, V_2, III et aVR ; ST déprimé et T inversé en V_5, V_6, I, III, aVL et aVF)

Cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène

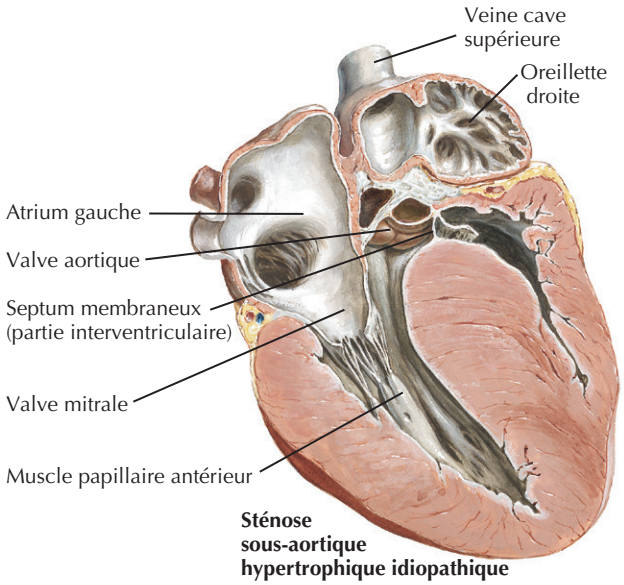
La CVDA est une maladie génétique caractérisée par des anomalies morphologiques et fonctionnelles du ventricule droit, ce qui entraîne une tachycardie ventriculaire. Le ventricule droit est généralement dilaté avec des mouvements pariétaux anormaux, alors que le ventricule gauche paraît souvent normal et fonctionne correctement. La marque distinctive est le remplacement fibro-adipeux progressif du myocarde ventriculaire droit, d'abord dans certaines régions puis partout. Il est rare que le ventricule gauche soit entrepris. Les progrès de l'imagerie cardiaque par résonance magnétique ont permis la détection précoce de ces changements morphologiques. L'examen histologique peut révéler des infiltrats inflammatoires lymphocytaires.

Contrairement aux autres cardiomyopathies qui se manifestent souvent par des symptômes d'IC, la symptomatologie clinique de la CVDA est habituellement une arythmie ventriculaire, mais c'est parfois une mort subite, surtout chez les jeunes. Le risque de mort subite chez ces patients est de 1 % par an. Il existe une prédominance masculine et une forte composante génétique. On sait maintenant que la CVDA est due à une dysfonction des desmosomes, ce qui entraîne une interruption des liaisons entre myocytes. À l'examen d'un patient suspect de CVDA, l'autre affection la plus courante qu'il faut pouvoir exclure

Figure 33.5 Anomalies de la voie d'éjection du ventricule gauche.



Sténose sous-aortique fibreuse



Sténose sous-aortique hypertrophique idiopathique

est la tachycardie ventriculaire idiopathique liée à la voie d'éjection (par exemple la tachycardie ventriculaire droite liée à la voie d'éjection), dans laquelle il n'y a pas d'anomalie cardiaque structurelle. Le traitement vise à contrôler les arythmies ventriculaires par des médicaments, l'ablation par cathéter et l'implantation d'un défibrillateur. Le seul traitement curatif est la greffe cardiaque, qui doit être envisagée sur base individuelle.

Cardiomyopathies non classées

Certains cas de cardiomyopathies ne rentrent dans aucune des classifications précédemment définies. Il s'agit notamment de la fibroélastose, de la non-compaction du ventricule gauche et des maladies mitochondriales.

Démarche diagnostique

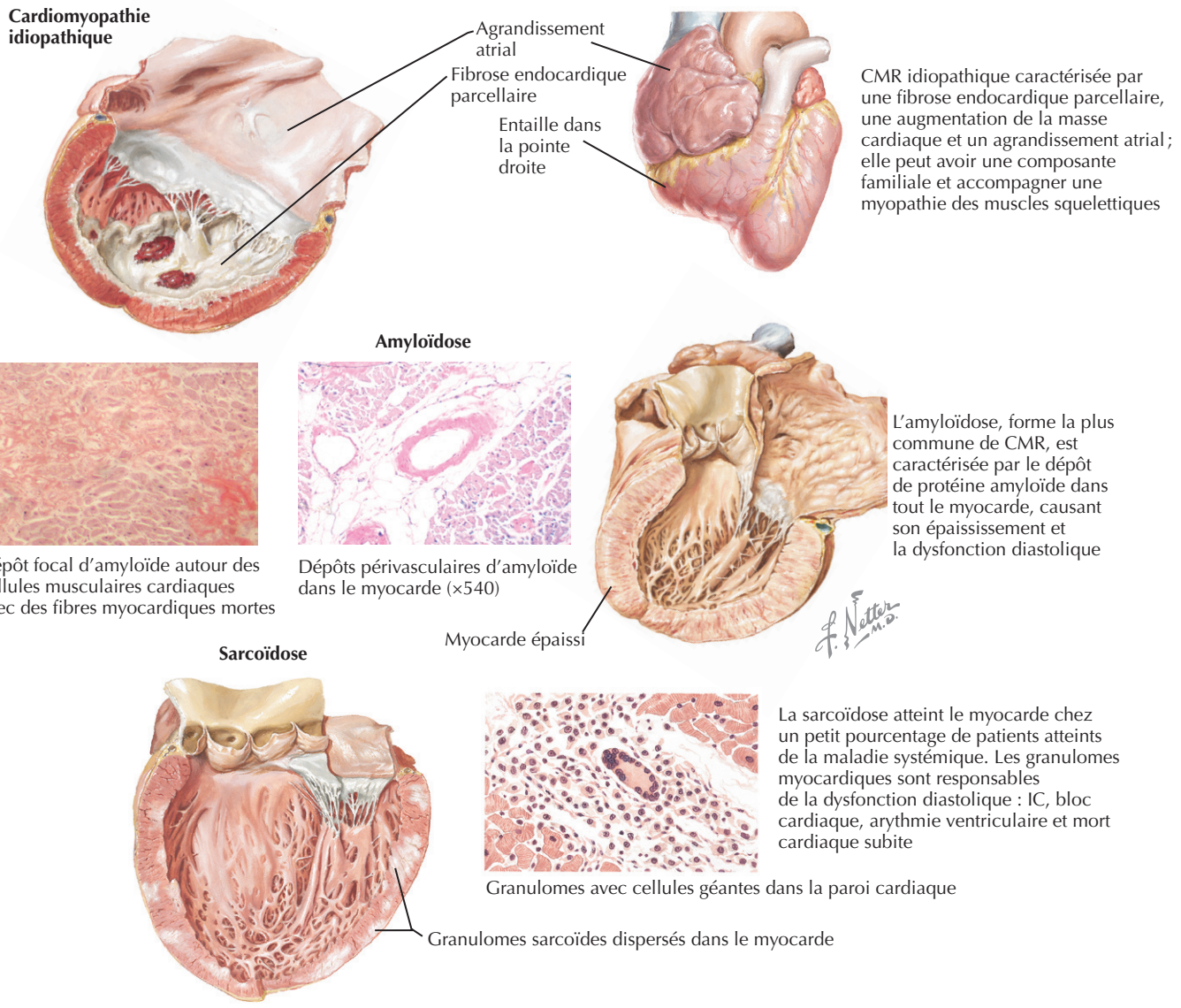
Un traitement spécifique doit être orienté vers la cause sous-jacente de la cardiomyopathie si elle est identifiée, surtout si cette cause peut être inversée. Ainsi, l'évaluation diagnostique commence par la détermination des caractéristiques de la cardiomyopathie d'un individu. Est-elle globale, régionale, dilatée ou restrictive (ou les deux); est-elle associée à une maladie coronarienne (tableau 33.1)? Par exemple, il faut obtenir des antécédents familiaux approfondis, et une maladie coronarienne obstructive doit être exclue parce que la cardiopathie ischémique est la cause la plus fréquente d'IC. Certains tests spécifiques peuvent n'être utiles que pour certaines étiologies de cardiomyopathie; par exemple, l'imagerie par résonance magnétique cardiaque ne peut servir qu'à tester la viabilité myocardique (cardiomyopathie ischémique) ou à mettre en évidence des défauts parcellaires diffus (sarcoïdose) ou une infiltration graisseuse (CVDA). Actuellement, on effectue rarement une biopsie endomyocardique pour déterminer la cause de la cardiomyopathie, mais elle peut être utile dans le diagnostic de certaines affections qui requièrent des thérapies spécifiques, comme la myocardite à cellules géantes ou une myocardite aiguë fulminante, dans laquelle l'immunosuppression pourrait être indiquée pour les cas graves, en reconnaissant que les résultats des essais cliniques sont généralement défavorables.

Soins et traitement

Cardiomyopathie dilatée

Le traitement des patients atteints de cardiomyopathie s'adresse généralement aux symptômes d'IC qui en résultent et au risque de progression de la maladie et de mort cardiaque subite. Outre le traitement des symptômes et des signes d'IC, il faut chercher à inverser, si possible, le remodelage cardiaque. Comme nous le verrons au chapitre 34 et comme recommandé par les directives pour la pratique de l'American College of Cardiology/American Heart Association and the Heart Failure Society of America, le traitement standard comprend des modifications du comportement et du style de vie, comme un régime pauvre en sel, une restriction hydrique et la minimisation des facteurs de risque coronarien; des médicaments, tant par voie orale que par voie intraveineuse; des dispositifs électrophysiologiques périphériques, comme des défibrillateurs implantables et la resynchronisation cardiaque ainsi que des opérations chirurgicales appropriées, comme la revascularisation, la chirurgie valvulaire, l'assistance cardiaque mécanique et la transplantation cardiaque. La meilleure approche comprend une optimisation de la posologie des médicaments,

Figure 33.6 Causes idiopathiques et infiltrantes de cardiomyopathie restrictive.



un usage approprié des divers dispositifs électrophysiologiques et le recours éventuel aux interventions chirurgicales disponibles. Certaines cardiomyopathies requièrent une utilisation plus agressive de certains traitements (par exemple, les défibrillateurs en cas de cardiomyopathie ischémique, de certaines CMH et de CVDA) et, inversement, d'autres thérapies ne sont pas appropriées dans un certain type de cardiomyopathie (par exemple, les inotropes dans la CVDA, les stimulateurs cardiaques biventriculaires dans les cardiomyopathies non dilatées).

Cardiomyopathie hypertrophique

Le traitement de la CMH vise la régression de l'hypertrophie ventriculaire, ou au moins la prévention de sa progression, ainsi que le contrôle de la pression artérielle puisqu'une pression artérielle élevée peut augmenter l'hypertrophie, chez les personnes hypertendues. Les médicaments habituels comprennent les β-bloquants et les inhibiteurs calciques (vérapamil). Le disopyramide a été utile pour la réduction du gradient d'éjection et l'amélioration de la tolérance à l'effort et est utilisé occasionnellement pour cette indication. Les stimulateurs cardiaques ont été plus souvent utilisés dans le passé dans l'espoir d'inverser le remodelage, mais cette approche n'est plus considérée comme efficace. Les arythmies sont mal tolérées et même potentiellement mortelles. L'implantation d'un défibrillateur devrait être envisagée chez les patients atteints de CMH à haut risque de mort subite. Les facteurs de risque de mort subite comprennent un arrêt cardiaque

Tableau 33.1 Démarche diagnostique pour une cardiomyopathie inexpliquée*

	Cardiomyopathie dilatée	Cardiomyopathie hypertrophique	Cardiomyopathie restrictive	CVDA
Antécédents				
Passé médical Antécédents familiaux	Étiologie Familial	Étiologie (HTN) Familial	Étiologie Familial	Étiologie Familial
Évaluation cardiaque				
Examen physique	+ S_3, ± S_4, souffle ±, IC G et D	± S_4, souffle ± IC G	+ S3, ± S4, souffle, IC D > G, signe de Kussmaul	(Non spécifique)
Électrocardiographie	Ondes ST et T anormales, ancien IM	Ondes ST et T anormales, HVG	Voltage faible, ondes ST et T anormales, fibrillation auriculaire ±	Anomalies de repolarisation et de dépolarisation, anomalies de conduction, BBD ±, CVP
Échocardiographie	VG dilaté; dysfonction systolique ± et dysfonction diastolique; valvulopathie	Petit VG, HVG; dysfonction diastolique; FEVG d'abord normale, dysfonction systolique plus tard; gradient dans la VEVG	Taille normale du VG, HVG ±, agrandissement biatrial marqué; dysfonction diastolique (remplissage restrictif), FEVG normale; régurgitation mitrale et tricuspide	VD dilaté avec dysfonction systolique; VG parfois dilaté avec dysfonction systolique
Épreuves d'effort	MAC	MAC si + HTN Stratification du risque		Stratification du risque
Angiographie coronaire ou (rare) angiographie par tomodensitométrie cardiaque	MAC	MAC si + HTN gradient VEVG		
Cathétérisme du cœur droit	↓ Débit cardiaque, ↑ pressions de remplissage	↑ Pressions de remplissage normales vs. ↓ débit cardiaque	↓ Débit cardiaque, remplissage restreint (aspect de racine carrée), ↑ pressions de remplissage	↓ Débit cardiaque (côté droit)
Imagerie par résonance magnétique cardiaque	Viabilité myocardique, fibrose	–	Sarcoïdose	Remplacement fibroadipeux
Autres analyses				
Tests sanguins	TSH Glucose, HbA1c ACAN ± ANE VIH EPPS, EPPU Cuivre libre, céruloplasmine	Génétique	EPPS, EPPU Taux d'ECA ANA, Scl-70	Génétique
Sérologies	Titres d'anticorps Coxsackie B Entérovirus PCR Anticorps *Trypanosoma cruzi* (IgM, IgG)			

* Le fondement et/ou les résultats communs sont classés par type de cardiomyopathie.
ACAN : anticorps antinucléaires; ANE : antigènes nucléaires extractibles; BBD : bloc de branche droit; CVP : contractions ventriculaires prématurées; CVDA : cardiomyopathie ventriculaire droite arythmogène; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine; EPPS : électrophorèse des protéines sériques; EPPU : électrophorèse des protéines urinaires FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche; HbA1c : hémoglobine A1c; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche; HTN : hypertension; IC D : signes/symptômes d'insuffisance cardiaque droite; IC G : signes/symptômes d'insuffisance cardiaque gauche; Ig : immunoglobuline; IM : infarctus du myocarde; MAC : maladie des artères coronaires; PCR : réaction en chaîne à la polymérase; Scl-70 : anticorps anti-Scl-70; TSH : thyréostimuline; VD : ventricule droit; VEVG : voie d'éjection ventriculaire gauche; VG : ventricule gauche.

antérieur, une tachycardie ventriculaire soutenue, une tachycardie ventriculaire fréquente non soutenue sous contrôle électrocardiographique Holter, des antécédents familiaux positifs de mortalité prématurée liée à une CMH, des antécédents de syncope, une réponse tensionnelle anormale (hypotension) à l'effort et un épaississement considérable de la paroi ventriculaire gauche (≥ 30 mm). Les patients symptomatiques avec CMH obstructive sont des candidats à la myectomie chirurgicale du septum ou à une ablation septale à l'alcool.

Éviter les erreurs de traitement

Pour éviter les erreurs de traitement dans ce groupe de patients, il faut les surveiller de manière très attentive. Par exemple, ils doivent être évalués régulièrement pour la détection d'une éventuelle hyperkaliémie, qui menace ces patients dont l'IC est traitée efficacement par de multiples agents tendant à élever le taux de potassium sérique (les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine et les bloqueurs de l'aldostérone). Vu la capacité de ces médicaments et des β-bloquants d'abaisser la tension artérielle, il faut rechercher régulièrement tout symptôme et signe d'hypotension. Enfin, il faut toujours être prêt à considérer en temps voulu le passage à des thérapies spécifiques de l'IC réfractaire ou stade D (par exemple le recours à un dispositif d'assistance ventriculaire [DAV] ou une transplantation cardiaque avant que la maladie n'atteigne un stade vraiment terminal).

Transplantation cardiaque

Considérée comme le seul remède définitif pour l'IC, la transplantation cardiaque est une technique maîtrisée ; plus de 73 000 interventions chirurgicales ont été réalisées dans plus de 200 hôpitaux du monde entier. Aux États-Unis, plus de 2000 greffes sont effectuées chaque année dans environ 134 centres. Cette chirurgie nécessite une sternotomie médiane, une circulation extracorporelle, une cardiectomie chez le receveur et l'implantation du greffon. L'anastomose la plus commune du cœur du donneur aux tissus cardiaques du receveur a été soit une technique biatriale, dans laquelle les deux oreillettes du donneur sont suturées aux oreillettes respectives restantes du receveur (figure 33.7), ou une technique bicavale, dans laquelle les anastomoses sont entre les veines caves et les oreillettes gauches du donneur et du receveur.

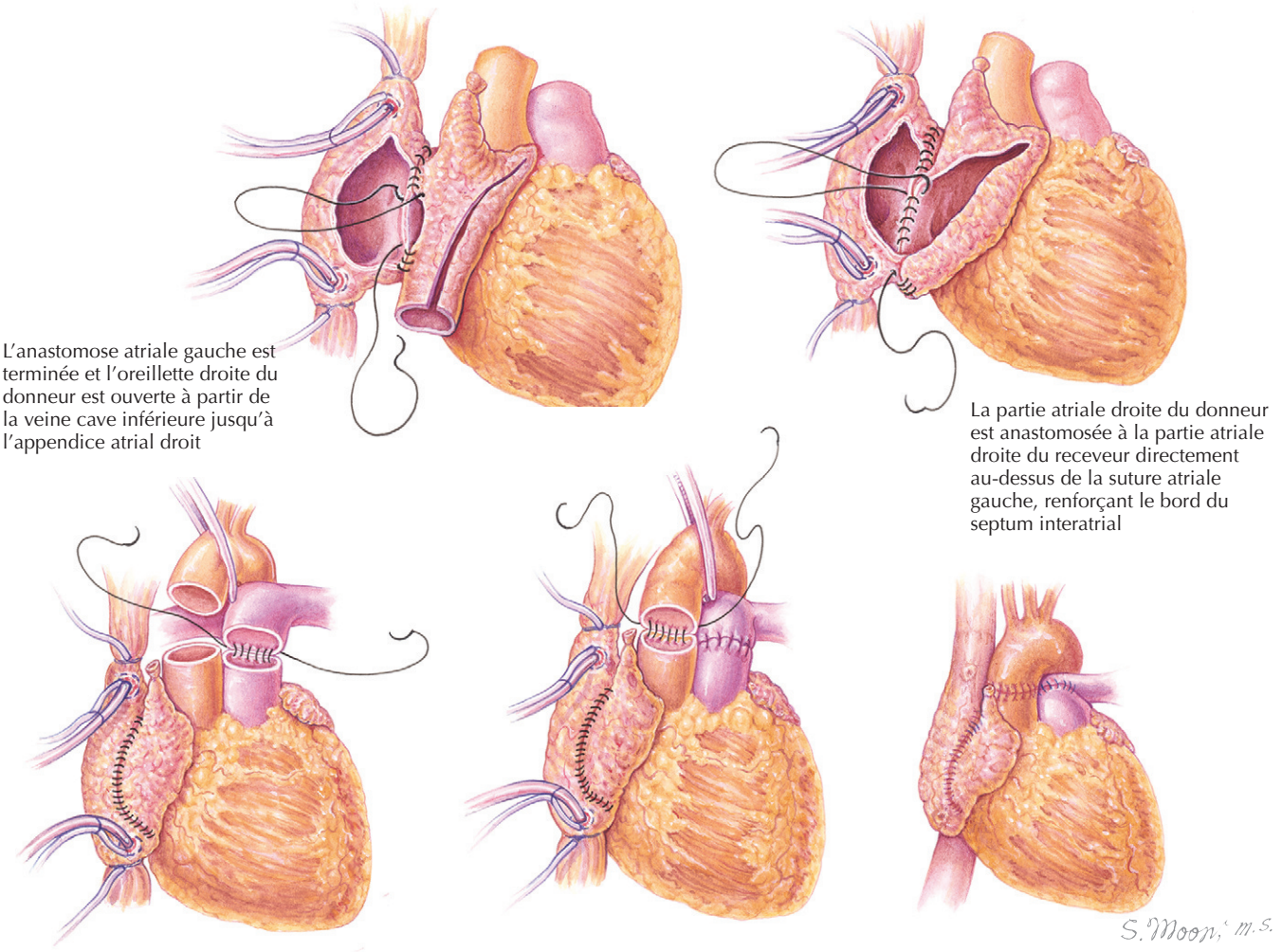
Les premières transplantations furent effectuées il y a plus de 30 ans (en décembre 1967 en Afrique du Sud par le Dr Christiaan Barnard et en janvier 1968 à l'université de Stanford par le Dr Norman Shumway). Cependant, le rejet et l'infection chez les patients immunodéprimés représentaient des obstacles majeurs et ont limité le nombre d'opérations. En 1983, avec la disponibilité du premier inhibiteur de la calcineurine (la ciclosporine A), la maîtrise du rejet par l'immunosuppression a été considérablement améliorée, et le nombre de transplantations cardiaques a de nouveau augmenté. Il a maintenant atteint un plateau (et a même légèrement diminué) depuis le milieu des années 1990 (environ 4000 par an) en raison de la disponibilité limitée des donneurs. Ce qui nécessite une sélection rigoureuse des patients candidats à une transplantation cardiaque.

Les indications actuelles de la transplantation cardiaque sont l'IC terminale ou une cardiomyopathie, avec des symptômes de classe III ou IV selon la New York Heart Association, et l'échec du traitement médical maximal, pourvu que cet échec ne soit pas dû à une observance inappropriée ou au caractère inadéquat du traitement. Les contre-indications sont : l'âge avancé, une infection active ; une dysfonction importante d'un autre organe (à moins qu'il ne puisse être guéri par une transplantation combinée, par exemple le cœur et un rein) ; un cancer récent ; une obésité excessive ; une maladie invalidante chronique majeure ; une maladie mentale active ; une toxicomanie active ou récente ; une observance inadéquate ; un manque de soutien social et d'assurance médicale. Une étude hémodynamique envahissante, entre autres de la réversibilité de l'hypertension pulmonaire secondaire et de la consommation maximale d'oxygène à l'effort, est nécessaire pour que l'on puisse évaluer objectivement l'admissibilité du patient et prévoir le calendrier en vue de la transplantation. La survie médiane est d'environ 10 ans. Les complications courantes et les comorbidités sont : le rejet cardiaque, les infections (opportunistes et non opportunistes), l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'insuffisance rénale, le diabète et la vasculopathie coronaire d'allogreffe. Les soins au receveur de greffe comportent une prévention agressive fondée sur une immunosuppression chronique, des antimicrobiens prophylactiques selon les besoins, une hygiène de vie adéquate et le traitement des comorbidités.

L'assistance cardiaque mécanique

Parce que la transplantation cardiaque n'est pas disponible ou appropriée pour tout patient souffrant d'une cardiomyopathie au stade terminal, d'autres modalités thérapeutiques ont été développées. Des agents inotropes intraveineux ont été utilisés comme soins palliatifs et ont été prescrits en attente d'une transplantation. Sauf pour les exacerbations aiguës traitées en soins intensifs, l'utilisation d'inotropes par voie intraveineuse est controversée, car ils peuvent exacerber les troubles du rythme cardiaque et l'on dispose de peu de données concernant leur efficacité en dehors de l'hôpital. Une assistance cardiaque mécanique pour un cœur défaillant est disponible depuis des décennies et permet l'attente d'une transplantation ou d'une rémission. Les premiers types de dispositifs d'assistance mécanique ont été les oxygénateurs extracorporels à membrane (ECMO) et la contrepulsion diastolique par ballon intra-

Figure 33.7 Technique de transplantation cardiaque biatriale orthotopique.



aortique introduit par voie percutanée ; les deux ne peuvent servir que de manière très transitoire. Les DAV placés chirurgicalement sont devenus des machines sophistiquées servant à décharger et à soutenir le ventricule ; beaucoup sont maintenant portables et peuvent être utilisés pendant au moins quelques années. Comme les ECMO et les ballons-pompes, les DAV ont été utilisés avant tout dans l'attente d'une transplantation ou d'une rémission. Depuis 2002, des dispositifs d'assistance ventriculaire gauche sont maintenant disponibles en *destination therapy*, c'est-à-dire pour le patient qui n'est pas admissible à la transplantation cardiaque ou qui la refuse. Ainsi, les dispositifs mécaniques sont devenus une alternative à l'hospitalisation. Avec l'amélioration continue de ces appareils, il est possible que certains patients qui, auparavant, auraient subi une transplantation cardiaque seront des candidats au placement d'un DAV. Des études limitées ont même indiqué que la fonction ventriculaire gauche pouvait s'améliorer après l'appui soutenu d'un DAV.

Futures directions

Comme la technologie médicale continue d'évoluer, nous nous attendons à ce que de futurs outils diagnostiques et thérapeutiques deviennent disponibles pour tous les types de cardiomyopathie. Les progrès en génétique permettront un meilleur diagnostic des cardiomyopathies inexpliquées présumées d'origine familiale. Bien que purement expérimental à l'heure actuelle, le traitement avec de nouveaux médicaments, les cellules souches et les cœurs artificiels totaux sont prometteurs pour les patients au stade terminal. Enfin, comme indiqué précédemment, des dispositifs implantables pour ce groupe de patients continueront probablement à s'améliorer.

Ressources supplémentaires

Heart Failure Society of America. Accessible à http://www.hfsa.org. Consulté le 22 décembre 2006.

Ce site contient de nombreuses informations utiles sur l'IC destinées aux professionnels de la santé, aux patients et à leurs familles.

International Society of Heart and Lung Transplantation. Accessible à http://www.ishlt.org Consulté le 22 décembre 2006.

Ce site contient de nombreuses informations utiles sur la greffe de cœur, de cœur-poumon et de poumon pour les professionnels de la santé, les patients et leurs familles.

United Network of Organ Sharing. Accessible à http://www.unos.org. Consulté le 22 décembre 2006.

Ce site contient de nombreuses informations utiles sur la transplantation d'organes aux États-Unis pour les professionnels de la santé, les patients et leurs familles.

Données probantes

1. Gronda E, Bourge RC, Costanzo MR, et al. Heart rhythm considerations in heart transplant candidates and considerations for ventricular assist devices : International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates, 2006. J Heart Lung Transplant 2006 ; 25 (9) : 1043-56. PMID : 16962465.

   Ces directives fournissent des recommandations pour optimiser le traitement non pharmacologique des patients considérés comme étant destinés à une transplantation cardiaque en fonction des données disponibles et d'un consensus d'opinions pour les dispositifs électrophysiologiques et les dispositifs d'assistance cardiaque mécanique (classe I, IIa, IIb, III ; niveaux A, B, C).
2. Heart Failure Society of America : Executive summary. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure practice guideline. J Card Fail 2006 ; 12 (1) : 10-38. PMID : 16500578.

   Ces directives fournissent des recommandations pour le traitement de l'IC chronique fondées sur les données disponibles et un consensus d'opinions (classe I, IIa, IIb, III ; niveaux A, B, C).
3. Ho CY, Seidman CE. A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2006 ; 113 (24) : e858-e862.

   Cette révision donne un aperçu de la CMH du point de vue génétique.
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005. Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult : A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation, endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation 2005 ; 112 (12) : e154-e235.

   Ces directives fournissent des recommandations pour le traitement de l'IC chronique fondées sur les données disponibles et un consensus d'opinions (classe I, IIa, IIb, III ; niveaux A, B, C).
5. Jessup M, Banner N, Brozena S, et al. Optimal pharmacologic and non-pharmacologic management of cardiac transplant candidates : approaches to be considered prior to transplant evaluation. International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates, 2006. J Heart Lung Transplant 2006 ; 25 (9) : 1003-23. PMID : 16962463.

   Ces directives fournissent des recommandations actuelles pour l'optimisation du traitement des patients candidats à une transplantation cardiaque sur base des données disponibles et d'un consensus d'opinions (classe I, IIa, IIb, III ; niveaux A, B, C).
6. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. N Engl J Med 1997 ; 336 (4) : 267-76. PMID : 8995091.

   Cette revue d'ensemble guide la démarche diagnostique et thérapeutique chez des patients atteints de CMR sur base des données disponibles et d'un consensus d'opinions.
7. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy : a systematic review. JAMA 2002 ; 287 (10) : 1308-20. PMID : 11886323.

   Cette revue d'ensemble guide la démarche diagnostique et thérapeutique chez des patients atteints de CMH sur base des données disponibles et d'un consensus d'opinions.
8. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation : International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates, 2006. J Heart Lung Transplant 2006 ; 25 (9) : 1024-42. PMID : 16962464.

   Ces directives fournissent des recommandations pour l'évaluation des patients candidats à une transplantation cardiaque sur base des données disponibles et d'un consensus d'opinions (classe I, IIa, IIb, III ; niveaux A, B, C).
9. Miller LW, Lietz K. Candidate selection for long-term left ventricular assist device therapy for refractory heart failure. J Heart Lung Transplant 2006 ; 25 (7) : 756-64. PMID : 16818117.

   Cette revue met l'accent sur les stratégies actuelles pour l'évaluation des patients candidats à une assistance ventriculaire mécanique sur base des données disponibles et d'un consensus d'opinions.
10. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation 1996 ; 93 (5) : 841-2. PMID : 8598070.

    Cet article met l'accent sur la classification des cardiomyopathies sur base d'un consensus d'opinions d'experts.

Carla Sueta Dupree

34

Insuffisance cardiaque

Introduction

Sous la dénomination «insuffisance cardiaque» (IC), qualifiée jadis de «congestive», on regroupe la constellation de syndromes causés par un dysfonctionnement cardiaque. Le plus souvent, l'IC est la conséquence d'une fonction myocardique déficiente accompagnée de dilatation ou d'hypertrophie ventriculaire gauche (VG) et d'une activation neuroendocrine. L'IC peut être divisée en deux types principaux. L'IC systolique est l'incapacité du ventricule à se vider normalement, accompagnée d'une fraction d'éjection réduite (FE ≤ 40 %) et, généralement, d'une dilatation ventriculaire. L'IC à fonction systolique préservée (IC-FSP), parfois dénommée «IC diastolique», est l'incapacité du ventricule à se relâcher ou à se remplir normalement. En cas d'IC-FSP, la taille et la fonction systolique ventriculaire (mesurée par la FE) sont souvent normales, mais la pression à la fin de la diastole dans le ventricule gauche est élevée.

L'IC affecte 5 millions d'Américains, avec une incidence de 550 000 cas par an, augmentant significativement avec l'âge. L'IC est la cause la plus fréquente d'hospitalisation pour les patients de 65 ans et plus, et le coût annuel des soins de santé des patients atteints d'IC dépasse 29 milliards de dollars. Avec un traitement approprié, ces patients peuvent être stabilisés et bénéficier d'une amélioration significative de leurs symptômes. Toutefois, malgré les progrès thérapeutiques, le taux de mortalité des patients atteints d'IC est d'environ 50 % à 5 ans. Il est probable que l'application plus large des stratégies fondées sur des données probantes pour le traitement des patients atteints d'IC entraînera une réduction de la mortalité. Des efforts plus agressifs pour la modification des facteurs de risque, notamment ceux de la maladie coronarienne, sont importants étant donné que l'IC suite à un infarctus du myocarde est fréquente. Des études récentes ont démontré que le traitement de l'hypertension, des maladies vasculaires ou des diabétiques à haut risque réduit de manière significative le développement de l'IC.

Les facteurs de risque pour le développement d'une IC comprennent des antécédents d'hypertension, l'athérosclérose, l'hyperlipidémie, le diabète, une maladie valvulaire, l'obésité, l'inactivité physique, la consommation excessive d'alcool, l'exposition à des cardiotoxines, des antécédents familiaux de cardiomyopathie, des troubles respiratoires du sommeil et le tabagisme.

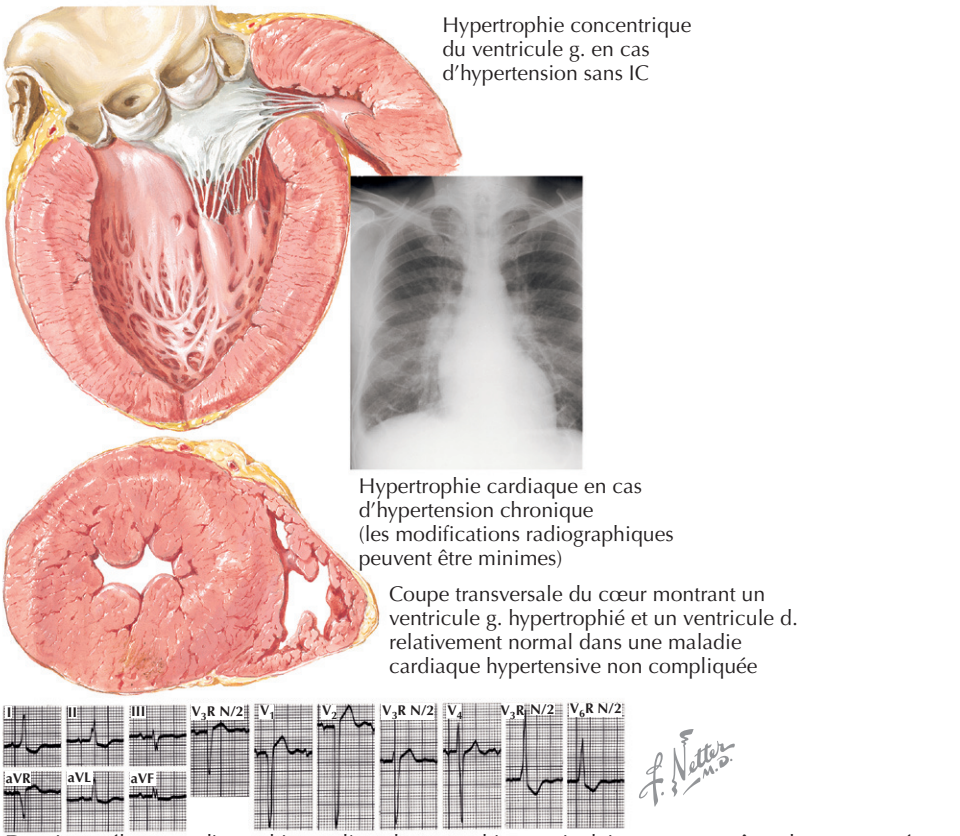
Étiologie et pathogénie

À l'échelle mondiale, la maladie artérielle coronaire (MAC) est en cause dans 50 % des cas d'IC. Les patients ayant subi un infarctus du myocarde peuvent avoir une diminution des fonctions à la fois systolique et diastolique due à la fibrose interstitielle et à la formation de cicatrices. L'hypertension est une cause fréquente d'IC, en particulier chez les Afro-Américains et les femmes âgées (figure 34.1). Une cause commune d'IC initialement inexpliquée (après exclusion de la MAC) est une cardiomyopathie idiopathique. Les cardiomyopathies familiales peuvent représenter jusqu'à un tiers des cardiomyopathies considérées comme idiopathiques. D'autres étiologies de cardiomyopathie dilatée sont : une affection thyroïdienne, une chimiothérapie (doxorubicine ou herceptine), une myocardite, une infection à VIH, le diabète, l'alcool, la cocaïne, une connectivite, une cardiomyopathie périnatale et les arythmies. Les cardiomyopathies hypertrophiques et restrictives peuvent provoquer une IC, mais cela est moins courant. Reportez-vous au chapitre 33 pour plus d'informations sur ces cardiomyopathies.

Insuffisance cardiaque systolique

La dysfonction systolique (FE ≤ 40 %) se traduit par une réduction du débit cardiaque qui est perçu comme une

Figure 34.1 Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée, la décompensation étant due à l'hypertension.



Des signes électrocardiographiques d'une hypertrophie ventriculaire g. peuvent être absents ou présents (grandes ondes R en V_4, V_5 et V_6 ; ondes S profondes en V_3R, V_1, V_2, I, II, aVL et aVF)

« hypovolémie » par les reins et déclenche l'activation du système rénine-angiotensine (SRA), ce qui conduit à une rétention de sel et d'eau. Initialement, cela se traduit par une augmentation de la précharge, ce qui améliore de façon transitoire le débit cardiaque. À la longue, l'activation chronique du SRA a comme conséquence une surcharge volumique et les symptômes d'IC.

Une baisse de la pression artérielle due à une diminution du débit cardiaque stimule également le système nerveux sympathique qui, avec l'activation du SRA et une augmentation des taux circulants d'endothéline et de vasopressine, entraîne une vasoconstriction systémique. Une perfusion adéquate des organes critiques est ainsi assurée mais, en raison de la post-charge chroniquement accrue du VG, l'IC est finalement aggravée. L'activation du système nerveux sympathique peut aussi déclencher une arythmie ventriculaire, cause fréquente de décès chez les patients atteints d'IC.

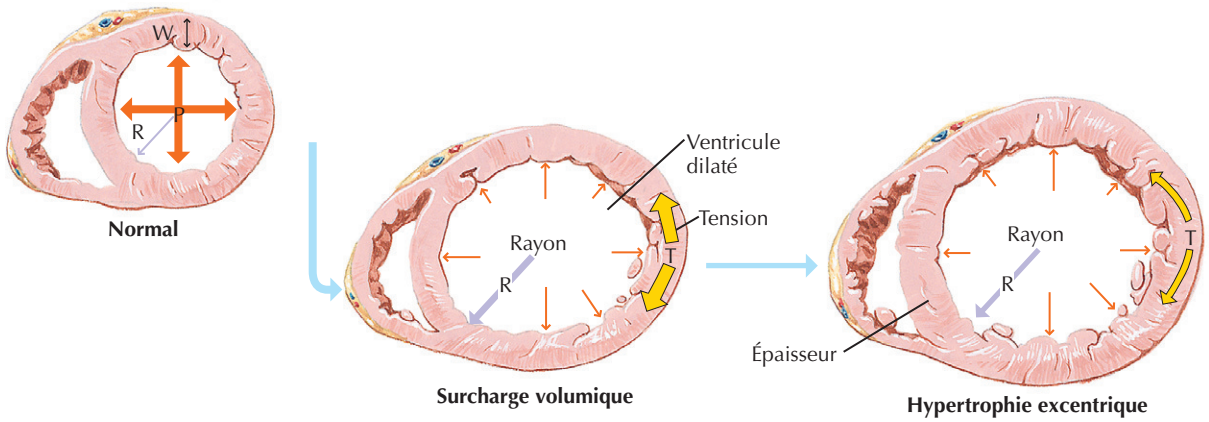
L'IC suit généralement une lésion myocardique (due à une ischémie, un effet toxique, une augmentation du volume ou une surcharge de pression du VG). Il s'ensuit une réaction inadaptée, le remodelage du VG, qui entraîne des changements de la taille, de la forme et de la fonction du cœur (figure 34.2). Les myocytes peuvent s'allonger et augmenter ainsi le volume de la chambre ventriculaire, ce qui préserve le volume d'éjection. Les myocytes s'hypertrophient également en même temps que certains disparaissent par apoptose ou nécrose et sont remplacés par des fibroblastes et la fibrose. À la suite de ce remodelage, le cœur perd sa forme elliptique pour devenir plus sphérique, donc plus dilaté. L'anneau de la valve mitrale peut se distendre, ce qui entraîne une insuffisance mitrale, qui amplifie le stress pariétal.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les agents bloquant les récepteurs de l'angiotensine II (sartan), les β-bloquants et les antagonistes de l'aldostérone ont nettement réduit la mortalité liée à l'IC. Ce succès est presque certainement lié à la capacité de ces médicaments d'interrompre le cycle de remodelage et la dilatation du VG en bloquant l'activation neuroendocrine qui survient au début de l'IC. On a montré que tous atténuaient, voire inversaient le remodelage.

Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée

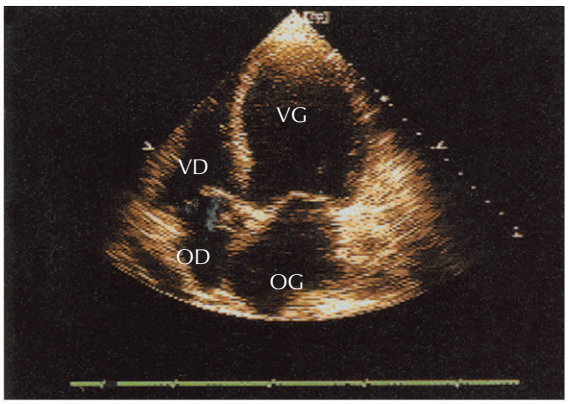
L'IC-FSP représente 40 à 50 % ou plus des cas d'IC et, jusqu'à récemment, a suscité une confusion et des débats

Figure 34.2 Remodelage cardiaque secondaire à une surcharge volumique.

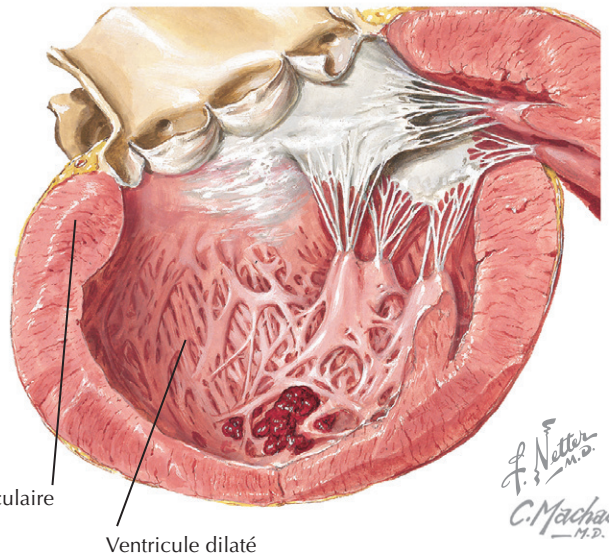


Une élévation de la pression (P) ou du volume accroît en proportion l'épaisseur de la paroi (Pa) et le rayon (R) ; la tension pariétale (T) augmente

Hypertrophie excentrique



OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ;
VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche



considérables à propos du traitement. Il est maintenant clair que la morbidité et la mortalité des patients souffrant d'un IC-FSP sont similaires à celles des patients avec une IC due à une dysfonction systolique. L'IC-FSP affecte les patients âgés, particulièrement les femmes. La cardiopathie ischémique et l'hypertension sont les causes les plus communes de l'IC-FSP isolée. Chez le patient typique atteint d'IC-FSP, la taille du ventricule gauche est normale. Toutefois, la dilatation ventriculaire se produit en cas d'insuffisance mitrale ou aortique ainsi que dans l'IC à haut débit causée par une anémie ou une carence en thiamine.

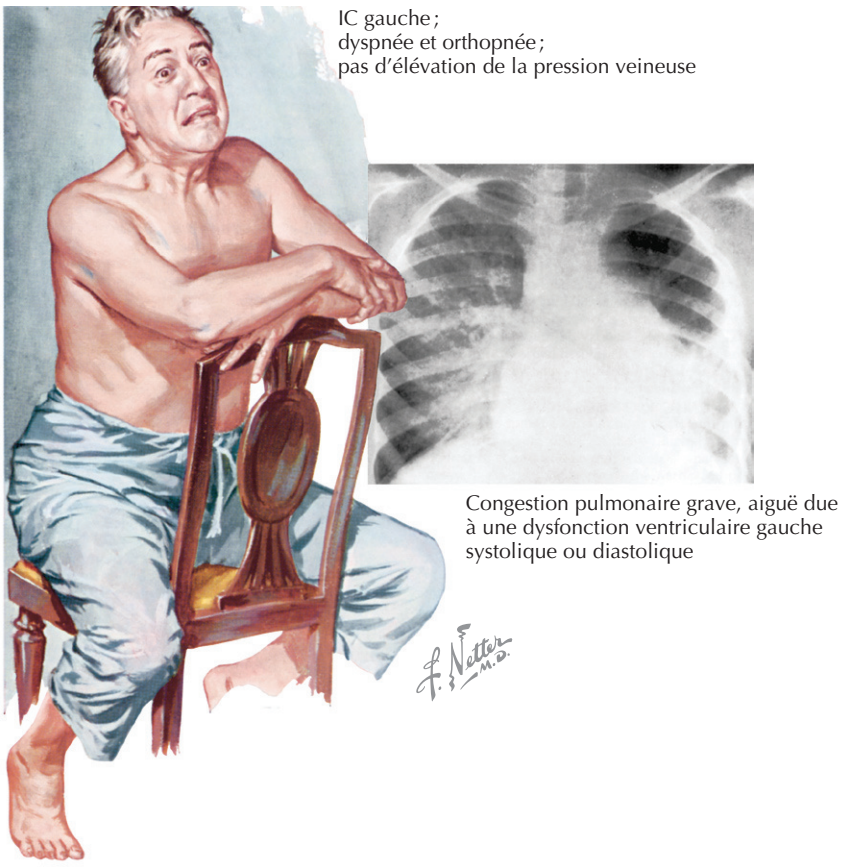
Les tableaux cliniques des cardiomyopathies hypertrophiques et restrictives ainsi que de la péricardite constrictive peuvent se ressembler (voir le chapitre 33). Aussi, distinguer ces entités peut être difficile et nécessiter une évaluation hémodynamique approfondie, non invasive et invasive. La distinction est importante. Par exemple, chez les patients avec une dysfonction diastolique due à un péricarde épaissi et rigide, l'ablation chirurgicale de celui-ci peut soulager profondément les symptômes et les manifestations de l'IC.

La physiopathologie de l'IC-FSP n'a pas été totalement élucidée et elle n'est pas exactement la même chez tous les patients. Le VG typique chez les patients atteints d'IC-FSP est caractérisé par une hypertrophie, une augmentation de la matrice extracellulaire et un transport anormal du calcium. L'activation du SRA et du système nerveux sympathique est fréquente chez les patients avec IC-FSP.

Tableau clinique

Les patients atteints d'IC peuvent se présenter avec les signes et symptômes de la congestion pulmonaire, une

Figure 34.3 Insuffisance cardiaque gauche et congestion pulmonaire.



rétention hydrique systémique, une intolérance à l'effort ou une perfusion insuffisante des organes. Les symptômes sont les suivants : dyspnée d'effort, intolérance à l'exercice, orthopnée, dyspnée paroxystique nocturne, toux, douleur thoracique, faiblesse, fatigue, nausées, douleurs abdominales, nycturie, oligurie, confusion, insomnie, dépression, perte de poids. Les anomalies qu'il faut rechercher systématiquement à l'examen physique sont : veines du cou engorgées, râles, épanchement pleural, déplacement du point d'intensité maximale, soulèvement du ventricule droit, bruits B3, B4, souffles, hépatomégalie, pouls de faible amplitude et œdème périphérique.

Il peut être impossible de distinguer les tableaux cliniques des patients avec une IC ou une IC-FSP (figure 34.3). La silhouette cardiaque est habituellement élargie dans les deux cas, la cardiomégalie étant due à la dilatation ventriculaire en cas d'IC avec dysfonction systolique, et à l'hypertrophie chez les patients avec IC-FSP. L'évaluation de la fonction ventriculaire gauche est indispensable pour qu'un traitement approprié puisse être instauré.

Diagnostic différentiel

La difficulté de poser un diagnostic d'IC chez un nouveau patient réside dans le caractère vague des symptômes et la similitude des signes cliniques avec d'autres affections (encadré 34.1). Les symptômes de dyspnée et d'intolérance à l'effort peuvent être attribués à de nombreux diagnostics : des maladies pulmonaires (entre autres la maladie pulmonaire obstructive chronique, les maladies réactives des voies aériennes, la maladie pulmonaire thromboembolique, l'hypertension pulmonaire, etc.), des affections thyroïdiennes, les arythmies, l'anémie, l'obésité, le déconditionnement et des troubles cognitifs. Des signes de surcharge volumique ne sont pas spécifiques de l'IC. Les rétentions

Encadré 34.1 Diagnostic différentiel

- Ischémie myocardique
- Maladie pulmonaire
- Troubles respiratoires du sommeil
- Obésité
- Déconditionnement
- Maladie thrombo-embolique
- Anémie
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale
- Hypoalbuminémie
- Stase veineuse
- Dépression
- Anxiété et syndrome d'hyperventilation

Encadré 34.2 Examens de laboratoire

- Peptide cérébral natriurétique ou peptide cérébral natriurétique N-terminal de la prohormone
- Ionogramme
- Urée
- Créatinine
- Glucose
- Calcium
- Magnésium
- Profil lipidique
- Hémogramme
- Albumine sérique
- Tests de fonction hépatique
- Analyse d'urine
- Fonction thyroïdienne
- Électrocardiogramme
- Radiographie pulmonaire
- Tests supplémentaires dirigés (électrophorèse des protéines sériques, électrophorèse des protéines urinaires)

de sodium, par exemple en cas de néphrose et de cirrhose, ainsi que les maladies péricardiques peuvent se présenter avec des symptômes semblables : distension veineuse jugulaire, hépatomégalie et œdème.

Démarche diagnostique

Le diagnostic se fait en procédant à un interrogatoire minutieux, en effectuant un examen dirigé et en évaluant la fonction ventriculaire systolique et diastolique. Les examens de laboratoire et les tests de fonction pulmonaire permettront d'écarter la plupart des diagnostics non cardiaques (encadré 34.2). Le dosage du peptide cérébral natriurétique dans le sérum (PCN > 500 pg/ml) ou le peptide cérébral natriurétique N-terminal de la prohormone (pro-PCN > 450 pg/ml chez les personnes < 50 ans ou ≥ 900 pg/ml chez les personnes > 50 ans) peut être très utile dans les cas aigus. Il existe une corrélation entre ces marqueurs et des pressions de remplissage élevées ; ils sont donc particulièrement utiles pour l'évaluation des patients dyspnéiques. Même si un taux élevé de PCN ou de pro-PCN n'exclut pas les causes pulmonaires de dyspnée, des taux normaux plaident contre l'IC comme principale cause de la dyspnée. Même si les taux sont généralement plus élevés dans les cas d'IC systolique, ces tests ne peuvent pas distinguer l'IC systolique de l'IC-FSP.

Déterminer le type et le degré de dysfonction ventriculaire gauche

L'échocardiographie est la méthode la plus commune pour l'évaluation initiale de la fonction ventriculaire gauche. La FE, le fonctionnement de la valve, l'hypertrophie et la fonction diastolique peuvent être rapidement évalués. La plupart des patients avec IC-FSP ont une relaxation altérée du VG avec ou sans diminution de la compliance et une FE du VG préservée. La méthode la plus reproductible, et validée, de diagnostic de la dysfonction diastolique combine les mesures du flux d'entrée à travers la valve mitrale par échocardiographie en mode M, bidimensionnelle et Doppler, avec la mesure sensible, relativement indépendante de la charge, de la relaxation du VG (vélocité e') obtenue par imagerie Doppler tissulaire de l'anneau mitral. Cette approche a donné lieu à quatre classifications de la fonction diastolique : normale, dysfonction légère (diminution de la relaxation, pression normale de remplissage), troubles modérés (relaxation altérée ou pseudonormale avec pression de remplissage modérément élevée) et grave dysfonction (restrictive ou avancée avec compliance réduite) [figure 34.4].

La ventriculographie radio-isotopique est souvent utilisée pour déterminer la FE chez les patients obèses et chez ceux atteints d'une importante maladie pulmonaire obstructive chronique. L'imagerie par résonance magnétique est une modalité d'imagerie plus récente qui fournit une FE, permet d'évaluer la viabilité myocardique et peut identifier la maladie infiltrante.

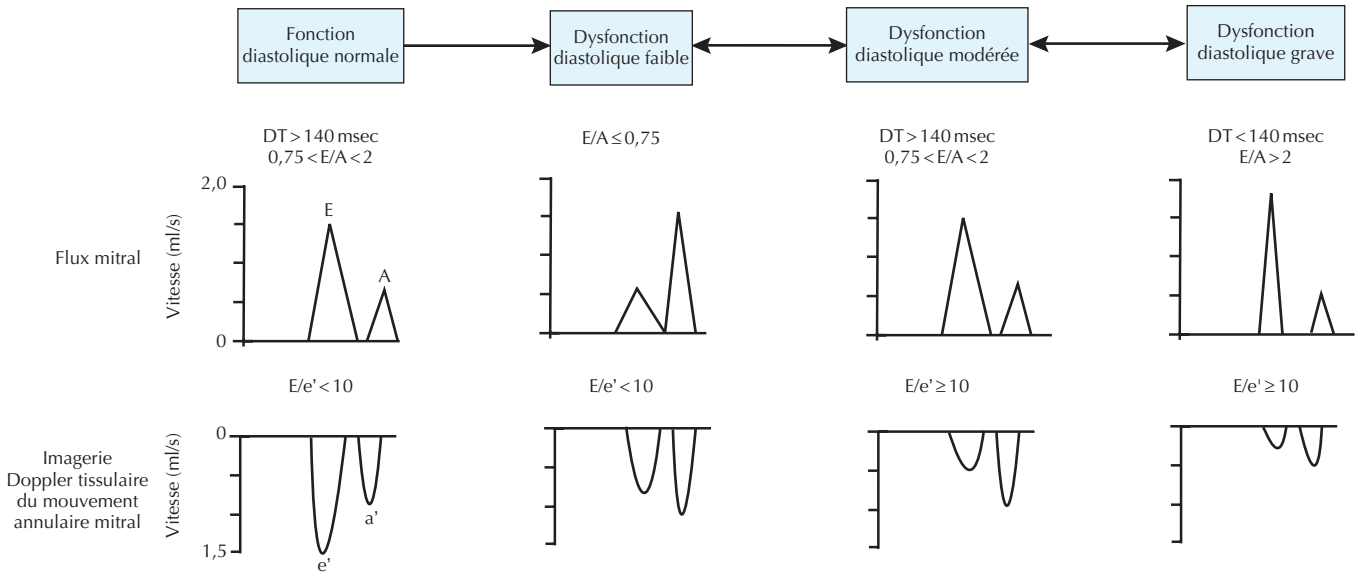
Préciser l'étiologie de l'insuffisance cardiaque

Le degré de réversibilité et, partant, la progression et le traitement de l'IC diffèrent selon les causes sous-jacentes, nombre d'entre elles étant largement réversibles. Les traitements de l'hypertension incontrôlée, des maladies de la thyroïde et de l'ischémie active peuvent aboutir à une amélioration significative de la fonction ventriculaire gauche. Inversement, le pronostic est plus défavorable dans les conditions suivantes : infarctus du myocarde avec dysfonction systolique ; patients plus âgés, de sexe masculin ; réduction marquée de la fonction ventriculaire gauche ; hyponatrémie ; anémie ; dysfonctionnement rénal ; maladie de classe III ou IV selon la New York Heart Association (NYHA).

Une cardiopathie ischémique devrait être exclue chez chaque patient. Des anomalies locales du mouvement pariétal ne représentent pas toujours une MAC et, inversement, une dysfonction ventriculaire gauche globale n'exclut pas une cause ischémique. Les options d'examen comprennent le cathétérisme cardiaque ainsi que les tests échocardiographiques ou nucléaires d'effort ou pharmacologiques. Les patients atteints d'un bloc de branche gauche ne doivent pas être soumis à une échocardiographie de stress parce que le retard de conduction peut entraîner un résultat faussement positif. Les nouvelles techniques d'imagerie comprennent l'angiographie par tomodensitométrie, qui peut identifier une MAC, et l'imagerie par résonance magnétique cardiaque, qui peut également fournir une évaluation de la viabilité.

Déterminer la classification NYHA est important pour l'évaluation du pronostic, le traitement médical, le placement éventuel d'un dispositif ainsi que pour le suivi longitudinal et l'évaluation de la réponse au traitement (encadré 34.3).

Figure 34.4 Évaluation de la fonction diastolique par échographie Doppler.
A : pic tardif de la vitesse du flux mitral ; DT : temps de décélération de l'onde P ; E : pic précoce de la vitesse du flux mitral ; e' : vitesse du mouvement diastolique précoce de l'anneau.
© Copyright American Medical Association. De Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA 2006 ; 296 (18) : 2209–16.



Encadré 34.3 Classification de la New York Heart Association

Classe I : symptômes à des niveaux d'effort similaires à ceux des individus normaux
Classe II : symptômes à un effort ordinaire
Classe III : symptômes à un effort moindre qu'une activité ordinaire
Classe IV : symptômes au repos ou à toute activité physique

Soins et traitement

Dans un premier temps, il est important de corriger les facteurs déclenchants, comme la non-observance diététique, l'ischémie, l'hypertension incontrôlée, la fibrillation auriculaire, une hypoxémie, une maladie thyroïdienne, l'anémie et les causes éventuelles de la non-observance du traitement médicamenteux, y compris le handicap financier. La figure 34.5 propose une stratégie thérapeutique globale.

Une revascularisation doit être envisagée chez les patients ischémiques. Les études observationnelles suggèrent que les patients présentant une ischémie réversible, même avec une dysfonction systolique marquée, s'améliorent avec la revascularisation. L'essai en cours STICH (Surgical Treatment for Intracerebral Hemorrhage), parrainé par le National Institutes of Health, apportera les données concernant l'efficacité de la revascularisation avec ou sans restauration ventriculaire chirurgicale chez les patients atteints de MAC avec une FE de 35 % ou moins.

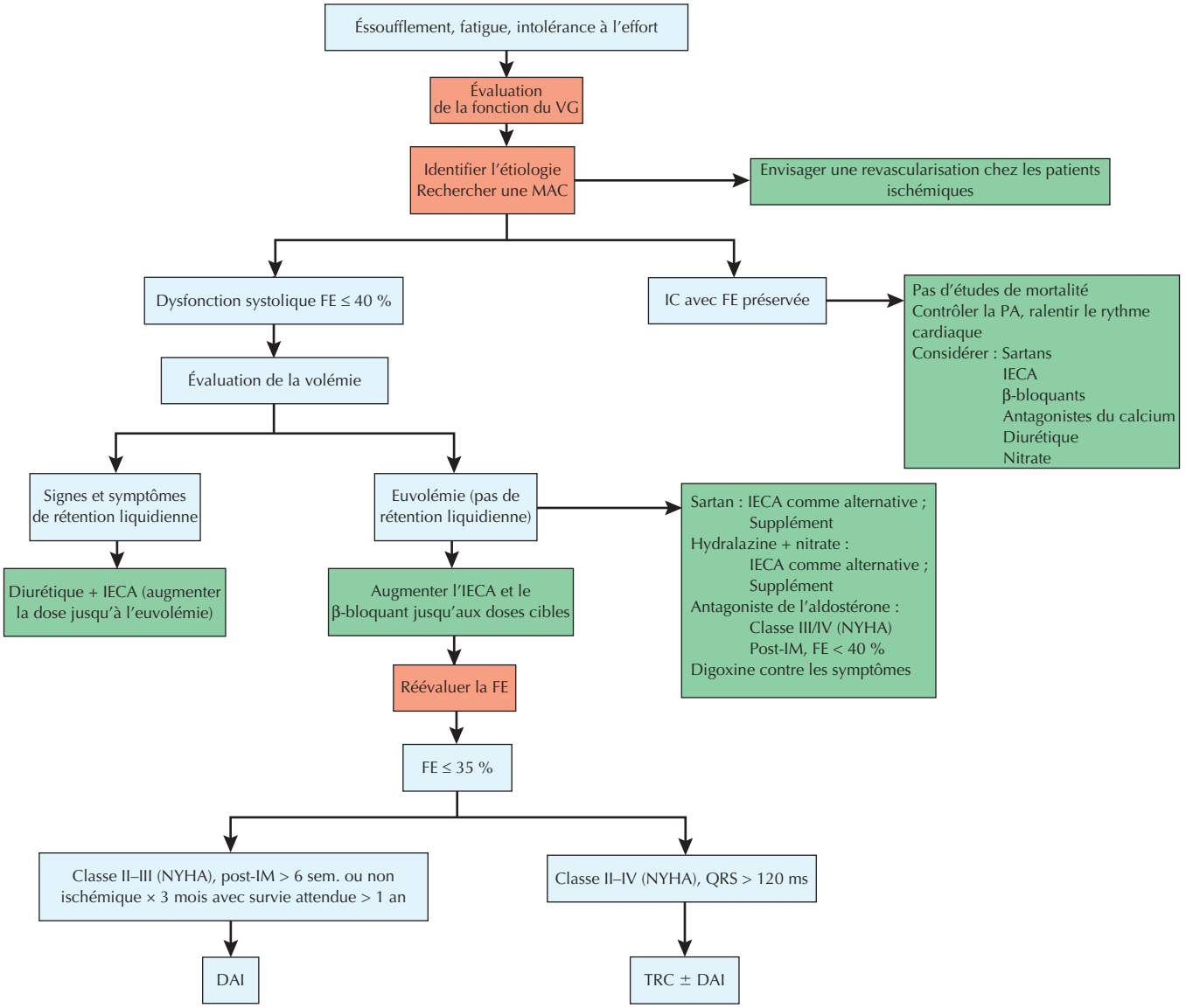
Traitement optimal de l'insuffisance cardiaque systolique

Pour une IC systolique, le blocage du SRA avec un IECA ou un sartan est recommandé chez tous les patients. Il a été démontré que des doses cibles d'IECA ou de sartan procuraient une meilleure chance de survie, une diminution de la fréquence d'hospitalisation et une meilleure qualité de vie aux patients en IC de classe I à IV selon la NYHA ou ayant souffert d'un infarctus myocardique (tableau 34.1). Les contre-indications aux IECA et sartan sont une sténose aortique modérée à sévère, une sténose bilatérale des artères rénales et une hyperkaliémie (K > 5,5 mEq/dl).

Le traitement par IECA peut provoquer une toux rebelle ou, rarement, un œdème de Quincke. Un sartan peut généralement être remplacé par un IECA, bien qu'un œdème de Quincke ait quelque fois été signalé avec un sartan. Ces deux types de médicament ont un effet équivalent sur la fonction rénale. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale significative et d'hyperkaliémie (K > 5,5 mEq/dl), la combinaison du dinitrate d'isosorbide (160 mg par jour en 4 doses fractionnées) et d'hydralazine (300 mg par jour en 4 doses fractionnées) est une alternative, mais elle n'est pas aussi efficace que les IECA. Tous les patients avec une MAC doivent prendre de l'aspirine (81 à 325 mg/j), à moins d'une contre-indication.

Un β-bloquant devrait être ajouté à l'IECA chez tous les patients qui ne montrent pas de signes de surcharge hydrique. Aux doses cibles, une amélioration de la survie et de la FE ainsi qu'une réduction de mort subite et des

Figure 34.5 Algorithme pour le traitement.
DAI : défibrillateur automatique implantable ; FE : fraction d'éjection ; IC : insuffisance cardiaque ; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; IM : infarctus du myocarde ; IQRS : intégrale voltage-durée du QRS ; MAC : maladie des artères coronaires ; NYHA : New York Heart Association ; PA : pression artérielle ; sartans : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; TRC : thérapie de resynchronisation chronique (ou stimulateur cardiaque biventriculaire) ; VG : ventricule gauche.



hospitalisations ont été démontrées chez les patients atteints d'IC de classe II à IV selon la NYHA, et chez tous ceux qui avaient été victimes d'un infarctus du myocarde (voir le tableau 34.1). Les contre-indications sont notamment une maladie réactive grave des voies aériennes chez les patients traités quotidiennement par inhalation d'un β-agoniste, une bradycardie sévère ou un bloc cardiaque avancé. Il faut commencer le traitement par β-bloquant avec une faible dose et l'augmenter progressivement toutes les 2 semaines. La plupart des patients requiert un traitement diurétique au début de la thérapie par β-bloquant ; il devra être ajusté pour empêcher toute surcharge liquidienne. Un traitement aux β-bloquants ne devrait pas être commencé ou augmenté chez les patients présentant une surcharge volumique ; cette surcharge liquidienne doit d'abord être traitée. Les effets secondaires (fatigue passagère, gain de poids, diarrhée) sont plus fréquents lors des premières doses. Si les patients ont de la difficulté à tolérer le médicament, l'ajustement de la dose peut être ralenti par allongement du temps entre deux adaptations ou par des

Tableau 34.1 Médicaments pour l'IC systolique

	Dose de départ	Dose cible
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine		
Génériques		
Enalapril	2,5–5 mg 2 fois par jour	10 mg 2 fois par jour
Lisinopril	2,5–5 mg 1 fois par jour	20–40 mg 1 fois par jour
Captopril*	6,25–12,5 mg 3 fois par jour	50 mg 3 fois par jour
Non génériques		
Ramipril	2,5 mg tous les jours à 2 fois par jour	5 mg 2 fois par jour/10 mg 1 fois par jour
Trandolapril	1 mg 1 fois par jour	4 mg 1 fois par jour
Quinapril	5–10 mg 2 fois par jour	20 mg 2 fois par jour
Fosinopril	5–10 mg 1 fois par jour	40 mg 1 fois par jour
Perindopril	2 mg 1 fois par jour	8–16 mg 1 fois par jour
Antagonistes au niveau des récepteurs AT1 de l'angiotensine (sartans)		
Non génériques		
Valsartan	20–40 mg 2 fois par jour	160 mg 2 fois par jour
Candésartan	4–8 mg 1 fois par jour	32 mg 1 fois par jour
Losartan**	25 mg 1 fois par jour	50–100 mg 1 fois par jour
β–bloquants		
Non génériques		
Carvédilol–CR	10 mg 1 fois par jour	80 mg 1 fois par jour
Génériques		
Bisoprolol	1,25 mg 1 fois par jour	10 mg 1 fois par jour
Tartrate de métoprolol à libération immédiate**	12,5–25 mg 2 fois par jour	100 mg 2 fois par jour
Succinate de métoprolol à libération prolongée	12,5–25 mg 1 fois par jour	200 mg 1 fois par jour
Carvédilol	3,125 mg 2 fois par jour	25 mg 2 fois par jour, si > 85 kg, 50 mg 2 fois par jour
Antagonistes de l'aldostérone		
Génériques		
Spironolactone	12,5–25 mg 1 fois par jour	25–50 mg 1 fois par jour
Non génériques		
Éplérénone	12,5–25 mg 1 fois par jour	25–50 mg 1 fois par jour

* L'absorption est diminuée par les aliments.
** Non approuvé par l'US Food and Drug Administration pour le traitement de l'IC.

incréments plus petits de la dose. Bien que des doses cibles devraient être l'objectif, de faibles doses (par exemple carvédilol 6,25 mg 2 fois par jour) réduisent également la mortalité et la morbidité. Des études indiquent qu'au moins 80 % des patients tolèrent un traitement par β-bloquant. Au lieu d'augmenter l'IECA jusqu'à la dose cible avant d'ajouter un β-bloquant, on peut ajuster, en alternance, la posologie de l'IECA et du β-bloquant.

Les antagonistes de l'aldostérone peuvent être ajoutés au traitement chez les patients en IC chronique de classe III (anciennement classe IV) ou IV de la NYHA, et chez des patients après infarctus du myocarde avec une FE inférieure à 40 %. Le traitement doit être instauré chez les patients dont la kaliémie est inférieure à 5 mEq/ml, la créatinine sérique à 2,5 mg/dl ou moins et la clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. Le taux de potassium sérique augmente souvent avec le traitement, en particulier chez les diabétiques et les patients plus âgés ; un suivi régulier est donc nécessaire. Le potassium et la créatinine doivent être dosés à nouveau au moins 1 semaine et 1 mois après le commencement ou le changement de dose.

On a montré que la combinaison du dinitrate d'isosorbide et d'hydralazine ajoutée au traitement standard à base d'un IECA ou d'un sartan avec un β-bloquant réduisait la

mortalité et la morbidité chez les patients afro-américains. Le plus grand essai clinique a indiqué que la dose cible pour le dinitrate d'isosorbide était 40 mg 3 fois par jour et, pour l'hydralazine, 75 mg 3 fois par jour.

Les diurétiques comme l'hydrochlorothiazide, le furosémide et le bumétanide sont prescrits à la plupart des patients pour alléger la surcharge liquidienne. Parce qu'ils activent le SRA, la dose minimale efficace doit être utilisée. Chez les patients en IC grave, un traitement associant un diurétique de l'anse à l'hydrochlorothiazide ou au métolazone peut être appliqué, mais les taux de potassium et de magnésium doivent être surveillés attentivement.

La digoxine réduit l'hospitalisation et améliore les symptômes. Toutefois, il n'y a pas d'avantage de survie. Une concentration sérique plus élevée (≥ 1,2 ng/dl) est associée à un mauvais pronostic. Par conséquent, la digoxine à faibles doses, en général 125 mg par jour, est recommandée, avec un objectif de concentration inférieure à 1 ng/dl. La dose de digoxine doit être réduite de moitié et surveillée de près si un traitement à l'amiodarone ou à la warfarine est commencé.

Les nitrates réduisent la précharge et sont prescrits comme agents antiangineux. À doses élevées, une vasodilatation systémique et pulmonaire survient. On peut éviter la tolérance au nitrate de manière aiguë par augmentation la dose et de manière chronique en laissant un intervalle libre d'au moins 8 h sans nitrate. L'ajout d'hydralazine atténue également la tolérance aux nitrates.

L'amlodipine et la félodipine sont utilisées pour traiter l'hypertension et l'angor qui ne répondent pas aux IECA et aux β-bloquants. La nifédipine, le vérapamil et le diltiazem sont contre-indiqués chez les patients avec une IC systolique en raison de leur effet négatif sur la contractilité.

Un traitement diurétique par voie intraveineuse doit être envisagé dans l'IC décompensée aiguë avec surcharge volumique. La perfusion continue de furosémide peut entraîner une diurèse régulière, en particulier chez les patients qui ont résisté à d'autres diurétiques intraveineux. La métolazone, la spironolactone ou la chlorthalidone par voie intraveineuse (500 mg 2 fois par jour) peuvent être ajoutées dans les cas réfractaires.

En l'absence d'hypotension symptomatique, on doit envisager le recours à la nitroglycérine, au nitroprussiate ou au nésiritide chez les patients réfractaires aux diurétiques. Le traitement au nitrate est particulièrement efficace dans l'infarctus du myocarde aigu avec œdème pulmonaire. Par rapport à la nitroglycérine, le nitroprussiate est un agent de réduction de la postcharge plus puissant pour le même degré de réduction de la précharge. Le nésiritide est un vasodilatateur et un natriurétique qui peut être utile chez les patients hospitalisés, en particulier ceux qui n'ont pas répondu aux diurétiques par voie intraveineuse. Puisqu'une méta-analyse a fait état d'une augmentation de la mortalité à 30 j chez les patients qui ont reçu du nésiritide, il n'est pas un agent de première ligne. La fonction rénale doit être surveillée de près car une détérioration de la fonction rénale a été rapportée.

Pour soulager les symptômes des patients en IC systolique avancée et une perfusion périphérique diminuée, appelée « syndrome de faible débit », le recours à des inotropes intraveineux, comme la dobutamine ou la milrinone, peut être envisagé. La dobutamine est un vasodilatateur dont l'activité inotrope est limitée. La milrinone, un inhibiteur de la phosphodiestérase, est à la fois inotrope et vasodilatateur et, pour cette raison, peut aggraver l'hypotension chez les patients atteints d'IC grave. Néanmoins, les deux agents peuvent être utiles, mais doivent être utilisés avec précaution. Il faut surveiller la fréquence et le rythme cardiaques et rester attentif à l'angor. Si la pression systolique est inférieure à 90 mmHg ou si la pression artérielle moyenne est inférieure à 65 mmHg, la nitroglycérine, le nitroprussiate, la milrinone et le nésiritide doivent être utilisés avec prudence. On n'utilise généralement pas l'administration par bolus. Bien qu'un suivi invasif de routine de l'hémodynamique ne soit pas recommandé, le placement d'un cathéter de Swan-Ganz peut être nécessaire chez les patients dont les pressions de remplissage ne sont pas bien connues, qui sont réfractaires au traitement standard, qui ont une hypotension symptomatique (pression systolique < 80 mmHg), dont la fonction rénale se détériore ou chez qui l'on doit objectiver une amélioration de l'hémodynamique par un inotrope à usage chronique. Une administration chronique intermittente de dobutamine ou de milrinone n'a pas abouti à une amélioration des résultats chez les patients atteints d'IC.

Dispositif thérapeutique de l'insuffisance cardiaque systolique

Les défibrillateurs automatiques implantables (DAI) sont indiqués chez tous les patients qui ont survécu à un arrêt cardiaque. Le placement d'un DAI permet également de réduire la mortalité en cas d'IC de classe II et III (NYHA) avec une FE de 35 % ou moins, que l'IC soit ischémique ou non. Les stimulateurs biventriculaires améliorent la survie et la qualité de vie et réduisent l'hospitalisation chez les patients de classe III et IV avec une FE réduite et une durée du QRS allongée. Ces dispositifs ne doivent être utilisés que chez les patients traités de façon optimale, c'est-à-dire ceux qui reçoivent un IECA et un β-bloquant. Il est important de réévaluer la fonction VG après avoir atteint la dose cible, ou maximale, avant l'implantation du dispositif car la FE peut s'être améliorée.

Les dispositifs d'assistance du VG sont le plus souvent utilisés en attente d'une transplantation cardiaque, mais sont également approuvés comme traitement définitif pour les patients au stade terminal et qui ne sont pas candidats à la transplantation.

Traitement de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée

Les études cliniques randomisées recommandant un traitement médical susceptible d'améliorer la survie chez les

patients atteints d'IC-FSP ne sont pas achevées, mais l'on a constaté à plusieurs reprises une amélioration des symptômes et de la morbidité avec certains médicaments. Le candésartan, un sartan, a réduit les hospitalisations pour IC chez les patients admis pour un motif cardiaque et dont la FE était supérieure à 40 %. Le nébivolol, un β-bloquant β_1-sélectif, réduit significativement la mortalité et l'hospitalisation cardiovasculaire chez les patients de 70 ans et plus, admis avec une IC quelle que soit la FE.

Le contrôle de la pression artérielle est essentiel. Les sartans, les β-bloquants, les IECA, les inhibiteurs calciques et les antagonistes de l'aldostérone font régresser l'hypertrophie ventriculaire gauche. Les agents qui diminuent la précharge, comme les diurétiques et les nitrates, sont communément prescrits. Les nitrates sont également utilisés pour traiter l'ischémie. Les inhibiteurs calciques, en particulier le vérapamil, améliorent la relaxation ventriculaire. Les agents qui ralentissent la fréquence cardiaque (augmentation du temps de remplissage diastolique), notamment le vérapamil, le diltiazem et les β-bloquants, sont généralement bénéfiques. De petites études ont démontré que l'exercice quotidien modéré était bénéfique.

Le maintien de la contraction auriculaire est important. La contraction auriculaire contribue à hauteur de 50 % du remplissage ventriculaire chez les patients avec une compliance réduite, ce qui explique pourquoi la perte de cette contraction lors d'une fibrillation auriculaire déclenche une décompensation aiguë. En vue de la cardioversion, on peut recourir à des agents antiarythmiques ou à l'ablation par radiofréquence, le choix devant se faire sur base individuelle.

Éviter les erreurs de traitement

Prescrire un IECA plus un sartan plus un antagoniste de l'aldostérone n'est pas recommandé en raison du danger accru d'hyperkaliémie. Un suivi régulier du potassium et de la fonction rénale est fortement recommandé chez les patients recevant un de ces médicaments.

L'administration systématique d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens n'est pas recommandée chez les patients atteints d'IC en raison du risque accru de rétention hydrique et d'aggravation de la fonction rénale. La nifédipine, le vérapamil et le diltiazem ne doivent pas être utilisés chez les patients avec une IC systolique en raison de leur effet négatif sur la contractilité. La digoxine ne s'est pas avérée offrir un avantage aux patients avec une IC-FSP, sauf s'ils sont en fibrillation auriculaire.

Coût des médicaments

Les patients en IC prennent en moyenne 9 à 10 médicaments par jour. Le coût financier énorme des médicaments conduit souvent à une non-observance du traitement. Même si les patients disposent d'une assurance ou reçoivent des aides publiques (Medicare Part D), les médicaments non génériques peuvent coûter jusqu'à 40 $ par ordonnance. Il est important de déterminer comment les patients paient leurs médicaments et d'estimer leur facture mensuelle. Prescrire des médicaments génériques lorsqu'ils sont disponibles permet de réduire les coûts (voir le tableau 34.1). Les sociétés de vente par correspondance peuvent également offrir des tarifs réduits.

Stratégies non pharmacologiques

L'exercice quotidien, un régime pauvre en sel de moins de 2,5 à 3 g par jour, une restriction hydrique et la surveillance quotidienne du poids : toutes ces mesures devraient figurer dans le plan de soins du patient. Les patients obèses en IC tirent avantage d'une perte de poids, et pour tous, l'arrêt de consommation d'alcool et le sevrage tabagique sont bénéfiques. Chaque patient doit être vacciné chaque année contre la grippe. Il faut aussi éduquer le patient et sa famille à propos des symptômes et des signes de la maladie, du pronostic, des médicaments et du moment où il faut contacter un professionnel de santé.

Les spécialistes en IC peuvent être utiles pour les soins aux patients souffrant d'une IC compliquée. Ceux qui peuvent en bénéficier sont les patients dont les activités restent très limitées malgré un traitement médical adapté, qui ne tolèrent pas les doses optimales de médicaments, qui sont des candidats à la transplantation (IC réfractaire, FE < 20 %, sans comorbidité importante, observant leur traitement, stables psychologiquement avec un bon soutien social), ou sont des candidats à des essais de médicaments ou de dispositif d'assistance du VG.

Traitement des maladies comorbides

Un traitement agressif de l'hypertension, de l'hyperlipidémie, du diabète sucré, de l'apnée obstructive du sommeil et de la dépression fait partie des soins de routine.

Futures directions

Des dispositifs mécaniques passifs sont en cours de développement afin de prévenir la dilatation progressive du VG et les changements de forme qui se produisent au cours de l'évolution de l'IC. L'injection intracoronaire de cellules de moelle osseuse autologue sur la fonction ventriculaire gauche chez des patients atteints d'infarctus aigu du myocarde a donné des résultats contradictoires. Les tentatives de thérapie génique suscitent de l'espoir en raison des améliorations continues de la technologie des vecteurs, de la transmission des gènes cardiaques et de la compréhension de la pathogénie moléculaire. La prévention des maladies par des modifications agressives des facteurs de risque et le dépistage précoce continuent d'avoir un impact énorme sur les maladies cardiovasculaires conduisant à l'IC.

Ressources supplémentaires

American Heart Association. Accessible à : http://www.americanheart.org.

Ce site contient de nombreuses ressources utiles sur l'IC pour les professionnels de la santé, les patients et leurs familles.

Heart Failure Society of America. Accessible à : http://www.ICSA.org. Consulté le 22 décembre 2006.

Ce site contient beaucoup d'informations utiles sur l'IC pour les professionnels de la santé, les patients et leurs familles.

Données probantes

1. American Heart Association. Accessible à : www.americanheart.org. Consulté le 22 décembre 2006.

   Ce site fournit les dernières données épidémiologiques sur la prévalence, l'incidence, la mortalité, l'hospitalisation et les frais liés à l'IC.

2. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA 2006; 296 (18) : 2209-16. PMID : 17090767.

   Il s'agit d'une étude prospective qui décrit les caractéristiques démographiques et échographiques et le pronostic de 556 patients souffrant d'IC et vivant dans le comté d'Olmsted, Minnesota. Une IC avec fraction d'éjection conservée est associée à un taux de mortalité élevé, comparable à celle des patients présentant une fraction d'éjection réduite. Une classification échocardiographique de la dysfonction diastolique est aussi discutée.

3. Heart Failure Society of America. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail 2006; 12 (1) : e1-e12.

   Ces directives fournissent des recommandations pour le traitement de l'IC basées sur des données factuelles et un consensus.

4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation, endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation 2005; 112 (12) : e154-e235.

   Ces directives fournissent des recommandations pour le traitement de l'IC basées sur des données factuelles et un consensus.

5. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved FE. N Engl J Med 2006; 355 (3) : 251-359. PMID : 16855265.

   Cet article passe en revue les tendances séculaires de la prévalence et de la mortalité de 4596 patients souffrant d'IC suivis à la Mayo Clinic, au cours d'une période de 15 ans (1987-2001). La prévalence de l'IC avec fraction d'éjection conservée a augmenté au cours de cette période, tandis que le taux de mortalité est resté inchangé. En revanche, la survie des patients atteints d'IC systolique s'est améliorée pendant cette période, mais elle est restée inférieure par rapport à celle des patients présentant une fraction d'éjection conservée.

Ross J. Simpson Jr ▪ Sidney C. Smith Jr

35

Hypercholestérolémie : évaluation et traitement

Introduction

Le cholestérol se trouve dans les membranes cellulaires et est un précurseur des stéroïdes et des acides biliaires. C'est un lipide particulièrement important, car c'est un composant majeur des plaques d'athérosclérose et, en cas de concentrations élevées dans le sang, c'est une cause majeure, et réversible, de maladie des artères coronaires (MAC).

Le cholestérol, synthétisé essentiellement dans le foie, est excrété sous forme de sels biliaires (figure 35.1). Les personnes sous régime alimentaire occidental absorbent 20 à 40 % du cholestérol ingéré, en moyenne 300 à 700 mg par jour. En général, jusqu'à 1000 mg sont remis en circulation chaque jour par la sécrétion et la réabsorption de sels biliaires. Les taux sanguins de cholestérol sont déterminés par les apports alimentaires de cholestérol, l'hérédité, l'activité physique et la consommation de graisses alimentaires, particulièrement de graisses saturées.

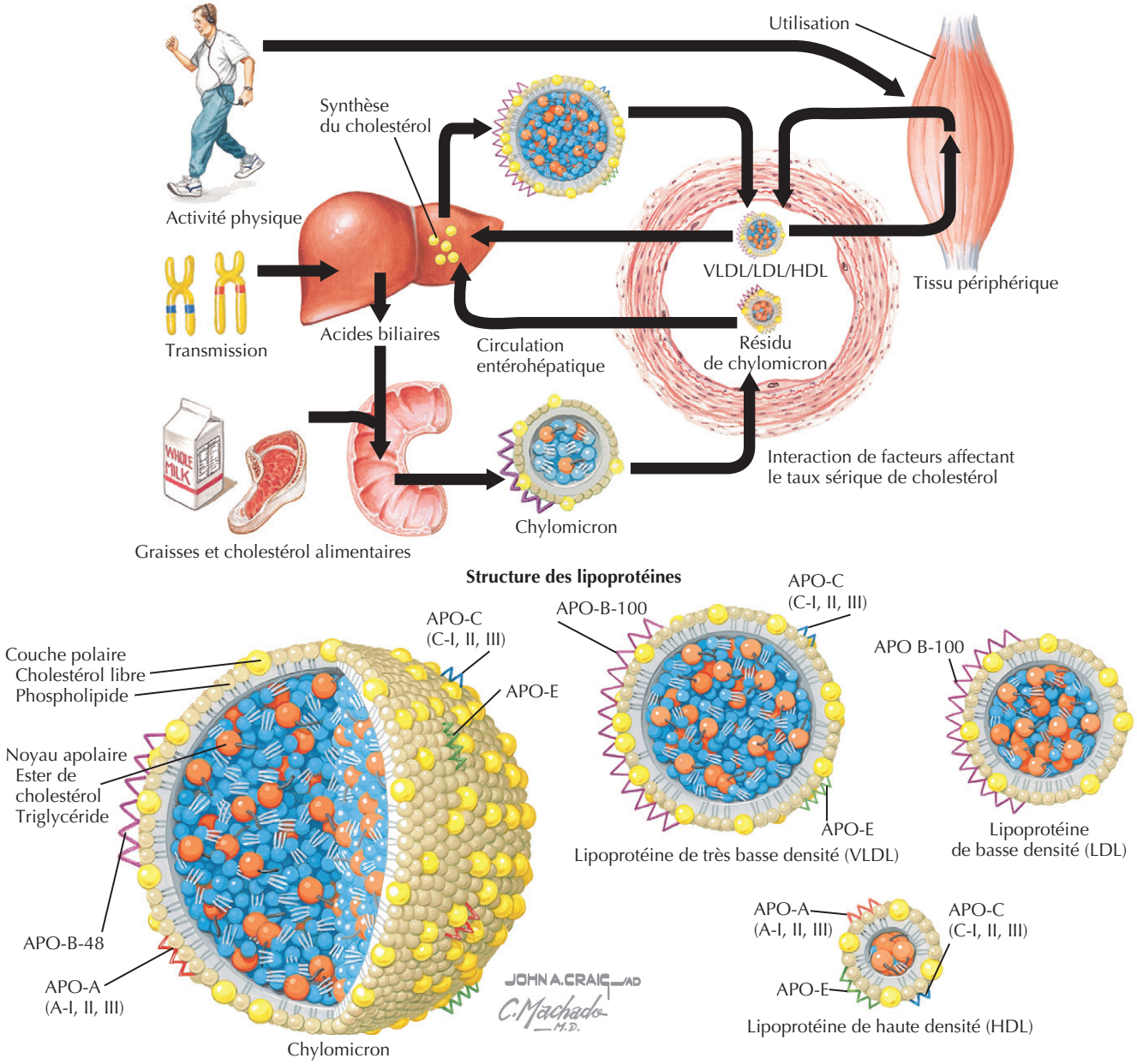
Le cholestérol est transporté dans le sang sous forme de macromolécules lipoprotéiques, avec un noyau lipidique non polaire entouré par une monocouche polaire de phospholipides, la partie polaire du cholestérol et les apolipoprotéines. Des lipoprotéines particulières diffèrent par leur contenu de base en lipides, par la proportion de lipides dans leur noyau et par les protéines de surface. Les lipoprotéines sont communément classées par densité ; on distingue les chylomicrons, les résidus de chylomicrons, les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), les lipoprotéines de basse densité (LDL), les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et les lipoprotéines de haute densité (HDL).

Les triglycérides sont des esters de glycérol et d'acides gras saturés et désaturés à longue chaîne. On les trouve dans toutes les lipoprotéines plasmatiques, mais ils sont le constituant majeur des chylomicrons, des résidus de chylomicrons, des VLDL et des IDL. La plupart des triglycérides sont contenus dans les VLDL qui contiennent 10 à 15 % du cholestérol total. La relation précise des triglycérides plasmatiques et de la maladie athéroscléreuse est incertaine en raison de la forte association des triglycérides élevés avec des taux bas de HDL ainsi qu'avec d'autres facteurs athérogènes (par exemple le diabète, le tabagisme et l'hypertension). Si des particules riches en triglycérides sont présentes en concentration suffisamment élevée (> 400 mg/dl), le plasma est trouble ou opalescent. Des augmentations importantes des triglycérides (1000 mg/dl) peuvent provoquer une pancréatite et la formation de xanthomes.

La famille de lipoprotéines HDL contient habituellement 20 à 30 % du cholestérol total. Le taux de cholestérol associé aux HDL (C-HDL) est corrélé de manière inverse et étroite avec le risque de cardiopathie coronarienne. Les HDL peuvent inverser le transport du cholestérol à partir des tissus. Les régimes riches en graisses polyinsaturées, l'obésité, le tabagisme, le diabète et les médicaments (diurétiques, stéroïdes anabolisants et progestatifs) diminuent le C-HDL, alors que l'activité physique et l'alcool l'augmentent. Cependant, le taux de C-HDL varie considérablement en raison des fluctuations physiologiques, mais aussi de différences analytiques. Ainsi, une mesure unique du C-HDL peut ne pas suffire pour déterminer le taux habituel chez un patient.

Le contenu en cholestérol des LDL (C-LDL) représente entre 50 et 60 % du cholestérol total. Les LDL sont ainsi le principal transporteur du cholestérol sérique. Ce que l'on mesure habituellement comme LDL n'est pas un ensemble de molécules uniques, mais bien une population

Figure 35.1 Hypercholestérolémie : synthèse et métabolisme du cholestérol.
APO : apolipoprotéine.

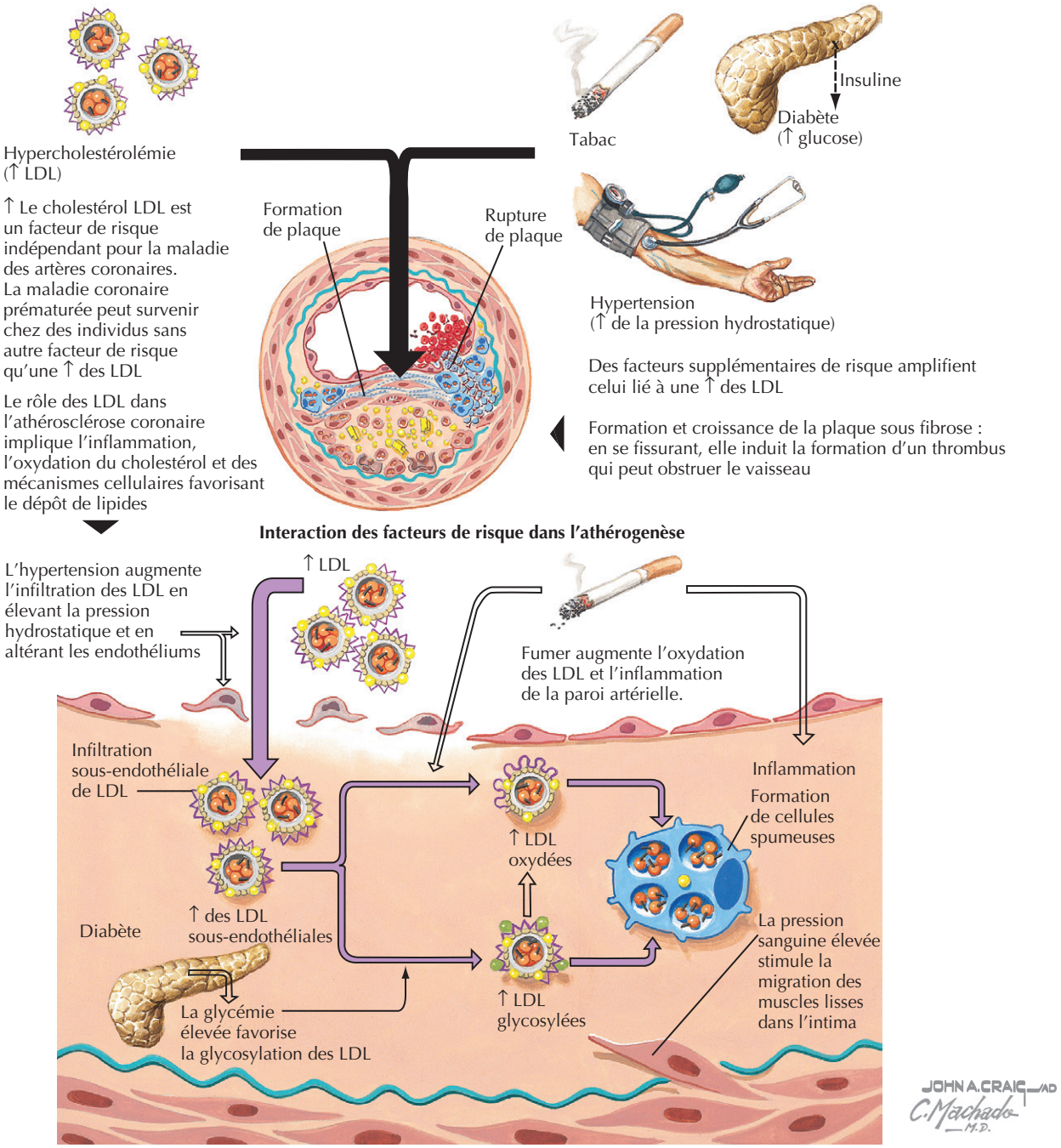


Le cholestérol est transporté dans le sang comme des macromolécules de lipoprotéines, avec un noyau lipidique apolaire entouré d'une monocouche polaire constituée de phospholipides, de la portion polaire du cholestérol et d'apolipoprotéines (APO). Divers types de lipoprotéines diffèrent par le contenu de leur noyau lipidique, la proportion de lipides dans le noyau et par leurs protéines de surface. Les lipoprotéines sont classées par densité comme chylomicrons, lipoprotéines de très basse densité (VLDL), lipoprotéines de basse densité (LDL) et lipoprotéines de haute densité (HDL)

de particules qui se ressemblent par leurs propriétés chimiques et physiques. Par exemple, le cholestérol des IDL et le cholestérol des lipoprotéines (a), qui tous deux sont probablement athérogènes, représentent en général 2 à 4 % du cholestérol total et sont englobés dans le taux du C-LDL.

Le C-LDL montre un lien épidémiologique étroit et cohérent, expérimental et clinique, avec la fréquence de MAC (figure 35.2). L'abaissement du taux de C-LDL par l'alimentation, l'exercice ou une thérapie pharmacologique ralentit la progression de la maladie athéroscléreuse et diminue le risque d'accidents coronariens. Ce lien étroit du C-LDL avec la MAC rend le traitement médical des taux élevés de C-LDL un objectif crucial. Les thérapies qui diminuent le taux de C-LDL (par exemple les statines et la niacine) ont souvent une incidence positive sur les triglycérides et le C-HDL. Il pourrait cependant être utile d'abaisser les triglycérides et de remonter le C-HDL de manière indépendante. Toutefois, à ce jour, les nouveaux

Figure 35.2 Hypercholestérolémie comme facteur de risque dans la maladie des artères coronaires.



médicaments visant uniquement à augmenter le C-HDL ont causé des effets indésirables.

Étiologie et pathogénie

Une MAC peut résulter de taux élevés du C-LDL chez les patients sans autres facteurs de risque de maladie coronarienne, en particulier chez les enfants et les jeunes adultes qui ont hérité d'un manque de récepteurs de membrane cellulaire nécessaires à l'élimination du C-LDL de la circulation. La forme hétérozygote de ces hypercholestérolémies familiales touche 1 individu sur 500 et la forme homozygote 1 sur 1 million. Chez les hétérozygotes, le C-LDL augmente 2 à 4 fois, mais il est encore beaucoup plus élevé chez les homozygotes. L'hypercholestérolémie familiale combinée survient chez environ 1 personne sur 100 et se caractérise par une surproduction de l'apolipoprotéine B. Chez tous ces individus, le risque coronarien lié au taux de C-LDL élevé est encore accru par la présence d'autres facteurs de risque coronarien, comme nous le verrons plus loin.

Les mécanismes par lesquels le C-LDL accélère l'athérosclérose coronarienne sont complexes. L'athérosclérose coronarienne semble faire partie d'une réaction inflammatoire à des lésions endothéliales entraînant une infiltration de l'intima artérielle par des monocytes, qui induisent l'oxydation du cholestérol et se transforment en macrophages tissulaires, puis en cellules spumeuses chargées de lipides (voir la figure 35.2). Ces cellules forment alors des stries lipidiques sous la couche endothéliale. Avec l'accumulation, une plaque excentrique riche en lipides se développe. Les cellules musculaires lisses forment une chape fibreuse sur le noyau lipidique, qui se fissure de manière répétée, aboutissant à la formation d'un thrombus et à la croissance de la plaque. Finalement, une fissure majeure se produit, et un thrombus obstrue partiellement ou complètement l'artère coronaire, conduisant à l'angor instable, à l'infarctus du myocarde ou à une mort cardiaque subite. Les forces qui précipitent la rupture de la plaque et les moyens pour détecter la menace imminente d'un tel accident font l'objet de recherches intensives.

Tableau clinique

Les individus présentant des anomalies lipidiques peuvent être découverts de diverses manières, mais finalement c'est par les analyses de laboratoire que le diagnostic d'hypercholestérolémie peut être établi. Puisque les médicaments hypocholestérolémiants réduisent efficacement le risque coronarien, toute personne à risque doit être détectée ; ce sont les patients atteints d'un syndrome coronarien chronique ou aigu, les personnes qui ont des antécédents familiaux, qui souffrent de diabète ou chez qui existent plusieurs facteurs de risque cardiaque. Historiquement, le dépistage était sous-utilisé, mais avec la sensibilisation accrue du public, la situation s'est fortement améliorée.

Dans certaines circonstances, on peut détecter une hypercholestérolémie chez des personnes apparemment non exposées à un risque accru. Chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, certains signes physiques peuvent se manifester sous forme de dépôts sous-cutanés de cholestérol, le plus souvent des xanthomes tendineux et des xanthélasmas. L'arc sénile, que l'on considérait comme signe d'hypercholestérolémie, est beaucoup moins spécifique, notamment chez les personnes âgées. Les patients peuvent également être identifiés sur base de l'aspect trouble de leur sérum lors d'un examen sanguin de routine.

Diagnostic différentiel

Les causes secondaires de cholestérol élevé sont fréquentes, entre autres un diabète mal contrôlé, une hypothyroïdie et un syndrome néphrotique. Une thérapie de remplacement des estrogènes peut élever le taux des triglycérides, et les HDL peuvent être considérablement abaissées par les progestatifs et les stéroïdes anabolisants.

Démarche diagnostique

Le principal test sanguin requis pour le diagnostic et le traitement de l'hypercholestérolémie est la mesure du taux de cholestérol total à jeun, des triglycérides et du C-HDL. Ces résultats sont ensuite utilisés pour le calcul du C-LDL [cholestérol total – (C-HDL + triglycérides/5)]. Cette méthode n'est utile que si les triglycérides sont inférieurs à 400 mg/dl. Les dosages directs du C-LDL et l'estimation de la taille et du nombre de particules de LDL et d'autres fractions lipidiques sont également disponibles, mais ne sont généralement pas nécessaires ou utilisés. Les échantillons sanguins doivent être prélevés après 12 h de jeûne, car les chylomicrons interfèrent avec le dosage du C-LDL.

Une MAC et des maladies athéromateuses affectant d'autres artères augmentent considérablement le risque associé aux taux élevés de C-LDL. En outre, le diabète équivaut à un risque coronarien, et les patients diabétiques connus devraient être évalués et traités comme si l'on avait diagnostiqué chez eux une MAC en raison de l'augmentation du risque associé au diabète. Ces situations cliniques nécessitent un traitement agressif du C-LDL. Pour les patients qui ne font pas partie de ce groupe à haut risque, l'objectif thérapeutique est de retarder les complications de la maladie coronarienne, et un traitement moins agressif est justifié. Dans ce contexte, on doit rechercher les principaux facteurs de risque de MAC. Tout changement dans la capacité d'exercice, des douleurs thoraciques ou un angor doivent être recherchés par une anamnèse fouillée et des tests diagnostiques appropriés (par exemple test d'effort, imagerie nucléaire et angiographie cardiaque).

Les facteurs de risque principaux pour la MAC sont un âge de plus de 45 ans chez les hommes et de plus de 55 ans chez les femmes, des antécédents de MAC prématurée chez les parents au premier degré (mort subite ou apparition de la maladie coronaire avant l'âge de 55 ans pour les hommes ou 65 ans pour les femmes), le tabagisme, la présence et la gravité de l'hypertension, l'inactivité physique et les habitudes alimentaires. Il faut tenir compte des facteurs de risque liés aux habitudes de vie, notamment l'obésité (indice de masse corporelle > 30), l'inactivité physique et une alimentation athérogène. Rechercher une éventuelle hyperglycémie peut être particulièrement utile en cas de suspicion de syndrome métabolique (obésité centrale, hypertension, intolérance au glucose avec taux bas du C-HDL, triglycérides élevés et faible augmentation du C-LDL). Les tests de fonction rénale (protéinurie, créatinine sérique) et de fonction hépatique peuvent également contribuer à guider les thérapies. Les taux de lipoprotéine (a), d'homocystéine et de facteurs prothrombotiques et pro-inflammatoires (protéine C réactive) peuvent fournir des informations quant au risque de MAC, mais ils ne sont pas mesurés systématiquement. Ils peuvent cependant se révéler utiles dans les situations où des antécédents familiaux ou une MAC établie suggèrent l'existence d'un risque en absence d'augmentation du C-LDL. Ces derniers

facteurs de risque sont des causes potentiellement importantes de maladie coronarienne.

Abaisser le C-LDL est l'objectif thérapeutique principal; il faut viser un taux inférieur à 100 mg/dl pour les patients atteints de MAC, d'une autre maladie vasculaire, de diabète ou d'un risque d'accidents coronariens à 10 ans de plus de 20 % selon les critères de Framingham. Pour les patients dont le risque est encore plus élevé, les recommandations des experts basées sur des essais cliniques, le taux optimal de C-LDL à atteindre serait de 70 mg/dl. Les valeurs idéales de C-HDL seraient > 40 mg/dl chez les hommes et > 50 mg/dl chez les femmes, avec des triglycérides à < 150 mg/dl. Pour les patients avec une augmentation des triglycérides (> 200 mg/dl), le C-non-HDL peut servir de guide au traitement, avec un taux cible de 30 mg/dl supérieur au taux de C-LDL recommandé.

Soins et traitement

Traitement optimal

Un régime alimentaire approprié et l'exercice sont les pierres angulaires du traitement de l'hypercholestérolémie (figure 35.3). Tous les patients qui ont des taux élevés de cholestérol devraient recevoir des conseils diététiques qui les aideront à atteindre leurs objectifs en matière de lipides. Bien qu'il subsiste une certaine controverse sur le régime alimentaire optimal pour réduire le risque de MAC, les données les plus solides actuellement disponibles viennent à l'appui de deux régimes. Le régime modifié de phase II de l'American Heart Association (AHA) se concentre sur la réduction de la consommation de cholestérol et une faible consommation de graisses totales; il comporte moins de 7 % des calories provenant de graisses saturées et moins de 200 mg/j de cholestérol alimentaire. Les stérols et stanols végétaux à raison de 2 g/j peuvent être recommandés; ces analogues végétaux du cholestérol remplacent le cholestérol des sels biliaires et abaissent le taux de cholestérol, comme le font aussi les fibres solubles. Un régime autre que celui de l'AHA et qualifié de « méditerranéen » favorise une consommation accrue de poissons et divers autres aliments à faible teneur en graisses saturées, mais sa teneur en matières grasses totales n'est pas aussi basse que celle du régime de l'AHA. Les régimes pauvres en glucides et à faible index glycémique ont également gagné en popularité, et l'on a été quelque peu surpris de constater l'absence d'impact négatif sur le profil lipidique. Il faut également mettre en route, ou renforcer, les activités physiques quotidiennes.

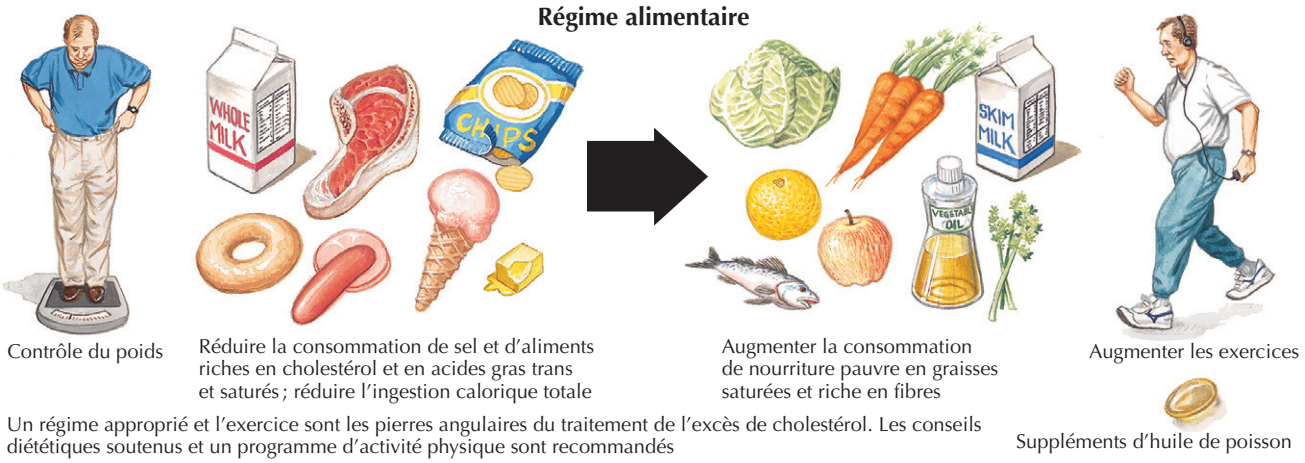
L'huile de poisson (acide eicosapentaénoïque et acide docosahexaénoïque) constitue un apport diététique prometteur qui semble réduire la synthèse des triglycérides hépatiques. Des compléments alimentaires d'huile de poisson contenant 2 à 5 g d'acides gras oméga 3 peuvent diminuer les triglycérides de 30 % et les VLDL de 40 %, avec un faible changement du C-LDL et une augmentation du C-HDL. Des doses élevées d'huile de poisson peuvent occasionner des troubles gastro-intestinaux (ballonnements, diarrhée), une augmentation du temps de saignement et des effets d'hypervitaminose A et D (dermatite ou hypercalcémie). L'utilisation systématique de vitamines à haute dose ou des suppléments d'antioxydants n'est pas recommandée.

Un traitement médicamenteux sera décidé sur base du risque absolu encouru par le patient de développer une MAC et sur base du taux de C-LDL après un régime alimentaire adapté (voir la figure 35.3). Si le risque à 10 ans selon les critères de Framingham est supérieur à 20 % ou si le patient a un risque équivalent de MAC, le traitement doit être instauré si le C-LDL est > 100 mg/dl. Si le patient a un risque sur 10 ans de moins de 20 % mais deux ou plus d'autres facteurs de risque, des médicaments doivent être envisagés si le C-LDL est >130 mg/dl. Si le patient n'a qu'un seul autre facteur de risque et que le risque sur 10 ans est inférieur à 10 %, les médicaments sont souvent utilisés si le C-LDL est ≥ 160 mg/dl.

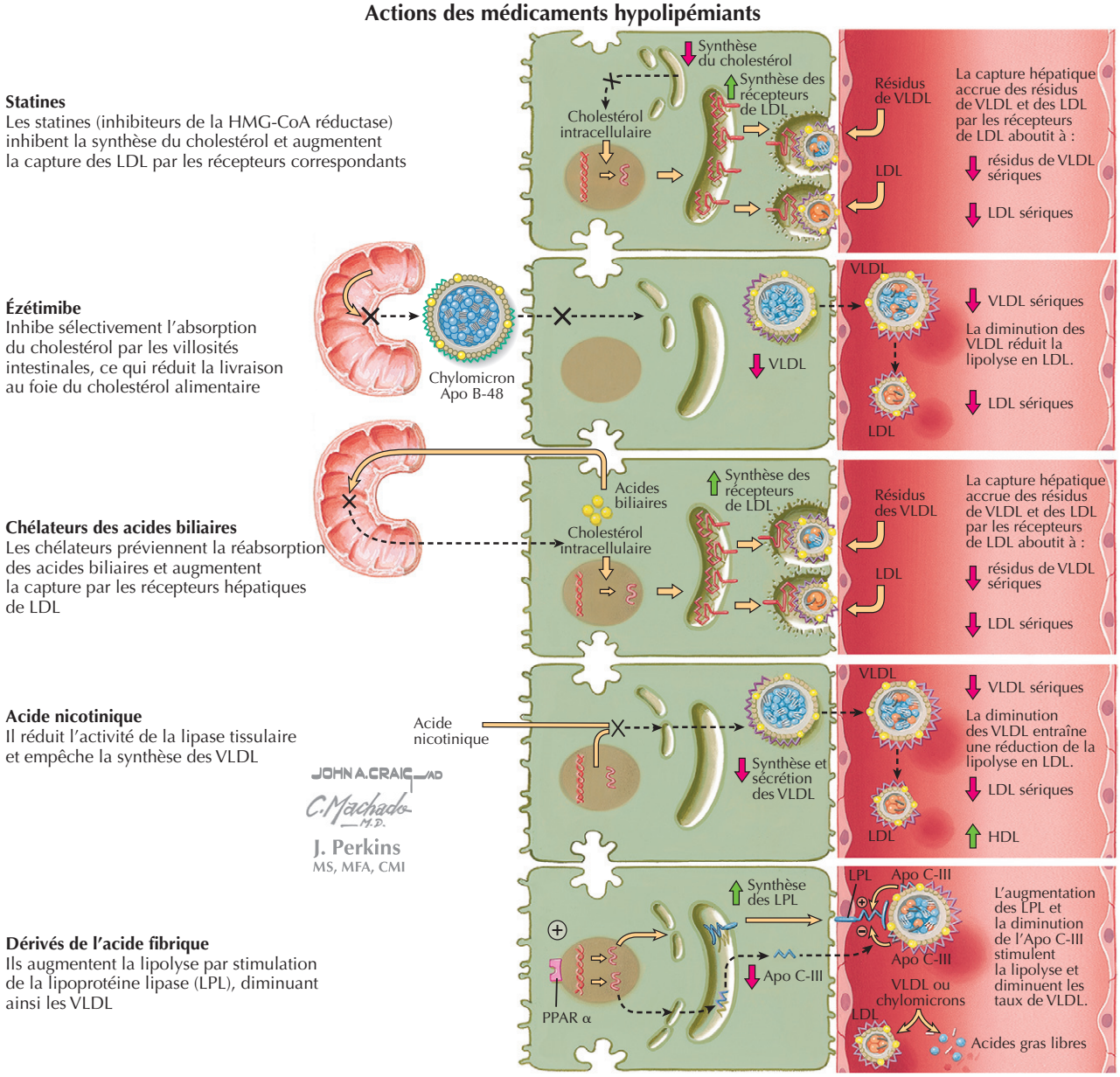
Le traitement médicamenteux à base d'inhibiteurs de l'hydroxyméthyl glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase (statines) est très efficace pour abaisser le C-LDL. Les statines inhibent la synthèse du C-LDL et augmentent son absorption par les récepteurs des LDL. En outre, les statines réduisent les triglycérides de près de 30 % et l'on peut s'attendre à une augmentation du C-HDL de15 %. Ces médicaments incluent la lovastatine (10 à 80 mg/j), la pravastatine (20 à 80 mg/j), la simvastatine (10 à 80 mg/j), la fluvastatine (20 à 80 mg/j), l'atorvastatine (10 à 80 mg/j) et la rosuvastatine (10 à 40 mg/j). Il existe une relation dose-réponse prévisible avec ces médicaments; ainsi le doublement de la dose de statine a comme conséquence une réduction supplémentaire d'environ 6 % du C-LDL par rapport au niveau de référence. Ces médicaments sont en général bien tolérés. Il existe un faible risque de myopathie associé à des doses élevées ou lorsque les statines sont combinées à des fibrates ou à des médicaments qui interfèrent dans le métabolisme des statines. Une faible élévation des enzymes hépatiques dépendant de la dose est également possible. L'effet bénéfique des statines dans la réduction du C-LDL peut être renforcé par les chélateurs des acides biliaires, les stanols végétaux et l'ézétimibe, qui bloque l'absorption du cholestérol intestinal.

Les médicaments de seconde ligne comprennent les chélateurs des acides biliaires : la colestyramine (4 à 16 g/j), le colestipol (2 à 16 g/j) et le colesevelam (4 à 6 comprimés de 625 mg chaque jour). Ces médicaments empêchent la réabsorption des acides biliaires et augmentent l'absorption par les récepteurs hépatiques de LDL. Ils peuvent réduire le taux de C-LDL jusqu'à 30 % d'une manière dépendant de la dose et peuvent augmenter le C-HDL de 5 %, mais ils peuvent également augmenter les triglycérides. Ils ne doivent pas être utilisés chez les patients avec une dysbêtalipoprotéinémie ou des triglycérides élevés. Ils ne sont pas absorbés et les effets secondaires sont

Figure 35.3 Hypercholestérolémie : mesures thérapeutiques générales.
PPAR : *peroxisome proliferator-activated receptor*.



Un régime approprié et l'exercice sont les pierres angulaires du traitement de l'excès de cholestérol. Les conseils diététiques soutenus et un programme d'activité physique sont recommandés



généralement limités à leur capacité de diminuer l'absorption d'autres médicaments et de susciter des troubles digestifs tels que constipation, dyspepsie et ballonnements.

L'acide nicotinique réduit l'activité lipasique des tissus et empêche la synthèse des VLDL. Il abaisse le C-LDL de 25 %, diminue les triglycérides de 50 % et augmente le C-HDL de 35 %. Parmi les effets secondaires, on relève : bouffées vasomotrices, hyperglycémie, hyperuricémie, douleurs abdominales et toxicité hépatique. L'acide nicotinique ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant de goutte sévère, d'ulcère gastroduodénal ou d'une maladie du foie, et ne peut être utilisé que sous surveillance étroite chez les patients atteints de diabète ou de résistance à l'insuline. L'acide nicotinique est disponible sous trois formes : à libération immédiate (dose cible de 1,5 à 2 g/j), à libération prolongée (500 mg à 2 g/j) et à libération prolongée (non recommandé). Bien que l'acide nicotinique soit très efficace et ait un bon dossier de sécurité, l'observance n'est pas satisfaisante et requiert des conseils répétés et un soutien continu.

Les dérivés de l'acide fibrique, le gemfibrozil (600 mg deux fois par jour) et le fénofibrate (48 à 145 mg/j), diminuent les VLDL et les triglycérides en augmentant la lipolyse par la lipoprotéine lipase, ce qui augmente le catabolisme des particules riches en triglycérides. On peut s'attendre à une diminution du C-LDL de 20 %, à une augmentation du C-HDL de 20 % et à une réduction des triglycérides de près de 50 %. Les effets secondaires sont de la dyspepsie, des calculs biliaires et une propension à la myopathie lorsqu'ils sont combinés aux statines. Ces médicaments sont contre-indiqués en cas de maladie rénale ou hépatique. L'ézétimibe (10 mg/j) est un inhibiteur sélectif de l'absorption du cholestérol dans les villosités intestinales et peut réduire le C-LDL de 20 % ; il peut également être combiné avec des statines pour réduire davantage les taux de C-LDL.

Dyslipidémie spécifique

Lorsque le C-LDL est extrêmement élevé (> 190 mg/dl), une maladie génétique doit être suspectée et un dépistage familial doit être entrepris. Il peut s'agir de l'hypercholestérolémie familiale monogénique, de la synthèse défectueuse familiale de l'apolipoprotéine B100 ou de l'hypercholestérolémie polygénique. Le traitement exige presque toujours une statine à forte dose ou une statine combinée à un autre médicament. Parfois, les patients ont besoin de plasmaphérèse, en particulier dans les rares formes homozygotes d'hypercholestérolémie.

Le traitement d'autres facteurs lipidiques peut également être nécessaire. Des taux élevés de triglycérides peuvent être dus à l'obésité, à la sédentarité, au tabagisme, à la consommation excessive d'alcool, à un non-respect du jeûne avant les analyses lipidiques, à un régime alimentaire à haute teneur en glucides (> 60 % de l'apport énergétique), à un diabète de type II, à une insuffisance rénale chronique et à un syndrome néphrotique. Certains médicaments (corticoïdes, estrogènes, rétinoïdes, les β-bloquants à haute dose) et des dyslipidémies génétiques peuvent également être impliqués. Lorsque le taux de triglycérides dépasse 500 mg/dl, un traitement visant à le faire baisser doit être entrepris pour éviter une pancréatite ou la formation de xanthomes éruptifs. Les conseils diététiques sont essentiels et doivent se concentrer sur les régimes à très faible teneur en graisses (moins de 15 % des calories) et sur la restriction des sucres et glucides simples. Les fibrates, l'acide nicotinique, des suppléments diététiques à base d'huile de poisson ainsi qu'un contrôle strict du diabète peuvent tous s'avérer utiles dans le traitement de l'hypertriglycéridémie.

Éviter les erreurs de traitement

Chez les patients dont le C-LDL est très élevé, il faut souvent recourir à des traitements combinés et aux statines à haute dose pour atteindre les objectifs recommandés par les directives. La combinaison d'une statine avec un acide fibrique ne devrait être envisagée que dans les circonstances les plus réfractaires, car certaines de ces combinaisons conduisent à un risque accru d'effets secondaires graves. Chez la plupart des patients, des mesures alimentaires supplémentaires, l'exercice ou des conseils pour améliorer l'observance thérapeutique permettront d'améliorer encore le contrôle lipidique.

Futures directions

De nouveaux médicaments et de nouvelles thérapies sont développés rapidement pour le contrôle des dyslipidémies et le diagnostic de l'athérosclérose au début de son évolution. Les tests diagnostiques visant à une meilleure évaluation du risque d'accident coronarien comprennent le dosage de la protéine C réactive et de multiples autres biomarqueurs sériques ou génétiques, la mesure de la taille et de la densité des particules lipidiques et l'usage de la tomographie par faisceau d'électrons afin d'évaluer le degré de calcification des artères coronaires ainsi que l'angiographie tomographique à haute résolution. Parmi les autres tests non invasifs pour l'évaluation de l'étendue de l'athérosclérose et des risques d'accidents futurs, on peut encore citer l'échographie Doppler de la carotide qui permet la détermination du rapport d'épaisseur entre intima et media, et l'index cheville-bras, une mesure de l'étendue de la maladie vasculaire périphérique qui fournit d'importantes informations pronostiques sur l'état cardiovasculaire. Les techniques envahissantes comprennent l'échographie intracoronaire servant à l'évaluation de l'importance de la plaque, de la densité des lipides et de la propension éventuelle de l'artère coronaire à une rupture de plaque.

Malgré des résultats initiaux décevants, des médicaments qui augmentent le C-HDL restent en cours de développement. L'ézétimibe, actuellement disponible, est un

exemple de nouveau concept thérapeutique ; il inhibe sélectivement l'absorption du cholestérol dans les villosités intestinales et peut être facilement associé aux statines. D'autres agents prometteurs sont actuellement en essais cliniques, et il est probable qu'à l'avenir, les troubles lipidiques seront traités plus efficacement et avec moins d'effets secondaires, ce qui devrait réduire en parallèle le risque cardiovasculaire.

Ressources supplémentaires

Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment : Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005 ; 366 (9493) : 1267-78. PMID : 16214597.

Les auteurs présentent un excellent résumé systématique de l'efficacité des traitements hypolipidémiants, y compris un soutien empirique très fort des recommandations de l'ATP III.

Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne M, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers : the atherosclerosis risk in communities study. Arch Intern Med 2006 ; 166 (13) : 1368-73. PMID : 16832001.

Cet article fournit un avis scientifique équilibré sur le recours à de nouveaux facteurs de risques dans l'orientation des décisions thérapeutiques.

Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, et al. AHA science advisory. Lyon diet heart study : benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association step I dietary pattern on cardiovascular disease. Circulation 2001 ; 103 (13) : 1823-5.

Cette étude historique montre l'importance et le caractère pratique d'un régime alimentaire dans la prévention des crises cardiaques récurrentes.

Lammert F, Wang DQ. New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. Gastroenterology 2005 ; 129 (2) : 718-34. PMID : 16083725.

Ce document souligne l'importance et la variation de l'absorption du cholestérol dans la détermination des taux de cholestérol sérique.

National Heart, Lung, and Blood Institute. National Cholesterol Education Program. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Accessible à : http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm. Consulté le 31 mai 2007.

Ce site contient des ressources supplémentaires, y compris le rapport complet du groupe d'experts, les calculateurs du risque téléchargeables, des diaporamas ainsi que des informations diététiques spécifiques et autres pour les patients.

Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP) : a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. Arch Intern Med 2000 ; 160 (4) : 459-67. PMID : 10695686.

Les traitements visant à diminuer les lipides sont sous-utilisés et le pourcentage de patients qui atteignent le taux de C-LDL recommandé par les directives est relativement restreint.

Données probantes

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001 ; 285 (19) : 2486-97. PMID : 11368702.

   Le groupe d'experts fournit un excellent résumé du rapport complet de l'ATP III.

2. Gotto AM Jr. Contemporary diagnosis and management of lipid disorders. 2e éd. Newtown : Handbooks in Health Care ; 2001.

   Il s'agit d'une monographie bien écrite par un véritable expert dans le métabolisme lipidique et le traitement. Elle comprend un résumé facile à suivre du métabolisme complexe des lipides.

3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004 ; 110 (2) : 227-39. PMID : 15249516.

   Cet article met à jour les directives de l'ATP III basées sur des essais cliniques importants qui n'étaient pas disponibles au moment de la réunion des experts. Ces études confirment l'importance de mettre l'accent sur le C-LDL comme cible principale et recommandent une thérapie plus agressive afin d'atteindre les taux recommandés de C-LDL.

Richard G. Sheahan

36

Arythmies cardiaques

Introduction

Les arythmies sont des changements anormaux et généralement symptomatiques du rythme cardiaque. Les troubles du rythme cardiaque peuvent être une fréquence anormalement rapide (tachycardie) ou lente (bradycardie), mais qui peut être régulière ou irrégulière. Les patients utilisent des termes variés pour décrire les symptômes associés à l'arythmie cardiaque (qui peut aussi être asymptomatique), le plus commun étant celui de *palpitations* ou une description synonyme. En général, le diagnostic et le traitement des tachyarythmies sont plus complexes que ceux des bradyarythmies.

Étiologie et pathogénie

Les tachycardies peuvent être réparties en deux grandes catégories, la tachycardie supraventriculaire (TSV) ou ventriculaire (TV), chacune pouvant relever de diverses étiologies.

La TSV, qui est souvent bénigne, commence en amont du faisceau de His. La plupart des TSV font intervenir deux voies qui se distinguent par leurs propriétés conductrices et réfractaires. Elles sont composées de cellules conductrices dont la localisation anatomique atypique constitue souvent une partie des voies. La tachycardie par réentrée nodale atrioventriculaire (TRNAV) a des voies dites lente ou rapide, qui sont toutes deux situées dans ou très près du nœud atrioventriculaire (AV). La tachycardie atrioventriculaire réentrante (TAVR) requiert une voie accessoire située à distance du nœud AV. La tachycardie auriculaire se produit généralement à partir d'un foyer cellulaire se dépolarisant rapidement situé dans l'oreillette droite (parfois dans la gauche). Le flutter auriculaire survient comme un circuit de réentrée, habituellement dans l'oreillette droite.

La fibrillation auriculaire est l'arythmie la plus courante et peut s'accompagner d'une conduction ventriculaire rapide, normale ou lente. Elle survient en cas d'affections de causes très diverses. L'incidence de la fibrillation auriculaire augmente avec l'âge; aussi, avec le vieillissement de la population, la fibrillation auriculaire liée à l'âge est fréquente. La fibrillation auriculaire est facilement récurrente.

Toute TSV peut devenir dangereuse lorsque le myocarde supporte mal une fréquence cardiaque élevée, notamment en cas de maladie coronarienne, de malformation congénitale, d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou de cardiomyopathie hypertrophique. La fibrillation auriculaire comporte aussi le risque de formation d'un thrombus auriculaire gauche qui peut causer une thromboembolie responsable d'un trouble ischémique transitoire ou d'un accident vasculaire cérébral. Pour cette raison, on doit tenir compte à la fois des dangers liés à une réponse ventriculaire rapide à la fibrillation auriculaire et de la nécessité de recourir à des anticoagulants pour prévenir les accidents thrombo-emboliques.

La TV est déclenchée généralement à partir de tissu cicatriciel chez des patients atteints d'infarctus du myocarde ou à partir du tissu ventriculaire altéré par diverses formes de cardiomyopathie, que ce soit la forme dilatée, hypertrophique ou infiltrante. Rarement, une TV induite par l'exercice (que l'on qualifie de sensible au vérapamil ou à l'adénosine) peut survenir chez des patients avec un cœur normal. La fibrillation ventriculaire (FV) est déclenchée généralement en cas d'ischémie permanente. La FV est toujours fatale si elle n'est pas traitée immédiatement. La TV, bien que souvent mortelle, peut cependant n'être qu'épisodique et non soutenue, ou être stable à des fréquences cardiaques inférieures à 150 battements par minute.

Le syndrome du QT long et le syndrome de Brugada sont des exemples d'arythmies résultant de canalopathies héritées. Le syndrome de Brugada est caractérisé par l'élévation du ST à partir de l'onde R terminale avec un segment ST descendant lentement et continuant avec une onde T plane ou négative apparaissant spontanément dans

les dérivations V_1 à V_3. Les deux affections sont associées à une mort cardiaque subite.

Les bradycardies résultent soit d'un bloc permanent ou transitoire à hauteur du nœud AV ou du faisceau de His, soit d'un arrêt sinusal ou de facteurs neurocardiogéniques, comme dans les bradycardies vagales. La gravité d'une bradycardie donnée dépend de la lenteur du rythme cardiaque, qui peut varier considérablement selon le type de bradycardie et l'individu. Toute fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute chez les adultes est une bradycardie par définition. Toutefois, la bradycardie peut être normale chez les athlètes et des individus bien formés. De nombreuses bradycardies légères ne nécessitent aucun traitement. En revanche, une bradycardie marquée nécessite une hospitalisation, car elle peut être mortelle.

Tableau clinique

En plus des palpitations, les patients peuvent avoir d'autres symptômes : dyspnée, étourdissements, vertiges, douleur thoracique, syncope, faiblesse, fatigue. L'arythmie peut aussi être responsable d'une mort cardiaque subite (MCS) ou être cause d'accidents et de blessures. La gravité des symptômes dépend d'une interaction complexe entre les conséquences hémodynamiques de l'arythmie et la fonction cardiaque sous-jacente. La syncope, en soi, ne distingue pas une arythmie bénigne d'une forme maligne. L'apparition de palpitations, d'une syncope ou de symptômes présyncopaux pendant un effort nécessite une évaluation urgente.

La MCS mérite une description supplémentaire parce que c'est un terme qui a été utilisé de façon variable au cours des années récentes. La MCS est généralement définie comme une perte brusque de conscience dans l'heure qui suit l'apparition des symptômes aigus entraînant la mort naturelle. En présence de témoins, il est possible de réanimer la personne. Le traitement le plus efficace est une cardioversion électrique, en combinaison avec d'autres efforts de réanimation. Les personnes qui ont été réanimées et qui ont survécu à un épisode de MCS courent un très grand risque de décès par arythmie et devraient être immédiatement hospitalisées et traitées agressivement.

Démarche diagnostique

Évaluation du patient

Au cours de l'évaluation d'une arythmie cardiaque, outre l'examen clinique, il est essentiel d'obtenir des détails sur les premières manifestations, y compris les circonstances associées, sur les antécédents familiaux d'arythmie ou de MCS, sur les médicaments (y compris les récents changements de dose ou d'éventuels ajouts) et sur les maladies ou interventions chirurgicales récentes (encadré 36.1). Un électrocardiogramme (ECG) de base peut aider à identifier le type d'arythmie et peut exclure les anomalies de conduction AV, le syndrome de préexcitation de Wolff-Parkinson-White (WPW) [onde delta, court intervalle PR et large complexe QRS], le syndrome du QT long, le syndrome de Brugada et des anomalies de la conduction ventriculaire. Les examens de laboratoire varient d'un patient à l'autre et doivent être choisis en conséquence. Dans presque tous les contextes, il convient de repérer les anomalies électrolytiques. Chez un patient avec un comportement bizarre, il faut effectuer un test d'alcoolémie et de dépistage de drogue dans les urines. Chez les patients âgés, il faut penser à des erreurs dans la posologie de certains médicaments et faire procéder aux analyses appropriées.

Encadré 36.1 Évaluation d'un patient avec une arythmie cardiaque

- Histoire et examen clinique : antécédents familiaux de mort subite, médicaments
- Électrocardiogramme : de base et pendant l'épisode
- Examens de laboratoire : hémogramme complet, électrolytes, glycémie, enzymes cardiaques, thyréostimuline, digoxine, drogues dans le sang et dans l'urine et taux d'alcool
- Échocardiographie pour évaluer la fonction cardiaque et exclure une anomalie valvulaire et cardiomyopathie
- Surveillance ambulatoire par Holter
- Dispositif de surveillance activé par le patient : peut inclure un enregistreur en boucle implantable
- Test de provocation à la procaïnamide
- Étude électrophysiologique

Adapté de Sheahan RG. Syncope and arrhythmias : role of the electrophysiological study. Am J Med Sci 2001 ; 322 : 37–43.

Corrélation entre symptômes et rythme

Un ECG à 12 dérivations au cours de l'arythmie est la référence pour établir une corrélation entre le rythme et les symptômes. Mais il s'agit là d'un objectif difficile à atteindre, puisque les symptômes sont le plus souvent paroxystiques et se produisent rarement. La surveillance par Holter durant 24 ou 48 h peut être utilisée pour enregistrer les rythmes qui surviennent presque quotidiennement. Pour des troubles du rythme qui ne se produisent qu'une fois toutes les 4 semaines, on pourra recourir à un enregistreur en boucle pour une période de 1 à 2 mois. L'utilisation de ces appareils pour des périodes plus longues est peu susceptible de fournir un diagnostic, en raison de la perte de motivation du patient et de la dermatite de contact provoquée par le gel contenu dans les électrodes d'enregistrement. Pour corréler les symptômes avec le rythme cardiaque dans des circonstances où le diagnostic de l'arythmie suspectée est particulièrement insaisissable, on pourra utiliser un enregistreur en boucle implantable. Il s'agit d'un dispositif d'enregistrement qui est implanté sous la peau dans la partie antérieure du thorax et qui peut être activé par le patient ou automatiquement. Les fonctions automatiques enregistrent des fréquences cardiaques de moins de 40 battements par minute ou de plus de

145 par minute, ou une asystolie ventriculaire de plus de 3 secondes. L'enregistreur en boucle implantable convient pour les patients ayant des symptômes peu fréquents mais importants, après une maladie cardiaque structurelle, lorsque d'autres causes évidentes ont été exclues.

Les arythmies ventriculaires nécessitent une évaluation supplémentaire de la fonction myocardique et une recherche de coronaropathie importante. Un échocardiogramme, un ventriculogramme radio-isotopique ou une imagerie par résonance magnétique conviennent pour détecter un mouvement pariétal anormal localisé, une cardiomyopathie hypertrophique, une cardiomyopathie dilatée, une cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (CVDA), des anomalies valvulaires et prendre les dimensions auriculaires (en cas de fibrillation auriculaire). Une coronarographie est habituellement recommandée afin d'exclure une coronaropathie importante et une ischémie myocardique comme cause d'arythmie ventriculaire.

Chez les patients sujets aux syncopes et atteints de dysfonction ventriculaire gauche, la fraction d'éjection (FE) étant inférieure à 35 %, un défibrillateur automatique implantable (DAI) est généralement recommandé, car ces patients courent un risque élevé de mort cardiaque subite. Une revascularisation, si nécessaire, devrait également être effectuée.

Soins et traitement

Traitement optimal

Traitement d'urgence des arythmies

Le diagnostic de l'affection et ses conséquences hémodynamiques déterminent l'approche thérapeutique immédiate d'une arythmie aiguë soutenue (tableau 36.1). Si un patient a une TSV avec une pression artérielle inférieure à 80 mmHg et un état présyncopal, une cardioversion immédiate synchronisée par courant continu (CC) est nécessaire. Tout en préparant une cardioversion, on peut tenter l'injection d'un bolus intraveineux d'adénosine (6 à 12 mg) pour mettre fin à l'arythmie. De même, si un patient a une TV et une hémodynamique instable, une cardioversion synchronisée immédiate par CC est recommandée. Chez les patients conscients nécessitant une cardioversion électrique, quelle que soit la forme d'arythmie sous-jacente, l'anesthésie (sédation consciente) doit être lancée avant la cardioversion électrique, sauf dans des circonstances où la vie est menacée. Chez les patients avec soit une TSV soit une TV qui sont hémodynamiquement stables et peu symptomatiques, le traitement pharmacologique peut être commencé (voir plus bas). La cardioversion électrique est contre-indiquée chez un patient symptomatique avec tachycardie sinusale et hypotension.

Chez les patients qui se présentent avec une *TSV stable* sur le plan hémodynamique, le médicament initial de choix est l'adénosine injectée rapidement par voie intraveineuse dans une grosse veine proximale, suivie d'un bolus de liquide. On peut aussi utiliser le diltiazem ou le métoprolol par voie intraveineuse. On doit éviter d'utiliser un agent bloquant les canaux calciques par voie intraveineuse chez un patient qui suit une cure programmée de β-bloquants par voie orale, et vice-versa. Chez les patients atteints d'un syndrome de WPW connu et de TSV, l'adénosine est le médicament de choix, et le diltiazem et le métoprolol ne doivent être utilisés que pour des indications particulières.

Chez les patients qui se présentent avec une *TV instable* sur le plan hémodynamique nécessitant d'urgence une cardioversion synchronisée, il est important que la restauration du rythme sinusal normal soit suivie immédiatement par l'instauration d'un traitement antiarythmique par voie intraveineuse. L'amiodarone, un β-bloquant et du magnésium sont les plus couramment utilisés.

Chez les patients qui se présentent avec une *TV stable* sur le plan hémodynamique, il faut envisager un traitement par voie intraveineuse avec un β-bloquant, l'amiodarone, du magnésium ou une combinaison de ces agents. Si 1 h s'écoule sans que le rythme sinusal ne revienne, un choc synchronisé de CC doit être appliqué.

Une *FV* nécessite d'urgence un choc asynchrone de CC suivi d'une perfusion intraveineuse d'amiodarone, d'un β-bloquant et de magnésium.

Le traitement aigu du *flutter auriculaire* et de la *fibrillation auriculaire* avec une réponse ventriculaire rapide dépend du tableau clinique, comme pour une TSV et une TV. Les patients hémodynamiquement stables peuvent être traités médicalement. Le diltiazem ou l'esmolol par voie intraveineuse sont les médicaments de choix parce qu'ils permettent, par la gradation de la dose, un contrôle de la réponse ventriculaire. En cas d'échec, c'est souvent parce que la dose était insuffisante. Le ralentissement de la réponse ventriculaire à moins de 90 battements par minute augmente le temps de remplissage diastolique et améliore le débit cardiaque. Les patients avec fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire et réponse ventriculaire rapide et qui sont hémodynamiquement instables devraient subir immédiatement une cardioversion synchrone.

En cas de *bradycardie* importante en raison d'un arrêt sinusal ou d'un bloc atrioventriculaire complet, on devrait placer soit un stimulateur transveineux temporaire dans le ventricule droit jusqu'à résolution du trouble soit un stimulateur cardiaque permanent (figure 36.1). Les patients avec un bloc AV du deuxième degré de type I et II de Mobitz devraient être étroitement surveillés. Une stimulation temporaire n'est habituellement nécessaire que si ces rythmes entraînent une instabilité hémodynamique ou une aggravation (figure 36.2).

Une tachycardie sinusale traduit le plus souvent une affection sous-jacente. Les antécédents et l'examen physique devraient fournir des indices sur l'étiologie. Parmi les causes, on peut citer de manière non exhaustive : la déshydratation, l'anémie, la fièvre, la douleur, l'anxiété, des médicaments bronchodilatateurs, les vomissements, la diarrhée et la

Tableau 36.1 Traitement d'urgence et à long terme des arythmies

Arythmie	Soins d'urgence	Traitement à long terme
Tachycardie sinusale (>100 battements/min)	Traiter la cause sous-jacente	En cas d'échec, β-bloquants ou inhibiteurs des canaux calciques En cas de TOI, midodrine ou fludrocortisone, réadaptation, entraînement aérobie (par ex. natation, marche)
Bradycardie sinusale (< 60 battements/min)	Si asymptomatique, pas d'intervention Si symptomatique et grave (< 40 battements/min) de cause non réversible, envisager une stimulation temporaire	Si asymptomatique, aucune intervention Si symptomatique et grave (< 40 battements/min) de cause non réversible, envisager une stimulation permanente
Complexes auriculaires prématurés	Si asymptomatiques, pas d'intervention Contrôler le potassium et le magnésium	Si asymptomatique, pas d'intervention Contrôler le potassium et le magnésium Si symptomatique, envisager un β-bloquant
Complexes ventriculaires prématurés	Si asymptomatiques, pas d'intervention Contrôler le potassium et le magnésium	Écho pour évaluer la fonction du VG et du VD et l'épaisseur de la paroi du VG Écho normale : pas d'intervention, β-bloquant contre les symptômes Écho anormale : chercher l'étiologie et ajouter un β-bloquant Envisager du magnésium PO PRN
Dysfonctionnement du nœud sinusal	Pas d'intervention, à moins qu'il ne soit instable	Stimulateur cardiaque permanent Permet l'utilisation de β-bloquant chez les patients atteints du syndrome de bradytachycardie
Intervalle PR prolongé	Pas d'intervention	Pas d'intervention sauf si symptomatique
Bloc AV du deuxième degré		
▪ Mobitz de type I (Wenckebach)	Pas d'intervention, sauf si instable	Patient symptomatique, envisager un stimulateur cardiaque permanent
▪ Mobitz de type II	Pas d'intervention, à moins qu'il ne soit instable	Stimulateur cardiaque permanent
Bloc cardiaque complet	Stimulateur temporaire possible	Stimulateur permanent
TSV	Contrôler la TSV avec l'adénosine	Envisager EEP et ARF pour des épisodes récurrents
▪ Syndrome de WPW et voie accessoire cachée	Contrôler la TSV avec l'adénosine	Un WPW avec TSV requiert une EEP et une ARF, en raison du risque de mort subite
▪ TRNAV	Contrôler la TSV avec l'adénosine, β-bloquant intraveineux, diltiazem	Envisager EEP et ARF pour des épisodes récurrents
▪ Tachycardie auriculaire	Contrôler la TSV avec l'adénosine, β-bloquant intraveineux, diltiazem	Envisager EEP et ARF pour des épisodes récurrents
Fibrillation auriculaire, traitement anticoagulant	Héparine dans tous les cas Déterminer le moment d'apparition des symptômes : – durée < 48 h, cardioversion possible (CC ou antiarythmiques intraveineuse) – durée > 48 h, soit ETO, et si absence de thrombus, cardioversion; soit warfarine avec RIN 2,0–3,0 pendant 3 semaines puis cardioversion	Warfarine RIN de 2,0 à 3,0 chez tous les patients à risque Envisager un traitement pharmacologique ou cardioversion CC élective Aspirine soluble, 81–325 mg, pour tous les autres patients à faible risque d'AVC
▪ Paroxystique	Contrôler la fréquence	Les épisodes récurrents requièrent un agent antiarythmique Isolement électrique des veines pulmonaires en cas d'échec des médicaments
▪ Persistante	Contrôler la fréquence	Cardioversion, ajout d'un agent antiarythmique contre les récidives Isolement électrique des veines pulmonaires en cas d'échec des médicaments
▪ Permanente	Contrôler la fréquence	Contrôler la fréquence En cas d'échec, envisager l'isolement électrique des veines pulmonaires ou une ablation du nœud AV et stimulateur permanent
Flutter auriculaire	Contrôler la fréquence	ARF pour des épisodes récurrents

(Suite)

Tableau 36.1 Traitement d'urgence et à long terme des arythmies – (Suite)

Arythmie	Soins d'urgence	Traitement à long terme
TV	Cardioversion CC, si instable ou réfractaire aux agents antiarythmiques	Écho pour évaluer fonction VG Évaluation ischémique ± revascularisation FE < 35 % pour placement d'un DAI Si écho normale, envisager une TV du VG ou de la VEVD et l'ablation
FV	Cardioversion CC d'urgence	Exclure un infarctus aigu du myocarde Placement d'un DAI en absence d'infarctus aigu du myocarde
TV non soutenue (3–30 battements)	Contrôler la fréquence	Exclure une dysfonction du VD et du VG FE < 35 %, requiert un DAI Si normal, β-bloquants, ablation éventuelle
Dysfonction ventriculaire gauche	Prévention primaire de mort cardiaque subite	Ancien infarctus du myocarde ou cardiomyopathie dilatée, FE du VG < 35 %, requiert le placement d'un DAI
Cardiomyopathie hypertrophique	Traiter comme une arythmie	DAI pour les personnes à risque
Syndrome du long QT	Réanimer comme pour une arythmie	β-bloquant ou stimulateur permanent à 85 battements/min, DAI
Syndrome de Brugada	Réanimer comme pour une arythmie	Si symptomatique, placement d'un DAI Asymptomatiques et ECG anormal, certains préfèrent une EEP ± DAI, mais d'autres favorisent l'observation

ARF : ablation par radiofréquence ; AV : atrioventriculaire ; CC : courant continu ; DAI : défibrillateur automatique implantable ; EEP : étude électrophysiologique ; ETO : échocardiographie transœsophagienne ; FE : fraction d'éjection ; PO : per os ; PRN : *pro ne nata*, au besoin ; RIN : rapport international normalisé ; TOI : tachycardie orthostatique idiopathique ; TV : tachycardie ventriculaire ; VD : ventricule droit ; VEVD : voie d'éjection du ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; WPW : syndrome de Wolff-Parkinson-White.

consommation de drogues illicites. Confronté à une tachycardie sinusale (ou une tachycardie auriculaire multifocale, qui survient habituellement en cas de détresse respiratoire), on doit se concentrer sur le traitement de la maladie sous-jacente plutôt que sur la tachycardie qui en résulte.

Traitement à long terme

Pour traiter une *TSV récurrente*, on peut commencer par un β-bloquant ou un inhibiteur calcique (voir le tableau 36.1). Le recours à ces agents dépendra de la fréquence des épisodes et des comorbidités éventuelles. Une étude électrophysiologique et une ablation par radiofréquence (ARF) doivent être envisagées lorsque les épisodes sont fréquents ou en cas d'intolérance aux médicaments et chez les femmes en âge de procréer et qui souhaitent devenir enceintes. L'ARF élimine avec succès les TSV chez 90 à 95 % des patients avec 5 % de récurrence.

Pour les patients atteints de TRNAV, la cible de l'ablation est la « voie lente », qui est parfois située à proximité du nœud AV. L'ablation dans ce site est associée à un risque de 1 à 2 % de bloc cardiaque, ce qui requiert le placement d'un stimulateur. D'autres complications liées à ce traitement sont peu fréquentes, ne survenant que chez environ 1 % des patients.

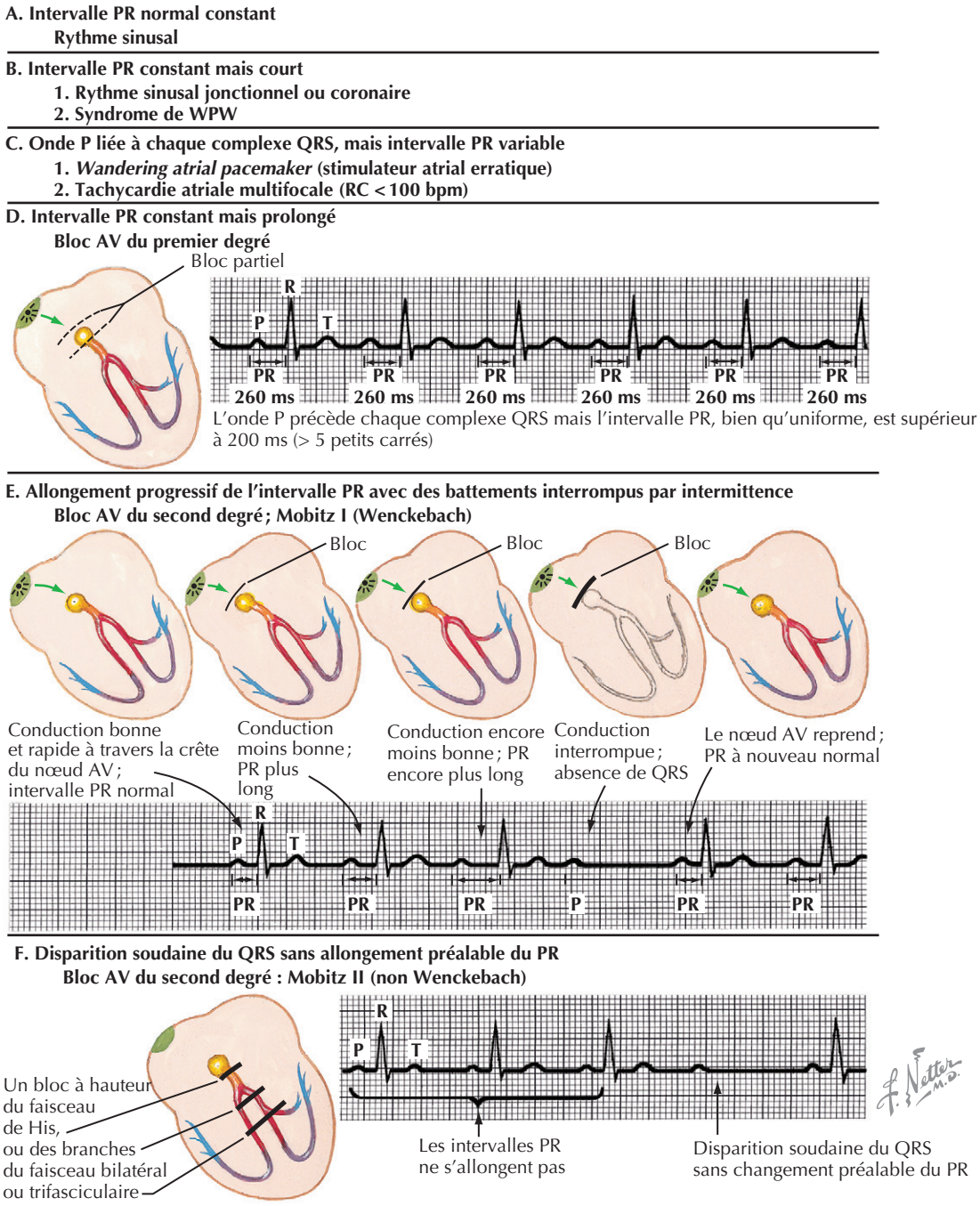
Une TSV en présence d'un tracé de type *WPW* est associée à un risque de mort subite (voir la figure 36.3), en particulier pour les patients chez qui la fibrillation auriculaire se développe avec une conduction antérograde rapide sur la voie accessoire. Les patients avec WPW chez qui une fibrillation auriculaire se développe peuvent passer rapidement en FV. Chez ces patients, qui ont typiquement une tachyarythmie rapide, les options de traitement comprennent la procaïnamide par voie intraveineuse ou une cardioversion synchronisée CC. Le blocage du nœud AV avec des agents comme le vérapamil et la digoxine peuvent accélérer le rythme ventriculaire, aussi ces médicaments sont-ils contre-indiqués en cas de WPW avec fibrillation auriculaire et une réponse ventriculaire rapide.

Chez les patients atteints du syndrome de WPW et d'une TSV, il faut procéder à une ARF afin de réduire le risque de mort subite. Dans le syndrome de WPW, une voie accessoire permet une conduction antérograde (antidromique) et rétrograde (orthodromique). La plupart des TSV associées au syndrome de WPW sont orthodromiques. En cas de tachycardie antidromique, les complexes sont larges et ressemblent à ceux d'une TV et le traitement devrait être le même, à moins qu'il n'y ait des antécédents évidents de WPW.

Les patients avec WPW peuvent également avoir une voie accessoire cachée ne pouvant être détectée que par une étude électrophysiologique. Chez ces personnes, la conduction tachycardique est généralement rétrograde dans la voie accessoire, alors que celle passant par le nœud AV est antérograde.

L'évaluation des patients qui se présentent avec un WPW sur ECG au repos sans TSV devrait être confiée à

Figure 36.1 Variations de la conduction atrioventriculaire I.



un médecin expert en ce domaine. Beaucoup de ces patients sont à risque faible et ne nécessitent pas de traitement supplémentaire. Cependant d'autres, notamment avec des antécédents familiaux de haut risque et des symptômes significatifs en l'absence de TSV ou de fibrillation auriculaire antérieure, sont traités efficacement par ARF.

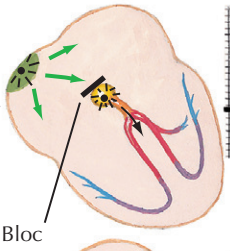
Une *tachycardie auriculaire* survient dans environ 10 % des TSV. L'ablation a, historiquement, été plus difficile chez ces patients. Toutefois, la dernière technologie de cartographie permet une localisation précise et plus facile du foyer et facilite l'ablation.

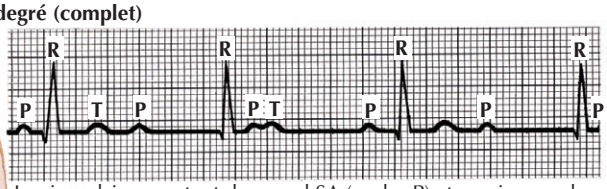
En cas de *flutter auriculaire*, le rythme auriculaire est généralement de 300 battements par minute, avec une conduction traversant le nœud AV dans un rapport 2 : 1, 3 : 1, 4 : 1, ou 5 : 1 ratio. Après avoir contrôlé la réponse ventriculaire, on doit rétablir un rythme sinusal chimiquement ou électriquement. Des antiarythmiques peuvent être utilisés pour traiter des épisodes récurrents. Les

Figure 36.2 Variations de la conduction atrioventriculaire II.

Pas de relation entre les ondes P et les complexes QRS : fréquence du QRS plus lente que celle de P
Bloc atrioventriculaire du troisième degré (complet)

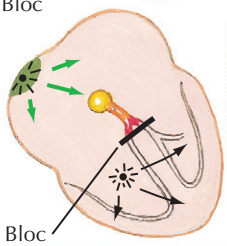
1. Les impulsions partent du nœud SA (ondes P) et en aval du site de blocage dans le nœud AV (rythme jonctionnel), puis gagnent les ventricules

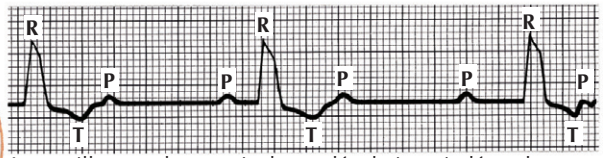




Les impulsions partent du nœud SA (ondes P) et aussi en aval du bloc dans les ventricules (rythme idioventriculaire)

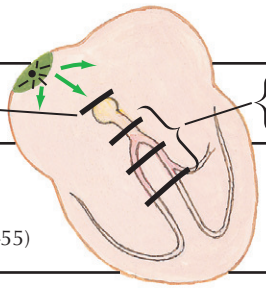
Les oreillettes et les ventricules se dépolarisent indépendamment : complexes QRS moins fréquents ; réguliers à 40–55/min mais de forme normale





Les oreillettes et les ventricules se dépolarisent indépendamment : complexes QRS moins fréquents ; réguliers à 20–40/min mais de forme élargie et anormale

Caractéristiques de deux types de bloc atrioventriculaire

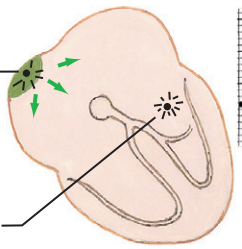


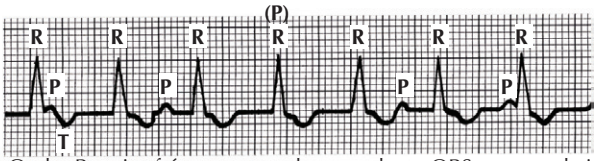
	« Haut »	« Bas »
Site du bloc	Crête du nœud AV	Fasciculaire, bifasciculaire ou trifasciculaire
Rythme d'échappement	Rythme d'échappement jonctionnel QRS étroit Fréquence adéquate (40–55)	Rythme d'échappement ventriculaire QRS large Fréquence inadéquate (20–40) Danger d'asystolie ou de TV
Pathologie sous-jacente	Maladie de l'artère coronaire droite, infarctus diaphragmatique, œdème autour du nœud AV	Maladie de l'artère coronaire antérieure descendante gauche, infarctus antéroseptal étendu ou dégénérescence chronique du système de conduction
Rythme avant bloc complet	Précédé par bloc AV du second degré Mobitz I (Wenckebach)	Précédé par bloc AV du second degré Mobitz II

H. Pas de relation entre les ondes P et les complexes QRS ; fréquence QRS plus rapide que celle de P ; dissociation AV

Rythme supraventriculaire plus lent

Rythme ventriculaire rapide sans conduction rétrograde vers les oreillettes ou extinction sinusale





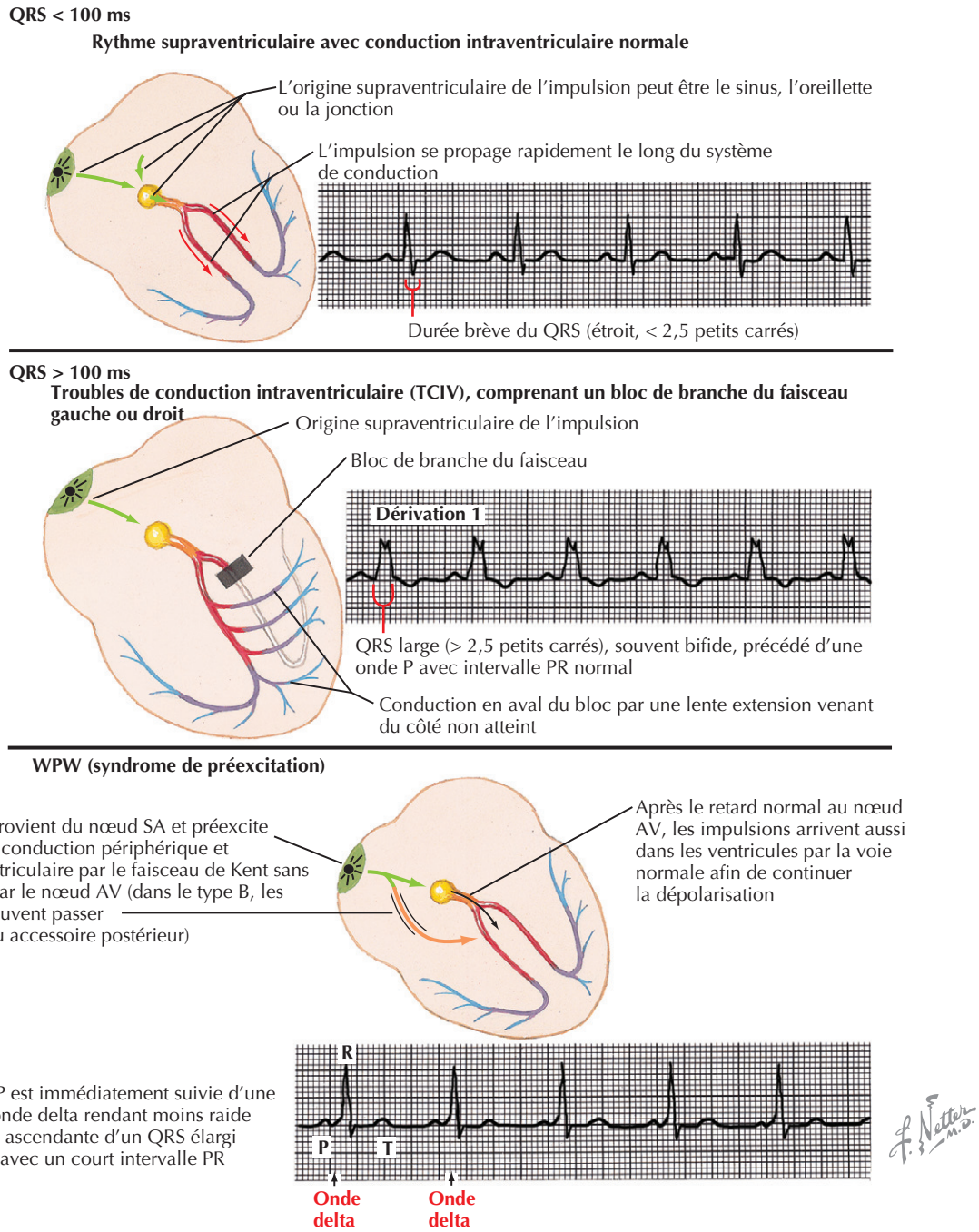
Ondes P moins fréquentes que les complexes QRS et sans relation avec eux

techniques actuelles permettent de réussir une ablation curative chez les patients présentant des épisodes récurrents de flutter auriculaire.

La *fibrillation auriculaire* est une affection persistant toute la vie mais qui comprend des épisodes récurrents. La fibrillation auriculaire se présente de plusieurs façons : paroxystique (se termine spontanément), persistante (requiert une cardioversion pour se terminer) ou permanente (ne peut être maintenue en rythme sinusal, c'est-à-dire chronique). Les patients atteints d'une maladie cardiaque non valvulaire qui ont un ou plusieurs facteurs de risque (plus de 75 ans, hypertension, diabète, insuffisance cardiaque congestive, antécédent d'épisode embolique) ont un risque plus élevé (> 5 % par an) d'accident vasculaire cérébral et doivent être traités par des anticoagulants avec un rapport international normalisé (RIN) entre 2 et 3.

Les antiarythmiques sont indiquées pour prévenir les récurrences de la fibrillation auriculaire paroxystique ou

Figure 36.3 Rythmes ventriculaires I.



persistante. On a le choix entre l'amiodarone, le sotalol, la propafénone, le flécaïnide et le dofétilide. Les quatre derniers ont des effets proarythmiques et nécessitent une surveillance étroite. La digoxine, les β-bloquants (autres que le sotalol) et le diltiazem ne convertissent pas la fibrillation auriculaire en rythme sinusal, mais la conversion en rythme sinusal normal peut survenir avec le contrôle de la fréquence. L'isolement de la veine pulmonaire est le procédé d'ablation de choix pour les patients qui n'ont pas répondu ou qui sont intolérants à deux ou plusieurs agents antiarythmiques. Des complexes prématurés provenant du tissu auriculaire dans les veines pulmonaires agissent comme déclencheurs de la fibrillation auriculaire et, occasionnellement, comme facilitateurs du maintien de la fibrillation auriculaire. Le succès à 1 an de cette intervention dépasse 70 %.

La *fibrillation auriculaire permanente* nécessite un contrôle de la fréquence par des combinaisons de β-bloquants,

d'inhibiteurs calciques et de digoxine. Les patients chez lesquels une bradycardie intermittente se développe (syndrome de bradytachycardie) ou qui présentent une tachycardie persistante peuvent avoir besoin d'un stimulateur cardiaque permanent avec ou sans ablation du nœud AV. Si la réponse ventriculaire ne peut pas être contrôlée ou si les médicaments ne sont pas tolérés, l'ablation du nœud AV permettra d'éviter la réponse ventriculaire rapide, et un stimulateur cardiaque permanent corrigera la bradycardie. Après ablation et placement d'un stimulateur cardiaque, les scores de qualité de vie sont fortement améliorés.

Les patients qui sont actifs et qui ont une fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide, et qui répondent insuffisamment aux agents de contrôle de fréquence, doivent être considérés comme candidats à l'isolement des veines pulmonaires et ablation par radiofréquence. Pour ces patients avec fibrillation auriculaire permanente, une intervention plus extensive est nécessaire; elle comprend une ligne d'ablation du toit auriculaire gauche, une ligne d'ablation de l'anneau mitral, l'isolement du sinus coronaire, une ligne d'ablation de l'anneau de la valve tricuspide et l'isolement des veines caves supérieure et inférieure. Le rythme sinusal peut être rétabli chez plus de la moitié des patients. Puisque la fibrillation auriculaire peut être due à de nombreux facteurs physiopathologiques et parce que plusieurs sites de déclenchement de la fibrillation auriculaire existent souvent chez un individu, l'ablation par radiofréquence a été difficile, comme indiqué par le taux de réussite cité ici. Avec la recherche et les progrès technologiques, on peut s'attendre à ce que les résultats thérapeutiques continuent à s'améliorer dans ce domaine.

Une *tachycardie sinusale* est dite *inappropriée* lorsqu'elle survient en absence de facteurs provocants, comme l'hyperthyroïdie, la fièvre ou des maladies systémiques. C'est une affection frustrante et débilitante; les patients se plaignent de brusques augmentations de la fréquence cardiaque survenant en dehors de tout effort ou d'une faible activité physique. Au début, des β-bloquants ou des inhibiteurs des canaux calciques seuls ou en combinaison peuvent être utilisés. Si les symptômes persistent malgré l'utilisation de doses maximales tolérées, une ARF de la partie supérieure du nœud sinusal peut être envisagée.

Chez certains individus atteints de tachycardie sinusale inappropriée, un test d'inclinaison révèle un accroissement rapide de la fréquence cardiaque lors du passage de la position couchée à une position verticale de 70°. Cet état est appelé syndrome de *tachycardie orthostatique idiopathique* (TOI) ou POTS (*Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome*). L'ablation du nœud sinusal en cas de TOI peut aggraver l'affection. Des études préliminaires suggèrent qu'un mécanisme immunologique pourrait être responsable de ce syndrome.

L'utilisation des DAI a considérablement réduit la mortalité par arythmie en cas de *TV*. Le plus grand groupe cible inclut les patients souffrant de TV en raison d'un infarctus du myocarde antérieur. Dans un passé récent, les directives limitaient l'implantation d'un DAI à ce groupe de patients; elles étaient rigoureuses, exigeant la démonstration d'une TV non soutenue dans le cadre d'une dysfonction ventriculaire gauche due à un infarctus du myocarde et une étude électrophysiologique suggestive de TV inductible avant le placement du DAI. À la suite de récentes études, le placement d'un DAI est maintenant recommandé à un groupe beaucoup plus vaste de patients à risque. La prévention primaire de la mort subite d'origine cardiaque a été confirmée par diverses études randomisées. Les indications d'un DAI sont maintenant élargies aux malades ayant soit une cardiomyopathie ischémique soit une cardiomyopathie dilatée avec une FE ventriculaire gauche inférieure à 35 %, ainsi qu'aux patients en TV ou qui ont eu une FV réanimée.

Une TV survient le plus souvent chez les patients avec une dysfonction ventriculaire gauche (figure 36.4), bien qu'il existe des types moins courants de TV avec une fonction ventriculaire gauche normale (voir plus bas). En cas de FE anormale, le patient doit subir un cathétérisme cardiaque avec calcul du débit cardiaque et angiographie coronaire. Une revascularisation devrait précéder le placement d'un DAI. Malgré l'utilisation d'agents antiarythmiques et d'un DAI, certains patients peuvent également requérir une ARF du circuit responsable de la TV. Les patients faisant des syncopes et qui ont une dysfonction ventriculaire gauche doivent être considérés comme s'ils avaient une TV et être traités par placement d'un DAI.

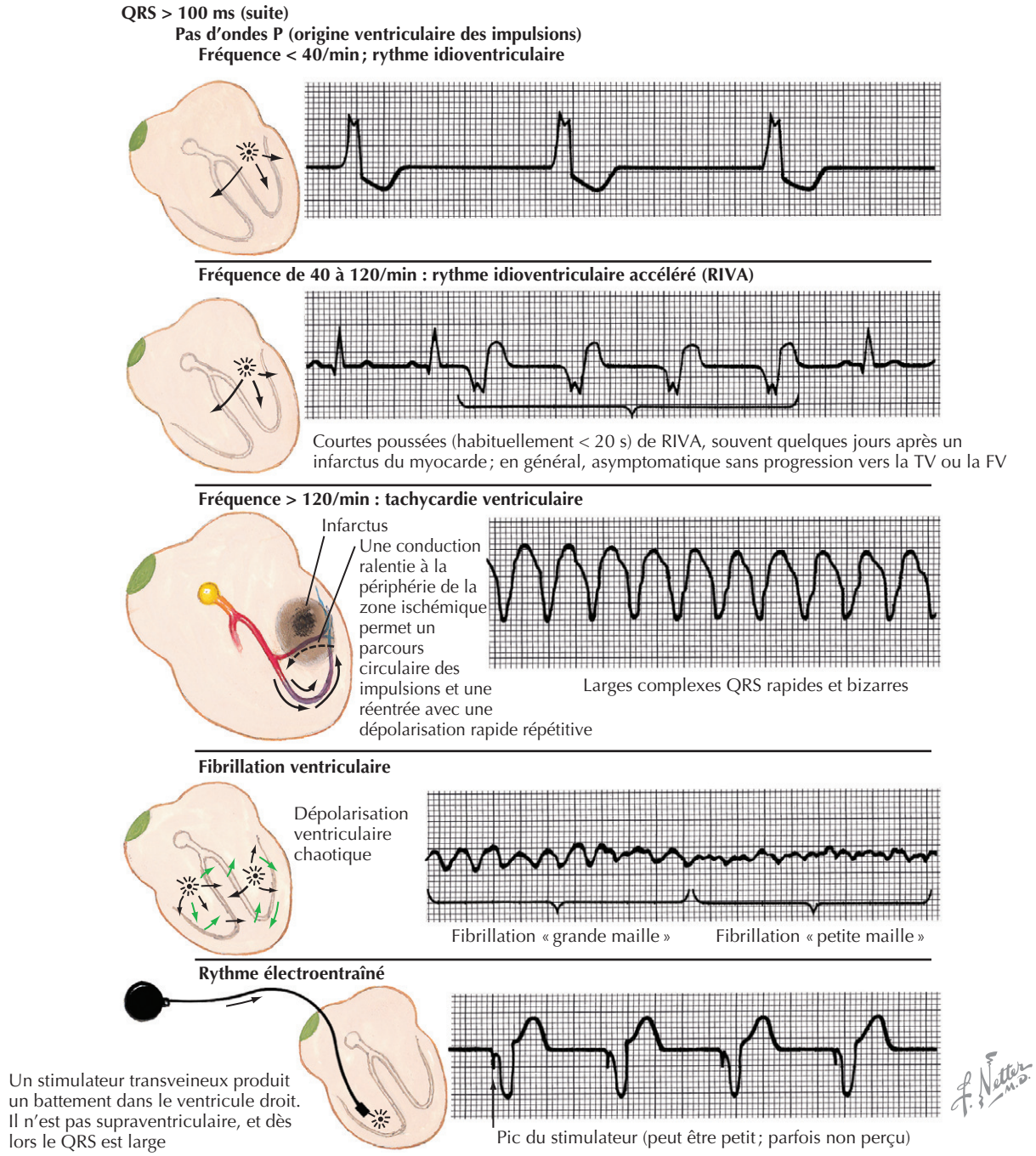
Chez les patients ayant une échographie normale, la TV peut provenir d'un foyer situé dans la voie d'éjection du ventricule droit ou du ventricule gauche, et peut répondre au vérapamil ou à l'adénosine. L'ARF est une option curative pour ces patients.

Les patients en *FV* survenue en dehors d'un infarctus aigu du myocarde devraient recevoir un DAI (voir la figure 36.4).

Chez les patients pour qui un DAI est indiqué et qui ont une durée de QRS excédant plus de 120 ms et une ICC, un DAI biventriculaire devrait être placé. Cela a permis d'améliorer sensiblement la qualité de vie et l'endurance ainsi que de diminuer la fréquence des hospitalisations et la mortalité.

Les patients symptomatiques avec un *bloc cardiaque complet*, un *bloc AV du second degré Mobitz type II* et des *pauses sinusales* devraient recevoir un stimulateur cardiaque permanent. Les patients asymptomatiques avec des intervalles prolongés PR, une bradycardie sinusale ou un bloc atrioventriculaire du deuxième degré Mobitz type I (Wenckebach) ne devraient pas recevoir de stimulateur cardiaque (voir la figure 36.2). De même, en cas de *bloc bifasciculaire* (bloc fasciculaire antérieur gauche ou bloc fasciculaire postérieur gauche) chez des personnes asymptomatiques, il faut se limiter à une observation sans recourir à l'implantation d'un stimulateur. Cependant, il faut en placer un chez les patients avec bloc bifasciculaire et qui font des syncopes en absence de toute autre cause.

Figure 36.4 Rythmes ventriculaires II.



Les *complexes ventriculaires prématurés* sans dysfonction ventriculaire gauche doivent être traités de façon conservatrice, de même que les complexes auriculaires prématurés. La caféine, la privation de sommeil et l'alcool peuvent augmenter la fréquence des complexes ventriculaires et auriculaires prématurés ; les patients devraient donc en être avertis. L'exercice régulier peut réduire la fréquence des complexes ventriculaires et auriculaires prématurés.

Le *syndrome du QT long congénital* est une affection héréditaire dont les conséquences sont des syncopes ou une mort subite. Les symptômes induits par l'exercice sont particulièrement préoccupants. Fréquemment, on relève des antécédents familiaux d'épisodes similaires. Le traitement recourt aux β-bloquants, à un stimulateur cardiaque biventriculaire avec un rythme inférieur à 85 battements par minute ou à un DAI.

Les patients atteints du *syndrome de Brugada* courent le risque de mort cardiaque subite. Les individus symptomatiques devraient recevoir un DAI; chez les individus asymptomatiques avec un ECG anormal, il faut effectuer une étude électrophysiologique, et si les résultats sont positifs, il faut placer un DAI.

Plus récemment, le *syndrome du QT court* et la *TV polymorphe provoquée par les catécholamines* ont été décrits. Ces affections sont associées à une mort cardiaque subite et peuvent avoir besoin d'un DAI, avec ou sans agent antiarythmique.

Pour le traitement de tous ces cas, il est recommandé de s'adresser à un électrophysiologiste cardiaque.

Éviter les erreurs de traitement

Le traitement des patients atteints d'arythmie symptomatique est exposé à de nombreuses possibilités d'erreur. Dans certaines circonstances, on pourrait éviter une erreur si l'évaluation avait été suffisamment approfondie. Par exemple, des patients occasionnels avec une TSV ne sont diagnostiqués qu'après avoir été traités de manière inefficace durant des années pour des attaques de panique. De même, il est important de reconnaître le risque important encouru par les personnes présentant une dysfonction importante du ventricule gauche et des syncopes. Ces individus sont traités efficacement par le placement d'un DAI.

Chez les patients âgés atteints de fibrillation auriculaire, les médecins peuvent surestimer le risque relatif du traitement par la warfarine par rapport à son effet protecteur contre les accidents thrombo-emboliques. En réalité, bien que les personnes âgées courent en effet un risque accru de chute (et donc d'hémorragie en raison de l'anticoagulant) et de saignement gastro-intestinal, le risque d'avoir un accident vasculaire cérébral (AVC) est beaucoup plus grand. Sauf en cas d'antécédents de chute ou de saignement gastro-intestinal, la plupart des patients âgés atteints de fibrillation auriculaire bénéficieront d'un traitement anticoagulant.

Un RIN inférieur à 2 est associé à un risque accru d'AVC et ne diminue pas le risque d'hémorragie. Une fois qu'une décision est prise de commencer l'anticoagulation pour la fibrillation auriculaire, un RIN compris entre 2 et 3 doit être l'objectif pour tous les patients. Chez les patients à haut risque d'AVC, l'aspirine soluble et le clopidogrel ne sont pas des solutions de rechange acceptables au traitement à la warfarine. Enfin, en ce qui concerne le contrôle de la fréquence en cas de fibrillation auriculaire, il est important d'évaluer objectivement l'efficacité du traitement médical appliqué.

Avant l'analyse finale menant à la prise de décision, qu'il s'agisse de placement d'un DAI, de l'ablation par radiofréquence, de médicaments antiarythmiques ou de la prescription de warfarine en cas de fibrillation auriculaire chez des patients âgés, il est essentiel de connaître les souhaits du patient et les préférences de la famille.

Futures directions

Les améliorations de la technologie de l'ablation pour le traitement de la fibrillation auriculaire permettront de simplifier grandement le procédé et d'accroître sa sécurité et son efficacité. La technologie du DAI continue à progresser et à améliorer la qualité de vie des patients exposés auparavant à un risque élevé de mortalité par arythmie. Le traitement de resynchronisation cardiaque par stimulation atrioventriculaire chez les patients atteints d'ICC et de conduction intraventriculaire prolongée (complexes QRS élargis) est maintenant très efficace pour ce groupe de patients gravement handicapés et affaiblis. Des études actuelles portent sur le placement de dispositif biventriculaire afin de prévenir la progression de l'ICC chez des patients recevant un DAI et qui ont des complexes QRS élargis. Il s'agit entre autres de l'étude REVERSE (*REsynchronization reVErses Remodeling in Sytolic left vEntricular dysfunction*).

Données probantes

1. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome : report of the second consensus conference. Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. Circulation 2005; 111 : 659-70. PMID : 15655131.

   Cet article présente les stratégies diagnostiques et thérapeutiques pour les patients atteints du syndrome de Brugada et la stratégie de dépistage des membres de leur famille.
2. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352 : 225-37. PMID : 15659722.

   Ce document évalue le rôle du traitement par DAI dans la prévention primaire de la MCS chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, une FE < 35 %, et de classe II ou III selon la classification de la NYHA.
3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 2006; 114 : e257-e354.

   Ces directives récentes confirment l'importance des anticoagulants dans le traitement préventif des AVC. L'article a une vaste base de références et donne un bon aperçu de la stratégie thérapeutique face à une fibrillation auriculaire.
4. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. Guidelines. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. Summary article : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/

NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). Circulation 2002 ; 106 : 2145-61. PMID : 12379588.

Ce rapport collectif fournit des détails sur les indications de placement d'un dispositif, mais aussi sur les contre-indications dans diverses affections.

5. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2373-83. PMID : 15575053.

Ce document confirme l'importance de restaurer le rythme sinusal pour améliorer l'état fonctionnel des patients atteints d'ICC et de fibrillation auriculaire.

6. Weber BE, Kapoor WN. Evaluation and outcomes of patients with palpitations. Am J Med 1997 ; 103 : 86.

Cet article passe en revue le diagnostic, l'étiologie et le pronostic à un an d'une série consécutive de patients admis pour palpitations.

Richard G. Sheahan ▪ Marschall S. Runge

37

Fibrillation auriculaire

Introduction

La fibrillation auriculaire, l'arythmie la plus courante chez les adultes et les personnes âgées, survient en réaction à une multitude d'affections. Le pouls irrégulier en cas de maladie de la valve mitrale, le *delirium cordis*, était autrefois la manifestation la plus courante de la fibrillation auriculaire. Avec la diminution de la prévalence du rhumatisme articulaire aigu, d'autres causes de fibrillation auriculaire dépassent aujourd'hui de loin la maladie de la valve mitrale. En outre, on sait maintenant que les patients souffrant de fibrillation auriculaire ont une morbidité et mortalité sensiblement accrues.

La prévalence de la fibrillation auriculaire augmente dans le monde entier, d'autant que les populations vieillissent. La fibrillation auriculaire est rare chez les nourrissons et les enfants et devient plus fréquente avec l'âge. Chez les adultes de moins de 55 ans, la prévalence de la fibrillation auriculaire est inférieure à 0,1 %, alors que 4 % des individus âgés de 60 ans et environ 10 % de ceux âgés de 80 ans ont une fibrillation auriculaire. On estime que plus de 2 millions d'adultes américains ont une fibrillation auriculaire; au milieu du XXIe siècle, ce nombre pourrait excéder 5,5 millions, 50 % étant âgés de plus de 80 ans. Les patients avec une fibrillation auriculaire ont 1,5 à 2 fois plus de risque de mortalité, en comparaison de sujets contrôles appariés quant à l'âge et la maladie, et un risque nettement accru d'accidents emboliques et d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), selon les données de l'étude de Framingham.

Étiologie et pathogénie

De nombreux facteurs prédisposent à la fibrillation auriculaire (encadré 37.1, figure 37.1), notamment des anomalies structurelles (telles que les cardiopathies valvulaires), une dysfonction systolique ou diastolique, une ICC, l'hypertension, le diabète et l'infarctus du myocarde. D'autres affections associées à une prévalence accrue de la fibrillation auriculaire comprennent l'ingestion aiguë ou chronique d'alcool, l'hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie et les modifications du tonus vagal ou sympathique. Parmi les patients en fibrillation auriculaire, moins de 10 % sont classés comme ayant une *fibrillation auriculaire isolée*, c'est-à-dire pour laquelle on n'a pas de signes cliniques, électrocardiographiques ou échocardiographiques d'une maladie cardiaque structurelle, ni aucun des facteurs de prédisposition cités plus haut.

Plusieurs mécanismes électriques peuvent provoquer une fibrillation auriculaire. Les premiers chercheurs ont mis en cause de multiples ondes réentrantes (ou ondelettes); ces petites ondes générées dans l'atrium diffusent et fusionnent pour former des circuits d'activité électrique réentrante. Les longueurs d'onde courtes et variables de ces activités empêchent la formation d'une activité électrique organisée, d'où la fibrillation auriculaire. On a constaté que la production rapide et répétitive d'impulsions par les myocytes auriculaires situés près des orifices des veines pulmonaires déclenchait la fibrillation auriculaire. Par ailleurs, la fibrillation auriculaire s'entretient elle-même; le remodelage anatomique, la perturbation des circuits électriques, les dommages cellulaires et la fibrose résultent d'une fibrillation auriculaire chronique, tous ces facteurs diminuant la probabilité d'un retour à un rythme sinusal normal.

Plus récemment, des éléments déclencheurs et rotateurs (qui maintiennent le processus) ont été identifiés. Des plexus ganglionnaires, des réseaux neuronaux complexes et étendus ont été mis en évidence dans le tissu auriculaire. L'activité électrique à partir de ces plexus peut générer des électrogrammes anormaux (fractionnés) qui assurent la continuité de la fibrillation auriculaire. L'ablation de ces électrogrammes permet souvent de mettre fin à la fibrillation auriculaire.

Encadré 37.1 Causes sous-jacentes à la fibrillation auriculaire

Cardiaques

Cardiopathie valvulaire mitrale
Dysfonction systolique ou diastolique
Insuffisance cardiaque congestive
Hypertension
Diabète
Infarctus du myocarde
Cardiomyopathie hypertrophique
Péricardite
Wolff-Parkinson-White
Maladie du sinus
Cardiopathie congénitale
Pontage coronarien

Non cardiaques

Ingestion d'alcool aiguë ou chronique (*holiday heart syndrome*)
Hyperthyroïdie ou hypothyroïdie
Altérations du tonus vagal ou sympathique
Embolie pulmonaire
Sepsis
Bronchopneumopathie chronique obstructive
Fibrillation auriculaire isolée

Tableau clinique

Le tableau clinique des patients souffrant de fibrillation auriculaire est variable. Certains patients sont asymptomatiques. Le diagnostic de la fibrillation auriculaire est alors établi lors d'un examen annuel régulier ou lors d'une découverte fortuite à l'occasion d'un examen pour une autre maladie, liée ou non à l'anomalie du rythme. D'autres patients atteints de fibrillation auriculaire mentionnent des sensations qui reflètent une irrégularité du rythme, que l'on ne peut souvent distinguer de contractions fréquentes ventriculaires ou auriculaires prématurées. Ces symptômes peuvent aller du perceptible sans gêne particulière jusqu'à mettre les nerfs à rude épreuve. Parfois, un patient se présente en raison d'une bradycardie détectée par lui-même ou une autre personne qui a enregistré un rythme lent au pouls radial (qui sous-estime la fréquence cardiaque vraie). D'autres encore présentent des symptômes reflétant une diminution du débit cardiaque, qui survient lorsque la fibrillation auriculaire remplace le rythme sinusal normal ; ces symptômes vont de la fatigue à un essoufflement au repos ou à l'effort et même jusqu'à des douleurs thoraciques. Chez certains patients avec une fibrillation auriculaire d'apparition récente, on peut trouver des symptômes graves et l'examen physique peut parfois mettre en évidence des signes d'ICC. Enfin, la première manifestation de la fibrillation auriculaire peut être l'effet dévastateur d'un accident vasculaire cérébral/attaque ischémique transitoire (AVC/AIT).

Démarche diagnostique

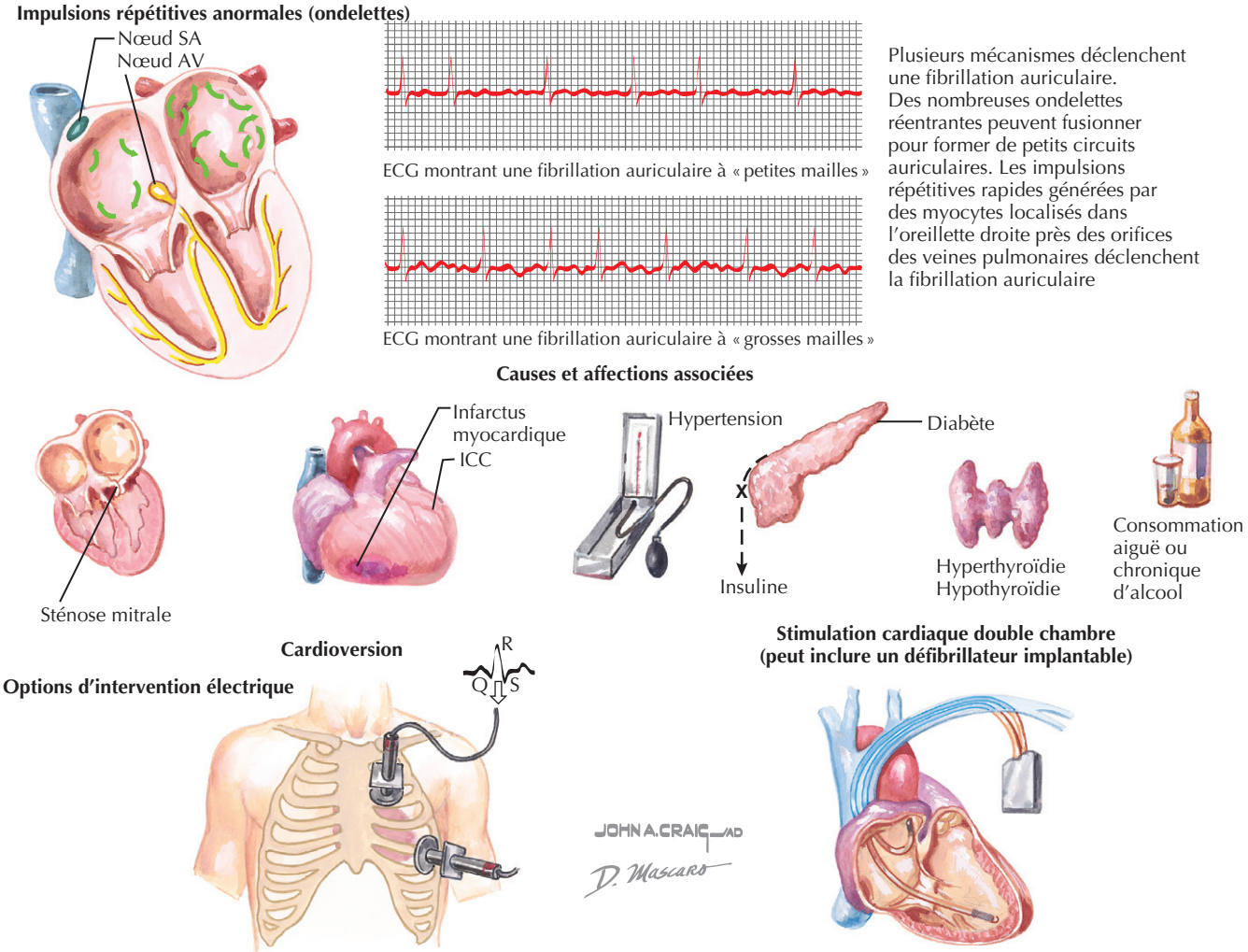
L'anamnèse, l'examen physique, l'électrocardiogramme et divers tests de laboratoire et cardiovasculaires sont couramment utilisés dans l'évaluation initiale de la fibrillation auriculaire. Lors de la présentation, la plupart des patients peuvent être classés dans l'un des quatre types de fibrillation auriculaire suivants : paroxystique, persistante, permanente ou isolée, comme le recommande un groupe de travail conjoint de l'American College of Cardiology, l'American Heart Association et la Société européenne de cardiologie. Le traitement diffère entre les quatre catégories.

1. *La fibrillation auriculaire paroxystique* est décrite comme des épisodes de fibrillation auriculaire qui durent moins de 1 semaine (et souvent moins de 24 h), qui se terminent spontanément et sont généralement récurrents.
2. *La fibrillation auriculaire persistante* dure plus de 1 semaine, ne disparaît pas spontanément et peut récidiver après cardioversion.
3. *La fibrillation auriculaire permanente* a duré plus de 1 an, a été réfractaire à la cardioversion, ou les deux.
4. *La fibrillation auriculaire isolée* peut être paroxystique, persistante ou permanente en l'absence de maladie cardiaque structurelle.

En plus de classer la fibrillation auriculaire, l'anamnèse et l'examen physique devraient se concentrer sur les indices menant à l'identification de la cause sous-jacente. Parmi les symptômes et les résultats de l'examen clinique, il faut chercher ceux qui sont suggestifs d'une des affections prédisposant à la fibrillation auriculaire (l'encadré 37.1 reprend cette liste). Il importe également de détecter les complications éventuelles de la fibrillation auriculaire, notamment les symptômes présyncopaux (surtout au début ou à la fin de la fibrillation auriculaire), une diminution du débit cardiaque ou un accident thromboembolique (entre autres des accidents ischémiques transitoires, des signes d'embolisation périphérique, ou les deux). Un examen ophtalmoscopique peut révéler une embolie artérielle rétinienne chez certains patients souffrant de fibrillation auriculaire. Les patients les plus à risque de fibrillation auriculaire avec réponse ventriculaire rapide, y compris ceux qui ont des voies accessoires (syndrome de Wolff-Parkinson-White) ou une cardiomyopathie dilatée, peuvent être victimes d'une syncope franche ou même de mort cardiaque subite.

L'électrocardiogramme fournit les informations suivantes : confirmation de la fibrillation auriculaire, fréquence cardiaque réelle, présence éventuelle d'une cardiopathie structurelle comme un élargissement (hypertrophie) d'une des chambres cardiaques, infarctus du myocarde et anomalies de conduction. L'échocardiographie transthoracique est une part essentielle d'une évaluation complète, en particulier chez des patients candidats à une cardioversion. Elle peut mettre en évidence les éléments structurels sous-jacents à la fibrillation auriculaire et donner les dimensions de l'oreillette gauche, ce qui est un élément pronostique de la réussite à court et long terme d'une cardioversion. L'échocardiographie transœsophagienne est indiquée dans

Figure 37.1 Fibrillation auriculaire.



Une cardioversion d'urgence est envisagée dans deux circonstances : (1) lorsque le début d'une fibrillation auriculaire cause une instabilité hémodynamique chez un patient dont l'état était stable et qui se manifeste par une hypotension, une ischémie myocardique ou une ICC soudaine ; (2) également lorsqu'un patient dans un état hémodynamique limite passe soudainement en fibrillation auriculaire. Une cardioversion élective est indiquée, à moins de graves contre-indications

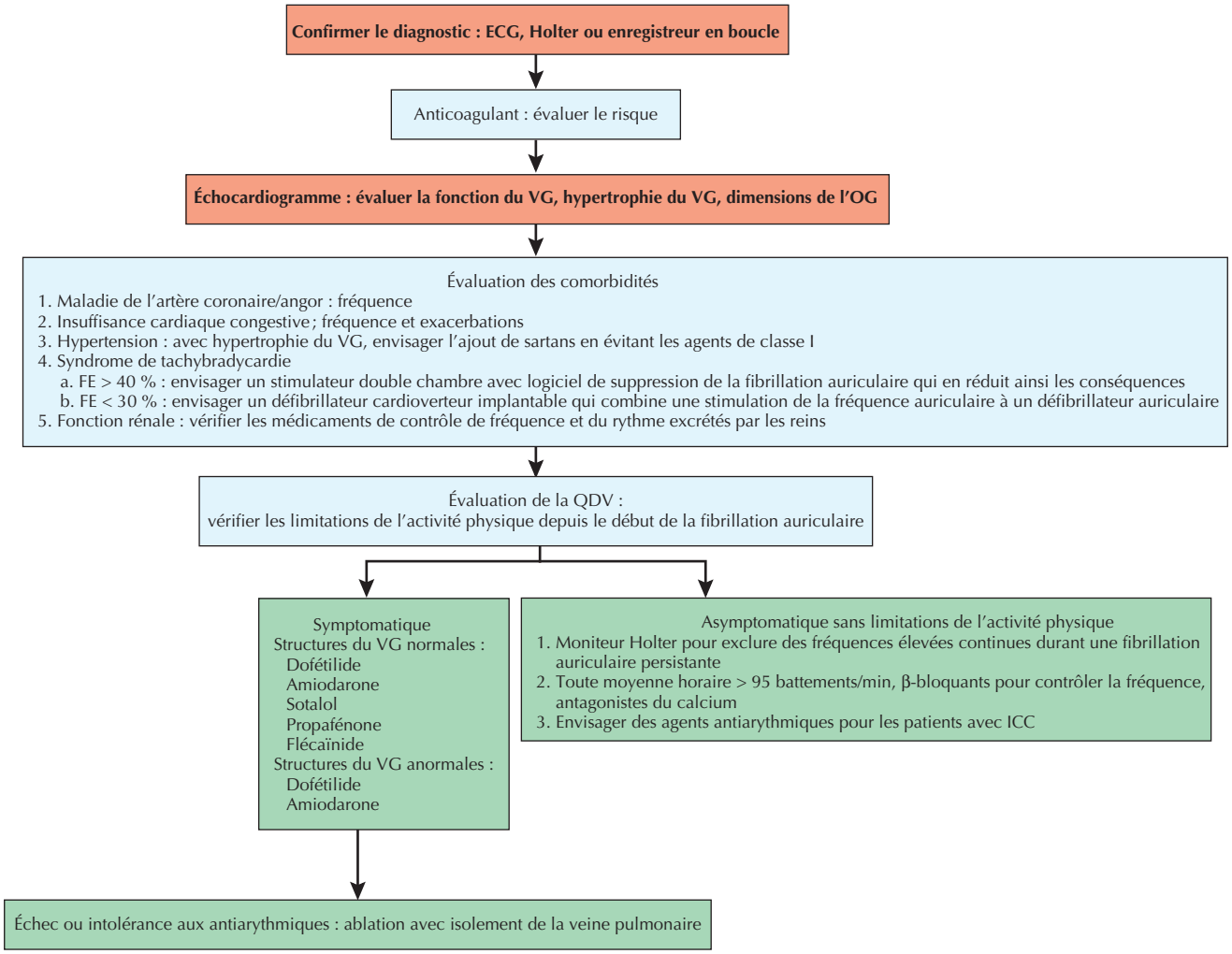
Une stimulation double chambre permanente devrait être envisagée chez les patients avec bradycardie et fibrillation auriculaire paroxystique (pour contribuer à maintenir un rythme sinusal) ou chez des patients avec une fibrillation auriculaire persistante chez qui l'utilisation d'agents suppresseurs du nœud AV (pour prévenir une réaction ventriculaire rapide) cause une bradycardie significative au repos

certains contextes pour révéler, avant une cardioversion, la présence ou l'absence de thrombus dans l'oreillette gauche ou dans l'appendice atrial gauche. Parmi les examens de laboratoire supplémentaires, il faut tester la fonction thyroïdienne et dépister d'éventuelles anomalies électrolytiques. Des tests d'effort ou de stress pharmacologique avec ou sans imagerie pourraient également être nécessaires pour l'évaluation fonctionnelle d'une maladie coronarienne, une angiographie coronaire pouvant même être indiquée. Les études électrophysiologiques ne sont pas indiquées dans le cadre de l'évaluation initiale, mais le sont lorsque l'ablation par radiofréquence de sites potentiels de fibrillation auriculaire est envisagée. Une étude électrophysiologique peut également être envisagée pour les patients plus jeunes dont la tachycardie supraventriculaire est devenue irrégulière. Dans ce cadre, la tachycardie supraventriculaire peut être le déclencheur de la fibrillation auriculaire. Bien qu'elle soit rare, il s'agit d'un exemple de tachycardie induite par une tachycardie. Dans ce cas, l'ablation par radiofréquence de la tachycardie supraventriculaire peut prévenir les épisodes ultérieurs de fibrillation auriculaire.

Soins et traitement

Le traitement de la fibrillation auriculaire dépend en grande partie des symptômes et de la cause de l'affection (figures 37.2 à 37.4). Les symptômes qu'elle occasionne

Figure 37.2 Traitement à long terme de la fibrillation auriculaire paroxystique.
ECG : électrocardiogramme ; FE : fraction d'éjection ; ICC : insuffisance cardiaque congestive ; OG : oreillette gauche ; sartans : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ; VG : ventricule gauche.



sont-ils tolérables ou intolérables ? Cause-t-elle de telles perturbations hémodynamiques qu'elle aura des conséquences graves à long terme ? Le patient a-t-il déjà souffert d'embolie et quel est le risque de nouveaux accidents de ce type ? Les réponses à ces questions importantes liées à chacun de ces domaines guideront le choix les options thérapeutiques.

Traitement optimal

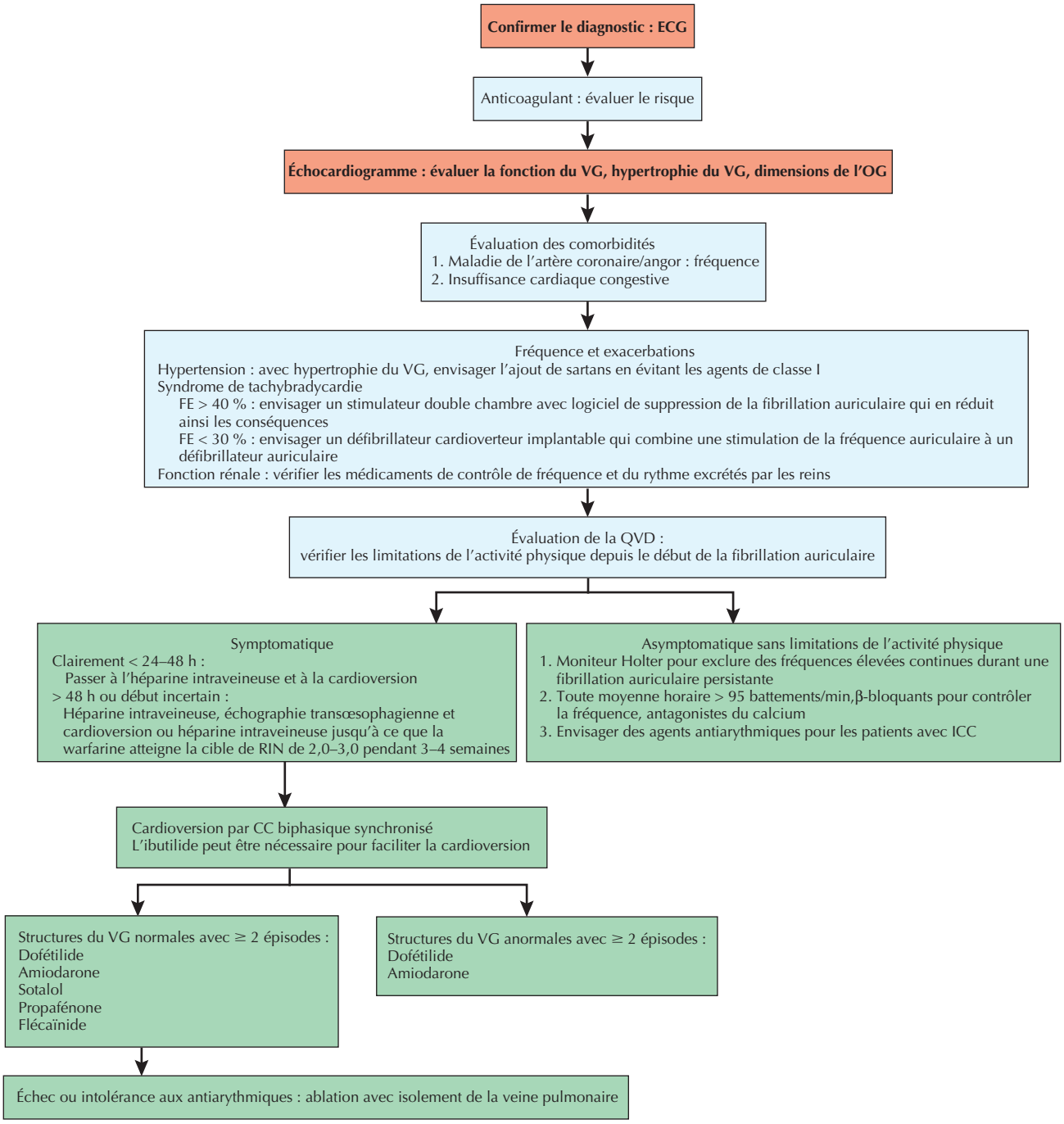
Traitement d'attaque de la fibrillation auriculaire

La prise en charge de la fibrillation auriculaire est subordonnée à la réponse ventriculaire, à la pression artérielle, aux signes d'ischémie, à l'essoufflement et au choc cardiogénique. La figure 37.2 présente un schéma thérapeutique. Une fois que le patient a été stabilisé, l'évaluation qui suivra et le traitement dépendront des éléments suivants : l'âge, la fréquence cardiaque, les symptômes, les facteurs étiologiques, l'hypertension, l'ischémie myocardique, le diabète, les maladies thyroïdiennes, les AVC et l'état pulmonaire (voir l'encadré 37.1 et les figures 37.2 à 37.4).

Traitement de fond de la fibrillation auriculaire

Quatre grandes difficultés doivent être surmontées dans le choix du traitement de la fibrillation auriculaire : conversion de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal normal, maintien de ce rythme, contrôle de la fréquence cardiaque chez les patients atteints de fibrillation auriculaire chronique et prévention des complications thromboemboliques (figure 37.5). Ces quatre points seront discutés avec un accent particulier sur les plus controversés.

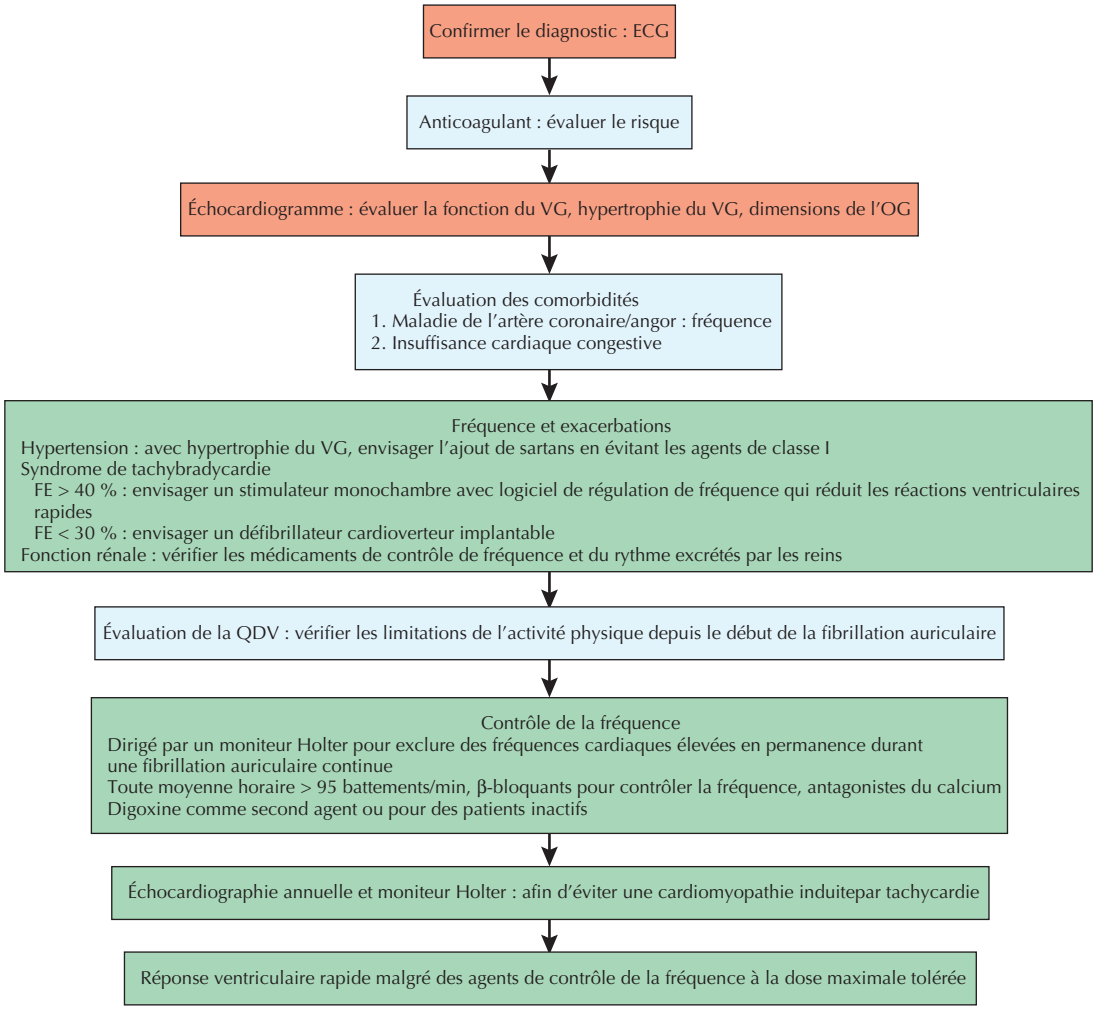
Figure 37.3 Traitement à long terme de la fibrillation auriculaire persistante.
CC : courant continu ; ECG : électrocardiogramme ; FE : fraction d'éjection ; ICC : insuffisance cardiaque congestive ; OG : oreillette gauche ; RIN : rapport international normalisé ; sartans : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ; VG : ventricule gauche.



Cardioversion

La cardioversion de la fibrillation auriculaire doit être envisagée dans deux indications. Chez les patients ayant une fibrillation auriculaire aiguë hémodynamiquement instable, une cardioversion immédiate peut être indiquée. Souvenez-vous du concept de la tachycardie sinusale : une fibrillation auriculaire avec une réponse rapide peut être déclenchée par une cause sous-jacente. Il faut d'abord rechercher cette cause et, si nécessaire, la traiter. Les autres causes d'hypotension et de tachycardie doivent être exclues, notamment l'hypovolémie, un choc septique, une hémorragie aiguë, une anémie profonde et un infarctus aigu du myocarde aboutissant à un choc cardiogénique. Habituellement, les patients

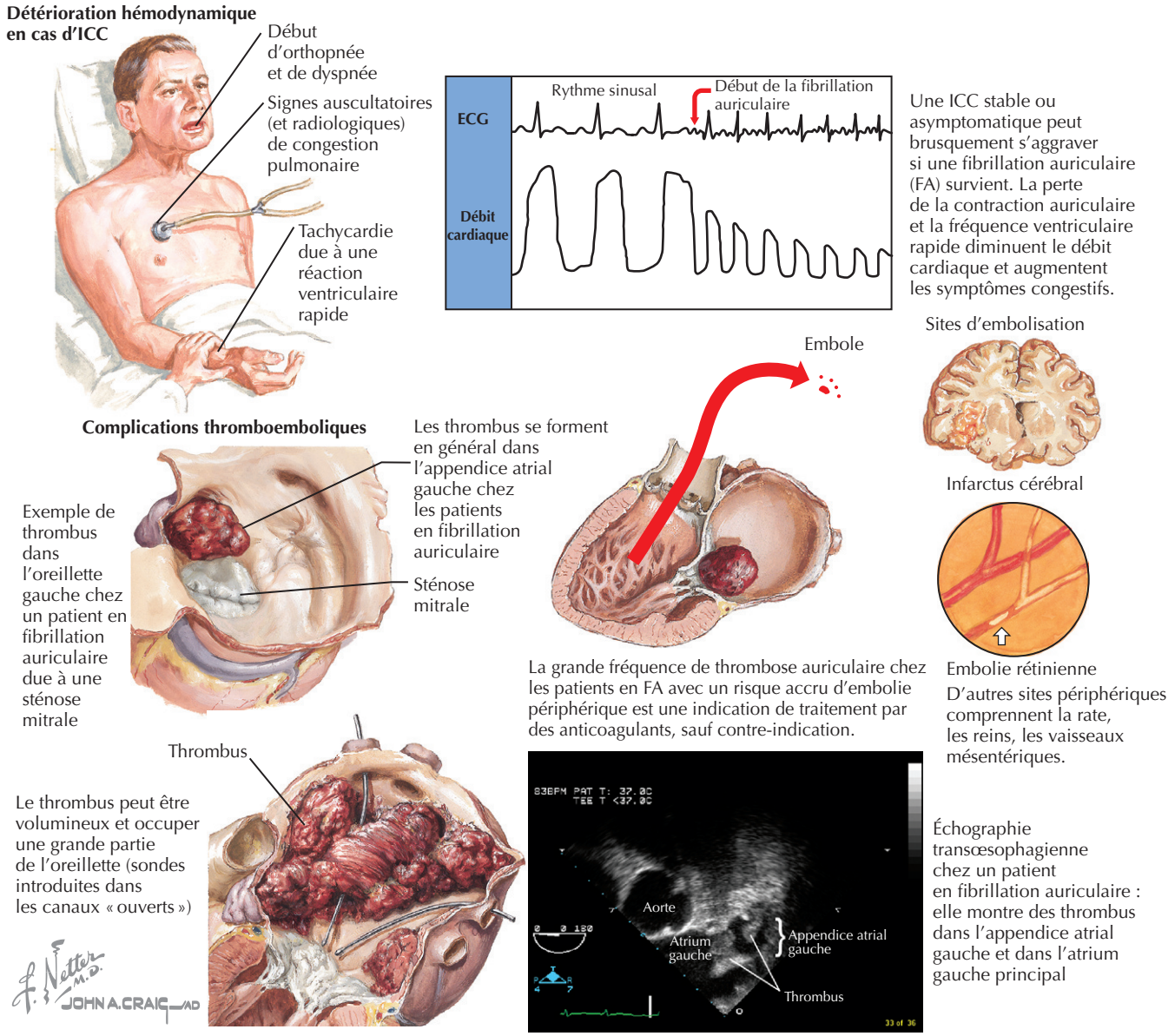
Figure 37.4 Traitement à long terme de la fibrillation auriculaire permanente.
ECG : électrocardiogramme ; FE : fraction d'éjection ; OG : oreillette gauche ; VG : ventricule gauche ; sartans : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.



qui sont en hypotension en raison d'une fibrillation auriculaire avec un rythme ventriculaire rapide ont également une maladie cardiovasculaire sous-jacente. Après s'être occupé des facteurs réversibles, on doit soumettre ces patients immédiatement à une cardioversion électrique. Le contrôle de la fréquence par l'injection intraveineuse d'un β-bloquant (esmolol) à courte durée d'action ou d'un inhibiteur calcique (diltiazem) peut être envisagé, mais dans le cadre d'une hypotension marquée, il faut commencer prudemment. Toutefois, puisqu'il n'y a pas de contraction auriculaire dans la fibrillation auriculaire, le ventricule gauche (VG) se remplit passivement. Par conséquent, chez les patients avec une réponse ventriculaire rapide, un ralentissement du rythme ventriculaire allonge la phase diastolique de remplissage et, dès lors, peut améliorer le débit cardiaque. Chez les patients hémodynamiquement stables avec une ischémie du myocarde, une injection intraveineuse d'un β-bloquant (esmolol ou métoprolol) ou d'un inhibiteur calcique (diltiazem ou vérapamil) peut être utilisée en toute sécurité avant la cardioversion. Les β-bloquants et les inhibiteurs calciques ne sont pas efficaces pour une cardioversion, bien que celle-ci puisse survenir spontanément lorsque la fréquence cardiaque est ralentie pharmacologiquement. Certains médicaments antiarythmiques de type III sont de plus en plus indiqués dans le traitement d'urgence de la fibrillation auriculaire. L'ibutilide et l'amiodarone par voie intraveineuse sont sans danger dans ce contexte, s'ils sont utilisés avec un suivi approprié. Dans certaines circonstances, les agents de classe IA (principalement la procaïnamide par voie intraveineuse) sont recommandés dans les cas aigus, mais ils ont été largement évincés par l'ibutilide et l'amiodarone.

La deuxième indication pour une cardioversion de la fibrillation auriculaire est celle des patients symptomatiques (ou même parfois asymptomatiques) mais stables. Dans ce cas, avant une cardioversion, il est essentiel d'évaluer la nécessité d'un traitement anticoagulant (voir

Figure 37.5 Complications de la fibrillation auriculaire.



« L'anticoagulation dans la fibrillation auriculaire »). En général, dans les cas simples, lorsque la durée de la fibrillation auriculaire est clairement inférieure à 24 h, l'anticoagulation n'est pas requise avant la cardioversion. Lorsque la durée de la fibrillation auriculaire dépasse 48 h, il est généralement recommandé que le patient soit placé sous héparine par voie intraveineuse. Des différences d'opinion existent quant à l'opportunité de mettre sous anticoagulant les patients qui sont en fibrillation auriculaire depuis une période de 24 à 48 h. La démarche la plus prudente (à laquelle nous adhérons) est d'anticoaguler, comme pour les patients chez lesquels la durée de la fibrillation auriculaire dure depuis plus de 48 h. Une autre approche fait appel à l'échocardiographie transœsophagienne pour le dépistage de thrombus dans les oreillettes ou les appendices auriculaires ; on effectue alors la cardioversion si aucun thrombus n'est présent. Dans ce cas, l'anticoagulation par la warfarine pendant 3 à 4 semaines (rapport international normalisé [RIN] 2,0 à 3,0) est engagée au moment de la cardioversion et maintenue pendant au moins 1 mois. Ces questions sont abordées dans les paragraphes suivants.

Une tendance en Europe, mais moins marquée aux États-Unis, est la stratégie dite de la « *pill in the box* » utilisée chez les patients à faible risque de proarythmie ; il s'agit d'un moyen sûr et efficace de cardioversion pharmacologique. Les patients qui soit sont en télémétrie au service d'urgence soit, dans certains cas, chez qui l'on n'a pas révélé d'arythmie lors d'hospitalisations antérieures

peuvent prendre une dose unique de propafénone, 600 mg par voie orale, ou de flécaïnide, 300 mg par voie orale. Selon des études en Europe, ce traitement serait sans danger, mais il n'est pas encore approuvé aux États-Unis.

Contrôle du rythme

La sélection d'une cardioversion électrique ou pharmacologique est souvent une décision individualisée basée sur les antécédents du patient et les facteurs prédisposant à la fibrillation auriculaire. Par exemple, les patients atteints d'une fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante sont susceptibles d'avoir besoin de médicaments antifibrillatoires pour maintenir le rythme sinusal. De toute évidence, ces patients doivent être maintenus sous anticoagulants, avant une cardioversion chimique. Les médicaments de choix pour une cardioversion pharmacologique sont principalement l'amiodarone, le sotalol et le dofétilide. Tous ont des avantages et des inconvénients. Pour les patients en fibrillation auriculaire paroxystique, l'amiodarone peut sans risque être administrée dans le cadre de consultations et est probablement l'agent antifibrillatoire le plus efficace. Même aux doses faibles utilisées pour la prophylaxie de la fibrillation auriculaire (environ 200 mg/j), le profil d'effets secondaires de l'amiodarone requiert un examen annuel ou semestriel des fonctions thyroïdienne et hépatique; une diminution de la fonction pulmonaire par un début de fibrose pulmonaire est une complication plus rare. Le sotalol est aussi efficace et peut être particulièrement bénéfique chez les patients qui ont besoin d'un β-blocage pour d'autres raisons, mais le traitement au sotalol doit être commencé à l'hôpital en raison de l'allongement imprévisible du QT chez certains individus. Le dofétilide est un agent prometteur, mais son utilisation nécessite aussi 3 j de télésurveillance pour la détection d'un allongement éventuel de l'intervalle QT et des torsades de pointe. La posologie initiale du dofétilide est basée sur la fonction rénale. Les doses suivantes sont déterminées par la réponse de l'intervalle QT à la dose précédente jusqu'à ce qu'un état d'équilibre soit atteint.

La décision d'utiliser des médicaments dans un essai de maintien du rythme sinusal normal est fréquente. En effet, moins d'un tiers des patients qui ont subi une cardioversion réussissent à garder un rythme sinusal normal pendant plus de 1 an sans traitement antifibrillatoire. De nombreux facteurs prédictifs de la nécessité potentielle d'une thérapie antifibrillatoire sont connus. Parfois, les β-bloquants peuvent atténuer suffisamment le contrôle adrénergique et prévenir ainsi la récurrence de la fibrillation auriculaire, mais c'est assez exceptionnel. De nombreux cardiologues sont en faveur d'un essai de cardioversion électrique seule chez des patients en fibrillation auriculaire à faible risque, sur base du raisonnement que l'on économisera, au tiers des patients qui ne nécessitent pas de traitement antifibrillatoire, les frais et les risques associés. Chez les patients qui courent un risque accru de fibrillation auriculaire récurrente ou qui ont subi une deuxième cardioversion électrique, l'usage des médicaments dont il a été question précédemment (et dans les figures 37.2 et 37.3) est généralement indiqué pour le maintien du rythme sinusal normal. Toutefois, cette pratique est remise en question et nous y reviendrons plus loin dans la section « Contrôle du rythme ou de la fréquence ».

L'évaluation de la qualité de vie (QDV) chez les patients en fibrillation auriculaire est hérissée de difficultés méthodologiques. L'utilisation d'une analyse en intention de traiter n'assure pas un contrôle adéquat pour les effets sur le rythme au moment où le questionnaire de QDV est rempli. De même, en utilisant le rythme au moment où le questionnaire est rempli, on rend les comparaisons entre les différentes stratégies thérapeutiques extrêmement difficiles à interpréter. Plusieurs études viennent de montrer que les patients en rythme sinusal ont une QDV améliorée par rapport aux patients en fibrillation auriculaire au moment où le questionnaire de QDV a été rempli.

Contrôle de la fréquence

De nombreux patients en fibrillation auriculaire chronique ne sont pas traités avec succès par une cardioversion ou des agents antiarythmiques, ne sont pas disposés à subir une cardioversion, sont incapables de tolérer des antiarythmiques ou ont des facteurs qui prédisent que le traitement échouera et sont peu symptomatiques sauf à des fréquences cardiaques rapides. Pour eux (voir la figure 37.4), un contrôle pharmacologique de la fréquence devrait être envisagé. Des β-bloquants, des inhibiteurs calciques ou les deux peuvent souvent contrôler un rythme cardiaque rapide avec ou sans digoxine. La digoxine est particulièrement utile dans le contrôle de la conduction auriculoventriculaire (AV) chez les patients peu actifs ou alités à cause de comorbidité. Toutefois, puisque la fibrillation auriculaire s'accompagne souvent d'anomalies de la conduction, notamment d'un dysfonctionnement du nœud sinusal (maladie de l'oreillette), un équilibre approprié entre la tachycardie et la bradycardie peut être difficile à obtenir. Ces patients peuvent avoir besoin d'un stimulateur cardiaque permanent afin de prévenir les épisodes de bradycardie pendant le traitement de la tachycardie par β-bloquants, inhibiteurs calciques ou médicaments antifibrillatoires. Bien que la promesse initiale de stimulation permanente par le dispositif de double chambre (ou même de stimulation auriculaire seule) pour prévenir la fibrillation auriculaire n'ait pas été remplie chez les patients avec fibrillation auriculaire épisodique, la stimulation double chambre avec un algorithme de suppression de la fibrillation auriculaire doit être envisagée lorsqu'un stimulateur cardiaque est indiqué. L'utilisation de la stimulation ventriculaire est susceptible de rendre chronique une fibrillation auriculaire épisodique. Un autre cas particulier, examiné plus loin (voir « Ablation du nœud auriculoventriculaire et stimulation permanente »), est celui du patient dont la réponse ventriculaire rapide résiste au contrôle pharmacologique ou chez qui les médicaments produisent des effets secondaires intolérables.

Les anticoagulants dans la fibrillation auriculaire

Il est question d'anticoagulation lors de la restauration d'un rythme sinusal normal, si un usage chronique est envisagé et lorsque l'on doit l'interrompre puis la reprendre chez des patients en fibrillation auriculaire qui doivent subir une intervention chirurgicale. Lors des conférences de consensus de l'American College of Cardiology, de l'American Heart Association, de la Société européenne de cardiologie et de l'American College of Chest Physicians, on s'est mis d'accord sur l'utilisation du traitement anticoagulant pendant la période précédant et suivant une cardioversion. Une anticoagulation à la warfarine (avec un RIN de 2,0 à 3,0) pendant 3 à 4 semaines avant la cardioversion est fortement recommandée dans les situations suivantes : fibrillation auriculaire de durée inconnue, cardiopathie valvulaire, dysfonction ventriculaire gauche, antécédent de thrombo-embolie, ou une cardioversion choisie entièrement par le patient.

L'anticoagulation doit être poursuivie au même niveau pendant au moins 4 semaines après la cardioversion. Une approche alternative chez les patients à faible risque (absence de tous les critères énumérés ici) est la recherche de thrombus dans l'oreillette ou l'appendice auriculaire par échocardiographie transœsophagienne. En l'absence de thrombus ou d'un état de faible débit (contraste échographique spontané ou échos en volutes de fumée), le patient peut subir sans risque une cardioversion sans anticoagulation préalable à la warfarine, bien que l'héparine ou les héparines de petit poids moléculaire soient souvent utilisées avant une cardioversion. Ces patients requièrent un traitement anticoagulant durant 4 à 6 semaines après la cardioversion.

L'anticoagulation à long terme avec la warfarine est préconisée chez les patients dans plusieurs contextes. Les patients, quel que soit le type de fibrillation auriculaire (paroxystique, persistante ou permanente), à haut risque d'AVC devraient être anticoagulés à vie. L'anticoagulation est aussi indiquée chez les nombreux patients dont la fibrillation auriculaire est récurrente et dont certains épisodes peuvent ne pas être reconnus par le patient. D'autres patients symptomatiques peuvent aussi passer par des épisodes de fibrillation auriculaire asymptomatique qui prédisposent à des accidents emboliques, même quand ils sont en rythme sinusal. Enfin, cinq grandes études prospectives randomisées ont démontré que, chez les patients en fibrillation auriculaire chronique, la warfarine réduisait le risque d'AVC de 45 à 82 %. L'utilisation de l'aspirine reste controversée pour les patients à faible risque d'AVC (fibrillation auriculaire isolée) ou pour les patients courant un risque accru de saignement et pour qui la warfarine peut être contre-indiquée.

Éviter les erreurs de traitement

Les trois types d'erreur les plus courants dans le traitement des patients en fibrillation auriculaire sont :

1. le fait de ne pas reconnaître une cause potentiellement réversible de la fibrillation auriculaire ;
2. ne pas prêter attention aux interactions médicamenteuses potentielles qui pourraient conduire à une bradycardie chez les patients dont la fibrillation auriculaire est traitée par des agents bloquant le nœud AV ;
3. ne pas contrôler rigoureusement un traitement anticoagulant et ne pas l'ajuster à propos, risquant ainsi d'entraîner des saignements ou la formation de thrombus.

Bien que ces complications ne puissent pas être totalement évitées, le médecin peut minimiser le risque de ces complications s'il reste attentif et consciencieux. Tous les patients en fibrillation auriculaire devraient subir une évaluation complète avant le début du traitement. Si l'on commence l'administration d'agents bloquant le nœud AV, tous les traitements concomitants devraient être réexaminés, et les patients devront être suivis étroitement. Enfin, les difficultés des traitements aux anticoagulants peuvent largement être évitées par l'application des protocoles normalisés et, pour les patients difficiles à contrôler, par l'orientation vers une clinique d'anticoagulation.

Problèmes particuliers

Puisque la fibrillation auriculaire relève d'étiologies variées et comporte divers risques, plusieurs questions particulières méritent un examen plus approfondi.

Fibrillation auriculaire isolée

Par définition, la *fibrillation auriculaire isolée* survient chez des personnes de moins de 60 ans qui ne montrent aucun signe d'autre maladie prédisposante : ni maladie cardiaque structurelle, ni hypertension, ni diabète. Cette définition a été affinée grâce à l'utilisation de l'échocardiographie qui peut confirmer l'absence de maladie cardiaque structurelle, même une légère régurgitation valvulaire mitrale, une dilatation modérée de l'oreillette gauche ou une faible hypertrophie du VG. D'après l'expérience générale, chez les patients atteints de fibrillation auriculaire isolée, le risque d'AVC est faible et donc l'anticoagulation pour éviter cette complication n'est pas nécessaire, et il semble que tout autre traitement de la fibrillation auriculaire ne soit pas non plus nécessaire. Comme la caractérisation de la fibrillation auriculaire isolée se précise, cette tendance se maintient. Les questions qui restent sont les suivantes : à quelle fréquence doit-on soumettre les personnes atteintes de fibrillation auriculaire isolée à une échocardiographie afin d'être certain que des anomalies structurelles sont toujours absentes ? Devrait-on prescrire à ces patients de l'aspirine ? Il n'existe pas d'études qui répondent à ces questions. En général, on devrait examiner les patients avec fibrillation auriculaire isolée au moins annuellement afin de s'assurer que les facteurs de risque d'AVC, notamment l'hypertension

et le diabète, sont encore absents, et l'on devrait effectuer une échocardiographie et un monitorage au Holter chaque année pour s'assurer qu'il n'existe aucun signe de cardiomyopathie induite par la tachycardie.

Les résultats des études sur l'utilité de l'aspirine chez les patients en fibrillation auriculaire isolée sont confus, et il n'y a pas de consensus pour son utilisation. Toutefois, étant donné les données épidémiologiques montrant que l'utilisation d'aspirine à faible dose (81–325 mg par jour, selon la tolérance) réduit le risque à long terme d'AVC et d'infarctus du myocarde chez les patients à partir de 40 ans, l'aspirine à faible dose est souvent recommandée chez les patients en fibrillation auriculaire isolée.

Prévention non pharmacologique de la fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire peut être traitée chirurgicalement ou par voie percutanée (figure 37.6, et voir les figures 37.2 à 37.4). Dans le passé, deux interventions chirurgicales ont ouvert la voie à la compréhension actuelle du rôle critique des veines pulmonaires dans le déclenchement et le maintien de la fibrillation auriculaire. Les deux opérations les mieux étudiées sont les procédés dits du « corridor » et de « maze ». Le *procédé du corridor* consiste à isoler chirurgicalement une bande (corridor) de tissu auriculaire entre le sinus et les nœuds AV du reste des oreillettes, en assurant ainsi le contrôle de la chronotropie et une meilleure capacité à maintenir un rythme sinusal normal. Dans le *procédé « maze »* (labyrinthe), de petites incisions sont pratiquées pour interrompre efficacement les arythmies auriculaires réentrantes et prévenir la persistance d'une fibrillation auriculaire, tout en conservant une voie à partir du nœud sinusal vers le nœud AV qui puisse stimuler simultanément les oreillettes droite et gauche. L'objectif de ces deux interventions est évidemment le rétablissement d'un rythme sinusal normal et de la systole auriculaire. Elles sont toutes les deux efficaces, mais elles nécessitent une chirurgie à thorax ouvert, habituellement un traitement anticoagulant, et sont compliquées par le besoin fréquent de stimulation permanente. De ce fait, elles ne sont indiquées que pour un petit nombre de patients souffrant de fibrillation auriculaire, principalement ceux devant subir une intervention chirurgicale cardiaque pour d'autres raisons (maladie coronaire ou valvulaire cardiaque). Actuellement, un procédé modifié est appliqué ; il isole les veines pulmonaires et ajoute une ligne d'ablation allant des veines à l'anneau de la valve mitrale.

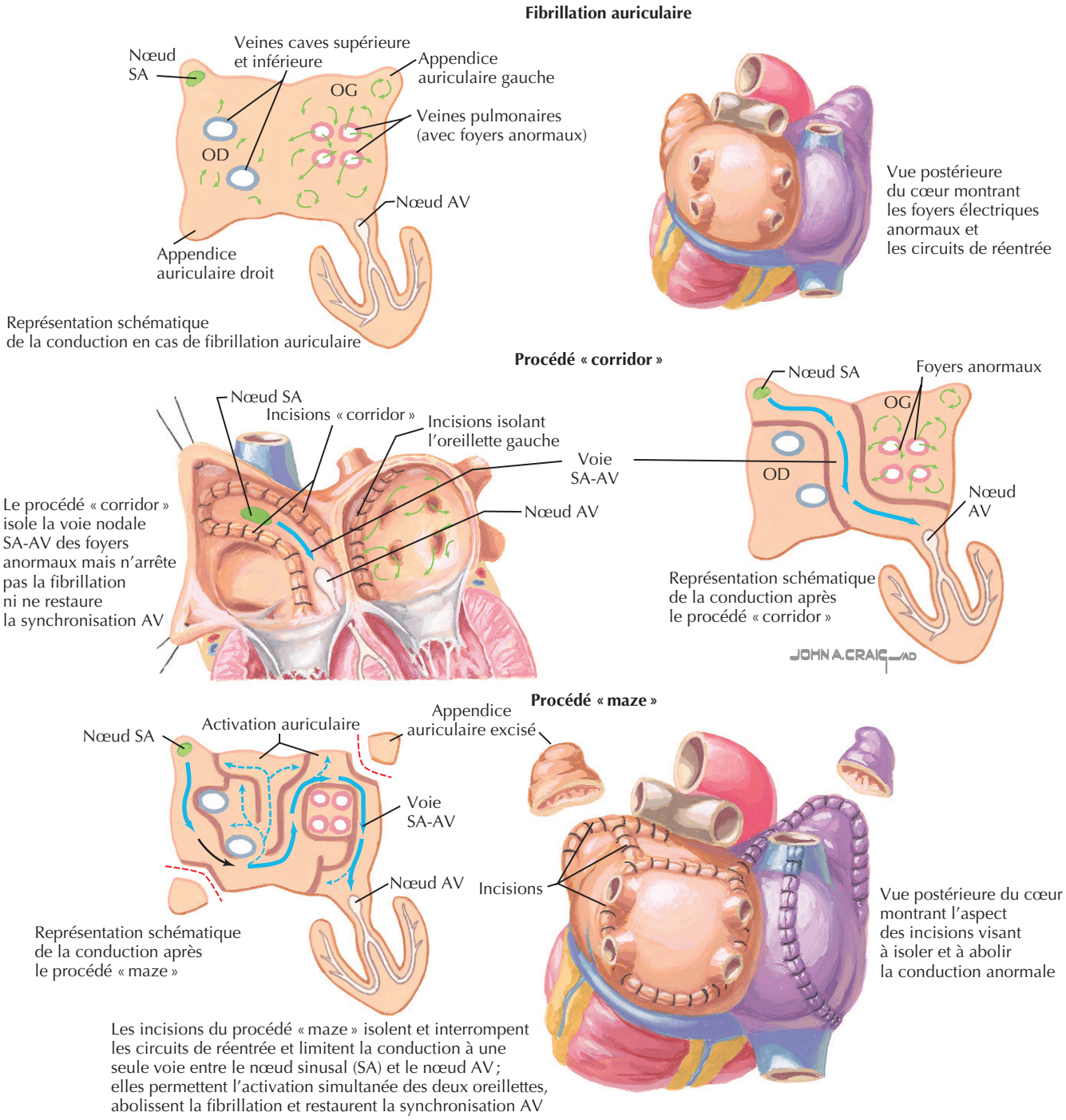
L'ablation par cathétérisme et radiofréquence d'une fibrillation auriculaire, qui isole les foyers de dépolarisation précoce des cellules auriculaires aux embouchures des veines pulmonaires, a un taux de réussite de 70 à 80 % ; les patients sont ainsi libérés de la fibrillation auriculaire et de la prise de médicaments antiarythmiques. La technique n'est cependant pas à l'abri d'échec et de complications : récurrence de la fibrillation, accident thromboembolique, tamponnade cardiaque et, plus rarement, sténose d'une veine pulmonaire ou fistule auriculo-œsophagienne. Des techniques topographiques de pointe ont certainement permis d'améliorer l'efficacité de l'ablation par radiofréquence, qui est recommandée dans les cas où la pharmacothérapie a échoué ou n'est pas tolérée et lorsque d'autres traitements ne conviennent pas. Les clichés de l'angiographie tomodensitométrique ou par résonance magnétique de l'oreillette gauche peuvent maintenant être combinés aux données obtenues par topographie électrophysiologique, et fournir ainsi une vue en trois dimensions qui améliore la précision de l'ablation. Les nouvelles technologies de cathétérisme ainsi qu'une meilleure compréhension et identification des cibles permettront une simplification du procédé et le rendront plus fiable. À l'avenir, la technologie en conditions stéréotaxiques fera probablement de l'ablation le mode de traitement le plus rapide et le plus efficace de la fibrillation auriculaire.

Fréquemment à cause d'un dysfonctionnement du nœud sinusal, du syndrome de bradytachycardie ou de bradycardie excessive causée par des médicaments, la pose d'un stimulateur permanent est indiquée. Pour les patients atteints d'une fibrillation auriculaire paroxystique ou persistante (voir les figures 37.2 et 37.3), un stimulateur qui combine un logiciel de suppression auriculaire doit être envisagé. Ce dispositif impose une fréquence plus rapide que le rythme auriculaire sous-jacent. Dans les essais cliniques, ces stimulateurs ont réduit le fardeau de la fibrillation auriculaire jusqu'à 25 %. Les stimulateurs double chambre sont supérieurs aux stimulateurs ventriculaires, car ils empêchent le développement de la fibrillation auriculaire.

Contrôle du rythme ou de la fréquence

Sur la base d'études hémodynamiques, on a supposé que les patients avec un rythme sinusal normal se portaient mieux que ceux qui étaient en fibrillation auriculaire mais avec une fréquence ventriculaire bien contrôlée. Deux études ont remis en question cette perception conventionnelle. Dans les deux situations, le contrôle du rythme ne procure pas un avantage de survie sur le contrôle de la fréquence en termes de symptômes, de risques d'AVC ou d'autres morbidités. Les groupes étaient très sélectifs et peu symptomatiques, mais les chevauchements étaient nombreux, en sorte qu'une partie statistiquement significative du groupe « contrôle de la fréquence » se retrouvait en fait en rythme sinusal normal à la fin de l'étude, ce qui a dès lors affaibli les conclusions de l'étude. En outre, les patients à haut risque d'instabilité hémodynamique avaient été largement exclus de ces études. Bien que nous attendions une réponse définitive au débat sur le contrôle de la fréquence par rapport à celui du rythme, ces études démontrent clairement que le contrôle du rythme est une option plus viable qu'on ne le pensait précédemment.

Figure 37.6 Traitement chirurgical de la fibrillation auriculaire.



Ablation du nœud auriculoventriculaire et stimulation permanente

En accord avec l'idée que le contrôle du rythme est une thérapie utile, plusieurs études ont démontré que, chez les patients en fibrillation auriculaire avec une réponse ventriculaire rapide et réfractaire, on réduisait de manière remarquable les symptômes en plaçant un stimulateur. En pratique, après une ablation par radiofréquence du nœud AV, on implante un stimulateur permanent. Si la probabilité de restauration du rythme sinusal normal est bonne, un stimulateur cardiaque double chambre peut être utilisé ; dans les cas où cette probabilité est faible, un stimulateur monochambre ventriculaire est implanté. Des études appuient l'idée que la réponse ventriculaire rapide résultant de la fibrillation auriculaire peut être efficacement éliminée chez des patients sélectionnés. On a également pu observer une régression de la cardiomyopathie induite

par la tachycardie avec amélioration de la fraction d'éjection du VG. Uniformément, pour les patients avec fibrillation auriculaire permanente, les scores de QDV et la tolérance à l'effort s'améliorent, alors que les réhospitalisations et le recours aux médicaments diminuent à la suite de l'ablation du nœud AV et du placement d'un stimulateur permanent.

Actuellement, le procédé « ablation et stimulateur » est réservé aux patients en fibrillation auriculaire permanente, qui ne sont pas candidats ou qui ne souhaitent pas subir un isolement des veines pulmonaire. Beaucoup auront déjà un stimulateur à seule sonde ventriculaire (VVI)*. Chez les patients qui subissent ce traitement de novo, quelques petites études ont montré que la stimulation biventriculaire est supérieure à la seule stimulation ventriculaire droite.

Insuffisance cardiaque congestive

- La fibrillation auriculaire survient chez 15 à 30 % des patients atteints d'ICC. Chez eux, la fibrillation peut entraîner une détérioration hémodynamique et requérir une réhospitalisation, avec une aggravation des symptômes de décompensation cardiaque. L'accélération du rythme cardiaque et la perte de la contraction auriculaire peuvent provoquer une exacerbation de l'ICC chez les patients atteints d'une dysfonction stable asymptomatique du VG. Ces changements peuvent être inversés par le contrôle de fréquence et le retour à un rythme sinusal. Il apparaît que les patients atteints d'ICC plus grave (classes III et IV de la New York Heart Association) et de fibrillation auriculaire ont une mortalité plus élevée pour causes générales ou en raison de la décompensation cardiaque. Chez les patients atteints de formes légères d'ICC (classes I et II de la New York Heart Association), en revanche, la fibrillation auriculaire n'est pas associée à une augmentation de la mortalité ou des réhospitalisations. Les antiarythmiques de classe I sont associés indépendamment à une mortalité accrue chez les patients atteints d'ICC et de fibrillation auriculaire et devraient être évités. L'amiodarone et le dofétilide sont sûrs chez les patients atteints d'ICC. Une pharmacothérapie optimale peut jouer un rôle favorable influençant l'évolution de ces patients. Même chez ceux qui sont en fibrillation auriculaire et ICC grave, et donc le plus à risque, il n'a pas été démontré que le maintien du rythme sinusal par des antiarythmiques améliorait la survie. Depuis l'émergence de l'isolement des veines pulmonaires, même pour les patients souffrant de fibrillation auriculaire permanente durant depuis plusieurs années, cette intervention a permis d'améliorer la QDV, la fraction d'éjection du VG et les symptômes.

Défibrillateur auriculaire implantable

Entre 20 et 30 % des patients ont une fibrillation auriculaire coexistante au moment de la pose d'un défibrillateur automatique implantable (DAI). Dix-sept mois après le placement d'un DAI, jusqu'à 45 % des patients sont en fibrillation auriculaire. Les derniers DAI intègrent un système de conversion auriculaire, qui comprend un stimulateur antitachycardie auriculaire par imposition d'une fréquence supérieure (*overdrive*), un stimulateur auriculaire haute fréquence (*burst*) et un défibrillateur auriculaire. Ces dispositifs sont sûrs et efficaces. Par conséquent, un DAI associé aux thérapies auriculaires doit être envisagé pour les patients en fibrillation auriculaire ou qui en sont menacés.

Pontage coronarien

La fibrillation auriculaire est souvent observée chez les patients après pontage coronarien par greffe (PCG). On estime que près de 40 % des patients passent en fibrillation auriculaire généralement le lendemain de l'opération, ce qui prolonge alors la durée d'hospitalisation. Les patients plus âgés et ceux chez qui on a interrompu le traitement aux β-bloquants avant l'intervention sont plus susceptibles de développer une fibrillation auriculaire. L'utilisation de β-bloquants ou de l'amiodarone en préopératoire diminue la fréquence de la fibrillation auriculaire postopératoire. Fait intéressant, la fibrillation auriculaire est un phénomène transitoire, la plupart des patients revenant en rythme sinusal quand ils quittent l'hôpital. Seule une minorité, moins de 5 %, sont encore en fibrillation auriculaire 30 j après l'opération.

Une ablation a été réalisée au cours de PCG chez les patients subissant une intervention valvulaire mitrale. Les quatre veines pulmonaires sont isolées soit par ablation par radiofréquence, soit par cryoablation. Dans certaines circonstances, la ligne d'ablation est étendue à l'anneau de la valve mitrale, ce qui, apparemment, réduirait la récurrence de la fibrillation auriculaire. Les premières études montrant le maintien du rythme sinusal sont encourageantes, même chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire permanente avant l'opération.

Des études post-mortem ont montré que, chez les patients en fibrillation auriculaire, la coagulation sanguine semblait commencer le plus souvent dans l'appendice auriculaire gauche. Cela a été confirmé dans une grande série

* Un code international a été établi selon les différents modes de stimulation cardiaque. Le site de stimulation est défini par la première lettre : A pour l'oreillette, V pour le ventricule, et D pour les deux cavités. Le site de détection est défini par la deuxième lettre, d'après le même code que précédemment. Le mode de fonctionnement est défini par la troisième lettre : I pour inhiber, T pour déclencher et D pour les deux. Un stimulateur cardiaque qui entraîne une impulsion électrique dans le ventricule, détecte l'activité naturelle du ventricule et s'inhibe si une activité spontanée du ventricule apparait, est ainsi appelé VVI. (*NdT*)

de patients ayant subi une échocardiographie transœsophagienne avant cardioversion. Des approches percutanées ont été développées, qui visent à isoler l'auricule gauche de l'oreillette gauche dans une tentative d'empêcher la formation de caillot chez les patients qui ne peuvent prendre de la warfarine. Au cours d'un PCG ou d'une opération valvulaire, de nombreux chirurgiens soit enlèvent l'appendice auriculaire soit suturent son orifice, empêchant ainsi l'apport sanguin et la stase dans l'appendice.

Hypertension

Deux études récentes sur les antihypertenseurs, Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) et Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE), ont rapporté des résultats d'observations prospectives suggérant une diminution significative de la prévalence de la fibrillation auriculaire chez les patients traités par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (sartans), le losartan et le valsartan. Dans l'étude LIFE, ces agents ont été comparés à l'aténolol et, dans l'étude VALUE, à l'amlodipine. Dans les deux études, l'aténolol et l'amlodipine assuraient un contrôle soit similaire soit légèrement meilleur de la pression artérielle. Toutefois, un nombre significativement moindre de patients prenant un sartan sont passés en fibrillation auriculaire, tout en gardant une pression artérielle bien contrôlée. Plusieurs explications possibles peuvent rendre compte de ces observations. Les effets antifibrotiques et anti-inflammatoires associés aux sartans, ainsi qu'un effet plus favorable sur le remodelage du VG, pourraient faciliter la correction du remodelage de l'oreillette gauche, diminuant ainsi la propension à développer une fibrillation auriculaire. Cette hypothèse est testée de façon prospective dans une étude de l'irbesartan, Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartran for Prevention of Vascular Events (ACTIVE).

Futures directions

Les progrès dans le traitement de la fibrillation auriculaire ont répondu aux attentes. De nouveaux agents antifibrillatoires sont en développement, comme le sont des anticoagulants plus facilement administrés et plus sûrs que la warfarine. On a montré que le ximélagatran, un inhibiteur de la thrombine par voie orale, avait une activité anticoagulante comparable à celle de la warfarine, mais il a provoqué une altération inexpliquée et inattendue des tests de fonction hépatique. Des inhibiteurs de la thrombine par voie orale plus récents sont actuellement à l'étude. Des thérapies non pharmacologiques intéressantes sont en cours de test et commencent à être utilisées en clinique, notamment des défibrillateurs et des stimulateurs cardiaques implantables auriculaires (sur base du raisonnement que la conversion anticipée de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal normal facilite le maintien du rythme sinusal normal), une nouvelle cartographie et des manœuvres percutanées plus sophistiquées. Finalement, il pourra être possible de guérir la fibrillation auriculaire, un peu comme l'ablation par radiofréquence et cathétérisme peut maintenant guérir les tachycardies supraventriculaires chez de nombreux patients et maintenir un rythme normal chez la plupart. Des dispositifs percutanés d'occlusion de l'appendice auriculaire gauche par cathétérisme, plus faciles à implanter, sont actuellement en cours d'évaluation dans des essais cliniques. Il s'agit là d'une stratégie intéressante pour les patients qui ne peuvent pas ou ne prendront pas la warfarine ou pour les patients qui ont des accidents emboliques tout en prenant de la warfarine. Les premières données cliniques suggèrent que les patients ayant des dispositifs de fermeture ont des taux d'AVC/AIT plus faibles que prévu, à risque CHAD (*Congestive heart failure*, *Hypertension*, *Age*, *Diabetes*) égal. On attend les résultats d'études randomisées qui comparent les dispositifs de fermeture de l'appendice et le traitement à la warfarine avec un RIN de 2 à 3 chez des patients présentant un risque élevé de maladie thromboembolique.

Ressources supplémentaires

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Europace 2006 ; 8 (9) : 651-745. PMID : 16987906.

Le présent document est le résultat d'un effort conjoint de l'ACC, l'AHA et l'ESC pour mettre à jour les directives de 2001 pour le diagnostic et le traitement de la fibrillation auriculaire.

Données probantes

1. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. N Engl J Med 2004 ; 351 (23) : 2373-83. PMID : 15575053.

   Cette étude visait à évaluer si le traitement de la fibrillation auriculaire par l'ablation par cathéter avec restauration du rythme sinusal améliorait la fonction cardiaque, les symptômes, la capacité d'exercice et la QDV des patients atteints d'ICC. Le rétablissement et le maintien du rythme sinusal par l'ablation par cathéter, sans l'utilisation de médicaments, ont été efficaces et ont amélioré les signes objectifs de la fonction cardiaque.

2. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2001 ; 344 (19) : 1411-20. PMID : 11346805.

   Une étude de 1222 patients a testé l'hypothèse que la cardioversion peut être effectuée en toute sécurité après une courte période d'anticoagulation chez des patients dont l'échocardiographie transœsophagienne n'a pas révélé de thrombus auriculaire gauche. Cette étude a montré que le traitement de la fibrillation auriculaire guidé par l'échocardiographie transœsophagienne est une option possible lors de la planification d'une cardioversion élective pour un patient en fibrillation auriculaire.

3. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation : results from the international multi-center feasibility trials. J Am Coll Cardiol 2005 ; 46 (1) : 9-14. PMID : 15992628.

Cet article présente les rapports des International Multi-Center Feasibility Trials sur l'intérêt de l'occlusion percutanée de l'appendice auriculaire gauche (AAG) au moyen du système PLAATO. Cette étude a conclu que la fermeture de l'AAG au moyen du système PLAATO est pratique, peut être réalisée avec un risque acceptable, et devrait être considérée comme une solution de rechange chez les patients en fibrillation auriculaire et chez qui un traitement anticoagulant à long terme est déconseillé.

4. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004 ; 126 (3 Suppl) : 429S-456S.

Dans ce rapport de la Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, des recommandations de grades 1 et 2 sont formulées pour l'utilisation de la thérapie antithrombotique dans la fibrillation auriculaire.

5. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol : the Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol 2005 ; 45 (5) : 712-9. PMID : 15734615.

L'étude Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) a comparé les effets du losartan et de l'aténolol sur la fibrillation auriculaire d'apparition récente. Cette étude a conclu que le traitement antihypertenseur basé sur le losartan (comparé au traitement antihypertenseur à l'aténolol) réduisait de façon significative l'apparition de fibrillation auriculaire récente et les AVC associés.

6. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002 ; 347 (23) : 1825-33. PMID : 12466506.

Cette étude a comparé les deux approches, contrôle de la fréquence ou du rythme, dans le traitement de la fibrillation auriculaire. Aucune différence significative de survie n'a été trouvée entre les deux thérapies. Le risque d'effets indésirables des médicaments était moindre chez les patients randomisés du groupe soumis au contrôle de fréquence.

William E. Sanders Jr ▪ Lukas Jantac

38

Syncope

Introduction

La syncope, dont le nom dérive du grec *synkoptein,* qui signifie «couper court», aurait été décrite pour la première fois par Hippocrate. Elle se définit comme la perte soudaine et passagère de la conscience et du tonus postural. La syncope résulte d'une perfusion cérébrale insuffisante pendant 10 s ou plus. L'événement peut être bénin ou annoncer une mort subite imminente. Même si une cause bénigne est identifiée, des épisodes récurrents de syncope peuvent entraîner des blessures et angoisser les patients. La Framingham Heart Study a montré que 11 % des sujets suivis pendant une moyenne de plus de 17 ans ont fait état d'une syncope. Des études de population suggèrent maintenant que près d'un tiers des individus vivent un épisode de syncope au cours de leur vie. L'incidence augmente avec l'âge ; elle survient le plus souvent chez ceux âgés de plus de 70 ans. Dans la population jeune, 75 % des cas de syncope se produisent comme des événements isolés et ont généralement un pronostic bénin. Bien que les hommes soient plus susceptibles de connaître une syncope secondaire à une cause cardiaque, l'incidence globale est égale chez les hommes et les femmes. La syncope représente actuellement 3,5 % de toutes les visites en salle d'urgence et pour 1 à 6 % de toutes les admissions à l'hôpital. Les manifestations et les conséquences dépendent à la fois de l'hémodynamique au moment de la syncope et de l'état cardiaque sous-jacent.

Étiologie et pathogénie

Bien que les causes de la perte de conscience soient nombreuses, toutes aboutissent à une diminution soudaine ou à une brève interruption du débit sanguin cérébral (encadré 38.1). La syncope d'origine nerveuse, notamment d'origine neurocardiogénique et situationnelle, est la plus fréquente ; elle explique plus de la moitié des cas documentés. Une cause cardiaque est identifiée chez 18 % des patients. Malgré l'utilisation de techniques modernes de diagnostic, l'étiologie reste inexpliquée dans 34 % des cas. Une maladie cardiovasculaire préexistante est la comorbidité ou le facteur de risque le plus souvent associé. Des études ont montré que la prévalence ajustée pour l'âge est presque le double chez les personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire. Les autres facteurs de risque importants sont l'hypertension systémique, des antécédents d'AVC, le diabète et la consommation excessive d'alcool. Traditionnellement, les syncopes ont été classées en trois groupes selon leur origine : cardiaque, non cardiaque, inconnue.

Syncope cardiaque

La fréquence des décès soudains d'origine cardiaque et la mortalité en général sont significativement plus élevées chez les patients sujets aux syncopes et souffrant d'une maladie cardiovasculaire. Les causes cardiovasculaires de syncope peuvent être soit des arythmies (bradycardie et tachycardie), soit des maladies cardiaques structurelles.

Arythmie

L'arythmie est la cause cardiogénique la plus courante. Chez les patients présentant une syncope et des antécédents de maladie coronarienne, l'étiologie est une tachycardie ventriculaire, sauf preuve du contraire. En outre, les arythmies sont la cause probable de la plupart des cas de syncope qui restent inexpliqués après un bilan diagnostique complet. Les arythmies prédisposant aux syncopes sont la bradycardie, la tachycardie ventriculaire, et, rarement, une tachycardie supraventriculaire. Typiquement, les bradyarythmies sont mieux tolérées que les tachyarythmies, mais toutes deux sont aussi susceptibles de provoquer

Encadré 38.1 Diagnostic différentiel

Cardiaque

Tachyarythmie
Bradyarythmie
Choc cardiogénique
Infarctus du myocarde
Tamponnade péricardique
Cardiomyopathie hypertrophique
Sténose aortique
Sténose pulmonaire
Cardiopathie congénitale
Myxome auriculaire
Thrombose dans une prothèse valvulaire

Non cardiaque

Vasovagale
Dysautonomie
Hypovolémie ou anémie
Hypersensibilité carotidienne
Induite par un médicament
Crise épileptique
Hypoxie
Hyperventilation
Hypoglycémie
Insuffisance surrénale
Anxiété
Embolie pulmonaire
Hypertension artérielle pulmonaire primitive
Encéphalopathie hypertensive
Athérosclérose carotidienne ou des vaisseaux cérébraux
Syndrome de vol sous-clavier

une syncope si le début est brutal. En plus de la fréquence cardiaque, le débit sanguin cérébral est en définitive influencé par d'autres facteurs, notamment la fonction ventriculaire, la position du corps et la sensibilité des barorécepteurs.

Maladie cardiaque structurelle (non arythmique)

La réduction de la perfusion cérébrale entraînant une syncope peut également être secondaire à une obstruction transitoire de type mécanique du flux sanguin. On l'observe plus fréquemment chez les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique (CMH) et d'une sténose aortique lorsque le débit cardiaque est temporairement réduit ou bloqué à la suite de conditions de remplissage difficile qui surviennent pendant une tachycardie ou une hypovolémie. Plus rarement, la perte de conscience résulte d'une embolie pulmonaire, d'une tumeur intracardiaque, d'une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, d'un anévrisme disséquant de l'aorte ou de tamponnade cardiaque.

Non cardiaque

Les syncopes non cardiovasculaires sont les plus communes et peuvent avoir une origine neurocardiogénique, être dues à une hypotension orthostatique, à une hypersensibilité carotidienne, une maladie cérébrovasculaire et à des troubles psychiatriques (encadré 38.1). Chez les personnes qui font des syncopes non cardiaques, le pronostic est habituellement plus bénin que chez les patients dont les manifestations sont secondaires à une cause cardiovasculaire.

Neurocardiogénique (vasovagale)

Parmi les syncopes réflexes, les épisodes neurocardiogéniques (vagaux) sont les plus répandus et sont fréquemment considérés comme des événements d'origine nerveuse. La syncope neurocardiaque est caractérisée par une défaillance soudaine du système nerveux autonome qui cesse de maintenir une tension artérielle ou un rythme cardiaque adéquat. C'est ce qui explique la pathogénie d'environ 20 % des cas ; elle est légèrement plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Une syncope « situationnelle » peut survenir après la miction, la défécation, la déglutition ou durant la toux. Les patients faisant une syncope neurocardiogénique sont généralement jeunes et mentionnent souvent avoir ressenti un prodrome caractéristique sous forme de vertiges, hypersudation et nausées. Les épisodes peuvent survenir à l'occasion d'une longue station debout, de stimulus émotionnels ou physiques nocifs, d'une ponction veineuse, de la crainte d'une blessure, d'une température trop élevée ou d'un exercice vigoureux.

Hypotension orthostatique

L'hypotension orthostatique serait responsable de près de 10 % des cas de syncope. Elle est définie comme une diminution de la pression artérielle systolique de plus de 20 mm Hg et de la pression artérielle diastolique supérieure à 10 mm Hg lors d'un changement de position. Des symptômes tels que des étourdissements ou une perte du tonus postural au moment du passage d'une position couchée à une position assise ou debout sont suggestifs d'hypotension orthostatique. Les facteurs prédisposants sont entre autres une réduction du volume intravasculaire, une dysautonomie, la prise de médicaments (essentiellement des vasodilatateurs, des diurétiques et des antidépresseurs tricycliques) et d'autres conditions empêchant une vasoconstriction appropriée, y compris une consommation importante d'alcool.

Hypersensibilité carotidienne et autres causes neurologiques

L'hypersensibilité carotidienne, relativement rare, est classée comme « situationnelle ». Toutefois, de récents rapports indiquent que près de 30 % des syncopes inexpliquées chez les personnes âgées sont dues à une hypersensibilité du sinus carotidien. Les patients peuvent se plaindre de faire une syncope pendant qu'ils se rasent ou juste avant de traverser une rue ; en fait, toute activité qui nécessite de tourner fortement la tête d'un côté ou de l'autre peut induire un réflexe carotidien hypersensible et en conséquence une perte de conscience chez les individus affectés. Le syndrome est plus fréquent chez les personnes âgées, mais il peut s'observer chez des patients plus jeunes.

L'hypersensibilité carotidienne est diagnostiquée par l'application d'une pression sur le sinus carotidien et l'observation subséquente d'une bradycardie ou des pauses sinusales marquées excédant 3 s avec reproduction des symptômes dont se plaint le patient.

Les maladies vasculaires cérébrales aboutissent rarement à une perte de conscience, car la perfusion cérébrale redondante empêche habituellement une réduction soudaine et considérable du débit sanguin. Toutefois, une athérosclérose plurivasculaire grave et une perfusion cérébrale insuffisante dans la fosse postérieure peuvent déclencher une syncope ainsi que des altérations neurologiques. Les crises épileptiques sont la cause principale d'environ 10 % de toutes les syncopes, et ce diagnostic peut être difficile à établir. Un électro-encéphalogramme (EEG) est indiqué uniquement dans un groupe sélectionné de patients chez lesquels on soupçonne fortement une cause neurologique.

Origine inconnue

Malgré une anamnèse fouillée, un examen physique approfondi, les analyses de laboratoire et le recours à des techniques diagnostiques avancées, un tiers environ des cas de syncope sont catégorisés comme étant d'origine inconnue.

Tableau clinique

Les symptômes rapportés et la situation associée à un événement syncopal fournissent des indices importants sur la cause sous-jacente (encadré 38.2). C'est l'histoire qui est l'élément le plus utile au diagnostic. En cas de cause bénigne, les patients n'ont eu qu'un seul épisode ou plusieurs épisodes, mais très éloignés. Ceux qui ont fait une syncope secondaire à une cause cardiaque ont souvent eu plusieurs récidives, sont généralement plus âgés et ont une cardiopathie connue.

Symptômes

Les patients peuvent se présenter avec une grande variété de symptômes. Ceux qui font des syncopes d'origine cardiaque peuvent ressentir une gêne dans la poitrine ou des palpitations. Les syncopes neurocardiogéniques se caractérisent par des prodromes d'étourdissements, de nausées, de chaleur et transpiration profuse. Une syncope sans symptômes préexistants, surtout en position couchée, est généralement secondaire à une bradyarythmie ou à une tachyarythmie, en particulier chez les patients atteints d'une maladie cardiaque structurelle connue. Une syncope situationnelle survenant lors de la toux, de l'ingestion de nourriture ou de boisson, de la miction ou de la défécation est généralement associée à un tonus vagal élevé. Si la perte de conscience survient chez le patient après un changement soudain de position du corps, par exemple, le passage à la station debout après une position assise prolongée est suspecte d'hypotension orthostatique.

Encadré 38.2 Indices historiques menant à l'étiologie des syncopes

1. Moment où la syncope est survenue
2. Activité à ce moment
   - Changements de position
   - Miction
   - Défécation
   - Toux
3. Médicaments actuels
   - Sur ordonnance ou en vente libre
   - Changements récents de posologie ou de médicaments
4. Alcool ou drogues illicites
5. Maladie associée
   - Fièvre
   - Nausées et vomissements
   - Diarrhée
   - Trauma
   - Anémie
6. Antécédents familiaux
   - Arythmie
   - Mort subite
7. Caractéristiques des épisodes
   - Durée
   - Activité tonicoclonique
   - État de conscience immédiatement après l'épisode
   - Diaphorèse, pâleur, troubles gastro-intestinaux, douleur thoracique, palpitations
   - Stimulus visuels déclenchants (sang, etc.)

Les syncopes d'effort chez les patients âgés peuvent être secondaires à une tachycardie ventriculaire et à des causes obstructives, telles qu'une CMH ou une sténose aortique. Chez les jeunes patients sujets aux syncopes d'effort, la cause est habituellement neurocardiogénique ; cependant, les syndromes du QT long ou de CMH peuvent également être en cause dans cette population. La période qui suit une syncope peut aussi être utile au diagnostic. Une diaphorèse persistante et des nausées après un événement suggèrent fortement une cause neurocardiogénique plutôt qu'une arythmie transitoire, qui est généralement suivie d'une récupération rapide et complète.

Examen physique

Un examen physique minutieux est nécessaire chez tous les patients sujets aux syncopes, avec une attention particulière aux signes vitaux et cardiovasculaires. Chez tous les patients, les mesures de pression artérielle en position couchée, assise et debout sont essentielles pour la détection éventuelle d'une hypotension orthostatique ; les symptômes associés à une hypoperfusion cérébrale, notamment des étourdissements, viennent à l'appui du diagnostic. L'examen cardiovasculaire doit inclure, bien sûr, l'auscultation cardiaque et la palpation des pouls périphériques. L'auscultation peut révéler le souffle systolique caractéristique de la sténose aortique ou d'une CMH. Le souffle de la CMH augmente après la manœuvre de Valsalva ou après passage en position debout. L'hypertension pulmonaire est suggérée par la forte

sonorité du second bruit cardiaque. Si les antécédents sont suggestifs d'une hypersensibilité du sinus carotidien, son massage est indiqué, mais seulement sous surveillance cardiaque et si un équipement de réanimation est immédiatement disponible. En outre, l'examinateur doit exclure un souffle carotidien. La pression sur le sinus carotidien est appliquée pendant 3 à 4 s pendant l'enregistrement simultané de l'électrocardiogramme.

Démarche diagnostique

On peut souvent trouver la cause d'une syncope par une anamnèse soigneuse, un examen physique approfondi, les tests de laboratoire de base et un électrocardiogramme (ECG). Des antécédents de maladie cardiaque orientent évidemment les recherches de la cause de la syncope vers une affection cardiaque, en particulier une arythmie. Les tests de laboratoire, notamment le profil chimique, un hémogramme complet et les biomarqueurs cardiaques spécifiques, sont utiles chez certains patients (figure 38.1).

Tests cardiaques

Surveillance du rythme cardiaque

L'ECG chez les patients dont les syncopes sont d'origine cardiaque peut révéler une bradycardie sinusale, un bloc cardiaque, une prolongation de l'intervalle QT, des signes de préexcitation (syndrome de Wolf-Parkinson-White), un ancien infarctus du myocarde, une hypertrophie ou le syndrome de Brugada. Un ECG normal n'exclut pas une cause cardiaque. Chez les patients avec des symptômes fréquents (quotidiens), on peut approfondir l'évaluation en recourant à une surveillance ambulatoire Holter de 24 à 48 h. Cette technique ne fournit un diagnostic que chez 1 à 5 % des personnes ayant des antécédents de syncope et qui éprouvent des symptômes typiques durant la période d'enregistrement. Les enregistreurs d'événements ou en boucle sont un peu plus utiles et peuvent être portés pendant des périodes de plusieurs mois, mais habituellement il faut que le patient puisse déclencher l'enregistrement avant la syncope, ce qui rend leur utilité moins pratique. Des algorithmes de détection automatique peuvent aider à la capture des données arythmiques, mais sans que le patient ne déclenche le dispositif, les résultats peuvent ne pas être facilement reliés aux symptômes. Enfin, le placement d'un enregistreur en boucle implantable mérite d'être envisagé chez les patients sujets à des syncopes récurrentes mais peu fréquentes. Cet appareil est implanté chirurgicalement et enregistre automatiquement les événements arythmiques en fonction de critères programmés.

Tests cardiaques complémentaires

Un échocardiogramme transthoracique révèle rarement des anomalies insoupçonnées, mais peut confirmer une maladie cardiaque structurelle, notamment un infarctus du myocarde, une sténose aortique et une CMH; il permet aussi une évaluation de la fonction systolique et diastolique. Ces constatations ne suffisent pas à établir nécessairement la cause de la syncope et l'échographie cardiaque ne doit pas être systématique. L'épreuve d'effort est utile chez les patients sujets aux syncopes d'effort et en cas de suspicion d'obstruction de la voie d'éjection. Chez les patients dont l'anamnèse et l'absence de cardiopathie structurelle à l'examen physique font penser à un mécanisme neurocardiogénique, le test de la table basculante est particulièrement utile pour confirmer le diagnostic, surtout si les prodromes et les symptômes sont exactement reproduits. L'ajout d'isoprotérénol ou de nitroglycérine peut être nécessaire pour susciter une réponse positive. Le signal d'ECG moyenné a peu d'utilité dans l'évaluation de la syncope à cause de sa valeur prédictive positive très faible. Le test des ondes T alternantes s'est révélé prometteur, car il peut annoncer de nouveaux événements arythmiques, mais des études plus larges sont nécessaires pour définir son rôle dans cette population, et actuellement, la technologie n'est pas largement disponible. L'utilité des explorations électrophysiologiques (EEP) dépend de la présence ou de l'absence de maladie cardiaque structurelle. Chez les patients cardiaques, environ 21 % ont une tachycardie ventriculaire inductible à l'EEP. Chez les patients ayant un cœur normal, l'EEP fournit un minimum de données utiles.

Tests neurologiques

L'imagerie du cerveau par tomodensitométrie ou résonance magnétique est fréquemment demandée, mais offre relativement peu d'informations plus utiles que celles obtenues par l'anamnèse et l'examen physique. Les tests neurologiques, notamment l'EEG et les études Doppler de la carotide, révèlent rarement une cause et ne sont généralement pas recommandés.

Soins et traitement

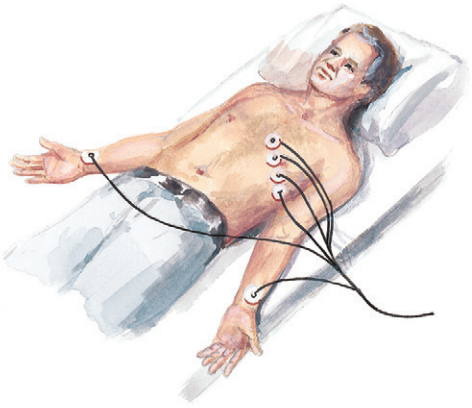
L'hospitalisation est généralement indiquée pour tout cas de syncope pour lequel une origine cardiaque est fortement suspectée, ce qui est particulièrement vrai pour les patients âgés, chez qui une cause cardiaque est plus fréquente et chez qui les symptômes récurrents peuvent avoir des conséquences dévastatrices. Une fois que les essais appropriés ont été effectués, les hospitalisations répétées n'apportent généralement pas plus d'informations. Corriger toute perturbation métabolique sous-jacente est impératif et doit être fait avant toute considération de traitement définitif. Cela peut comprendre la suppression ou le changement des médicaments qui peuvent contribuer aux symptômes. Le traitement de la syncope est ensuite ciblé sur la cause suspectée dans l'espoir de prévenir les symptômes récurrents et une mort subite.

Figure 38.1 Tests diagnostiques utilisés couramment pour l'évaluation d'un patient syncopal.



Étape 1 : ECG

Un électrocardiogramme est indiqué chez tout patient sujet à des syncopes. Si l'ECG est anormal, il faut effectuer un test de confirmation et instaurer un traitement approprié



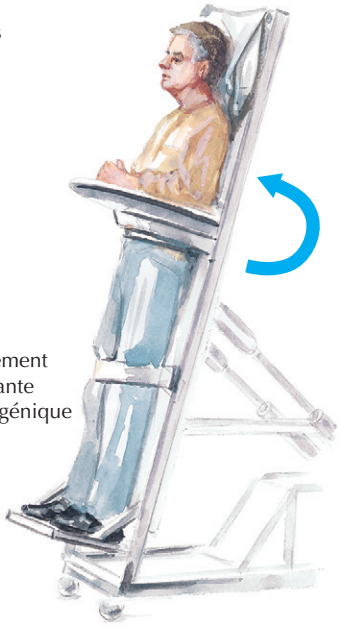


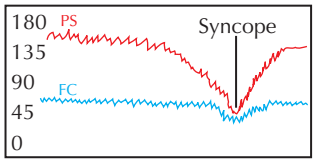
Étape 2 : échocardiographie

Chez la plupart des patients sans diagnostic, une évaluation des structures cardiaques par échocardiographie est requise

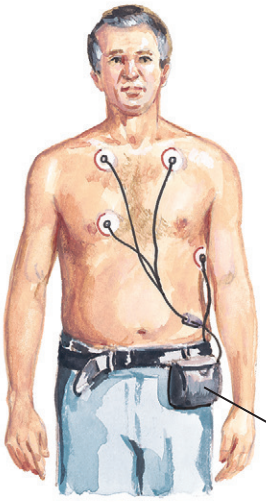
Étape 3 : test de la table basculante

Peut être indiqué si les étapes 1 et 2 sont négatives

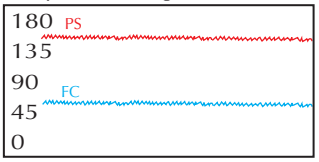




Une chute de la PS et un ralentissement du pouls au test de la table basculante indiquent une origine neurocardiogénique



Moniteur Holter



Un test de la table basculante est normal si la PS et le pouls restent normaux



Étape 4 : surveillance ambulatoire

La surveillance ambulatoire est recommandée aux patients chez qui l'évaluation s'est révélée négative. La durée du monitorage dépend de la fréquence des syncopes. Pour des épisodes quotidiens, une surveillance de 48 h est indiquée

Cardiaque : traitement optimal

Arythmiques

Une syncope chez un patient avec antécédents de maladie coronarienne requiert une évaluation immédiate, car elle est presque toujours secondaire à une arythmie ventriculaire. Si une tachycardie ventriculaire soutenue est observée à l'ECG ou en télémétrie sans perturbation métabolique importante, le placement d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) est indiqué. Si la tachycardie ventriculaire est suspectée mais non prouvée, une EEP peut être nécessaire, le traitement étant guidé en conséquence. L'ablation par radiofréquence du foyer arythmique est une option de traitement, mais, dans le cadre d'arythmie ventriculaire, elle n'est réalisée que lorsque le DAI est déjà en place. Les médicaments seuls ne sont pas une option lors du traitement d'une tachycardie ventriculaire maligne ou d'une fibrillation ventriculaire.

Une syncope secondaire à une tachyarythmie chez des patients sans maladie coronarienne ou cardiomyopathie dilatée est rare, mais peut être observée dans le syndrome de QT long congénital, le syndrome de Brugada, la dysplasie arythmogène du ventricule droit et la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique. Le traitement spécifique de ces troubles sort du champ d'intérêt de ce chapitre, mais est ciblé vers la prévention des symptômes de la mort cardiaque subite ; il nécessite généralement le placement d'un DAI. Une syncope peut également survenir lors d'une fibrillation auriculaire rapide associée au syndrome de Wolff-Parkinson-White. Dans ce cas, l'ablation par cathétérisme et radiofréquence de la voie accessoire est efficace. C'est aussi le traitement de choix pour toutes les tachycardies supraventriculaires, en particulier celles qui provoquent des symptômes récurrents. On a montré que les patients atteints de cardiomyopathie ischémique ou non ischémique avec une fraction d'éjection inférieure à 35 % ont une mortalité moindre après placement d'un DAI.

Chez les patients sujets aux syncopes et avec une bradycardie prouvée secondaire à une anomalie du système de conduction, le placement d'un stimulateur cardiaque permanent est le traitement définitif. Les indications complètes pour le placement d'un stimulateur cardiaque permanent et d'un DAI sont résumées dans les récentes directives de l'American College of Cardiology/American Heart Association.

Maladie cardiaque structurelle (non arythmique)

Les deux affections cardiaques structurelles les plus courantes causant l'obstruction du flux sanguin cérébral et les syncopes qui en résultent sont une sténose aortique et une CMH. En cas de sténose aortique sévère, un remplacement valvulaire aortique permettra d'alléger les symptômes, y compris les syncopes, et de prolonger la survie. L'obstruction à l'écoulement dynamique observée en cas de CMH doit être traitée pharmacologiquement ou chirurgicalement. Les β-bloquants ainsi que les inhibiteurs calciques peuvent réduire le gradient intraventriculaire. Une myomectomie chirurgicale et une ablation septale à l'alcool réussissent à soulager les symptômes. De vastes études ont prouvé que la stimulation ventriculaire est un traitement inadéquat de CMH, et n'est donc pas recommandée.

Non cardiaque : traitement optimal

Neurocardiogénique (vasovagal)

Les syncopes d'étiologie neurocardiogénique sont communes, et les traitements doivent être individualisés et souvent ciblés vers les facteurs prédisposants spécifiques de l'environnement. Tout d'abord, les patients sont invités à éviter les situations de déclenchement. Ensuite, puisqu'un prodrome typique est habituel, les patients ont pour instruction de se coucher avec les jambes surélevées dès qu'ils ressentent les signes précurseurs habituels. Les autres options de traitement comprennent le port de bas de contention et un large apport en sel pour agrandir le volume intravasculaire. Des médicaments, notamment des β-bloquants, la midodrine, la fludrocortisone et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ont été prescrits, mais l'on dispose de peu de résultats d'essais randomisés contrôlés soutenant leur utilisation. De plus, aucun médicament n'a été approuvé par la Food and Drug Administration américaine pour cette indication. Des études évaluant l'implantation de stimulateurs cardiaques double chambre dans cette population n'ont pas signalé de réduction significative de la fréquence des syncopes dans les groupes traités de cette manière.

Hypotension orthostatique

Évaluer l'état des volumes liquidiens et traiter convenablement une éventuelle hypovolémie par une solution saline normale ou d'autres colloïdes est indispensable. Il faut prêter attention aux médicaments qui bloquent le tonus sympathique, en particulier les β-bloquants et certains antidépresseurs d'usage courant. Éviter de se lever trop vite est un conseil évident, et une mesure simple comme le port de bas de contention veineuse peut aider. Les médicaments utilisés contre l'hypotension orthostatique résistant à l'expansion volumique comprennent un minéralocorticoïde comme la fludrocortisone, ainsi qu'un agoniste α_1-adrénergique comme la midodrine.

Hypersensibilité du sinus carotidien

Le traitement des syncopes secondaires à une hypersensibilité du sinus carotidien est le placement d'un stimulateur double chambre, même si l'entraînement du rythme ne prévient pas toujours la syncope, en particulier si le mécanisme sous-jacent principal est une vasodépression (perte

de tonus vasculaire) sans cardio-inhibition (bradycardie). Il est recommandé d'éviter les situations où une pression s'exerce sur le sinus carotidien, notamment les mouvements de la nuque de grande ampleur ou le port de cravates, de bijoux ou de pulls à col roulé susceptibles de comprimer le sinus.

Étiologie inconnue

Aucun traitement spécifique n'est indiqué chez un jeune patient ayant eu une syncope inexpliquée, surtout après une première hospitalisation n'ayant pas fourni de diagnostic. S'il a des antécédents de cardiomyopathie sévère de cause ischémique ou non ischémique, son risque à 1 an de mort subite d'origine cardiaque est de l'ordre de 45 %. Dans ces cas, on a montré l'utilité du port d'un DAI.

Éviter les erreurs de traitement

Une anamnèse soigneuse et un examen physique rigoureux sont essentiels pour éviter les erreurs de diagnostic dans les cas de syncope. Des antécédents de maladie cardiaque doivent évidemment faire penser à l'origine cardiaque, en particulier une arythmie. Une sélection judicieuse des examens complémentaires devrait révéler la cause dans la plupart de ces cas.

Futures directions

Déterminer la cause de syncope correcte peut s'avérer difficile, plus d'un tiers des patients étant classés, après une évaluation diagnostique approfondie, comme ayant « une syncope d'étiologie inconnue ». Il est impératif que le médecin recoure à des investigations orientées judicieusement par une anamnèse poussée et un examen physique soigneux. Il est peu probable que le développement futur de nouvelles techniques diagnostiques très sophistiquées puisse éclipser les informations importantes et précises recueillies au chevet du patient.

Ressources supplémentaires

Heart Rhythm Society. Accessible à http://www.hrspatients.org. Consulté le 8 octobre 2007.

La Heart Rhythm Society a un site détaillé « Patient and Public Information Center » qui fournit un guide pour les méthodes actuelles de diagnostic et de traitement des troubles du rythme cardiaque.

Données probantes

1. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices. Summary article : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). J Am Coll Cardiol 2002 ; 40 (9) : 1703-19. PMID : 12427427.

   Ce document présente des directives pour l'implantation de dispositifs, les stimulateurs cardiaques et les défibrillateurs, utilisés pour traiter des patients souffrant de troubles arythmiques et de syncopes. Il évalue aussi les résultats à la base des recommandations.
2. Grubb BP. Clinical practice : neurocardiogenic syncope. N Engl J Med 2005 ; 352 (10) : 1004-110. PMID : 15758011.

   L'auteur présente une revue de cas et une analyse complète de tests utilisés pour évaluer les patients sujets à des syncopes avec une étiologie neurocardiogénique présumée.
3. Grubb BP. Neurocardiogenic syncope and related disorders of orthostatic intolerance. Circulation 2005 ; 111 (22) : 2997-3006. PMID : 15939833.

   L'auteur détaille le rôle du système nerveux autonome chez les patients qui tombent en syncope.
4. Grubb BP, Jorge Sdo C. A review of the classification, diagnosis, and management of autonomic dysfunction syndromes associated with orthostatic intolerance. Arq Bras Cardiol 2000 ; 74 (6) : 537-52. PMID : 10975145.

   Les auteurs proposent une classification des troubles du système nerveux autonome et soulignent le chevauchement entre les syndromes.
5. Kapoor WN. Syncope. N Engl J Med 2000 ; 343 (25) : 1856-62. PMID : 11117979.

   Cette revue concise de toutes les causes de syncope décrit les signes cliniques évocateurs d'un diagnostic précis.
6. Shen WK, Decker WW, Smars PA, et al. Syncope evaluation in the emergency department study (SEEDS). A multidisciplinary approach to syncope management. Circulation 2004 ; 110 (24) : 3636-45. PMID : 15536093.

   Cet essai randomisé monocentrique démontre l'utilité d'une unité spécialisée dans les syncopes pour améliorer le rendement diagnostique au service d'urgence.
7. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med 2002 ; 347 (12) : 878-85. PMID : 12239256.

   Cet article traite de l'épidémiologie et du pronostic de la syncope chez les femmes et les hommes participant à la Framingham Heart Study.
8. Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, et al. : AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope. From the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group ; and the American College of Cardiology Foundation in Collaboration with the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2006 ; 47 (2) : 473-84. PMID : 16412888.

   Cet article est une déclaration de consensus sur les causes, l'évaluation diagnostique et le traitement des patients sujets aux syncopes.

John B. Buse

39

Diabète et prédiabète : diagnostic et traitement

Introduction

Le diabète de type sucré (DS) touche environ 21 millions de personnes aux États-Unis et des centaines de millions de personnes dans le monde. Le prédiabète, c'est-à-dire une hyperglycémie encore insuffisante pour répondre aux critères diagnostiques du diabète, touche plus de 50 millions de personnes aux États-Unis. Selon les estimations actuelles, pour les personnes nées en l'an 2000, une personne sur trois développera un diabète et plus d'une sur deux aura un prédiabète au cours de sa vie. Cette épidémie de DS est due à l'accroissement de l'obésité et aux modes de vie de plus en plus sédentaires.

Le DS est une cause majeure de morbidité et de mortalité. Une maladie vasculaire prématurée est responsable de la mort de plus des deux tiers des diabétiques, conduisant à une perte de plus de 10 ans de vie chez les patients chez qui le diagnostic a été posé à l'âge de 40 ans. Les coûts occasionnés par le traitement des diabétiques sont surprenants ; selon certaines estimations, ils représenteraient un sixième de toutes les dépenses de soins de santé aux États-Unis.

Nous sommes au milieu de multiples révolutions en matière de traitement du DS. Les preuves de l'efficacité de l'adaptation du mode de vie et de l'éducation des patients à se traiter eux-mêmes ont conduit à une amélioration de la couverture financière de ces services par les assurances. Des cibles thérapeutiques ont été établies sur la base des résultats d'études non seulement de la glycémie, mais aussi de comorbidités fréquentes comme l'hypertension et la dyslipidémie. De nouveaux développements sont survenus dans la technologie de surveillance de la glycémie. Plusieurs nouvelles classes de médicaments sont disponibles pour traiter le DS. Ensemble, ces progrès permettent de réduire le nombre de décès prématurés et les invalidités associées au DS.

Étiologie et pathogénie

Le DS de type 1 (anciennement appelé DS insulinodépendant) représente environ 5 à 10 % de tous les cas de diabète. Il peut survenir à tout âge, mais est plus fréquent chez les enfants et les jeunes adultes. Il est caractérisé par une carence en insuline résultant généralement de la destruction auto-immune des cellules β sécrétrices d'insuline des îlots de Langerhans du pancréas. D'autres maladies endocrines auto-immunes, telles que l'hypothyroïdie, l'insuffisance ovarienne, l'insuffisance surrénale, l'anémie pernicieuse, l'hépatite auto-immune et le vitiligo coexistent souvent chez les patients diabétiques de type 1. Bien que classiquement considérée comme une maladie des enfants, adolescents et jeunes adultes, on estime que jusqu'à 10 % des adultes atteints depuis peu ont une forme de DS de type 1 à évolution lente. Cliniquement, ces patients chez qui un DS de type 1 est apparu à l'âge adulte sont pratiquement impossibles à distinguer des patients atteints de diabète de type 2, sauf qu'ils sont souvent moins en surpoids et ont même tendance à maigrir ; en général, ils répondent mal aux agents oraux antihyperglycémiants.

Le risque de DS est déterminé génétiquement et implique plusieurs locus génétiques, le plus important de ces gènes se trouvant dans le système HLA (Human Leukocyte Antigen). Cependant, 10 % seulement des personnes atteintes de diabète de type 1 présentent une histoire familiale. Le risque de devenir diabétique est de 2 à 5 % lorsqu'un parent au premier

degré est atteint de diabète de type 1. Des anticorps contre les îlots, l'acide glutamique décarboxylase (GAD), l'insuline et divers autres antigènes sont souvent présents au moment du diagnostic. Des facteurs déclenchants environnementaux contribuent au développement de ces processus auto-immuns, mais ils ne sont toujours pas identifiés.

Le DS de type 2 (anciennement appelé DS non insulinodépendant) peut se développer à tout âge, mais il survient surtout chez l'adulte. Actuellement, près de la moitié des enfants atteints de diabète d'apparition récente ont un diabète de type 2. La plupart des patients atteints de diabète de type 2 ont un parent au premier degré avec un DS, et la plupart sont en surpoids, avec en général une obésité centrale. Le DS de type 2 est plus fréquent dans tous les autres groupes ethniques que chez les Blancs d'origine européenne et tend à se développer à un âge plus précoce dans ces populations à haut risque, ainsi que chez les femmes. De récentes études prospectives indiquent que le DS de type 2 se développe à la suite de la perte progressive de la capacité de sécrétion de l'insuline sur un fond de résistance à l'insuline. L'insulinorésistance est définie comme une réponse inadéquate des processus métaboliques aux concentrations physiologiques d'insuline.

Plusieurs signes cliniques sont associés à la résistance à l'insuline et sont parfois regroupés sous la dénomination de « syndrome métabolique » (ou dysmétabolique). Ces caractéristiques sont notamment l'obésité avec une répartition du tissu adipeux essentiellement abdominale (centrale), une dyslipidémie, une hyperglycémie, de l'hypertension, une hypercoagulabilité, une dysfonction endothéliale et une athérosclérose accélérée. La dyslipidémie est caractérisée par une augmentation des triglycérides et une diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL). Bien que la concentration absolue des lipoprotéines de basse densité (LDL) soit la même que dans la moyenne de la population, les particules de LDL sont généralement de petite taille, denses, plus nombreuses et donc plus athérogènes. La physiopathologie de ces associations est inconnue. Néanmoins, une partie importante de la morbidité cardiovasculaire accrue dans le cadre du DS de type 2 est liée aux diverses composantes nosologiques de ce syndrome.

Tableau clinique

Dans le DS de type 1, la détérioration clinique peut être rapide, et les patients peuvent passer d'un état complètement asymptomatique à un syndrome évolutif consistant en polyurie, polydipsie, polyphagie avec une perte de poids et des troubles visuels en quelques jours ou semaines. Chez les personnes affectées, la glycémie est généralement très fluctuante. Une acidocétose diabétique peut survenir si le rythme d'injections de l'insuline n'est pas respecté ou en cas de stress physiologique. L'hypoglycémie est assez fréquente comme complication du traitement insulinique.

Dans le DS de type 2, les patients peuvent être complètement asymptomatiques pendant des années. Certains présentent des symptômes classiques de complications microvasculaires et macrovasculaires. Le plus souvent, des symptômes subtils peuvent être présents pendant des années, notamment la fatigue, des infections cutanées récurrentes et de la nycturie. Si on laisse évoluer l'hyperglycémie, des complications mettant la vie en danger, comme l'acidocétose diabétique ou des états d'hyperosmolarité, peuvent se développer.

Diagnostic différentiel

En règle générale, le DS est un trouble primaire, mais il faut connaître les causes secondaires, beaucoup moins fréquentes. Parmi celles-ci, les troubles du pancréas sont les plus courants, notamment la pancréatite chronique, la fibrose kystique et le cancer du pancréas. Bien que, depuis des années, on ait considéré que ces troubles étaient la conséquence de la destruction de la plupart des cellules β, la physiopathologie du DS dans ces cas est plus complexe, impliquant probablement des facteurs humoraux mal définis. Comme autres causes, on peut encore mentionner l'usage thérapeutique des corticoïdes et les syndromes associés à une surproduction de glucocorticoïdes, d'hormone de croissance, de glucagon et de catécholamines.

Démarche diagnostique

Environ un tiers des cas de DS aux États-Unis ne sont pas diagnostiqués. Dans certaines études, 20 à 50 % des personnes atteintes de DS ont une ou plusieurs complications de la maladie au moment du diagnostic. Selon des estimations, le dépistage permettrait un diagnostic 7 à 12 ans avant que les symptômes ne se manifestent.

Actuellement, on recommande de dépister le DS par la mesure de la glycémie à jeun (GAJ) dès l'âge de 45 ans, et de la répéter tous les 3 ans. Le dépistage devrait commencer plus tôt et se répéter à intervalles plus rapprochés chez les personnes en surpoids avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 25 kg/m^2 avec un ou plusieurs facteurs de risque en dehors de l'âge et du poids comme signalé ci-dessus :

- antécédents familiaux de DS chez un parent du premier degré ;
- appartenance à un groupe ethnique à haut risque (toutes les ethnies, sauf les Blancs d'origine européenne de l'ouest) ;
- hypertension ;
- dyslipidémie (taux élevé de triglycérides ou cholestérol HDL bas) ;
- femmes ayant des antécédents de diabète gestationnel, naissance d'un enfant de plus de 4 kg ou hyperandrogénie ovarienne ;
- antécédents de glycémie à jeun élevée ou d'un test de tolérance au glucose anormal ;
- acanthosis nigricans ;
- maladie vasculaire connue.

Pour un dépistage du diabète, le jeûne doit être d'au moins 8 h, l'eau étant permise.

Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est plus sensible qu'une glycémie à jeun, mais est plus inconfortable et moins reproductible. Pour que le test HGPO soit effectué correctement, le patient doit être en bonne santé sans maladie aiguë ou chronique non contrôlée et devrait avoir consommé au moins 200 g de glucides par jour pendant au moins 3 j. Le test devrait être effectué le matin et à jeun. Les adultes, à l'exception des femmes enceintes, doivent boire une solution contenant 75 g de glucose en 3 min et doivent rester assis pendant 2 h (sans fumer). La nausée est une complication assez fréquente de l'HGPO. La glycémie est mesurée après 2 h.

Les glycémies normales sont définies comme suit :

- à jeun : < 100 mg/dl ;
- après 2 h : < 140 mg/dl.

Les glycémies suivantes sont évocatrices d'un diabète, mais requièrent une confirmation :

- à jeun : ≥ 126 mg/dl et/ou
- après 2 h : ≥ 200 mg/dl ;
- chez les patients avec symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids), glycémie mesurée au hasard ≥ 200 mg/dl.

En général, pour poser le diagnostic, on devrait répéter, un autre jour, soit le même test ou en effectuer un autre.

Le prédiabète est un état de régulation anormale du glucose associé à environ 2 fois le risque de développer un diabète et un risque légèrement accru de maladies cardiovasculaires (MCV). Le diagnostic de prédiabète est suggéré par les glycémies suivantes :

- à jeun : 100 à 125 mg/dl, c'est-à-dire troubles de la GAJ ;
- HGPO à 2 h : 140 à 199 mg/dl, c'est-à-dire troubles de la tolérance au glucose.

Soins et traitement

Traitement optimal

L'American Diabetes Association a récemment établi des recommandations de consensus concernant le traitement du prédiabète et du diabète, qui sont résumées dans la figure 39.1.

Chez les patients prédiabétiques, le développement du DS peut être empêché ou retardé par un régime alimentaire visant à réduire le poids de 5 à 10 % et un programme d'exercices modérément vigoureux d'au moins 30 min 5 j par semaine.

Comme ces changements sont généralement bien tolérés et améliorent l'état général, ils sont recommandés pour traiter tant le prédiabète que le diabète. Pour amener le patient à ce nouveau style de vie (adaptation de la nutrition et activité physique), il faut agir avec souplesse et de manière personnalisée ; il faut que le patient comprenne les enjeux et soit convaincu du bien-fondé de ces mesures. Pour atteindre ce but, il faut donc progresser à petits pas et par un suivi fréquent, de préférence avec l'aide d'un diététicien, d'un éducateur agréé en diabète ou d'un autre moniteur qualifié (figure 39.2). Les principes majeurs du nouveau style de vie sont : consommer moins de glucides, qui devront être sous forme de graines entières, de légumes et de fruits, donner la préférence aux graisses faiblement saturées ou polyinsaturées, pratiquer régulièrement de l'exercice aérobie.

En cas de prédiabète, les médicaments doivent être réservés aux personnes les plus à risque d'évoluer vers un diabète et à celles chez qui on s'attend à une réponse favorable au traitement : les patients avec à la fois avec hyperglycémie à jeun (HGJ) et intolérance au glucose (ITG) ainsi qu'au moins un autre élément de risque élevé :

- âge < 60 ans ;
- IMC ≥ 35 kg/m^2 ;
- antécédents familiaux de diabète chez les parents au premier degré ;
- augmentation des triglycérides ;
- réduction du cholestérol HDL ;
- hypertension ;
- hémoglobine A1c > 6,0 %.

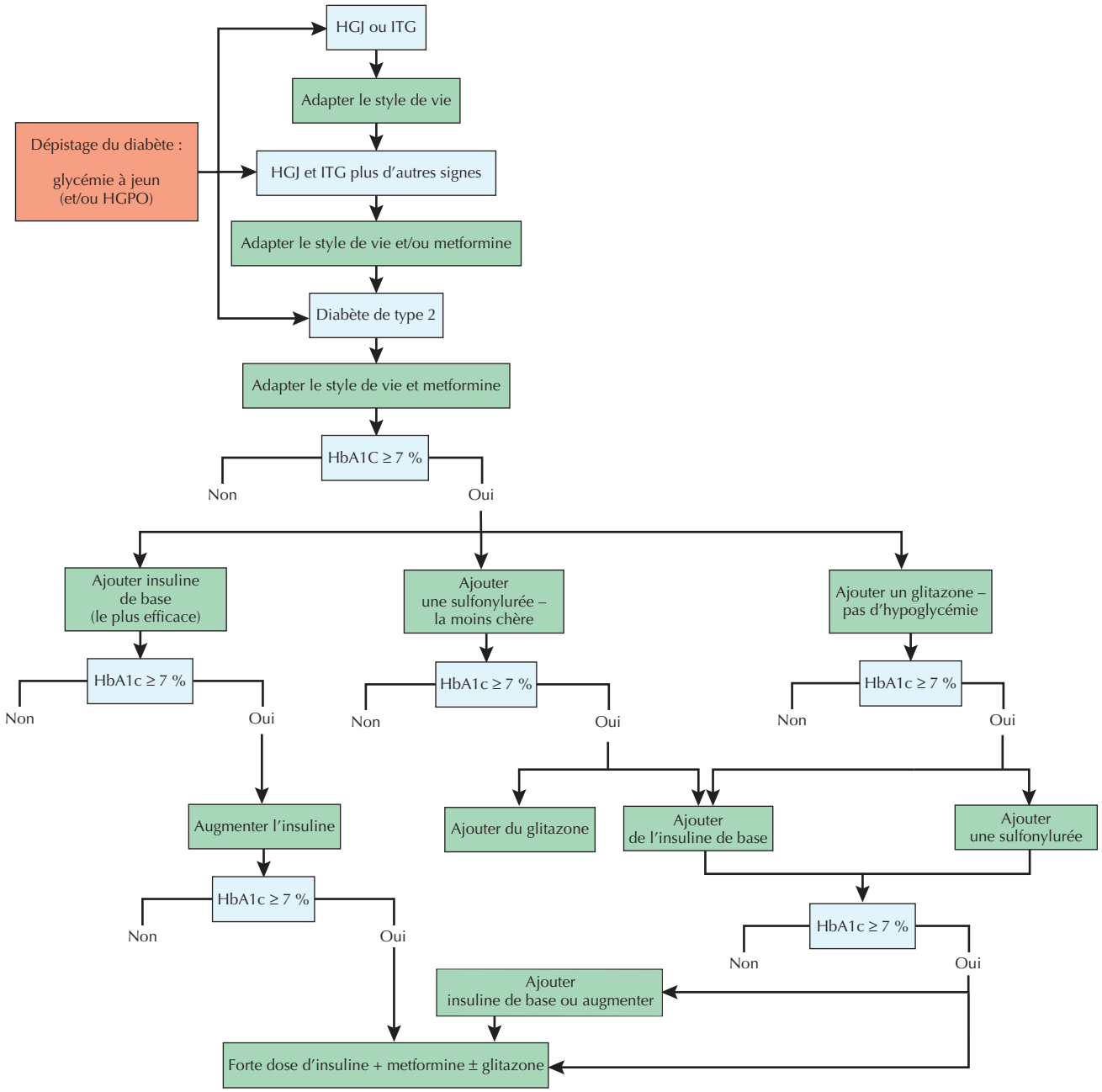
Sur la base du coût, de la tolérabilité et de la sécurité, la metformine est le seul médicament actuellement recommandé pour la prévention du diabète. Il est prouvé que l'acarbose, l'orlistat et la rosiglitazone peuvent être efficaces pour prévenir ou retarder l'apparition du diabète, mais chacun est plus cher et associé à certains effets secondaires qui rendent incertain l'équilibre bénéfice/risque.

Dans le traitement du diabète de type 1 et de type 2, le contrôle de la glycémie par les patients et les prestataires de soins (voir le figure 39.2) est essentiel, ainsi d'ailleurs que celui des facteurs de risque cardiovasculaire. Suffisamment d'essais cliniques prospectifs randomisés ont prouvé que les traitements associés aux mesures les plus strictes de contrôle glycémique réduisaient la fréquence de rétinopathie, néphropathie et neuropathie. Des études épidémiologiques confirment que le maintien d'un équilibre glycémique réduit le risque cardiovasculaire. Pour la plupart des patients, les objectifs suivants seraient associés à un faible risque de complications :

- glycémie préprandiale entre 70 et 130 mg/dl ;
- pic de glycémie postprandiale à 2 h < 180 mg/dl ;
- hémoglobine A1c < 7 %.

Un contrôle plus strict (HbA1c < 6 %) est approprié si le patient tolère la thérapie nécessaire. Des objectifs moins sévères peuvent convenir pour les patients ayant une espérance de vie limitée (< 6 ans). On ne dispose pas de résultats d'essais cliniques adéquats qui montrent le bénéfice du contrôle glycémique dans le cadre de complications avancées, chez les patients âgés (> 65 ans) et chez les jeunes enfants (< 13 ans). Une hypoglycémie sévère ou fréquente

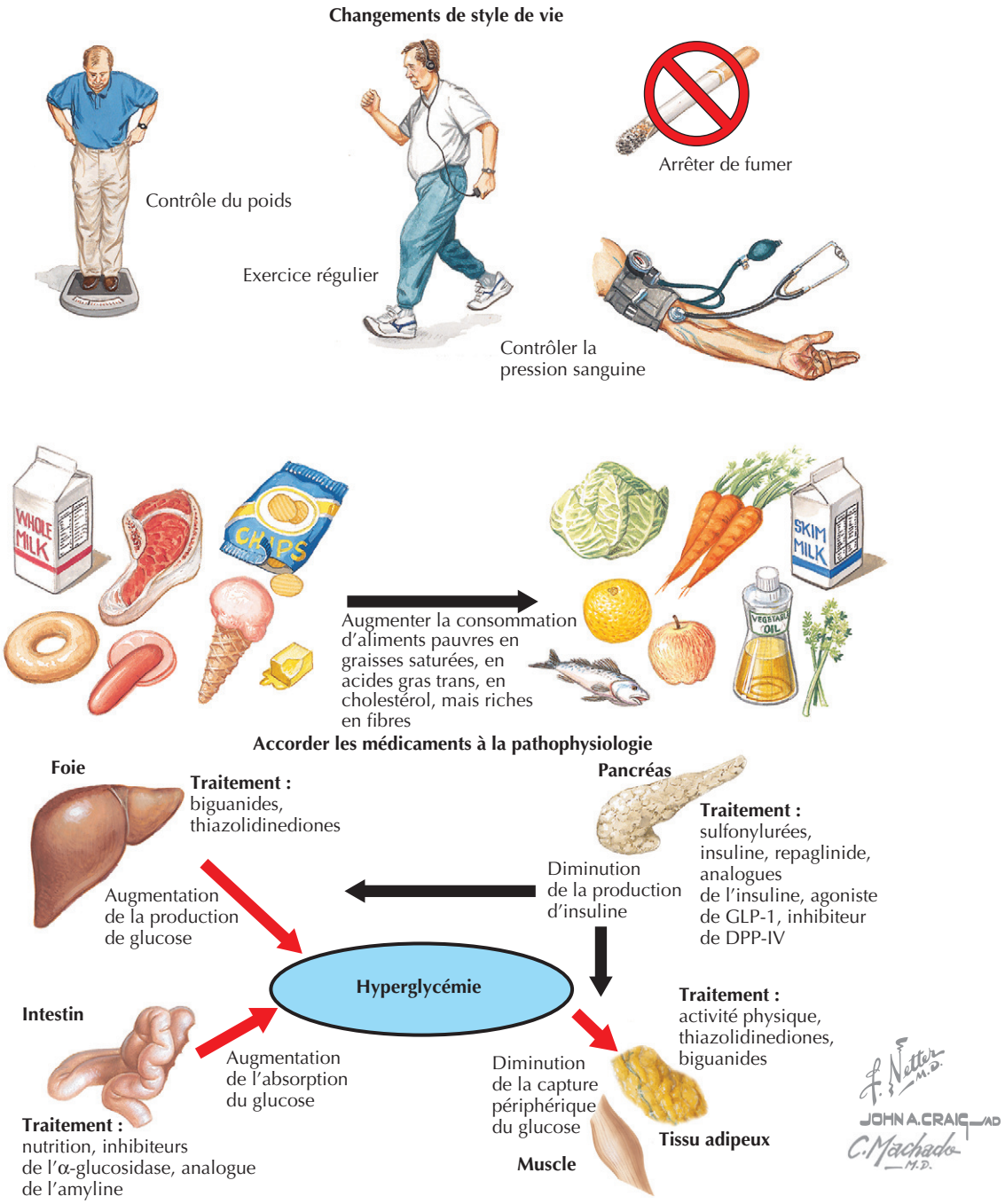
Figure 39.1 Algorithme de prise en charge des personnes atteintes de prédiabète et de diabète.
HGJ : hyperglycémie à jeun ; ITG : intolérance au glucose ; HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale.
Adapté de Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care 2006 ; 29 (8) : 1963–72 ; et Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2007 ; 30 (3) : 753–9.



est une indication de modification du schéma thérapeutique, les niveaux de glycémie pré- et postprandiale à atteindre étant relevés. L'autosurveillance de la glycémie, l'adaptation du mode de vie et l'apprentissage de l'automédication font partie des stratégies de traitement intensif de l'hyperglycémie visant à réduire au mieux le risque de complications.

À propos des attitudes thérapeutiques face à un diabète de type 2, elles sont dogmatiques car les résultats d'essais cliniques sont insuffisants. Onze catégories de traitement sont actuellement disponibles (tableau 39.1). En général, les essais cliniques à long terme avec la metformine, la pioglitazone, l'insuline et les sulfonylurées montrent au

Figure 39.2 Traitement non médicamenteux.



moins une tendance à la réduction des complications cardiovasculaires. Les recommandations actuelles suggèrent que l'adaptation du style de vie associée à la metformine devrait débuter dès le diagnostic du diabète. La metformine en monothérapie est relativement peu coûteuse, n'entraîne pas d'hypoglycémie ni de prise de poids. Toutefois, il existe certaines contre-indications auxquelles il faut prêter attention.

Chez les patients qui ne parviennent pas à une HbA1C inférieure à 7 % malgré l'adaptation du style de vie et la metformine, particulièrement chez ceux dont la glycémie à jeun dépasse 250 mg/dl, il faut envisager un traitement à l'insuline car c'est la thérapie antihyperglycémiante la plus efficace. Des insulines à longue durée d'action, injectées en soirée, en particulier l'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn), la glargine ou le détémir, sont très efficaces dans la réduction de l'HbA1C, quoique à des doses supérieures à 1 U/kg par jour. Des thérapies alternatives supplémentaires dans l'algorithme comprennent les sulfonylurées, agents antihyperglycémiants les moins

Tableau 39.1 Agents antihyperglycémiants dans le diabète de type 2 et leurs caractéristiques

Classe	Réduction de l'HbA1c	Jeûne vs GPP	Hypoglycémie	Changement pondéral	Posologie (nombre de fois/j)
Metformine	1,5	Jeûne	Non	Neutre	2
Insuline à action prolongée	1,5–2,5	Jeûne	Oui	Gain	1, injection
Insuline à action rapide	1,5–2,5	GPP	Oui	Gain	1 à 4, injections
Sulfonylurées	1,5	Jeûne	Oui	Gain	1
Glitazones	0,5–1,4	Jeûne	Non	Gain	1
Répaglinide	1–1,5	Les deux	Oui	Gain	3
Natéglinide	0,5–0,8	GPP	Rare	Gain	3
Inhibiteurs de l'α-glucosidase	0,5–0,8	GPP	Non	Neutre	3
Analogues de l'amyline (pramlintide)	0,5–1,0	GPP	Non	Perte	3, injections
Agonistes des incrétines (exénatide)	0,5–1,0	GPP	Non	Perte	2, injections
Inhibiteurs de la DPP-IV	0,6–0,8	Les deux	Non	Neutre	1

DPP-IV : dipeptidyl-peptidase IV ; GPP : glucose postprandial.
Adapté de Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care 2006 ; 29 (8) : 1963–72.

chers, et les thiazolidinediones (rosiglitazone et pioglitazone), qui sont associées à un faible risque d'hypoglycémie et d'aggravation de la dysfonction des cellules β. Si le traitement combiné, hygiène de vie et metformine, associé à un agent supplémentaire s'avère insuffisant pour atteindre les objectifs de glycémie avant et après les repas, d'autres médicaments devraient être ajoutés de façon séquentielle.

Il existe six autres catégories d'antihyperglycémiants qui ne sont pas reprises dans l'algorithme, principalement parce que les études de sécurité à long terme et de leur efficacité ne sont pas achevées. Les inhibiteurs de l'α-glucosidase (acarbose et miglitol) diminuent la glycémie postprandiale en réduisant le taux d'absorption intestinale des glucides. Les principaux obstacles à leur utilisation sont les troubles gastro-intestinaux. Le répaglinide et le natéglinide (souvent regroupés sous la dénomination *glinides*, bien qu'appartenant techniquement à deux catégories distinctes de médicaments) ne sont pas des sulfonylurées, mais leur action passe par le récepteur de la sulfonylurée ; ils offrent un risque modérément moindre d'hypoglycémie et un effet postprandial supérieur à celui du glyburide. L'exénatide est un analogue au GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-I) actif principalement sur la glycémie postprandiale, causant une perte de poids modérée et ne faisant courir aucun risque intrinsèque d'hypoglycémie. La sitagliptine est le premier inhibiteur de la dipeptidyl peptidase (DPP)-IV, un agent oral qui augmente faiblement le GLP-1, produisant une diminution de la glycémie, sans gain de poids et sans risque d'hypoglycémie. Le pramlintide est un analogue de l'amyline approuvé pour utilisation chez les diabétiques de type 2 traités à l'insuline ; il abaisse la glycémie postprandiale et favorise la perte de poids.

La plupart des patients peuvent atteindre les niveaux de glycémie recommandés en utilisant :

1. des combinaisons d'agents qui améliorent la sensibilité à l'insuline (metformine et thiazolidinediones) ;
2. des agents qui augmentent le taux d'insuline (sulfamides hypoglycémiants, répaglinide, natéglinide, exénatide, sitagliptine et insuline) ;
3. des combinaisons d'agents qui réduisent la glycémie à jeun et avant les repas (metformine, glitazones, sulfonylurées et insulines à action prolongée) ou
4. des agents qui réduisent la glycémie postprandiale (inhibiteurs de l'α-glucosidase, répaglinide, natéglinide, insuline à action rapide, exénatide, sitagliptine, pramlintide).

Il est même désormais possible d'utiliser des combinaisons d'agents qui favorisent la perte de poids (metformine, exénatide, pramlintide) ou ne risquent pas de provoquer une hypoglycémie (metformine, glitazones, inhibiteur de α-glucosidase, exénatide, pramlintide, sitagliptine).

Le traitement du diabète de type 1 requiert un apport d'insuline de façon aussi physiologique que possible. Les nouveaux analogues de l'insuline permettent d'atteindre cet objectif bien mieux qu'avec les anciennes préparations. En général, la plupart des diabétiques de type 1 nécessitent plusieurs injections quotidiennes d'une insuline à longue durée d'action (par exemple l'insuline glargine, le détémir, l'insuline humaine NPH) pour contrôler la glycémie à jeun et prévenir l'élévation de la glycémie entre les repas. Un analogue de l'insuline à durée d'action rapide (insuline lispro, aspart ou glulisine) ou de l'insuline biosynthétique humaine est administré à chaque repas en proportion de l'apport glucidique, de l'activité prévue et de la glycémie du moment. Ce mode de traitement ou une perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe à insuline) minimisent

les fluctuations glycémiques. Ces schémas complexes exigent généralement un engagement important de la part du patient ainsi que de l'équipe des prestataires de soins, notamment les éducateurs au DS, les diététiciens et les médecins, pour être appliqués efficacement. Des contrôles fréquents de la glycémie (3 à 8 fois ou plus par jour) ou l'utilisation de senseurs de glucose en continu sont nécessaires pour éviter une hypoglycémie sévère et permettre une adaptation rapide aux changements. Le pramlintide, en complément à l'insuline à durée d'action rapide, peut être utilisé pour contribuer à la diminution de l'HbA1c, du glucose postprandial et du poids dans la prise en charge d'un diabète de type 1 ou de type 2.

L'hypoglycémie est la complication la plus fréquente du diabète et la difficulté principale d'un contrôle glycémique strict. En particulier dans le diabète de type 1, elle peut être grave, nécessitant l'assistance d'une autre personne et pouvant entraîner la mort, généralement à la suite d'un traumatisme. Les patients doivent être interrogés concernant l'hypoglycémie à chaque rencontre (quels sont les symptômes qu'ils ont ressentis et à quel niveau de glycémie). La reconnaissance précoce et le traitement de l'hypoglycémie permettront d'éviter des manifestations plus graves et peuvent, sur une période de plusieurs années, retarder le développement de l'insensibilité à l'hypoglycémie. Des glycémies occasionnelles de moins de 70 mg/dl ne devraient pas causer une grande préoccupation, à moins qu'elles ne surviennent de façon inattendue ou sans symptômes d'accompagnement. Des ajustements contrôlés dans la posologie, l'alimentation et les exercices sont essentiels pour éviter toute hypoglycémie. Le dépistage de l'hypoglycémie nocturne entre 1 h et 4 h par une surveillance de la glycémie à domicile est essentiel. Éviter complètement l'hypoglycémie (durant 3 à 6 mois) en augmentant les objectifs glycémiques peut mieux faire percevoir les hypoglycémies dans de nombreux cas. Le traitement de l'hypoglycémie doit être mesuré (15 g de glucides, par exemple 100 ml de jus ou de limonade, 3 à 4 comprimés de glucose), avec un test de glycémie après 10 à 15 min et une thérapie additionnelle si nécessaire. En cas de présomption de grave hypoglycémie, du glucagon peut être administré par voie intramusculaire, sur place, par un non-spécialiste dans l'attente d'un urgentiste. Les éducateurs en diabète agréés doivent toujours participer à l'éducation des patients, notamment en matière d'hypoglycémie et d'autres complications.

Parce que plus des deux tiers des patients atteints de DS décèdent de MCV, une prise en charge agressive des autres facteurs de risque cardiovasculaire est au moins aussi importante que le contrôle de la glycémie. Les recommandations actuelles pour la plupart des patients diabétiques sont les suivantes :

- prendre de l'aspirine, 81 mg/j (si plus de 40 ans ou plus de 30 ans avec un facteur de risque de MCV supplémentaire) ;
- diminuer la pression artérielle à moins de 130/80 mmHg par un traitement antihypertenseur, comportant généralement un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine ;
- prendre une statine à dose suffisante pour réduire le cholestérol LDL de 30 à 40 % et diminuer les LDL à moins de 100 mg/dl (< 70 mg/dl en cas de MCV) ;
- amener les triglycérides à moins de 150 mg/dl ;
- augmenter le cholestérol HDL à plus de 40 mg/dl (peut-être 50 mg/dl chez les femmes) ;
- cesser de fumer ou ne pas commencer.

Enfin, certains patients, apparemment malgré tous les efforts, parviennent difficilement à contrôler adéquatement l'hyperglycémie et les facteurs de risque cardiovasculaire. Ces personnes souffrent plus souvent de dépression ou d'autres syndromes psychologiques, de troubles respiratoires du sommeil, de toxicomanie, de violence physique ou émotionnelle ; il faut y prêter attention et, si le facteur en cause est identifié, prendre les mesures adéquates.

Éviter les erreurs de traitement

Les soins médicaux requis pour le traitement du diabète et de ses comorbidités impliquent généralement l'intervention de plusieurs, parfois trop nombreux, participants : les pourvoyeurs de soins primaires, les consultants et les éducateurs en diabète. Compliquant encore cette situation, les gestionnaires des compagnies d'assurances demandent souvent des changements dans les médicaments sans communication adéquate avec tous les prestataires concernés. Les patients et les personnes en charge devraient tenir à jour avec soin les listes des médicaments nécessaires, qu'ils soient en vente libre ou prescrits. Les malades ont besoin d'avoir un plan pour les jours durant lesquels l'apport oral est compromis ; généralement, ils devraient prendre leurs médicaments comme d'habitude, mais contrôler plus fréquemment leur glycémie, notamment en cas de diabète de type 1. Les patients doivent comprendre que des hypoglycémies fréquentes ou sévères constituent une complication potentiellement mortelle ; l'entourage médical doit en être averti afin que le traitement soit immédiatement réadapté.

Futures directions

De nombreux médicaments sont en développement, dont beaucoup visent à faire maigrir. Une perspective intéressante est la croissance renforcée de nouveaux îlots de Langerhans. Des dispositifs permettant une meilleure surveillance de la glycémie et l'administration d'insuline sont mis au point, certains d'entre eux combinant ces deux techniques afin de créer un circuit fermé, en quelque sorte des cellules β artificielles, capable d'administrer l'insuline en fonction de la

glycémie mesurée en continu. Un certain nombre d'essais sont en cours afin d'évaluer les risques et bénéfices d'un contrôle plus strict de la glycémie, de la pression artérielle et de la lipémie. Des efforts accrus vont se concentrer sur la prévention du diabète; des études sont en cours qui démontrent l'efficacité de cette démarche. Une vaste campagne de santé publique face à l'épidémie d'obésité et de diabète est nécessaire pour éviter la morbidité et les dépenses presque inimaginables dans le traitement des conséquences métaboliques de la suralimentation et de l'hypoactivité.

Ressources supplémentaires

American College of Physicians; Diabetes Portal. Accessible à http://diabetes.acponline.org.

Ce site web fournit des informations aux patients et aux professionnels.

American Diabetes Association. Accessible à http://www.diabetes.org.

Cesite web fournit des informations aux patients et aux professionnels. Chaque janvier, de nouvelles recommandations de pratique clinique sont publiées; on peut les consulter en cliquant sur For Health Professionals and Scientists, puis sur Journals, puis sur Diabetes Care, puis sur Clinical Practice Recommendations.

Centers for Disease Control and Prevention. Accessible à http://www.cdc.gov/diabetes.

Ce site informatif pour les patients fournit des renseignements pertinents sur la prévention et la thérapie avec des liens vers des publications utiles récentes et d'autres sites pratiques.

Données probantes

1. American Diabetes Association : Standards of medical care in diabetes, 2007. Diabetes Care 2007; 30 (Suppl 1) : S4-S41.

   Cette revue factuelle du traitement du diabète est mise à jour annuellement; elle est publiée comme premier supplément à Diabetes Care en janvier de chaque année. Le texte intégral est disponible gratuitement à http://www.diabetes.org.

2. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes : a joint statement and recommendations from the American Diabetes Association and the American Heart Association. Diabetes Care 2007; 30 (1) : 167-72.

   Cette revue basée sur des données probantes décrit les techniques de prévention des MCV chez les diabétiques. Une compréhension solide de ces principes est essentielle, car environ deux tiers des patients atteints de diabète meurent de MCV.

3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of **hyper**glycemia in type 2 diabetes mellitus : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care 2006; 29 (8) : 1963-72. PMID : 16873813.

   Cet article fournit un algorithme de soins pour les patients atteints de diabète de type 2 et passe en revue les traitements disponibles, y compris les détails de l'ajustement des doses d'insuline.

4. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2007; 30 (3) : 753-9. PMID : 17327355.

   Cet article présente des recommandations factuelles concernant le traitement du prédiabète.

John B. Buse

40

Prévention et traitement des complications du diabète

Introduction

L'épidémie actuelle de diabète sucré (DS) constitue un fardeau de plus en plus lourd en termes de morbidité et de mortalité. Le DS est la sixième cause de mort, comme l'indiquent les certificats de décès ; il tuerait plus de 200 000 personnes par an. Ceci est probablement une sous-estimation grossière, parce qu'un tiers seulement des certificats de décès des diabétiques attribuent la cause de la mort au diabète, malgré le fait que plus des deux tiers succombent à des maladies cardiovasculaires (MCV) dont le diabète est manifestement responsable. Environ deux tiers des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire clinique sont atteints de DS ou de prédiabète et, parmi ceux-ci, deux tiers n'en sont pas conscients. Le syndrome métabolique sous-jacent du diabète est clairement un facteur majeur de MCV, principale cause de mortalité dans le monde occidental.

Les complications microvasculaires du diabète, à savoir les maladies oculaires, rénales et nerveuses, sont responsables d'une grande partie de l'invalidité associée au diabète. Celui-ci est la principale cause de nouveaux cas de cécité, 20 000 chaque année, chez les adultes atteints de rétinopathie diabétique.

Le diabète est la cause principale d'insuffisance rénale, c'est-à-dire près de 50 % des nouveaux cas aux États-Unis. Chaque année, plus de 40 000 diabétiques commencent un traitement pour insuffisance rénale, plus de 150 000 étant traités par dialyse chronique ou transplantation rénale.

Au moins 60 % des diabétiques ont une ou plusieurs formes de neuropathie associée(s) à un large éventail de symptômes. La neuropathie périphérique grave est la cause principale des ulcères du pied diabétique et des amputations. Plus de 80 000 amputations des membres inférieurs sont effectuées chaque année chez les diabétiques, ce qui représente environ 60 % des amputations non traumatiques aux États-Unis.

D'autres complications du diabète sont légion. Un contrôle insuffisant avant la conception et durant le premier trimestre de la grossesse provoque des malformations congénitales importantes dans 5 à 10 % des grossesses, et des avortements spontanés chez 15 à 20 %. Plus tard, un déséquilibre glycémique est associé à des complications importantes pendant l'accouchement pour la mère et l'enfant. Près d'un tiers des diabétiques ont de graves parodontoses. Les troubles musculosquelettiques associés à la douleur et à une mobilité réduite sont plus fréquents que dans la population générale. Le diabète est associé à un risque accru de nombreuses formes de cancer, ainsi qu'à une mortalité globale par cancer. En particulier, lorsque le diabète est mal contrôlé, des complications comme l'hypercoagulabilité et des déficiences immunitaires contribuent à l'excès de morbidité et de mortalité dans tout le spectre des maladies humaines, que ce soit à l'occasion d'une grippe ou des suites d'une intervention chirurgicale.

Les coûts du diabète sont impressionnants. En 2002, les coûts médicaux directs liés à la maladie ont été estimés à 92 milliards de dollars, avec un montant supplémentaire de 40 milliards en coûts indirects dus à l'invalidité, la perte de travail et la mortalité prématurée. Ce montant de 132 milliards est sous-estimé, car il omet les coûts encourus en cas d'absence de diagnostic, le coût des soins dispensés par les membres de la

famille et les amis ainsi que les dépenses en soins de santé non prises en compte et consenties plus fréquemment par les diabétiques, notamment les visites chez l'opticien et le dentiste. Les coûts des soins de santé chez les diabétiques dépassent de plus du double ceux des non-diabétiques.

Autrement dit, aux États-Unis, à propos des diabétiques, toutes les heures, il se passe ceci :

- plus de 15 millions de dollars sont consacrés à leurs soins de santé ;
- 2 patients deviennent aveugles ;
- 5 entrent en dialyse ;
- 6 souffrent d'accidents vasculaires cérébraux ;
- 9 subissent une amputation ;
- 10 ont une crise cardiaque ;
- 26 meurent.

Étiologie et pathogénie

Des mécanismes dépendant du glucose responsables du développement des complications ont été décrits, dont l'accumulation intracellulaire de sorbitol, une hyperactivité de la protéine kinase C et le développement final de produits fortement glycosylés. L'importance de ces mécanismes propres au glucose dans la génération de complications n'est pas claire. En ce qui concerne à la fois les MCV et les complications microvasculaires, la contribution de l'hyperglycémie, de l'hypertension, des troubles lipidiques, de l'hypercoagulabilité et du tabagisme est évidente. Enfin, comme on pouvait s'y attendre, les patients avec une de ces complications sont plus susceptibles de souffrir d'autres. La prévention primaire, le dépistage des marqueurs précoces de complications et l'intervention secondaire intensive sont essentiels pour fournir des résultats optimaux.

Tableau clinique

En ce qui concerne les maladies macrovasculaires, les tableaux classiques de l'angine de poitrine, de l'infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux, des accidents ischémiques transitoires et de la claudication sont assez fréquents (figures 40.1 et 40.2). Comme c'est le cas chez les personnes non diabétiques, de nombreuses personnes atteintes d'une maladie vasculaire potentiellement mortelle sont asymptomatiques. Une étude récente a montré que, parmi les patients diabétiques de type 2 âgés de 50 et 75 ans qui n'avaient aucun antécédent de maladie cardiaque ischémique, un électrocardiogramme (ECG) normal et un questionnaire de dépistage négatif pour les symptômes d'angor, 22 % avaient une ischémie silencieuse détectée par tomoscintigraphie myocardique synchronisée à l'ECG durant un test à l'adénosine.

La rétinopathie diabétique est généralement asymptomatique jusqu'aux stades tardifs où les patients peuvent noter un changement dans leur champ visuel lié à un décollement de la rétine ou une vision brouillée à la suite d'une hémorragie intraoculaire ou d'un œdème maculaire (voir la figure 40.1).

La néphropathie diabétique est aussi généralement asymptomatique jusqu'à un stade avancé où les patients se plaignent de fatigue, ont des œdèmes et des symptômes de surcharge liquidienne ou font une crise d'hypertension (voir la figure 40.1).

La neuropathie diabétique a de multiples manifestations en raison de l'implication des nerfs moteurs et sensitifs périphériques, des nerfs crâniens et du système nerveux autonome. La plus commune est la neuropathie périphérique, qui peut se caractériser par des engourdissements ou des dysesthésies, notamment des sensations de brûlure ou de picotements (figure 40.3, voir la figure 40.2). En général, ces symptômes proviennent de sites distaux et peuvent être associés à une dysfonction motrice. Des mononeuropathies peuvent toucher des nerfs moteurs, sensoriels ou crâniens et n'affecter qu'un seul nerf. Des syndromes canalaires, comme le syndrome du canal carpien, sont très fréquents. Le dysfonctionnement autonome peut entraîner des symptômes invalidants, entre autres une diminution de la vision nocturne, une transpiration du visage au cours des repas, des ballonnements postprandiaux, des nausées, des vomissements, une diarrhée, une constipation, une orthostasie, une dyshidrose, une rétention urinaire et une dysfonction sexuelle (voir la figure 40.2).

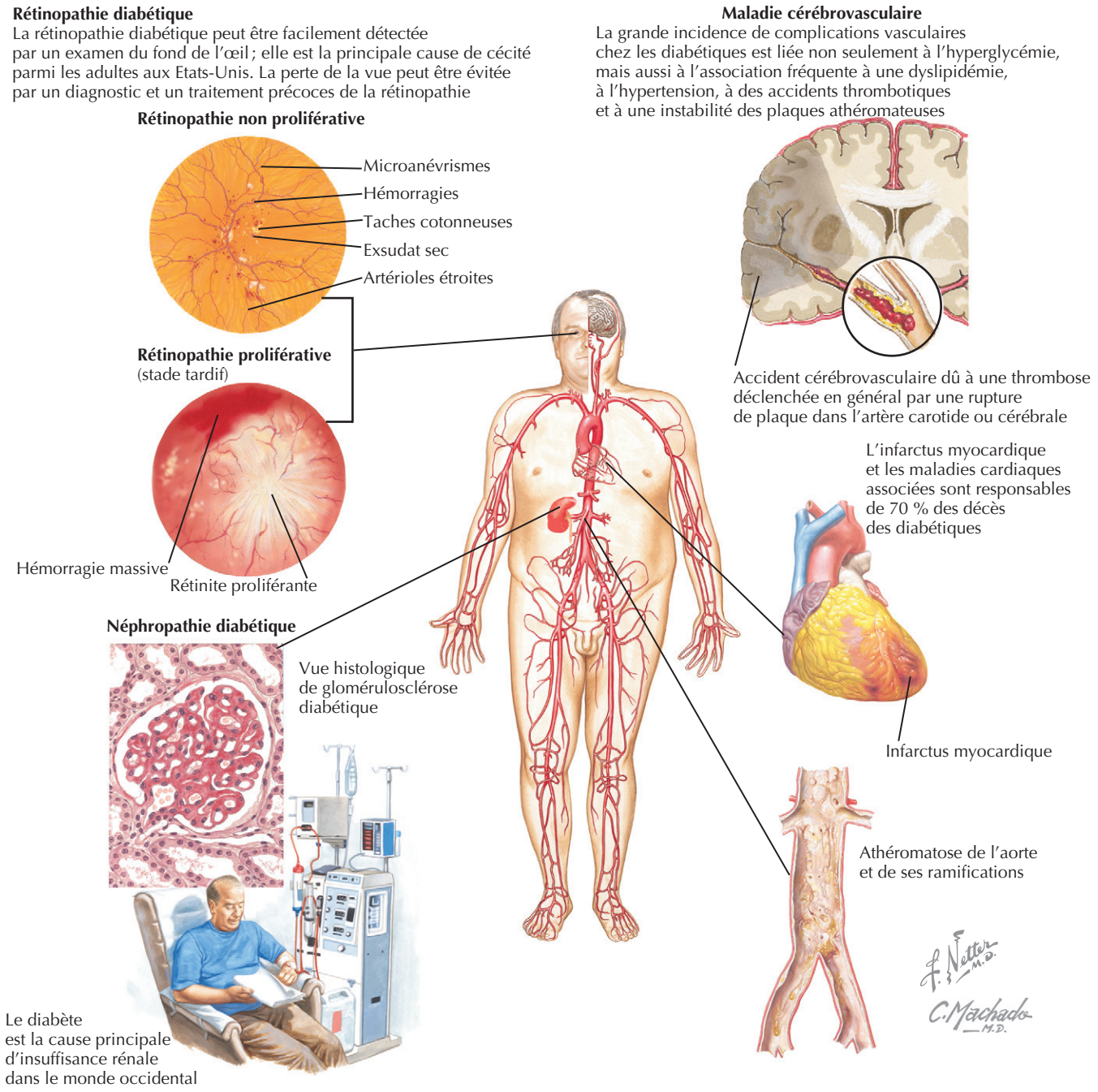
Diagnostic différentiel

La rétinopathie diabétique est pathognomonique du DS, bien que la rétinopathie associée à l'acromégalie puisse se présenter de manière similaire.

La néphropathie diabétique est typiquement associée à une excrétion protéique accrue qui est détectée au début uniquement par un test très sensible à la microalbuminurie, puis qui évolue vers un syndrome néphrotique complet. Chez un patient avec une protéinurie et une rétinopathie confirmées, la maladie rénale est le plus souvent liée à un DS. En absence de rétinopathie ou de protéinurie importante, une insuffisance rénale est souvent secondaire à d'autres types de néphropathie, notamment celle causée par l'hypertension.

Un diagnostic différentiel important s'impose pour chacune des neuropathies périphériques et autonomes. Il faudra exclure les causes réversibles, comme la déficience en vitamine B_{12}, la syphilis tertiaire, l'hypothyroïdie, une intoxication à un métal lourd et une gammapathie mono-

Figure 40.1 Complications microvasculaires et macrovasculaires.



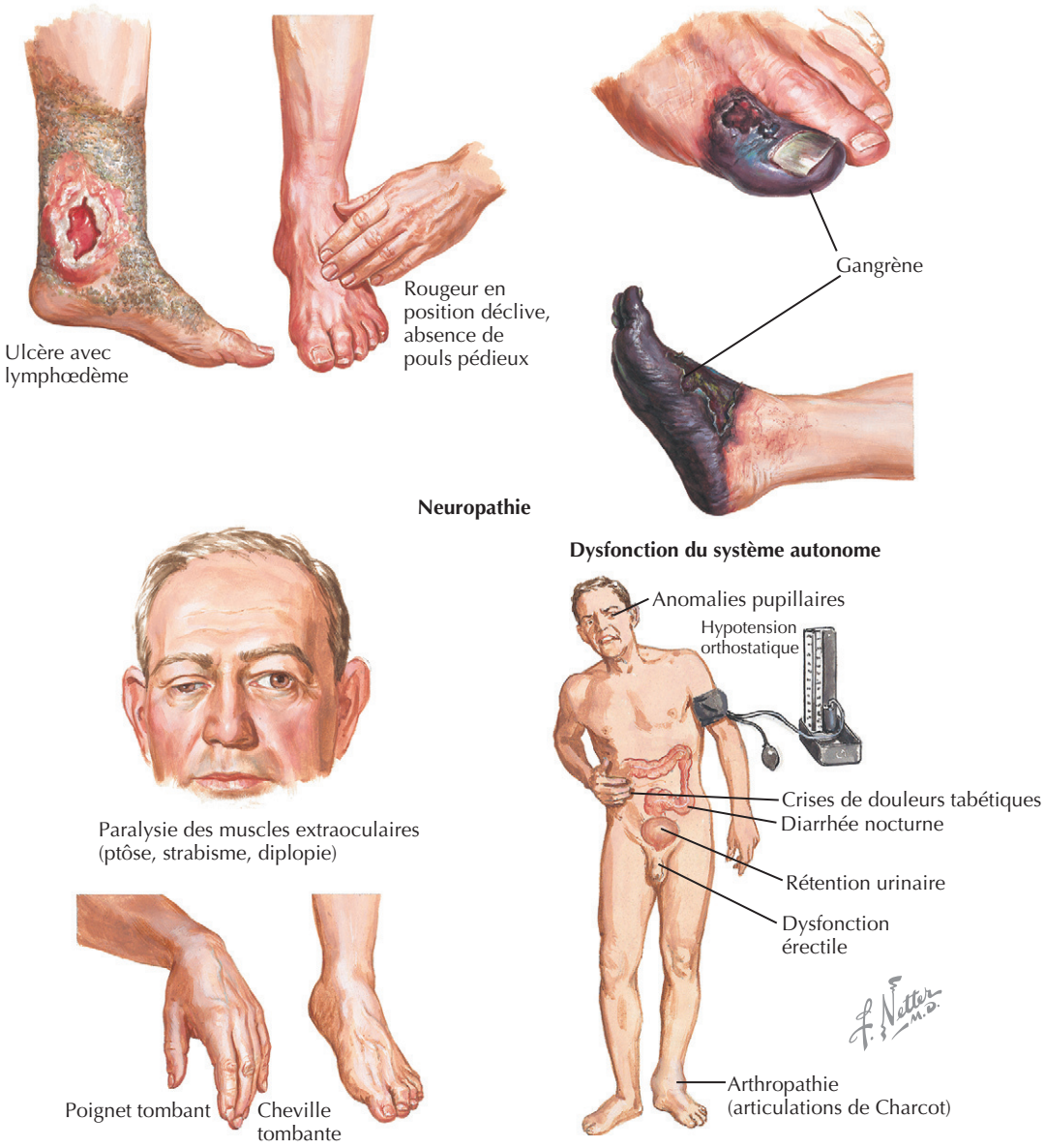
clonale, sur base des antécédents, de l'examen physique et des analyses de laboratoire. Si les signes cliniques sont asymétriques ou associés à des maux de dos ou à d'autres manifestations neurologiques, il faudra penser à une pathologie épinière ou du système nerveux central. De façon caractéristique, la douleur de la neuropathie diabétique s'aggrave au repos. Une maladie vasculaire périphérique subcritique mérite de retenir l'attention puisqu'elle est fréquente et, comme une neuropathie, est souvent associée à des symptômes plus graves en position couchée.

Démarche diagnostique

La prise en charge du traitement des complications du diabète passe d'abord par le dépistage des manifestations précoces. Pour les MCV, les recommandations sont les suivantes.

- La pression artérielle doit être mesurée à chaque visite. Si la pression artérielle systolique est de 130 mmHg ou plus, ou si la diastolique dépasse 80 mmHg, il faudra répéter la mesure un autre jour.

Figure 40.2 Maladie vasculaire périphérique.

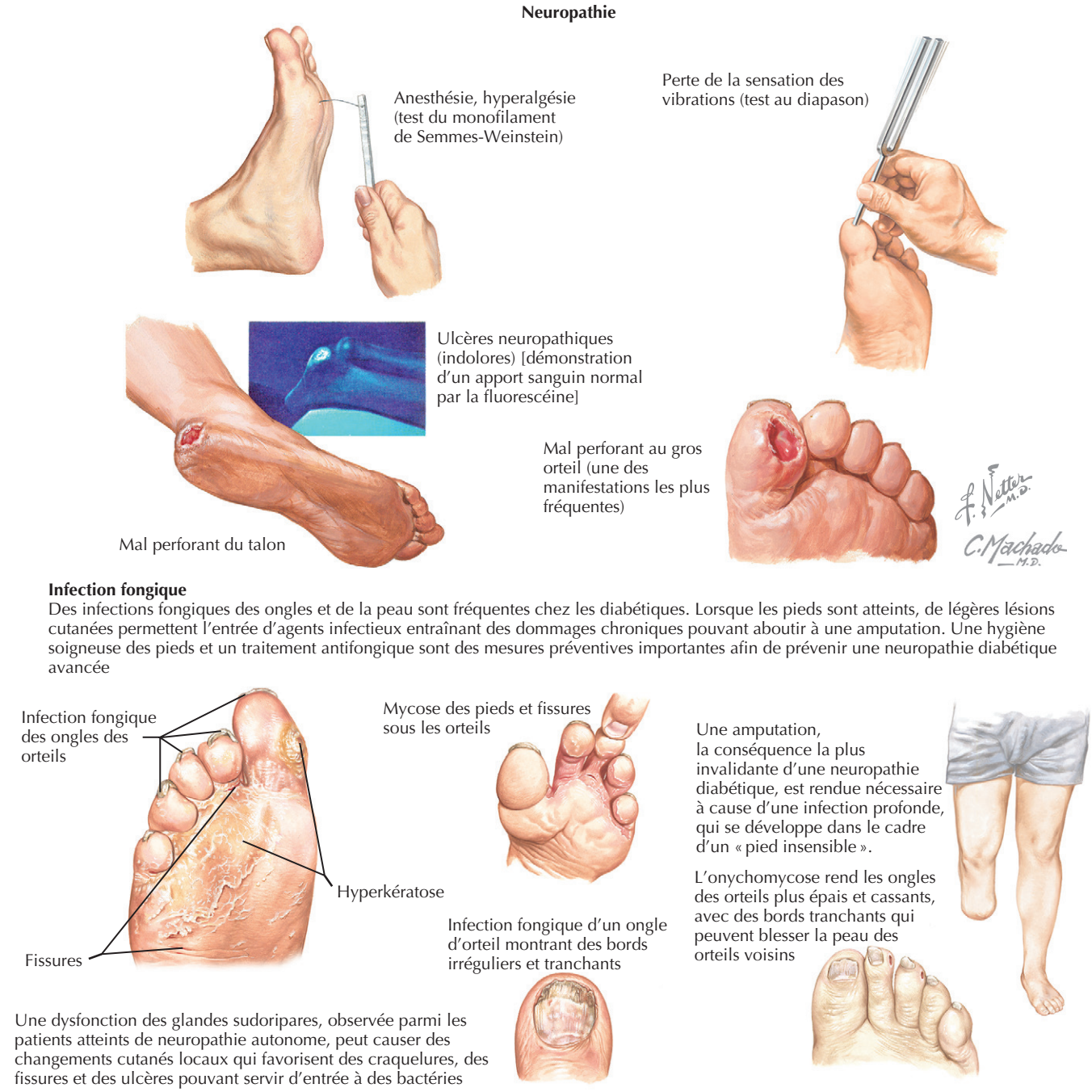


- Un lipidogramme à jeun doit être réalisé annuellement. Si le patient n'est pas disponible pour des tests à jeun, un substitut raisonnable pour le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) est un dosage du cholestérol non lié aux lipoprotéines de haute densité (non-HDL), mais il peut ne pas détecter des troubles, même graves, du métabolisme des HDL ou des triglycérides. Si le lipidogramme complet à jeun est normal, les tests pourront être effectués tous les 2 ans.
- Les patients doivent être interrogés sur leur consommation de tabac à chaque visite.
- Les tests diagnostiques sous stress associés à l'imagerie doivent être envisagés chez les personnes qui ont des anomalies de l'ECG, des symptômes cardiaques typiques ou atypiques, une maladie vasculaire connue ou un mode de vie sédentaire depuis plus de 35 ans et qui envisagent de commencer un programme d'exercices vigoureux. Les tests d'effort de routine permettront d'identifier de nombreux patients atteints, mais il reste à savoir si un traitement invasif est associé à une amélioration des résultats dans le cadre des MCV chez les diabétiques asymptomatiques.

Pour détecter d'autres complications précoces, les examens annuels suivants sont recommandés à partir du moment du diagnostic en cas de diabète de type 2 et dans les 3 à 5 ans en cas de diabète de type 1.

- Examen oculaire approfondi, particulièrement du fond de l'œil réalisé par un ophtalmologue.

Figure 40.3 Neuropathie et infection fongique.



- Analyse d'un échantillon d'urine donnant le rapport albumine/créatinine.
  - Un rapport d'excrétion de l'albumine d'au moins 30 µg d'albumine par milligramme de créatinine suggère une maladie rénale diabétique.
  - Deux résultats positifs sur trois mesures durant une période de 6 mois sont nécessaires pour le diagnostic d'albuminurie.
- Créatinine sérique pour l'évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG).
- Rechercher une polyneuropathie distale symétrique à l'aide de simples examens cliniques comme les tests des vibrations avec un diapason de 128 Hz et de pression avec un monofilament de 10 g à la surface plantaire distale des deux gros orteils; les tests électrophysiologiques sont rarement nécessaires.

- Rechercher une neuropathie autonome par un examen général des systèmes.
- Repérer les lésions des pieds qui pourraient présenter un risque, en plus de la recherche des signes de polyneuropathie distale symétrique par inspection visuelle et par la palpation afin d'identifier des altérations biomécaniques, la preuve d'une pression accrue, une maladie vasculaire périphérique ou une pathologie grave des ongles.
- Un examen semestriel et un détartrage dentaire par un dentiste.

Soins et traitement

Traitement optimal

Parce que plus des deux tiers des patients atteints de DS meurent de MCV, le traitement agressif des autres facteurs de risque cardiovasculaire est au moins aussi important que le contrôle de la glycémie. Les recommandations actuelles suggèrent que la plupart des diabétiques devraient faire ce qui suit.

- Prendre de l'aspirine, 81 mg/j (si plus de 40 ans ou plus de 30 ans avec des facteurs de risque supplémentaires de MCV).
- Ramener la pression artérielle en dessous de 130/80 mmHg par un traitement comportant généralement un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA).
- Prendre une statine à une dose suffisante pour réduire le cholestérol LDL de 30 à 40 % et réduire les LDL à moins de 100 mg/dl (< 70 mg/dl en cas de MCV).
- Réduire les triglycérides à moins de 150 mg/dl.
- Augmenter le cholestérol HDL à plus de 40 mg/dl (peut-être 50 mg/dl chez les femmes).
- Cesser de fumer ou ne pas commencer.

Outre le contrôle de la glycémie comme décrit au chapitre 39 et celui des facteurs de risque de MCV, il existe diverses interventions qui se sont avérées capables de réduire le risque de complications microvasculaires cliniques.

Pour ralentir la progression de la néphropathie diabétique, il faut :

- envisager de ramener la pression artérielle cible à moins de 130/80 mgHg;
- prescrire un inhibiteur de l'ECA ou un ARA;
- réduire les apports protéiques de 0,8 à 1,0 g par kilo de poids corporel par jour;
- confier le patient à un néphrologue expérimenté en matière de maladie rénale diabétique si le DFG estimé passe à moins de 60 ml/min pour 1,73 m^2.

Pour minimiser le risque de perte visuelle, adressez tous les patients atteints d'œdème maculaire, de rétinopathie proliférante ou de rétinopathie diabétique grave non proliférante à un ophtalmologue expert dans le traitement de la rétinopathie diabétique.

Pour minimiser le risque d'amputation chez les patients atteints d'une polyneuropathie distale symétrique sévère ou d'autres affections du pied à risque élevé, il faut conseiller le patient sur la manière de se soigner les pieds, notamment par une inspection quotidienne, par des soins minutieux des ongles et de la peau et par le port de chaussures appropriées. Il faut également envisager d'adresser le patient à un centre de podologie spécialisé.

Ce n'est que récemment que des produits approuvés par la US Food and Drug Administration pour le traitement de la polyneuropathie distale symétrique douloureuse sont devenus disponibles : la duloxétine et de la prégabaline. Il existe un grand nombre de thérapies modérément efficaces contre la polyneuropathie distale et les neuropathies autonomes; elles peuvent améliorer les symptômes, mais ne modifient pas la pathophysiologie sous-jacente ou l'évolution naturelle de ces troubles. Ces thérapies doivent être arrêtées si l'allégement des symptômes ne survient pas après que la dose adéquate a été atteinte.

Éviter les erreurs de traitement

Les erreurs les plus communes dans la prise en charge des complications du diabète sont le retard de diagnostic et la non-observance des directives thérapeutiques, souvent à la suite d'une surveillance insuffisante. Les personnes concernées, c'est-à-dire les patients et les prestataires de soins, doivent tenir une liste de vérifications pour s'assurer que tous les tests de dépistage énumérés sont effectués au moins chaque année et que les traitements préventifs recommandés sont effectivement suivis. Une collaboration cohérente et sans jugement réciproque entre les membres de l'équipe est la meilleure garantie de respect des recommandations par les patients et les prestataires. En matière de soins du diabète, les complications résultent plus souvent de l'échec du travail d'équipe que de l'échec du traitement lui-même.

Futures directions

Il existe une grande variété de traitements qui ciblent spécifiquement les mécanismes par lesquels le glucose contribue au développement des complications. Bien que prometteurs, ils ont été à ce jour quelque peu décevants. Nous disposons de la technologie (1) pour prévenir le développement de la plupart des complications par le contrôle de la glycémie, (2) pour le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire et (3) pour le dépistage et le recours à des soins spécialisés pour les patients qui présentent des complications précoces. Historiquement, les équipes de soins de santé n'ont en général pas réussi à atteindre les objectifs recommandés ou à mener à bien les tests de dépistage conseillés. Des changements récents dans la sensibilisation des patients et des médecins, couplés à des

améliorations potentielles du financement des soins de santé, renforcent l'espoir que les complications du diabète pourront être considérablement réduites au cours des prochaines décennies.

Ressources supplémentaires

American Academy of Ophthalmology. Accessible à http://www.eyecare-america.org/eyecare/conditions/diabetic-retinopathy/index.cfm.
Ce site web fournit du matériel éducatif.

American Podiatric Medical Association. Accessible à http://www.apma.org/s_apma/sec.asp?CID=430&DID=17206.
Ce site web fournit du matériel éducatif.

Centers for Disease Control and Prevention. Accessible à http://www.cdc.gov/diabetes. Consulté le 10 mai 2007.
Ce site d'informations pour les patients fournit des renseignements utiles sur la prévention et la thérapie avec des liens vers des publications utiles récentes et d'autres sites utiles.

National Kidney Foundation. Accessible à http://www.kidney.org/atoz/atozTopic.cfm?topic=2.
Ce site web fournit du matériel éducatif.

Données probantes

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2007. Diabetes Care 2007 ; 30 (Suppl 1) : S4-S41.
Cette revue factuelle du traitement du diabète est mise à jour annuellement et est publiée en tant que premier supplément de Diabetes Care *en janvier de chaque année. Le texte intégral est disponible gratuitement à http://www.diabetes.org.*
2. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes : a joint statement and recommendations from the American Diabetes Association and the American Heart Association. Diabetes Care 2007 ; 30 (1) : 167-72.
Cette revue factuelle décrit les techniques de prévention des MCV chez les diabétiques. Une compréhension solide de ces principes est essentielle, car environ deux tiers des patients atteints de diabète meurent de MCV.
3. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet, United States 2005. Accessible à : http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2005.pdf. Consulté le 7 février 2007.
Il s'agit d'un site web d'informations.

Michael J. Thomas ▪ Sue A. Brown

41

Hypothyroïdie

Introduction

L'hypothyroïdie est une affection fréquente qui survient lorsque la thyroïde est incapable de produire suffisamment d'hormones thyroïdiennes pour répondre aux besoins de l'organisme. Le déclenchement peut survenir à tout âge et est plus fréquent chez les femmes, avec une prévalence d'environ 2 % dans certains groupes d'âge (contre 0,1 % chez les hommes). L'hypothyroïdie congénitale est l'une des anomalies les plus fréquentes du système endocrinien présentes à la naissance (environ 1 sur 5 000 naissances).

Étiologie et pathogénie

L'hormone stimulant la thyroïde (TSH ou thyréostimuline), une glycoprotéine produite par les cellules hypophysaires thyrotrophes, stimule la synthèse et la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la thyroïde. La TSH se lie à un récepteur de la membrane plasmique des cellules folliculaires de la thyroïde et active l'adénylate cyclase. Elle stimule toutes les phases du métabolisme thyroïdien de l'iode ainsi que la croissance de la thyroïde. La biosynthèse et la sécrétion de TSH sont inhibées par la triiodothyronine (T_3) et la thyroxine (T_4), cette boucle de rétroaction sensible maintenant constantes les concentrations d'hormones thyroïdiennes libres.

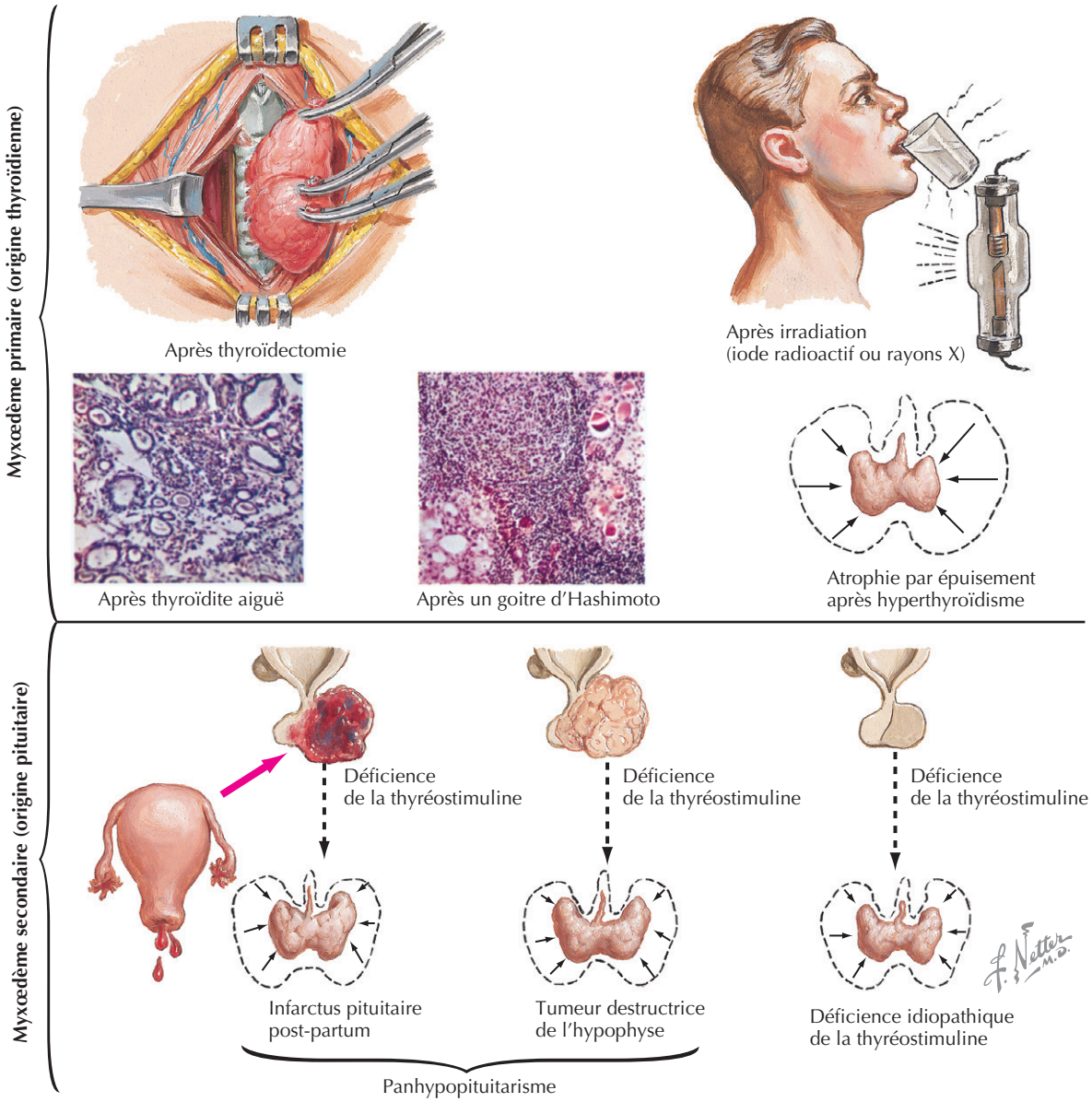
La thyréolibérine (TRH) est un tripeptide hypothalamique qui stimule la sécrétion de TSH. La TRH paraît fixer le niveau par lequel la boucle de rétroaction négative maintient les taux d'hormones thyroïdiennes. Des perturbations de l'axe thyroïdien TRH-TSH peuvent entraîner une hypothyroïdie.

L'hypothyroïdie primaire, la cause la plus fréquente d'insuffisance thyroïdienne, entraîne une diminution de la concentration sérique d'hormones thyroïdiennes et des taux élevés de TSH. La perte de tissu thyroïdien fonctionnel et des interférences dans la production d'hormones thyroïdiennes sont les principales causes de l'hypothyroïdie primaire (figure 41.1).

La perte de tissu thyroïdien fonctionnel est généralement due à une dysfonction thyroïdienne auto-immune (par exemple la thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto, voir le figure 41.1). Elle est parfois associée à des syndromes polyglandulaires auto-immuns et à des antécédents familiaux de dysfonctionnement thyroïdien. Des titres élevés d'anticorps antithyroïdiens (anticorps contre la peroxydase thyroïdienne et contre la thyroglobuline) sont communs, mais les titres sont parfois faibles, en particulier chez les personnes âgées. Il est probable que la destruction de la thyroïde passe davantage par un mécanisme cellulaire (lymphocytes T) que par les anticorps antithyroïdiens. L'histologie montre une infiltration lymphocytaire, de la fibrose et une destruction des follicules aboutissant à une atrophie de la thyroïde ou à un goitre ferme et diffus non douloureux. Peu à peu, la production de T_4 et T_3 diminue, provoquant une augmentation compensatoire de la TSH et une « phase subclinique » qui peut précéder le début de l'hypothyroïdie franche. Habituellement, l'hypothyroïdie est chronique, mais des états transitoires d'hypothyroïdie ainsi que d'hyperthyroïdie peuvent survenir. Une thyroïdite silencieuse (« sans douleur ») transitoire est une cause fréquente d'hyperthyroïdie, d'hypothyroïdie ou des deux, durant le post-partum (prévalence d'environ 5 %). Les interventions qui résèquent ou détruisent les tissus thyroïdiens fonctionnels, comme la chirurgie ou l'iode radioactif, peuvent rendre une personne hypothyroïdienne de façon permanente. Enfin, il existe des agénésies ou dysgénésies congénitales de la glande thyroïde.

L'interférence avec la production d'hormones thyroïdiennes est souvent d'origine médicamenteuse. L'iode et le lithium inhibent la sécrétion d'hormones thyroïdiennes, en particulier chez les patients ayant une thyroïdite auto-immune modérée. Une carence endémique en iode peut entraîner la formation d'un goitre, le crétinisme et une hypothyroïdie. Un surdosage de thionamides utilisés contre l'hyperthyroïdie peut également produire une hypothyroïdie. L'amiodarone, un médicament antiarythmique contenant

Figure 41.1 Myxœdème de l'adulte : étiologie et manifestations cliniques.



de l'iode, peut bloquer la production de l'hormone thyroïdienne. Rarement, des anomalies congénitales dans la biosynthèse de T_4 ou le traitement de la mère avec des médicaments antithyroïdiens ou de l'iode causent de l'hypothyroïdie congénitale et un goitre.

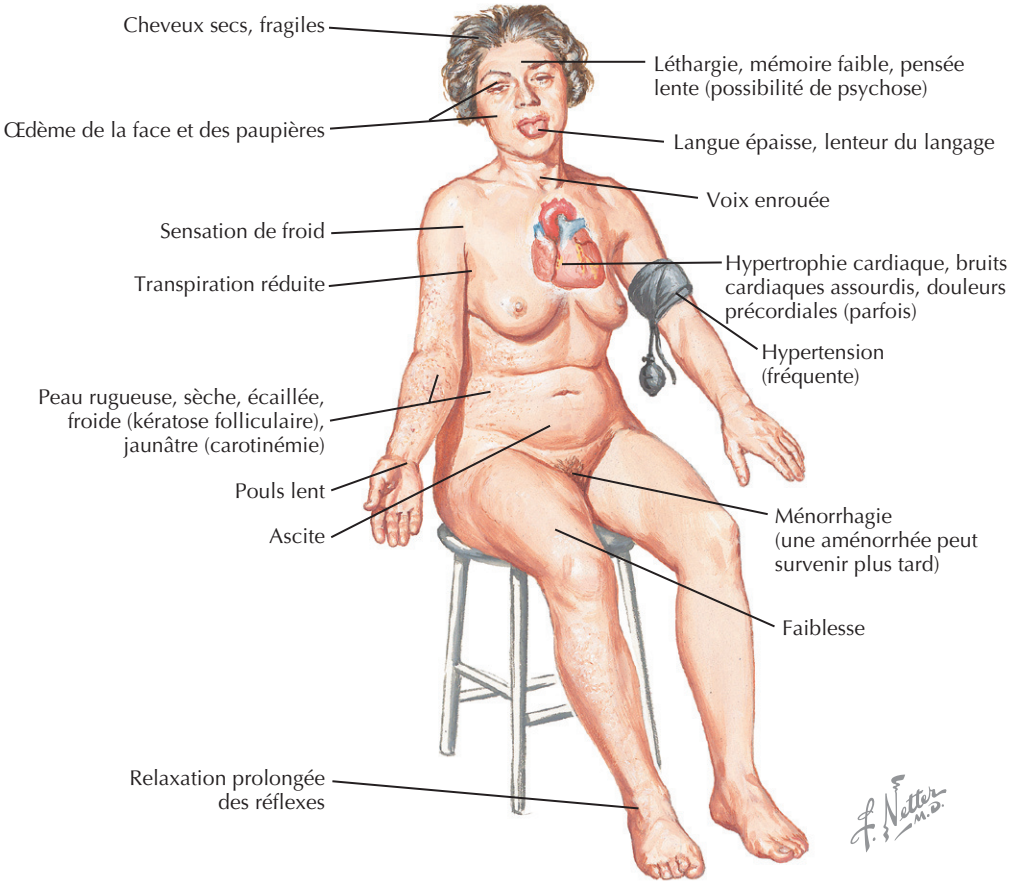
Une hypothyroïdie secondaire (TSH bas ou TSH normal alors que les taux d'hormones thyroïdiennes sont faibles) est généralement le résultat d'une dysfonction hypothalamique ou hypophysaire due à une tumeur, un traumatisme, une intervention chirurgicale ou une irradiation (voir la figure 41.1). La TSH devient déficiente lorsque les cellules thyréotropes de l'hypophyse antérieure sont incapables de sécréter des quantités suffisantes de TSH pour réguler la production des hormones thyroïdiennes. Des lésions hypothalamiques conduisent à un déficit en TRH.

Il existe de rares syndromes familiaux dans lesquels l'hypothyroïdie clinique survient en dépit des taux élevés de T_4 et T_3 et parfois un niveau élevé de TSH. La résistance à l'hormone thyroïdienne peut être due à une mutation dans l'un des récepteurs de l'hormone thyroïdienne qui lient la T_3, ce qui rend le récepteur incapable d'activer les séquences d'ADN cible, ou l'hypophyse résistante à la rétro-inhibition par l'hormone thyroïdienne.

Tableau clinique

Le spectre des manifestations cliniques de l'hypothyroïdie est large, allant d'un état subclinique, avec peu ou pas de signes, au coma myxœdémateux (figure 41.2). L'apparition des symptômes peut être insidieuse et passer inaperçue, en

Figure 41.2 Hypothyroïdie.



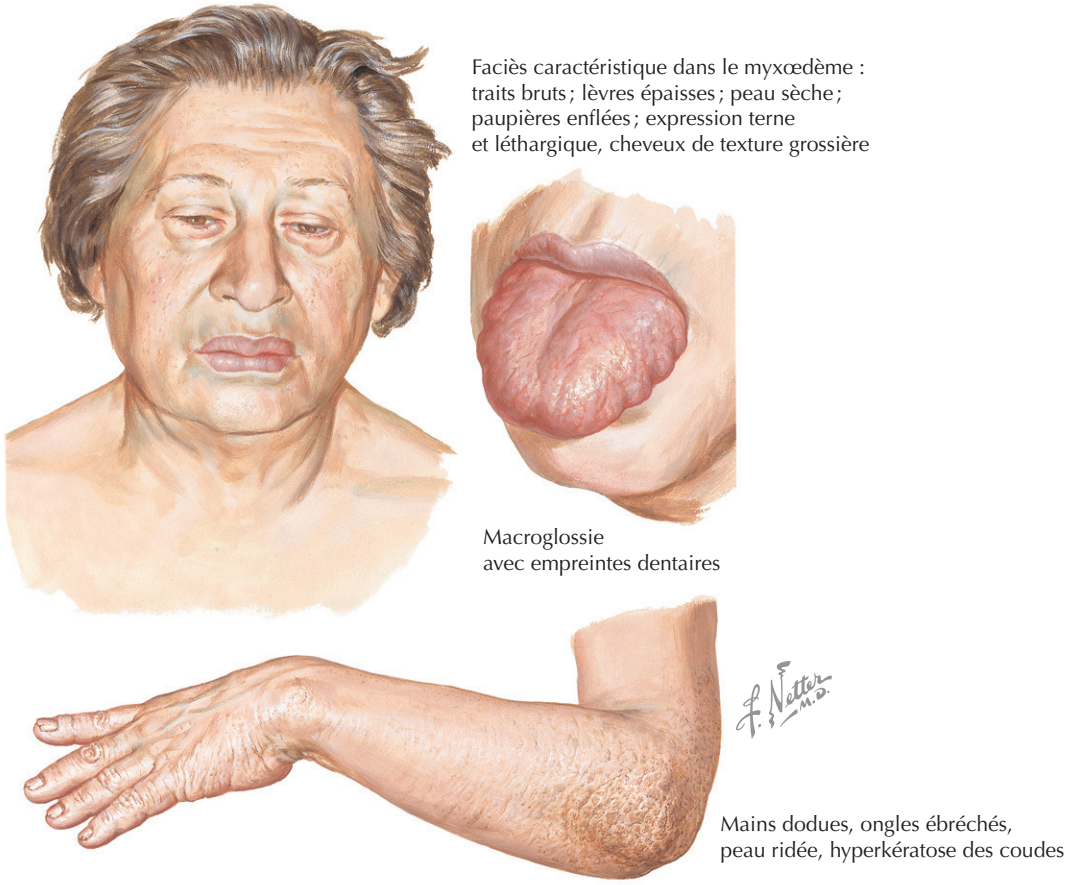
particulier chez les patients âgés. Une intolérance au froid est le symptôme le plus typique, et une détente tardive des réflexes ostéotendineux est le signe le plus spécifique. Certaines manifestations sont expliquées par des effets connus des hormones thyroïdiennes. La baisse du métabolisme explique l'intolérance au froid et la tendance à l'augmentation de poids. L'incapacité de métaboliser les glycosaminoglycans entraîne leur accumulation dans les tissus sous-cutanés, provoquant un œdème ne prenant pas le godet (myxœdème) [figure 41.3]. Un goitre peut se développer dans la thyroïdite de Hashimoto ou lors d'une carence en iode, alors que la thyroïde peut avoir une taille normale, petite ou être absente en cas d'hypothyroïdie après intervention, en cas soit d'agénésie soit de dysgénésie congénitale. L'hypophyse peut alors, dans certains cas, s'hypertrophier légèrement. Les anomalies biochimiques comprennent souvent une hypertriglycéridémie, qui se corrige sous l'effet du traitement aux hormones thyroïdiennes (encadré 41.1).

Diagnostic différentiel

L'hypothyroïdie est diagnostiquée facilement et avec précision au moyen des tests de fonction thyroïdienne, mais ces tests peuvent être anormaux chez des patients malades, mais apparemment euthyroïdiens («maladie non thyroïdienne» ou «syndrome du malade euthyroïdien»). On ne pense pas que ces changements reflètent une fonction thyroïdienne anormale, car les taux de TSH sont habituellement normaux et les autres anomalies des tests thyroïdiens redeviennent généralement normales après guérison de la maladie sous-jacente. On ne connaît pas encore la signification biologique des syndromes du malade euthyroïdien, mais ils pourraient représenter une réaction d'adaptation au stress. L'existence de ces syndromes montre bien l'importance du jugement clinique avant que les tests diagnostiques ne soient demandés. Il existe trois profils principaux d'anomalies chez les patients atteints de maladie non thyroïdienne.

1. Un syndrome de T_3 bas avec conversion altérée de T_4 en T_3 est observé dans la plupart des maladies aiguës et chroniques, en cas de traumatisme, d'intervention chirurgicale et de famine. Le taux de T_3 est diminué et le taux de T_3 inverse augmenté, tandis que les concentrations de T_4 et de TSH sont normales. Bien que répandu, ce syndrome pose rarement un problème diagnostique parce que les taux de T_3 ne sont pas mesurés systématiquement.

Figure 41.3 Myxœdème de l'adulte : étiologie et manifestations cliniques.



2. Les syndromes de T_4 bas (total), observés également dans des maladies graves, sont souvent dus à des taux très faibles des protéines plasmatiques de transport. L'index de T_4 est souvent faible aussi, mais la T_4 libre dosée par dialyse à l'équilibre est normal. Les taux de TSH sont normaux chez la plupart des patients, ce qui constitue la meilleure preuve contre une hypothyroïdie.
3. Des syndromes de T_4 élevée sont observés occasionnellement et peuvent être dus à l'augmentation des protéines plasmatiques de transport. Ils sont généralement transitoires, et les taux normaux de TSH indiquent que ces patients n'ont pas d'hypothyroïdie.

Démarche diagnostique

Un taux élevé de TSH confirme le diagnostic d'hypothyroïdie primaire. La concentration de T_4 sera faible et peut être mesurée par dosage direct de T_4 libre ou estimée par un index de la thyroxine libre (ITL). Le dosage de la T_4 libre sérique (par dialyse à l'équilibre) vérifie si le déficit en T_4 est réel même en présence de changements des protéines de transport ou d'une maladie grave ; c'est pourquoi on préfère généralement ce procédé à l'ITL. Si toutefois l'ITL est mesuré, il est utile d'être au courant de deux scénarios :

- si la T_4 totale est diminuée et la capture de T_3 augmentée, le patient a une diminution des protéines plasmatiques de transport et pas d'hypothyroïdie. L'ITL est habituellement normal, et un taux de TSH normal confirme l'euthyroïdie du patient ;
- si la T_4 totale et l'ITL sont réduits, mais la TSH n'est pas élevée, le patient peut avoir une hypothyroïdie secondaire ; il faut alors rechercher des déficits d'autres hormones hypophysaires. Dans la plupart des cas, cette combinaison de résultats de laboratoire est due à une liaison anormale de l'hormone plasmatique ou à des effets d'une maladie non thyroïdienne sur les tests thyroïdiens.

Une recherche de la cause de l'hypothyroïdie n'est généralement pas nécessaire, car la plupart des cas sont soit iatrogènes soit liés à une thyroïdite auto-immune. La mise en évidence des anticorps antithyroïdiens, les scintigraphies de la thyroïde et les mesures de capture sont rarement nécessaires, car elles ne changent rien au traitement de l'hypothyroïdie. Si une hypothyroïdie secondaire est suspectée, il est plus important d'évaluer la fonction des

Encadré 41.1 Principaux signes cliniques d'hypothyroïdie

- **Généraux** : malaise, intolérance au froid, léthargie, fatigue, enrouement
- **Cutanés** : peau épaissie, rugueuse, sèche, froide, œdème sans signe du godet (myxœdème), perte de cheveux, diminution de la transpiration
- **Système cardiovasculaire** : diminution de la contractilité et de la fréquence cardiaques, dilatation cardiaque, épanchements péricardique et pleural, augmentation de la résistance périphérique
- **Gastro-intestinaux** : diminution de l'appétit, constipation, prise de poids modérée
- **Musculosquelettiques** : myalgies, arthralgies
- **Hématologiques** : anémie légère (généralement chez les enfants)
- **Troubles neurologiques** : phase de relaxation retardée des réflexes ostéotendineux, ralentissement de l'activité physique ou mentale, mauvaise mémoire, somnolence, rarement atteintes de démence ou d'anxiété
- **Glande thyroïde** : peut être agrandie, «normale» ou absente
- **Anomalies biologiques évocatrices** : hypercholestérolémie, augmentation de la créatine kinase, hyponatrémie, hyperprolactinémie, changements électrocardiographiques (intervalle PR prolongé, voltage bas), anémie normochrome avec ou sans augmentation modérée du volume globulaire moyen
- **Hypothyroïdie néonatale et pédiatrique** : retard de croissance et de développement, hernie ombilicale, ictère néonatal prolongé, macroglossie, tétée difficile, âge osseux retardé

autres hormones pituitaires et d'obtenir une image de résonance magnétique de l'hypophyse et de l'hypothalamus, plutôt que de demander un test de stimulation à la TRH.

Soins et traitement

Traitement optimal

La lévothyroxine (L-T_4) est le médicament de choix. Elle a supplanté les extraits thyroïdiens naturels, dont l'efficacité et la pureté sont très variables. La L-T_4 est désiodée et convertie en T_3 en périphérie, produisant des taux plasmatiques normaux de T_4 et T_3. On commence avec des doses de 100 à 125 mg par jour (environ 1,6 mg/kg/j), mais elles doivent être adaptées en fonction de l'âge. Chez les patients âgés ou atteints de maladie cardiaque, le traitement doit débuter avec des doses plus faibles (25 à 50 mg/j) et augmenter progressivement en raison du risque d'ischémie myocardique ou d'insuffisance cardiaque lié à l'accélération du métabolisme et du débit cardiaque. Les nourrissons peuvent être traités immédiatement avec des doses complètes (25 à 50 mg/j). La demi-vie de la T_4 est de 7 j; la plupart des symptômes disparaissent donc progressivement en quelques jours ou quelques semaines après le début du traitement.

La T_3 est rarement utilisée pour le remplacement en raison de sa courte demi-vie et de son coût légèrement plus élevé. De même, les combinaisons de L-T_4/T_3 n'offrent aucun avantage pharmacologique parce que la T_4, une fois absorbée, est désiodée naturellement dans les tissus périphériques. Le rôle de petits suppléments de T_3 chez des patients se plaignant de fatigue persistante, de dépression ou de problèmes cognitifs malgré la normalisation des tests de fonction thyroïdienne est peu clair. Une revue systématique récente n'a pas trouvé d'arguments à l'appui de son utilisation.

L'administration parentérale de L-T_4 est indiquée en cas de coma myxœdémateux (voir la figure 41.3) ou d'hypothyroïdie grave menaçant la vie, ce qui est rare et survient plus souvent après une maladie intercurrente. On recourt parfois aux glucocorticoïdes car une hypothyroïdie grave est souvent accompagnée d'insuffisance surrénale.

Pendant la grossesse, l'activité thyroïdienne maternelle augmente d'environ 25 % et l'élévation concomitante du taux de T_4 total s'accompagne de celui de sa globuline de transport (un effet de l'augmentation des œstrogènes). Le passage transplacentaire des hormones thyroïdiennes est limité, et la TSH ne traverse pas le placenta; toutefois, les anticorps maternels et l'iode le traversent facilement. Des études récentes suggèrent que le maintien d'une euthyroïdie durant la grossesse est important pour le développement intellectuel de l'enfant à naître. Les médicaments antithyroïdiens traversent le placenta en faible quantité et ne causent habituellement pas d'hypothyroïdie ou de goitre chez le fœtus, sauf s'ils sont pris en doses importantes.

Une hypothyroïdie infraclinique (taux de TSH accru avec taux de T_4 normal) est fréquente, survenant chez environ 7,5 % des femmes et environ 3 % des hommes. Le traitement est controversé et n'est généralement pas indiqué en raison du manque de données pertinentes sur les résultats cliniques. Récemment, une US Preventive Services Task Force a conclu que l'amélioration de la qualité de vie par ce traitement était incertaine. Un examen scientifique par Surks et al. a conclu qu'il y avait peu de preuves pour justifier un traitement de routine des patients avec des valeurs de TSH entre 4,5 et 10,0 mUI/l. Toutefois, une faible dose d'hormone thyroïdienne pourrait être prescrite à certains patients afin de normaliser la fonction thyroïdienne et de vérifier si les symptômes s'améliorent.

Éviter les erreurs de traitement

En cas d'hypothyroïdie primaire, la dose d'entretien de la L-T_4 devrait être ajustée afin de normaliser le taux de TSH. En raison de la longue demi-vie de la T_4 et de la diminution retardée des taux élevés de TSH, les ajustements de la posologie ne peuvent se faire que toutes les 5 à 6 semaines. Il est important d'éviter un surdosage, car il est associé à une perte accélérée de la masse osseuse et à une prévalence plus élevée d'arythmie.

Chez les patients atteints d'hypothyroïdie secondaire, la TSH n'est pas régulée et ne peut donc être utilisée pour

l'ajustement de la dose. Les taux de T_4 ou de T_4 libre doivent être maintenus dans les normes. Si une insuffisance surrénale est présente, on doit administrer des glucocorticoïdes avant le remplacement des hormones thyroïdiennes afin d'éviter de précipiter une crise surrénalienne.

Futures directions

Des études sont en cours concernant l'évolution à long terme et le traitement approprié des patients atteints d'hypothyroïdie infraclinique. Le dépistage prénatal de l'hypothyroïdie recevra plus d'attention étant donné les preuves récentes de la perte de capacité cognitive chez les enfants nés de mères non traitées.

Ressources supplémentaires

Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet 2004; 363 (9411) : 793-803. PMID : 15016491.

Cet article présente une revue clinique complète récente.

Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. JAMA 1995; 273 (10) : 808-12. PMID : 7532241.

Les auteurs passent en revue l'approche adoptée par l'American Thyroid Association pour le traitement de l'hypothyroïdie.

Toft AD. Thyroxine therapy. N Engl J Med 1994; 331 (3) : 174-80. PMID : 8008032.

Ce document apporte quelques nuances à propos du traitement par la thyroxine.

Données probantes

1. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Review : treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (8) : 4946-54.

   Il s'agit d'une revue complète des données sur l'utilisation controversée de la lévothyroxine plus l'iothyronine.

2. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women : the Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000; 132 (4) : 270-8. PMID : 10681281.

   Cette grande étude épidémiologique bien conçue suggère que l'hypothyroïdie infraclinique peut être un facteur de risque de maladie cardiovasculaire.

3. Helfand M, for the US Preventive Services Task Force. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults : a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2004; 140 (2) : 128-41. PMID : 14734337.

   Ce document fournit un résumé concis et un classement des données probatoires concernant le dépistage des patients atteints de dysfonction thyroïdienne infraclinique.

4. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease : scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291 (2) : 228-38. PMID : 14722150.

   Les auteurs présentent une excellente revue systématique des données en matière de traitement de la maladie thyroïdienne infraclinique.

Elizabeth A. Fasy

42

Hyperthyroïdie

Introduction

La thyrotoxicose est la constellation des signes cliniques qui surviennent lorsque les tissus périphériques sont exposés et répondent à un excès d'hormone thyroïdienne : la thyroxine libre (T_4) et la triiodothyronine libre (T_3). L'hyperthyroïdie désigne l'augmentation soutenue de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde. La prévalence de l'hyperthyroïdie est estimée à 2 % pour les femmes et 0,2 % pour les hommes. Environ 15 % des cas surviennent chez des patients âgés de plus de 60 ans.

Les causes les plus communes de l'hyperthyroïdie dans la société occidentale sont : la maladie de Basedow (de Graves dans les pays anglo-saxons), des nodules uniques autonomes (appelés aussi *nodules toxiques chauds*), des nodules fonctionnels multiples (appelés aussi *goitre toxique multinodulaire*) et une thyroïdite. La pathogénie de chacune de ces affections est différente (tableau 42.1). Toutefois, le traitement initial est similaire et se concentre sur le blocage des effets périphériques de l'excès d'hormones thyroïdiennes et sur la réduction de la surproduction d'hormone thyroïdienne.

Étiologie et pathogénie

La maladie de Basedow est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie chez les patients de moins de 40 ans (figure 42.1). Elle est l'une des maladies classiques dues à des anticorps antirécepteurs, le récepteur concerné étant celui de la thyréostimuline (TSH) sur la glande thyroïde. En s'y liant, les autoanticorps les stimulent en permanence, agissant ainsi comme des agonistes de la TSH. L'infiltrat lymphocytaire intrathyroïdien est l'anomalie initiale (figure 42.2). Comme dans d'autres maladies auto-immunes, les femmes sont plus souvent touchées que les hommes. Les nodules thyroïdiens, isolés et autonomes, fonctionnent indépendamment de la boucle de rétroaction négative hypophyse-thyroïde. La thyroïdite est caractérisée par des lésions inflammatoires qui entraînent la libération de T_4 et T_3 sans formation active de T_4 et T_3 ; elle est généralement suivie d'une hypothyroïdie passagère et plus rarement d'hypothyroïdie permanente. Les autres causes rares d'hyperthyroïdie sont :

1. une tumeur hypophysaire sécrétrice de TSH ;
2. un goitre ovarien ;
3. l'hyperthyroïdie induite par l'iode (Jod-Basedow) ;
4. l'hyperthyroïdie induite par la gonadotrophine chorionique humaine ;
5. le cancer folliculaire thyroïdien métastatique ;
6. la thyrotoxicose factice causée par l'ingestion inavouée d'hormones thyroïdiennes.

Tableau clinique

Les symptômes courants de l'hyperthyroïdie sont : nervosité, labilité émotionnelle, fatigabilité, intolérance à la chaleur, changement de poids (en général, amaigrissement), changement de l'appétit (en général, augmentation), symptômes de myopathie, augmentation de la fréquence des selles, transpiration, troubles du cycle menstruel (habituellement oligoménorrhée) et perturbation du système nerveux central. Les signes courants comprennent : hyperactivité, tachycardie ou arythmie auriculaire, hypertension systolique, peau chaude, moite et lisse, regard fixe et rétraction des paupières, tremblements, hyperréflexie et faiblesse musculaire. Les palpitations sont un symptôme prédominant chez les patients âgés, comme l'insuffisance cardiaque. En général, chez les patients âgés, les caractéristiques de l'hyperthyroïdie sont moins évidentes et les symptômes cardiaques ou des signes de démence sont fréquents.

Tableau 42.1 Affections associées à la thyrotoxicose

Affection	Mécanisme pathogène
Fixation thyroïdienne élevée de l'iode radioactif	
Maladie de Basedow	Anticorps stimulant les récepteurs de la TSH
Goitre toxique multinodulaire	Foyers multiples fonctionnant de manière autonome
Nodule chaud toxique	Foyer unique fonctionnant de manière autonome
Hypersécrétion de TSH	Adénome thyréotrope et résistance des cellules thyréotropes à T_4
Tumeur trophoblastique	Gonadotrophine chorionique
Vomissements incoercibles de la grossesse	Gonadotrophine chorionique
Fixation thyroïdienne basse de l'iode radioactif	
Thyroïdite silencieuse et subaiguë	Fuite de l'hormone stockée
Thyroïdite induite par un médicament (amiodarone, interféron α)	Fuite de l'hormone stockée
Thyroïdite par irradiation	Fuite de l'hormone stockée
Nécrose d'un adénome thyroïdien	Fuite de l'hormone stockée
Thyrotoxicose factice	Ingestion de l'hormone comme médicament ou dans la nourriture
Goitre ovarien	Adénome toxique dans une tumeur dermoïde de l'ovaire
Iode, médicaments contenant de l'iode, et les agents de contraste radiographique	Iode plus autonomie thyroïdienne

T_4 : thyroxine ; TSH : thyréostimuline.

Figure 42.1 Hyperthyroïdie avec goitre diffus (maladie de Basedow).

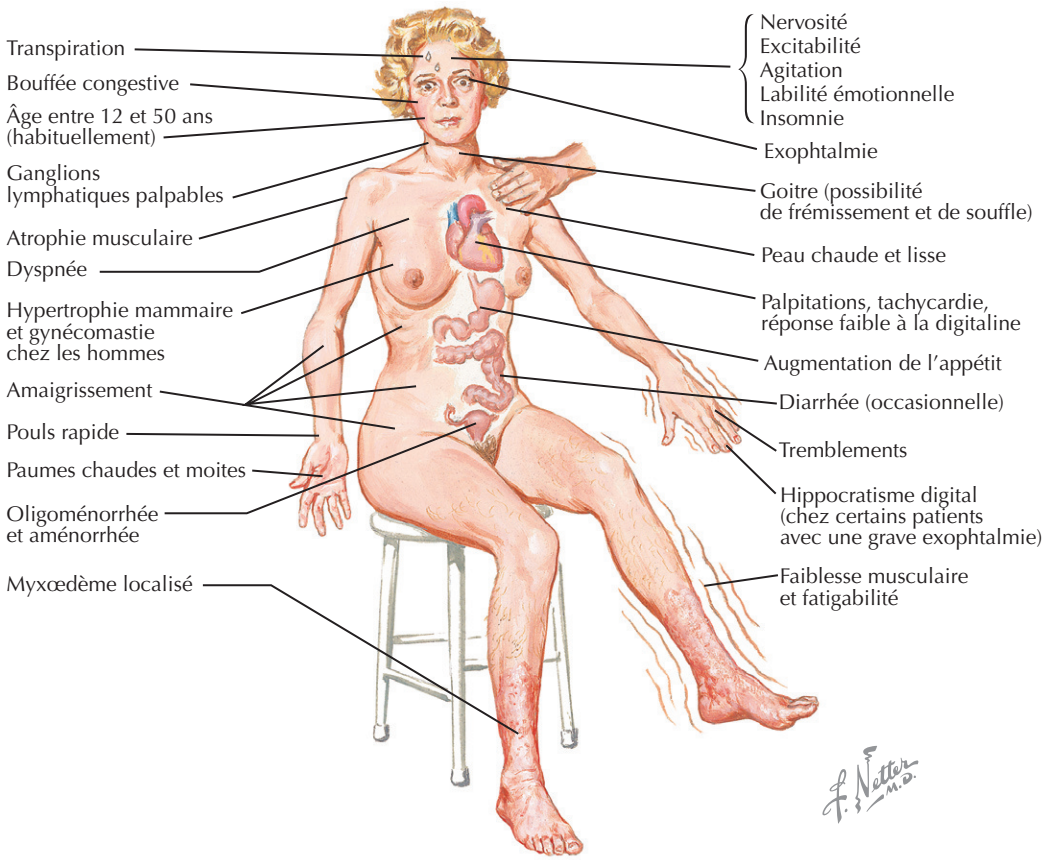
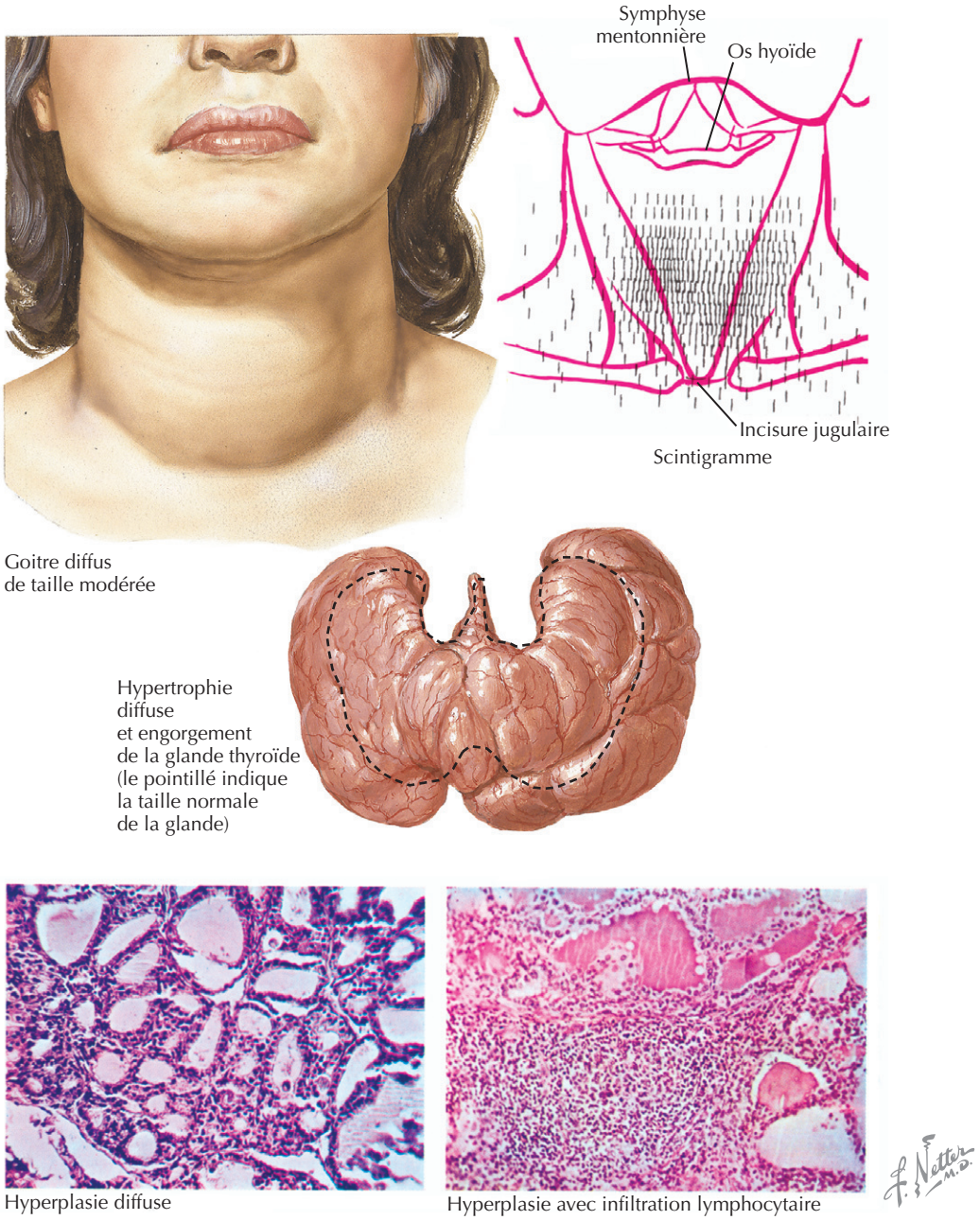


Figure 42.2 Pathologie thyroïdienne en cas d'hyperthyroïdie avec goitre diffus (maladie de Basedow).



Maladie de Basedow

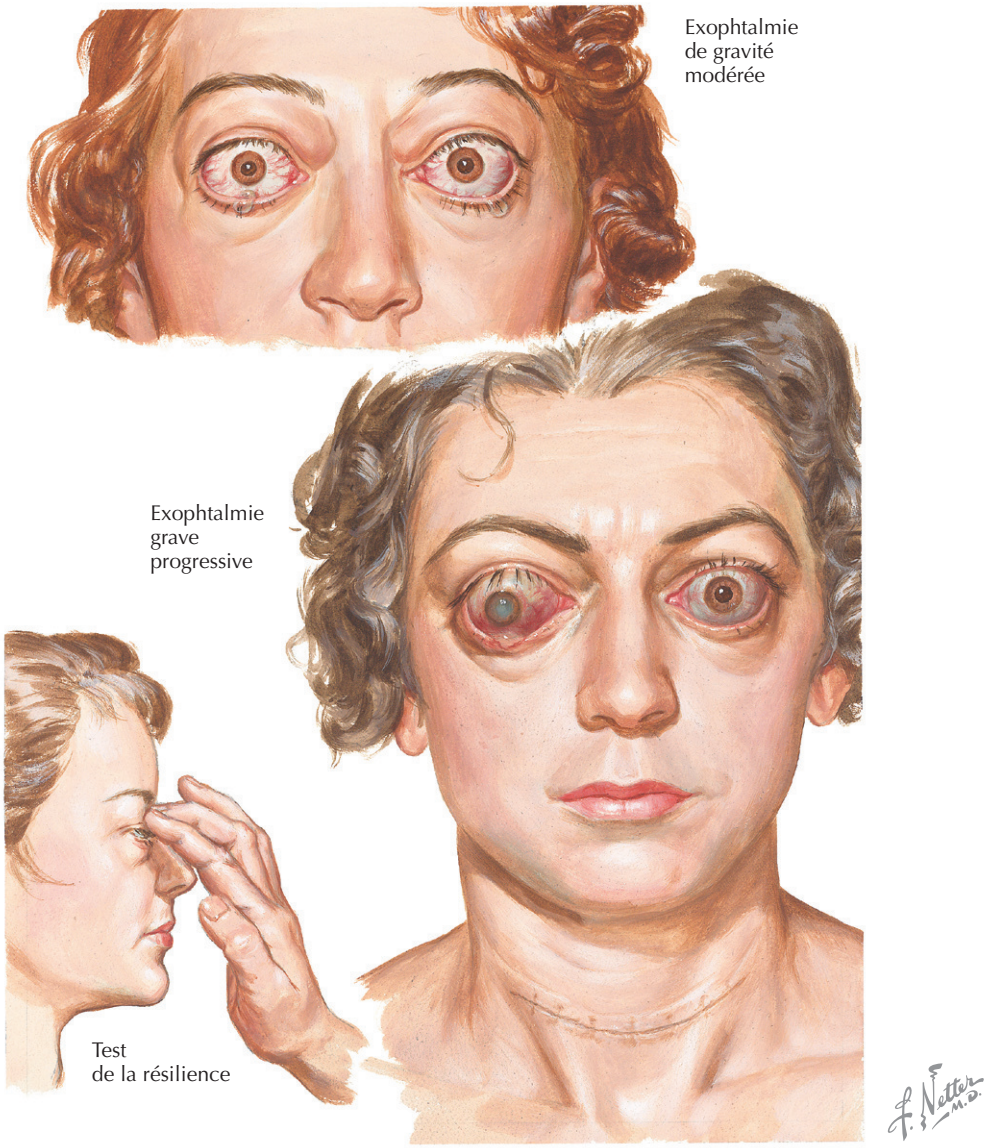
Une triade de manifestations définit la maladie :

1. l'hyperthyroïdie et le goitre ;
2. une ophtalmopathie, cliniquement manifeste chez 10 à 25 % des patients, avec une prévalence plus élevée chez les hommes et chez les fumeurs ;
3. une dermopathie sous forme de myxœdème localisé, qui est un épaississement cutané généralement limité à la zone prétibiale.

Environ 4 % des patients avec une ophtalmopathie cliniquement évidente ont une dermopathie thyroïdienne.

L'apparition de la maladie est souvent insidieuse. Certains patients peuvent remarquer le développement progressif d'un goitre et ses symptômes, notamment la difficulté de fermer le col de chemise, une sensation de gonflement cervical ou une sensation d'étouffement. Un peu plus de la moitié des patients présentent des symptômes d'ophtalmopathie : sensation de sable dans les yeux et larmoiement, pression rétro-oculaire, photophobie, regard fixe et développement de diplopie (figure 42.3). La glande thyroïde est agrandie de manière diffuse et peut être plus ferme ; l'auscultation peut révéler un souffle. L'imagerie à l'iode radioactif révèle une fixation diffuse du

Figure 42.3 Ophtalmopathie de la maladie de Basedow.



radio-isotope, mais ce test n'est pas indispensable pour poser le diagnostic.

Goitre multinodulaire toxique et nodule chaud toxique

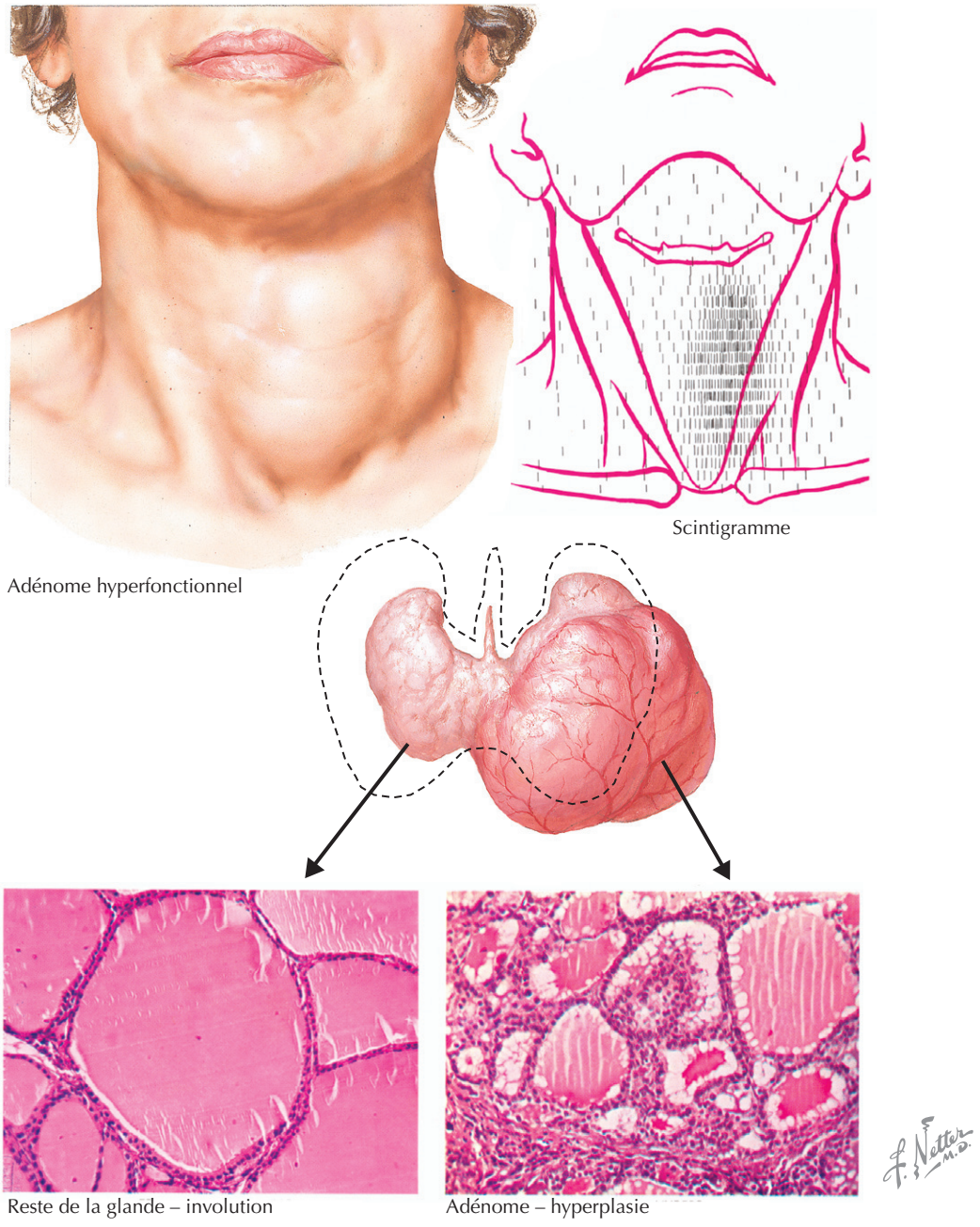
Les nodules thyroïdiens sont la cause la plus commune d'hyperthyroïdie chez les patients âgés. L'apparition de la maladie est aussi insidieuse et la thyrotoxicose est généralement légère. Le goitre peut avoir été diagnostiqué depuis de nombreuses années. Puisque ces troubles sont plus fréquents chez les patients âgés, des manifestations cardiaques, comme tachycardie, fibrillation auriculaire, angine de poitrine ou insuffisance cardiaque, tendent à prédominer. À l'examen physique, le nodule solitaire toxique se palpe comme une masse thyroïdienne unilatérale, alors que les multiples nodules du goitre multinodulaire toxique sont souvent plus difficilement palpables. Les nodules sont hyperfonctionnels (chauds) au scintigramme radio-isotopique, concentrant l'iode plus avidement que les tissus thyroïdiens voisins atrophiques (figure 42.4).

Thyroïdite

Thyroïdite subaiguë

La thyroïdite subaiguë, également qualifiée de granulomateuse à cellules géantes ou appelée thyroïdite de De Quervain, se manifeste par des symptômes transitoires de thyrotoxicose. Habituellement, elle fait suite à une maladie de type viral. La glande thyroïde est hypertrophiée et sensible, la

Figure 42.4 Physiopathologie de l'adénome thyroïdien hyperfonctionnel.



douleur irradiant vers la mâchoire, les oreilles et la région occipitale. Les épisodes sont généralement spontanément résolutifs, bien qu'ils évoluent parfois vers une hypothyroïdie temporaire ou permanente. Les rechutes sont fréquentes. En raison du manque de formation active de T_3 et T_4, l'imagerie à l'iode radioactif révèle une faible fixation thyroïdienne.

Thyroïdite silencieuse

La thyroïdite silencieuse est considérée comme une variante de la thyroïdite de Hashimoto avec des autoanticorps circulants et une infiltration lymphocytaire de la glande. La durée des symptômes d'hyperthyroïdie est courte et la guérison spontanée peut prendre de quelques semaines à quelques mois, une hypothyroïdie transitoire survenant pendant la récupération. Chez la moitié des patients, il persiste des anticorps, un goitre et une hypothyroïdie. La thyroïdite du post-partum est considérée comme une variante de la thyroïdite silencieuse, survenant chez 5 % des femmes qui viennent d'accoucher.

Hyperthyroïdie induite par l'iode

Une hyperthyroïdie induite par l'iode peut survenir en raison d'un excès d'iode dans l'alimentation, d'une

exposition aux produits de contraste radiologique ou de médicaments comme l'amiodarone.

Diagnostic différentiel

L'hyperthyroïdie peut être classée simplement en fonction des résultats de la fixation de l'iode radioactif. En cas de perturbations thyroïdiennes à l'origine d'une production et d'une libération excessives d'hormone thyroïdienne, le scintigramme de la glande montre une fixation augmentée de l'iode radioactif. Une production autonome d'hormones thyroïdiennes caractérise le goitre multinodulaire toxique et le nodule chaud toxique. En stimulant excessivement la glande thyroïde, des autoanticorps, l'iode et l'hypersécrétion de TSH sont responsables respectivement de la maladie de Basedow, de l'hyperthyroïdie à l'iode et de l'adénome thyréotrope. La gonadotrophine chorionique humaine stimule le récepteur de la TSH dans l'hyperémèse gravidique ainsi qu'en cas de tumeur trophoblastique.

Les troubles thyroïdiens qui causent une libération excessive d'hormone thyroïdienne stockée mais sans production excédentaire se caractérise par une fixation faible d'iode radioactif par la thyroïde ; c'est que l'on observe en cas de thyroïdite. Un excès d'hormone thyroïdienne non produite par la glande thyroïde (thyrotoxicose factice, goitre ovarien) se traduira également par une faible fixation d'iode radioactif (voir le tableau 42.1).

Démarche diagnostique

Le diagnostic de la thyrotoxicose repose sur la démonstration d'une élévation du taux de thyroxine libre (FT_4) accompagnée d'un taux sérique abaissé de la TSH. Tous les patients atteints de thyrotoxicose ont un taux faible ou indétectable de TSH (< 0,1 mUI/ml), sauf dans la thyrotoxicose induite par la TSH. Pour le diagnostic de thyrotoxicose, les dosages de FT_4 ont généralement remplacé le dosage de T_4, la fixation de T_3 sur résine ainsi que les mesures corrigées de FT_4 (par exemple l'index de FT_4). Les taux de FT_3 sont élevés chez tous les patients ; ils servent au suivi de la réponse au traitement ou dans des cas d'hyperthyroïdie modérée (toxicoses T_3) où les taux de FT_4 sérique sont normaux. Dans la maladie de Basedow et le goitre multinodulaire toxique, les taux de T_3 sont généralement plus élevés que les taux de T_4 (rapport T_3 [ng/dl]/T_4 [µg/dl] > 20).

Test des anticorps antithyroïdiens

Les anticorps dits anticytoplasmiques sont dirigés contre la thyroglobuline et les microsomes. Ces anticorps sont habituellement présents chez les patients atteints de maladie thyroïdienne auto-immune, c'est-à-dire la maladie de Basedow et la thyroïdite de Hashimoto. Ils sont rarement présents chez les patients souffrant d'autres types de thyroïdite. Le test des immunoglobulines inhibitrices de la liaison de la TSH à son récepteur et le test biologique des immunoglobulines stimulatrices de la thyroïde détectent les anticorps anti-récepteurs de TSH ; la présence de ces anticorps est révélatrice de l'hyperthyroïdie de Basedow.

Imagerie

En général, l'imagerie de la thyroïde par radio-isotopes n'est pas nécessaire chez tous les patients hyperthyroïdiens. Une scintigraphie peut être utile pour :

1. l'évaluation de la fonction d'un nodule unique en présence de résultats biochimiques suggestifs d'hyperthyroïdie ;
2. l'évaluation de la fonction des nodules dans un goitre multinodulaire toxique ;
3. le diagnostic d'une thyroïdite subaiguë lorsque d'autres signes cliniques sont absents (c'est à dire absence de fixation en présence d'une hyperthyroïdie) ;
4. la confirmation du diagnostic de thyrotoxicose factice ;
5. la distinction entre la thyroïdite silencieuse ou du post-partum et la maladie de Basedow après accouchement (voir le tableau 42.1).

Soins et traitement

Traitement optimal

Maladie de Basedow

La maladie de Basedow est une maladie auto-immune caractérisée par des rémissions spontanées et des rechutes. Les trois options pour traiter la maladie de Basedow sont les médicaments antithyroïdiens, l'ablation par l'iode radioactif ou la chirurgie. Ces trois options se sont avérées efficaces, mais les préférences varient au niveau mondial. Aux États-Unis, l'ablation par l'iode radioactif est généralement considérée comme le traitement optimal, alors que les médicaments antithyroïdiens sont plus populaires en Europe et au Japon. Les médicaments antithyroïdiens (par exemple la thio-urée et les β-bloquants) sont le traitement recommandé pour les femmes enceintes, les enfants et les adolescents et pour le traitement initial d'une hyperthyroïdie cliniquement significative. Les agents antithyroïdiens sont des thionamides (thio-urées) comme le propylthiouracile (PTU) et le méthimazole ; ils agissent comme inhibiteurs compétitifs de la peroxydase thyroïdienne et réduisent ainsi efficacement la production d'hormone thyroïdienne. Le PTU à des doses supérieures peut également avoir l'avantage d'inhiber la conversion périphérique de T_4 en T_3. Ces agents peuvent également exercer des effets immunomodulateurs qui modifient la physiopathologie de la maladie. Les doses habituelles de départ sont pour le PTU 100 mg toutes les 8 h, ou pour le méthimazole 10 à 30 mg une fois par jour. Pour des raisons d'observance, de plus grande efficacité et d'une proportion moindre de complications, le méthimazole est préférable. Les effets

secondaires principaux qui surviennent durant les 3 premiers mois du traitement peuvent être : une agranulocytose, un dysfonctionnement hépatique, un syndrome de type lupus, une vasculite et, plus généralement, des éruptions cutanées, de la fièvre, de l'urticaire et des arthralgies. Les patients doivent être avertis des risques, en particulier des symptômes de fièvre et de maux de gorge, qui peuvent être les premiers signes d'une agranulocytose. Il est recommandé de revoir le patient toutes les 4 à 6 semaines pour évaluer l'état clinique et répéter les tests de fonction thyroïdienne (TSH, T_3 et T_4). La durée du traitement est variable, mais un traitement d'environ 18 mois procure une rémission à long terme dans 30 à 40 % des cas. Les patients atteints d'une maladie plus bénigne avec un petit goitre sont plus susceptibles de répondre complètement à une cure de médicaments antithyroïdiens et de rester en rémission. Le traitement peut être interrompu si le patient est resté euthyroïdien pendant 18 mois et si la TSH sérique est normale. La plupart des récidives surviennent dans les 6 premiers mois. Une dose élevée d'un agent antithyroïdien plus la technique du remplacement de T_4 peuvent aboutir à une proportion plus élevée de rémissions durables.

Pour soulager les symptômes de l'hyperthyroïdie, on recourt aux antagonistes des adrénorécepteurs β ; ces agents bloquent les effets périphériques de l'excès d'hormones thyroïdiennes et la conversion périphérique de T_4 en T_3. Ils sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'asthme ou de maladie pulmonaire chronique. L'insuffisance cardiaque secondaire à une hyperthyroïdie est une contre-indication relative. C'est avec le propranolol, 40 mg toutes les 8 h, qu'on a le plus d'expérience. On l'administre en combinaison avec une des thio-urées comme traitement de première ligne pour procurer un soulagement symptomatique des tremblements, des palpitations, de l'anxiété et de l'intolérance à la chaleur.

Pour les patients atteints d'une hyperthyroïdie plus importante et d'un goitre plus volumineux, un traitement chirurgical (généralement une thyroïdectomie subtotale) ou à l'iode radioactif doit être envisagé ; l'usage de l'iode radioactif est le traitement de choix aux États-Unis. La décision de procéder à un traitement plus définitif dépendra de la préférence du patient et de son médecin. L'iode radioactif sera efficace avec une seule dose chez 70 à 90 % des patients. La plupart des centres donnent une dose modérée d'iode (15 mCi), ce qui assure une ablation adéquate de la thyroïde. Le patient doit cesser le traitement antithyroïdien 4 à 7 j avant l'administration de l'iode radioactif, puis le reprendre 2 j après. La plupart des patients peuvent se plaindre de sécheresse de la bouche et d'une douleur transitoire dans les glandes salivaires et la thyroïde pendant le traitement et peu de temps après ; ils deviennent hypothyroïdiens 4 à 12 semaines après le traitement. Comme ils le resteront définitivement, les patients doivent comprendre qu'ils devront prendre des hormones thyroïdiennes de remplacement durant tout le reste de leur vie. L'iode radioactif n'est pas contre-indiqué chez les patients plus jeunes ou les femmes en âge de procréer, sauf si elles sont enceintes. Un test de grossesse est nécessaire chez les femmes en âge de procréer avant l'administration du traitement.

L'efficacité de l'iode radioactif et des agents antithyroïdiens a diminué le rôle de la chirurgie. La thyroïdectomie est envisagée dans des circonstances particulières comme la préférence du patient, une réponse médiocre aux antithyroïdiens, des goitres nodulaires ou très volumineux ou la coexistence d'un nodule thyroïdien potentiellement malin.

Les agents de deuxième ligne pour traiter l'hyperthyroïdie comprennent l'iodure, les agents de contraste iodés et le carbonate de lithium.

Nodules fonctionnellement autonomes

L'iode radioactif est le traitement de choix du goitre multinodulaire toxique. Des doses plus élevées (de l'ordre de 30 mCi) sont généralement utilisées pour atteindre l'euthyroïdie. L'iode radioactif est aussi efficace chez les patients porteurs d'un seul nodule chaud, mais il faut souvent répéter l'administration. Un médicament antithyroïdien peut être utile pour réduire le risque d'une thyrotoxicose induite par le traitement et pour atteindre l'euthyroïdie plus rapidement. Une thyroïdectomie quasi totale est aussi une option. En Europe, l'injection percutanée d'éthanol dans les nodules gagne en popularité, mais elle est peu utilisée aux États-Unis.

Thyroïdite

La thyroïdite est une maladie qui guérit spontanément, l'hyperthyroïdie résultant de la libération de l'hormone thyroïdienne stockée. La douleur associée à une thyroïdite subaiguë est traitée, si elle est faible, par de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou, si elle est forte, par des corticostéroïdes (prednisone, 30 mg par jour, dose rapidement réduite en quelques jours). Si nécessaire, l'hyperthyroïdie est traitée par des β-bloquants. Le traitement de l'hypothyroïdie ultérieure n'est généralement pas nécessaire, bien que jusqu'à la moitié des patients ayant eu une thyroïdite silencieuse finissent par développer une hypothyroïdie permanente.

Hyperthyroïdie induite par l'iode

L'hyperthyroïdie à l'iode est une affection dont le traitement est extrêmement difficile. Des doses plus élevées d'une thiourée sont nécessaires pour contrôler l'hyperthyroïdie. Si possible, la consommation d'iode doit être réduite, et le perchlorate peut être utile en bloquant la capture d'iode par la glande. La corticothérapie peut être utile dans la thyrotoxicose induite par l'amiodarone. Une évaluation de la fixation de l'iode radioactif est utile pour déterminer le degré de capture avant le début du traitement à l'iode radioactif (^{131}I). Une résection chirurgicale précoce doit être envisagée si aucune autre solution n'est envisageable et si le patient ne répond pas aux autres essais thérapeutiques.

Éviter les erreurs de traitement

Lorsque l'on suit un patient traité par un antithyroïdien, il est recommandé de vérifier la fonction thyroïdienne (TSH, T_3, T_4) toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à la stabilisation du fonctionnement de la thyroïde. Puisque les taux de TSH restent bas pendant des semaines ou des mois, il est recommandé de suivre les taux de T_4 et T_3. Ceux de T_4 peuvent se normaliser plus rapidement que les taux de T_3 ; on se basera donc sur la T_3 pour ajuster la posologie. Il importe de contrôler l'hémogramme complet avant le début du traitement en raison du risque d'agranulocytose.

Futures directions

Dans l'espoir d'un développement de traitements plus efficaces, les recherches en cours, basées sur des techniques génétiques et moléculaires, sont axées sur les causes de l'hyperthyroïdie auto-immune. Par exemple, le diagnostic moléculaire de l'hyperthyroïdie non auto-immune héréditaire a conduit à l'organisation d'un conseil génétique et à l'ablation de la thyroïde chez des personnes atteintes d'une mutation germinale activatrice du récepteur de la TSH.

Ressources supplémentaires

American Thyroid Association Website. Accessible à http://www.thyroid.org. Consulté le 15 octobre 2006.

L'ATA est l'organisation professionnelle des médecins et des chercheurs qui se consacrent à la recherche et au traitement des troubles de la thyroïde. Ce site web fournit au patient de la documentation imprimable en anglais et en espagnol.

Thyroid Disease Manager Website. Accessible à http://www.thyroidmanager.org/. Consulté le 15 octobre 2006.

Ce site est conçu pour aider les médecins qui soignent des patients atteints de maladie de la thyroïde ; il fournit des textes accessibles relatifs à tous les types de maladie thyroïdienne.

Données probantes

1. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism : prognostic factors for outcome. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 (8) : 3611-17. PMID : 11502786.
   Il s'agit d'une revue rétrospective du traitement de patients atteints de maladie de Basedow par ablation à l'iode radioactif à forte et faible dose.
2. Cooper DS. Hyperthyroidism. Lancet 2003 ; 362 (9382) : 459-68. PMID : 12927435.
   L'auteur propose une revue clinique bien à jour de l'étiologie et du traitement de l'hyperthyroïdie.
3. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In : Braverman LE, Utiger RD, éds. Werner and Ingbar's The thyroid : a fundamental and clinical text. 8e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins ; 2000. p. 691-715.
   Ce chapitre d'un manuel classique est consacré au traitement de l'hyperthyroïdie.
4. Fuhrer D, Warner J, Sequeira M, et al. Novel TSHR germline (Met463Val) masquerading as Graves disease in a large Welsh kindred with hyperthyroidism. Thyroid 2000 ; 10 (12) : 1035-41. PMID : 11201847.
   Cet article de recherche décrit en détail l'hyperthyroïdie héréditaire non auto-immune.
5. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. J Clin Endocrinol Metab 1993 ; 76 (6) : 1516-21. PMID : 8501160.
   Les auteurs décrivent une étude randomisée comparant 10 mg contre 40 mg de méthimazole sur les taux de rémission de la maladie de Basedow dans une population européenne carencée en iode.
6. Roti E, Gardini E, Minelli R, et al. Sodium ipodate and methimazole in the long-term treatment of hyperthyroid Graves' disease. Metabolism 1993 ; 42 (4) : 403-8. PMID : 8487661.
   Les auteurs passent en revue les effets des médicaments antithyroïdiens et de l'ipodate de sodium dans la maladie de Basedow.
7. Weetman AP. How antithyroid drugs work in Graves disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1992 ; 37 (4) : 317-8. PMID : 1282852.
   L'auteur passe en revue la pharmacologie des médicaments antithyroïdiens.

Sue A. Brown

43

Hyperparathyroïdie

Introduction

L'hyperparathyroïdie se caractérise par une élévation des taux sériques de la parathormone (PTH). Les glandes parathyroïdes synthétisent et sécrètent la PTH, qui élève la calcémie et maintient le calcium ionisé dans une fourchette physiologique étroite. La PTH stimule la conversion rénale de la 25-hydroxyvitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol), qui augmente l'absorption intestinale du calcium. La PTH stimule également le remodelage osseux, ce qui libère du calcium et du phosphore à partir de la matrice osseuse (figure 43.1). Des augmentations appropriées homéostatiques du taux de PTH peuvent se produire dans diverses circonstances, mais ce chapitre est consacré aux taux de PTH excessifs liés à l'hyperparathyroïdie primaire.

Étiologie et pathogénie

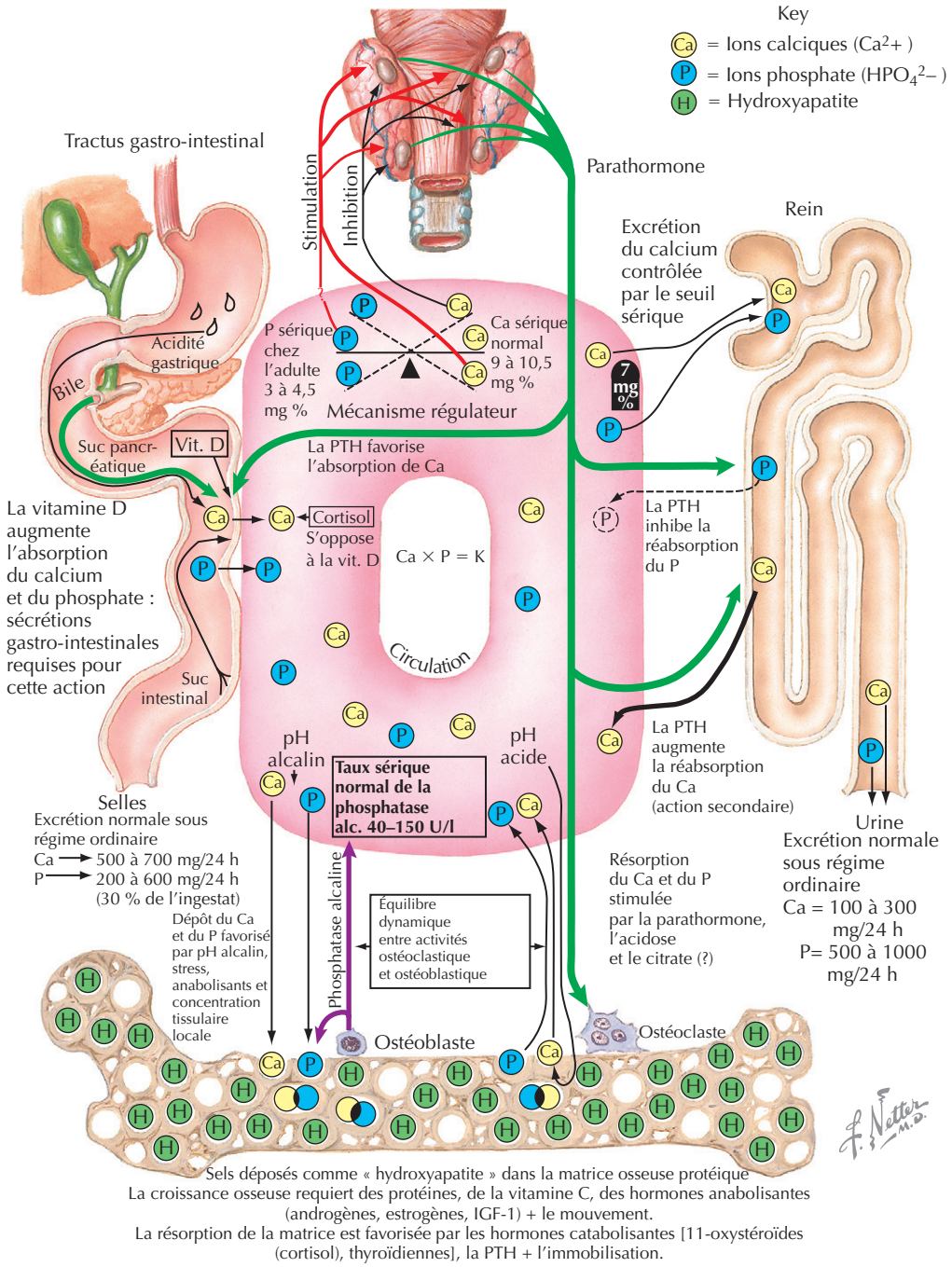
L'hyperparathyroïdie primaire fait suite à une hypertrophie des glandes parathyroïdes et à un excès de sécrétion de PTH. La plupart des individus ont quatre glandes parathyroïdes, situées à proximité de la glande thyroïde, mais leur nombre et leur emplacement varient fortement. Deux à huit glandes peuvent se trouver dans le cou ou le médiastin chez des individus normaux. La plupart des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire ont un adénome parathyroïdien solitaire (80 à 85 %). Les autres ont une hyperplasie diffuse (12 à 15 %), des adénomes doubles ou triples (2 %) ou, rarement, un cancer parathyroïdien (< 1 %).

Bien que la plupart des cas soient sporadiques, il existe des formes familiales d'hyperparathyroïdie qui font partie des syndromes de néoplasie endocrine multiple (NEM). Environ 95 % des individus atteints de NEM 1 ont une hyperparathyroïdie primaire ainsi que des tumeurs de l'hypophyse et du pancréas. L'hyperparathyroïdie est moins fréquente en cas de NEM 2a (20 à 30 %) en association à un phéochromocytome et un cancer médullaire de la thyroïde. Le NEM 2b, qui comprend des neurinomes, ne s'accompagne généralement pas d'hyperparathyroïdie primaire. Dans ces formes familiales, les quatre glandes sont hyperplasiques; le traitement requiert donc une dissection cervicale bilatérale.

Tableau clinique

L'hyperparathyroïdie primaire est généralement asymptomatique (75 à 80 %) et diagnostiquée lors d'un dépistage biochimique révélant une hypercalcémie. Les symptômes varient selon l'importance et la durée de l'hypercalcémie (figure 43.2). Les symptômes courants sont : fatigue, constipation, polyurie, polydipsie, douleurs osseuses et nausées. Des symptômes neuropsychiatriques (dépression, perte de mémoire, maux de tête) sont fréquemment signalés, mais leur relation avec l'hypercalcémie est moins claire, car ils ne disparaissent pas toujours avec sa correction. La lithiase rénale est la complication manifeste la plus fréquente, survenant chez 15 à 20 % des individus. Une néphrocalcinose survient rarement. Une maladie des os est un trait dominant, avec ostéopénie ou ostéoporose et, rarement, ostéite fibrokystique. La corticale osseuse (par exemple l'extrémité distale du radius) est plus souvent touchée que les os spongieux ou trabéculaires (par exemple la colonne vertébrale). Ainsi, la perte osseuse est plus importante au niveau du radius distal que dans la colonne vertébrale. La hanche est un mélange des deux types d'os et sa densité osseuse est intermédiaire. En dépit d'une diminution de la densité osseuse, le risque de fracture n'a pas été suffisamment documenté. Les manifestations cardiovasculaires sont notamment l'hypertension, l'hypertrophie ventriculaire gauche, des calcifications myocardiques et valvulaires. Des perturbations neuromusculaires se produisent, mais sont peu importantes et la faiblesse musculaire proximale avec atrophie des cellules musculaires de type II survient rarement. Parfois, une pancréatite ou un ulcère gastroduodénal peut compliquer l'évolution clinique, comme peut le faire la goutte ou la pseudo-goutte.

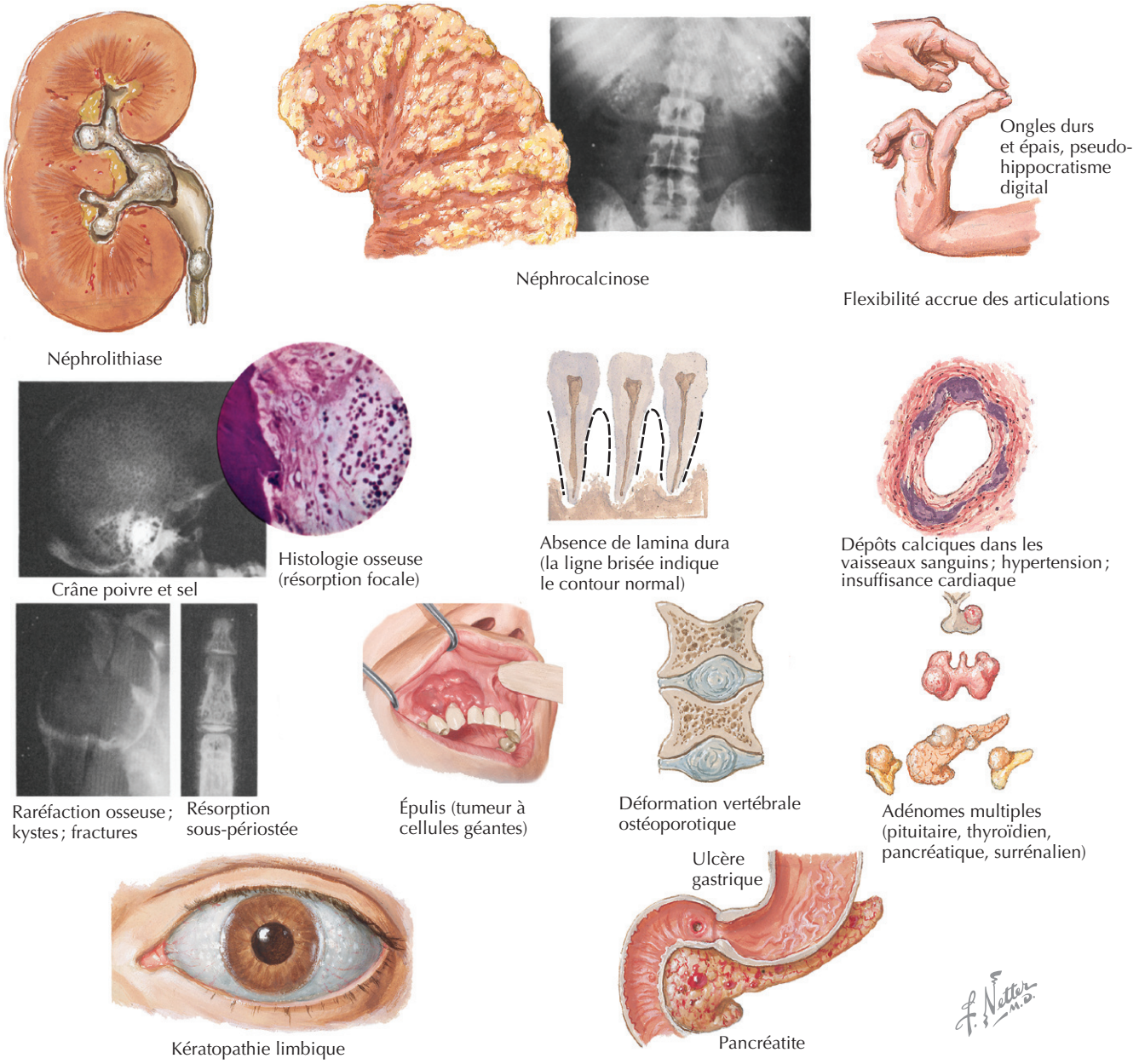
Figure 43.1 Physiologie des glandes parathyroïdes.



Diagnostic différentiel

Le diagnostic se fait habituellement après la mise en évidence de l'hypercalcémie. L'hyperparathyroïdie primaire et des tumeurs malignes représente environ 90 % des cas d'hypercalcémie. Les tumeurs malignes comprennent le myélome multiple, les lymphomes et les carcinomes prostatiques, mammaires et épidermoïdes pulmonaires. Les tumeurs malignes sécrètent rarement la PTH, mais produisent le plus souvent le peptide apparenté à la PTH, qui ne réagit toutefois pas de manière croisée dans les dosages actuels de la PTH intacte. Certains médicaments causent une hypercalcémie et peuvent révéler une hyperparathyroïdie primaire sous-jacente. Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire du calcium et peuvent affecter la réactivité des cellules cibles de la PTH. Le lithium augmente aussi la rétention urinaire du calcium et peut promouvoir directement la sécrétion de PTH. Parmi les autres causes, on trouve des troubles endocriniens (hyperthyroïdie, insuffisance surrénalienne primaire et, moins

Figure 43.2 Pathologie et manifestations cliniques de l'hyperparathyroïdie.



fréquemment, hypothyroïdie et phéochromocytome), le syndrome du lait et des alcalins, l'excès de vitamine A ou D, des troubles granulomateux (sarcoïdose, tuberculose) et l'immobilisation. En règle générale, ces perturbations font baisser le taux de PTH et peuvent être facilement distinguées de l'hyperparathyroïdie primaire. L'hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne est une affection autosomique dominante qui entraîne une hypercalcémie asymptomatique avec excrétion urinaire faible du calcium (< 100 mg/j) et un taux de PTH généralement normal. Une mutation inactivatrice du gène du récepteur de calcium est l'anomalie primaire sous-jacente habituelle ; elle doit être suspectée chez les personnes ayant des antécédents familiaux importants d'hypercalcémie. Il est important de diagnostiquer cette affection par un dosage du calcium dans les urines de 24 h, car ces individus ne nécessitent pas de traitement chirurgical.

L'hyperparathyroïdie secondaire est fréquente, mais elle est caractérisée par un taux de calcium sérique faible ou normal. L'augmentation de la PTH survient souvent comme une réaction physiologique à des perturbations responsables d'hypocalcémie, comme une carence en vitamine D et l'hyperphosphatémie aiguë (syndrome de lyse tumorale, insuffisance rénale aiguë et rhabdomyolyse). On l'observe le plus souvent en cas d'insuffisance rénale, en particulier lorsque la production rénale de

1,25-dihydroxyvitamine D est perturbée, avec ensuite diminution de l'absorption intestinale du calcium. En cas d'insuffisance rénale prolongée, les glandes parathyroïdes deviennent autonomes et une forme d'hyperparathyroïdie tertiaire peut se développer, avec des taux de PTH souvent supérieurs à 2 ou 3 fois la normale.

Démarche diagnostique

Le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire est généralement simple et ne nécessite que la démonstration des taux élevés de PTH dans le cadre d'une hypercalcémie. Le taux de calcium doit être confirmé car la ponction veineuse elle-même peut faussement élever la concentration sérique. Un dosage de PTH doit être effectué par immunodosage à deux anticorps. Des études radiologiques ne sont pas nécessaires pour confirmer le diagnostic, mais elles peuvent être nécessaires lorsqu'on envisage un traitement chirurgical. Le taux de PTH peut être dans la norme chez certaines personnes, ce qui contraste avec une calcémie élevée. Plus rarement, c'est la calcémie qui est normale, tandis que le taux de PTH est élevé. Dans ces cas, il faut rechercher une cause secondaire, en particulier une carence en vitamine D par dosage de la 25-hydroxyvitamine D. Dans l'hyperparathyroïdie primaire seule, le taux de 25-hydroxyvitamine D est souvent proche de l'extrémité inférieure de la normale, alors que des taux de 1,25-dihydroxyvitamine D sont normaux ou même élevés puisque la PTH entraîne la conversion de la 25-hydroxyvitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D.

L'hyperparathyroïdie entraîne une libération du phosphore des os, mais aussi une augmentation de son excrétion urinaire. Le taux de phosphore sérique est donc généralement faible ou à l'extrémité inférieure de la norme. Typiquement, l'excrétion calcique urinaire totale se trouve dans les valeurs hautes de la norme, jusqu'à 40 % des patients étant hypercalciuriques (> 300 mg/j). D'autres marqueurs du renouvellement osseux (par exemple la phosphatase alcaline sérique ainsi que les *N*-télopeptides et la désoxypyridinoline dans les urines) ont tendance à être élevés, mais ils ne contribuent en général pas au diagnostic ou à la prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire.

Soins et traitement

Traitement optimal

L'hyperparathyroïdie primaire peut être guérie par ablation chirurgicale des glandes parathyroïdes, ce qui représente généralement le traitement de choix pour les patients symptomatiques. Actuellement, les indications chirurgicales acceptées chez les patients symptomatiques comprennent la lithiase rénale ou la néphrocalcinose, l'ostéite fibrokystique, une maladie neuromusculaire classique, ou un épisode aigu d'hypercalcémie sévère. Un chirurgien expérimenté effectuant une exploration cervicale bilatérale peut atteindre des taux de guérison de plus de 90 % (définie comme une diminution de la calcémie et du taux de PTH), avec une mortalité opératoire inférieure à 1 %. La morbidité chirurgicale est faible (< 5 %) ; elle consiste en saignements, dommages au nerf laryngé récurrent et, rarement, une hypoparathyroïdie. De nombreux symptômes et signes peuvent s'améliorer après la parathyroïdectomie, entre autres une réduction significative de la lithiase récidivante, même si aucune amélioration significative dans l'insuffisance rénale ne se produit. La densité minérale osseuse (DMO) s'améliore aussi constamment, de 6 % la première année jusqu'à 10 à 12 % après 10 ans. Fait intéressant, les gains de DMO sont généralement plus importants dans l'os spongieux et moindres dans l'os cortical. Les données sont contradictoires concernant la réduction du risque de fracture, quelques études rétrospectives suggérant une diminution du risque et d'autres ne montrant aucun changement. Les symptômes classiques de l'ostéite fibrokystique et les maladies neuromusculaires sont aujourd'hui rares et peuvent être corrigés par la chirurgie. En revanche, les manifestations cardiaques ne guérissent pas nécessairement après l'opération, poussant certains à s'interroger sur le lien de causalité. Plus précisément, l'hypertension ne s'améliore généralement pas après parathyroïdectomie. L'hypertrophie ventriculaire gauche peut régresser ou non après la chirurgie et les calcifications cardiaques restent généralement inchangées. Les symptômes neuropsychiatriques ne s'améliorent pas non plus de façon uniforme. Le rôle de la chirurgie chez les sujets asymptomatiques est moins évident et continue à faire l'objet de discussion. Les National Institutes of Health ont convoqué une conférence de consensus en 2002 sur le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique. Les recommandations actualisées pour une intervention chirurgicale sont les suivantes : calcémie totale > 1 mg/dl au-dessus des plages de référence normale, calciurie > 400 mg/j, réduction de 30 % de la clairance de la créatinine en absence d'autres causes, âge inférieur à 50 ans et DMO diminuée en n'importe quel site de plus de 2,5 écarts types sous le pic de masse osseuse (score T < –2,5).

Ces recommandations sont largement fondées sur des avis d'expert, vu le peu d'essais contrôlés randomisés. Une importante étude longitudinale durant 10 ans de l'hyperparathyroïdie primaire modérée a enrôlé 61 sujets ayant subi une parathyroïdectomie et 60 sujets non opérés. L'intervention chirurgicale a été suivie d'une normalisation des paramètres biochimiques (calcium, PTH, calciurie) qui a persisté tout au long de l'étude de 10 ans. Il n'y a pas eu de récidives de lithiase rénale et la DMO dans le col du fémur et du rachis s'est améliorée de manière soutenue pendant toute la période d'étude (augmentations respectives de 14 et 12 % en 10 ans). Le groupe non traité s'est bien porté dans son ensemble durant la période

d'observation, avec une stabilité remarquable des paramètres de la maladie. L'hypercalcémie a peu progressé et les profils biochimiques se sont peu aggravés. La DMO de la colonne vertébrale, des hanches et du radius distal est restée inchangée, ce qui était inattendu étant donné que l'âge moyen des sujets était de 58 ans et que plus de la moitié d'entre eux étaient des femmes ménopausées. L'analyse des sous-groupes suggère que, chez les femmes en périménopause, la perte de masse osseuse est similaire à celle des femmes en bonne santé et normocalcémiques. En outre, chez 27 %, une ou plusieurs nouvelles indications de parathyroïdectomie (calcium > 12 mg/dl, augmentation de la calciurie ou score Z du radius distal < –2,0) sont apparues. Ensemble, ces données démontrent que la chirurgie procure des améliorations durables des paramètres biochimiques et des variations de la DMO, alors que les groupes non traités globalement n'ont pas eu de progression significative. Les deux parties au débat ont utilisé ces données pour soutenir chacune leurs positions. En général, on pense que d'autres facteurs favorisant la prise en charge chirurgicale devraient inclure : une fracture récente en l'absence de traumatisme majeur ; une carence forte ou modérée en vitamine D (< 15 ng/ml); un état périménopausal.

L'intervention chirurgicale initiale et traditionnelle est une dissection cervicale bilatérale. Cette opération est privilégiée par de nombreux chirurgiens expérimentés. Comme la plupart des individus ont un adénome solitaire, les techniques chirurgicales pour une exploration localisée (souvent qualifiée de « mini-invasive ») ont été développées. Elles dépendent de la localisation adéquate préopératoire ou peropératoire de l'adénome. À cet effet, on recourt à l'échographie, à l'imagerie nucléaire, à la scintigraphie au technétium-sestamibi, à la tomodensitométrie, à l'imagerie par résonance magnétique et au cathétérisme veineux sélectif pour les dosages de PTH. Les techniques peropératoires pour la localisation rapide comprennent des dosages rapides de la PTH ainsi que l'utilisation de sondes gamma sestamibi, qui permettent des opérations moins étendues et plus courtes. L'impact de cette stratégie sur les taux de guérison chirurgicale n'est pas prouvé. Les préférences locales sont importantes parce que les chirurgiens et les institutions ont des compétences variables dans ces techniques. Pour une maladie persistante ou récurrente, il paraît évident qu'une dissection cervicale bilatérale est nécessaire. Dans ce cas, la localisation préopératoire augmente le taux de guérison d'environ 60 % à plus de 90 %.

La thérapie médicale devrait être envisagée chez les patients symptomatiques en attente de chirurgie et chez ceux pour lesquels la chirurgie n'est pas une option. Les patients suivis en ambulatoire pour une hypercalcémie légère à modérée doivent consommer 1 à 1,5 l de liquide par jour. Bien qu'un apport en calcium alimentaire modéré doive être maintenu, la prise de médicaments comme les diurétiques thiazidiques, qui augmentent l'hypercalcémie, doit être interrompue. Les bisphosphonates oraux peuvent être utilisés pour diminuer le remodelage osseux et améliorer la DMO, mais ils ne modifient pas nécessairement la calcémie ou le taux de PTH, comme l'a montré un essai de 2 ans, contrôlé et randomisé, de l'alendronate. Une autre option est l'administration intraveineuse de bisphosphonates de manière intermittente (par exemple le pamidronate, 30 à 60 mg par voie intraveineuse tous les 3 mois), mais elle est rarement appliquée en ambulatoire, sauf chez les patients avec une hypercalcémie sévère en attente d'une intervention ou qui ne peuvent pas être opérés. Un traitement à base d'estrogènes et de progestérone a été utilisé afin de réduire la résorption osseuse, en particulier chez les femmes en périménopause, sans affecter négativement le taux de PTH. Le cinacalcet, un agoniste du récepteur sensible au calcium, a été étudié dans l'hyperparathyroïdie primaire bénigne ; après 1 an, il avait abaissé significativement la calcémie et le taux de la PTH, mais n'avait pas amélioré la DMO. Le cinacalcet agit en imitant l'effet du calcium sur le récepteur sensible au calcium, ce qui entraîne une baisse de sécrétion de PTH. Toutefois, son utilisation est limitée par le coût et le manque de données sur ses effets à long terme. Tous les patients devraient être encouragés à faire de l'exercice pour maintenir la masse osseuse. La calcémie doit être mesurée tous les 4 à 6 mois et les dosages de PTH et de créatinine répétés au moins une fois par an.

Éviter les erreurs de traitement

L'usage du furosémide pour une hypercalcémie légère traitée en ambulatoire (20 à 40 mg par voie orale 1 fois par jour) n'est souvent pas très efficace ; si ce traitement est appliqué, il est important qu'une hydratation adéquate soit maintenue. Les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire ont souvent en même temps une carence en vitamine D. Un apport peut donc être nécessaire, surtout pour les patients chez lesquels un traitement médical plutôt que chirurgical sera poursuivi. Généralement, la vitamine D, 400 à 800 UI par jour, est sans danger et n'entraîne pas d'hypercalcémie significative. Toutefois, une posologie plus importante (par exemple 50 000 UI d'ergocalciférol 1 fois par semaine pendant 8 semaines) peut aboutir à une hypercalcémie.

Futures directions

Les techniques chirurgicales continueront à être améliorées et des évaluations comparant les divers procédés seront disponibles. Les études cliniques en cours devraient fournir une meilleure perception des risques de fracture et des indications chirurgicales chez les patients atteints de complications cardiaques et neuropsychiatriques. Les études futures devraient également clarifier le rôle des agents calcimimétiques et des bisphosphonates dans la prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire.

Ressources supplémentaires

Eigelberger MS, Clark OH. Surgical approaches to primary hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2000 ; 29 (3) : 479-502. PMID : 11033757.

Le présent document décrit succinctement la prise en charge chirurgicale de l'hyperparathyroïdie primaire.

Silverberg SJ, Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006 ; 2 (9) : 494-503. PMID : 16957763.

Les auteurs présentent une bonne revue clinique récente de l'approche de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique.

Données probantes

1. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GH, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism : a perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 (12) : 5353-61. PMID : 12466320.

   Cet article résume les principales recommandations d'une conférence de consensus d'un groupe d'experts du NIH sur le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique.

2. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89 (7) : 3319-25.

   Ces données appuient l'utilisation de l'alendronate dans l'hyperparathyroïdie primaire. C'est un des rares essais randomisés contrôlés par placebo des traitements pharmacologiques.

3. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90 (1) : 135-41. PMID : 15522938.

   Cette petite étude à court terme fournit des informations sur un nouvel agent, le cinacalcet, utilisé dans le maintien d'une normocalcémie.

4. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med 1999 ; 341 (17) : 1249-55. PMID : 10528034.

   Cette étude importante présente les données concernant les résultats à long terme chez des patients qui ont été traités pour une hyperparathyroïdie primaire avec ou sans chirurgie parathyroïdienne.

David A. Ontjes

44

Maladies du cortex surrénalien

Introduction

L'hormone corticotrope (ACTH) est le facteur principal de la sécrétion du cortisol et des stéroïdes androgènes par le cortex surrénalien. La sécrétion d'ACTH est contrôlée par la corticolibérine (CRH) de l'hypothalamus (figure 44.1). À tout moment, la sécrétion d'ACTH représente un équilibre entre les effets stimulants du système nerveux central, assurés par la CRH, et le contrôle rétroactif négatif exercé par les glucocorticoïdes circulants. La sécrétion de la CRH et de l'ACTH est soumise à un rythme diurne, atteignant un pic près du réveil matinal et son point le plus bas le soir avant de dormir. Des stress, comme un traumatisme, une infection, une hémorragie ou une hypoglycémie, activent normalement la sécrétion de CRH et d'ACTH, ce qui augmente le taux de cortisol.

La sécrétion d'aldostérone dépend du système rénine-angiotensine (voir la figure 44.1). Le facteur principal de la sécrétion d'aldostérone est l'angiotensine II, qui est générée par la rénine. Une réduction de la pression artérielle systémique et de la perfusion rénale provoque la libération de rénine. Chez les humains, la synthèse de l'aldostérone est limitée à la couche glomérulaire externe du cortex surrénalien ; le cortisol et les androgènes sont produits par la zone fasciculée et la zone réticulée.

La synthèse des stéroïdes produits à la fois par les glandes surrénales et les gonades se déroule en une série d'étapes dont la première est la biosynthèse du cholestérol (figure 44.2). Le cortisol, un glucocorticoïde, et l'aldostérone, un minéralocorticoïde, sont les hormones les plus actives et importantes produites par le cortex surrénalien. Les enzymes impliquées dans la stéroïdogenèse sont membres d'une famille d'oxydases du cytochrome P450. Chaque enzyme est capable d'agir sur plus d'un substrat. En conséquence, quelques enzymes distinctes sont capables de catalyser les transformations aboutissant à plus d'une douzaine de produits stéroïdiens. Dans les testicules, une enzyme supplémentaire est présente ; elle convertit le faible androgène surrénalien, l'androstènedione, en testostérone. Dans les ovaires, une enzyme, l'aromatase, convertit la testostérone en œstradiol. Ces étapes terminales dans les gonades ne se produisent pas dans une mesure appréciable dans les glandes surrénales normales.

Insuffisance surrénalienne

Une insuffisance surrénalienne se déclare lorsque la quantité de cortisol circulant est insuffisante pour répondre aux besoins de l'organisme. Dans des conditions basales, le cortisol est nécessaire pour maintenir le tonus vasculaire, la néoglucogenèse hépatique et les réserves de glycogène (d'où le nom de glucocorticoïde). Des concentrations plus élevées sont nécessaires au cours d'un stress. Le manque de cortisol peut mener à l'hypotension, à un choc et à l'hypoglycémie. Les patients déficients en cortisol peuvent avoir aussi des déficits variables en aldostérone et en androgènes surrénaliens. Un déficit en minéralocorticoïde conduit à une perte rénale de sodium, à une rétention de potassium et à une réduction du volume intravasculaire. Un déficit androgénique surrénalien conduit à une réduction significative de l'offre globale d'androgènes chez les femmes et peut entraîner une perte de libido et de poils. Chez les hommes qui maintiennent une production normale de testostérone à partir des gonades, la perte d'androgènes surrénaliens ne conduit pas à un déficit global des androgènes.

Étiologie et pathogénie

Tout processus pathologique endommageant directement le cortex surrénalien peut provoquer une insuffisance surrénale primaire. Les maladies touchant l'hypothalamus ou l'hypophyse sont responsables d'insuffisance surrénale secondaire en réduisant la sécrétion d'ACTH (encadré 44.1).

L'insuffisance surrénale primaire (maladie d'Addison) est le plus souvent la conséquence d'une destruction auto-immune chronique du cortex surrénalien. Une infiltration lymphocytaire est la caractéristique histologique. Les glandes surrénales sont petites et pratiquement dépourvues de cellules corticales, la médullaire étant préservée. Des anticorps contre les antigènes corticosurrénaliens, y compris l'enzyme 21-hydroxylase, sont présents au début de la maladie. Les patients atteints d'une maladie auto-immune des surrénales sont plus susceptibles d'avoir un syndrome auto-immun polyglandulaire atrophiant d'autres glandes endocrines, comme la thyroïde, les parathyroïdes, les gonades et les cellules β du pancréas.

Plusieurs autres mécanismes peuvent provoquer une insuffisance surrénale primaire. Une hémorragie surrénalienne bilatérale peut survenir chez des patients gravement malades qui prennent des anticoagulants ou qui souffrent d'un trouble de la coagulation. Le syndrome primaire des anticorps antiphospholipides (anticoagulant lupique) est une cause fréquente d'hémorragie surrénalienne. L'insuffisance surrénale à la suite de tuberculose devient plus rare aux États-Unis, mais pas dans d'autres parties du monde. Jusqu'à 5 % des patients atteints de sida terminal peuvent montrer des signes d'insuffisance surrénale, généralement due à une surinfection par des agents comme le cytomégalovirus.

Les syndromes d'hyperplasie congénitale des surrénales sont dus à des défauts héréditaires en enzymes spécifiques impliquées dans la voie de biosynthèse du cortisol (voir la figure 44.2). La transmission est habituellement autosomique récessive. Le déficit héréditaire le plus courant est celui de la 21-hydroxylase, puis celui de la 11-hydroxylase. Ces troubles peuvent provoquer un déficit en cortisol, aldostérone, ou les deux, et apparaissent chez les nourrissons et les enfants souffrant d'insuffisance surrénalienne aiguë. Il y a une surproduction caractéristique des précurseurs des stéroïdes avant l'étape au cours de laquelle l'enzyme déficiente intervient. En cas de déficit en 21-hydroxylase, ces précurseurs donnent lieu à une synthèse excessive d'androgènes surrénaliens.

Figure 44.1 Contrôle de la sécrétion de cortisol et d'aldostérone.

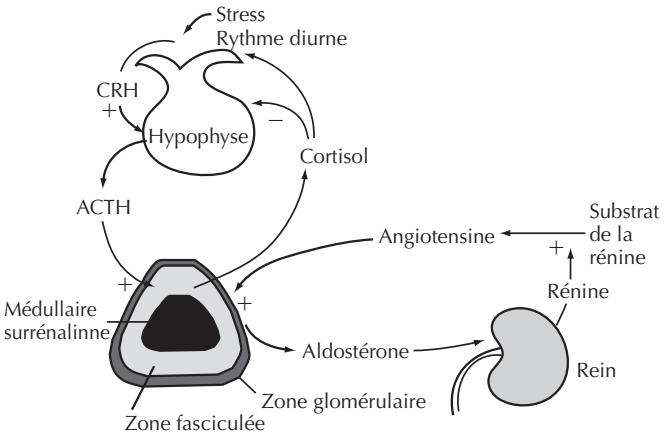
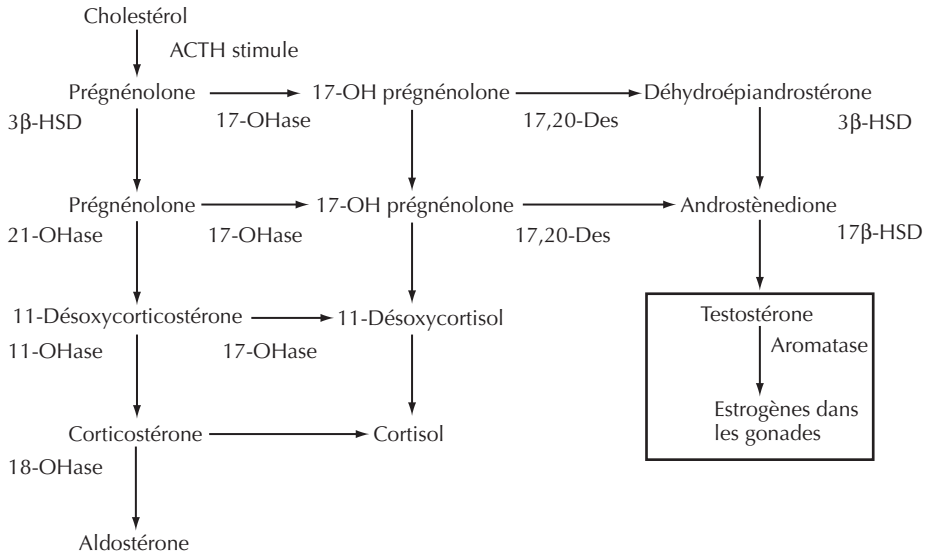


Tableau clinique

Une insuffisance surrénale aiguë ou une crise surrénalienne doit être suspectée chez les patients présentant une

Figure 44.2 Voies de synthèse des stéroïdes surrénaliens.



Encadré 44.1 Causes d'insuffisance surrénalienne

Insuffisance primaire

- Destruction auto-immune
- Maladies infectieuses (tuberculose, histoplasmose, VIH)
- Destruction iatrogène (surrénalectomie bilatérale)
- Maladies infiltrantes (tumeurs métastatiques, amylose, hémochromatose)
- Hémorragie surrénale bilatérale aiguë
- Leucodystrophie surrénale
- Hyperplasie congénitale des surrénales

Insuffisance secondaire

- Tumeurs de l'hypophyse ou de l'hypothalamus
- Ablation iatrogène (hypophysectomie, radiothérapie)
- Infarctus pituitaire (nécrose post-partum ou apoplexie)
- Infection (tuberculose, syphilis)
- Sarcoïdose et maladies granulomateuses
- Hypopituitarisme idiopathique
- Arrêt d'une corticothérapie à forte dose

déplétion du volume inexpliquée et un choc, souvent avec hyperkaliémie, acidose ou hypoglycémie. L'insuffisance chronique se développe habituellement plus insidieusement, les symptômes étant : faiblesse, perte de poids, anorexie et hypotension orthostatique. La pigmentation cutanée s'accentue chez les patients atteints d'insuffisance chronique primaire, mais pas secondaire, en raison de la stimulation des mélanocytes par l'ACTH et des peptides apparentés produits en quantité élevée et de manière chronique (figure 44.3).

Diagnostic différentiel

Une hypovolémie et un collapsus vasculaire peuvent survenir dans un grand nombre d'autres affections entraînant une hypotension, entre autres les hémorragies et une septicémie. Les syndromes qui simulent une insuffisance surrénalienne chronique sont moins nombreux. Parmi ceux-ci sont la sous-alimentation chronique (anorexie mentale), une maladie gastro-intestinale chronique (inflammation ou tumeur maligne); d'autres maladies provoquant une hyperpigmentation (médicaments et métaux lourds); ou une grande lassitude (syndrome de fatigue chronique). Un niveau élevé de suspicion clinique est la clé pour poser un diagnostic correct d'insuffisance surrénale aiguë ou chronique.

Démarche diagnostique

La démarche diagnostique en cas de suspicion clinique sera :

1. la confirmation d'une faible sécrétion de cortisol;
2. la mise en évidence d'un éventuel déficit en ACTH responsable de la faible production de cortisol;
3. la recherche d'une cause traitable.

Les mesures des taux de base du cortisol et de l'ACTH dans le plasma doivent s'effectuer sur des échantillons prélevés le matin lorsque les concentrations des deux hormones sont normalement élevées. Un taux de cortisol le matin de moins de 3 mg/dl est très faible et suggère fortement une insuffisance surrénale, tandis qu'un niveau inférieur à 10 mg/dl devrait éveiller les soupçons. L'administration d'ACTH synthétique (cosyntropine) contribue au diagnostic d'insuffisance surrénale dans des cas limites et à la distinction importante entre insuffisance surrénale primaire ou secondaire. Chez les sujets normaux, la cortisolémie monte à plus de 20 mg/dl après cosyntropine, alors que chez les patients atteints d'insuffisance surrénale, qu'elle soit primaire et secondaire, ce pic n'apparaît pas. Les insuffisances primaire et secondaire peuvent alors être distinguées par les taux de base de l'ACTH, qui sont élevés dans l'insuffisance primaire (figure 44.4). En outre, les patients présentant une insuffisance primaire ne répondent pas à l'administration répé-

Figure 44.3 Insuffisance corticale surrénalienne primaire chronique (maladie d'Addison).

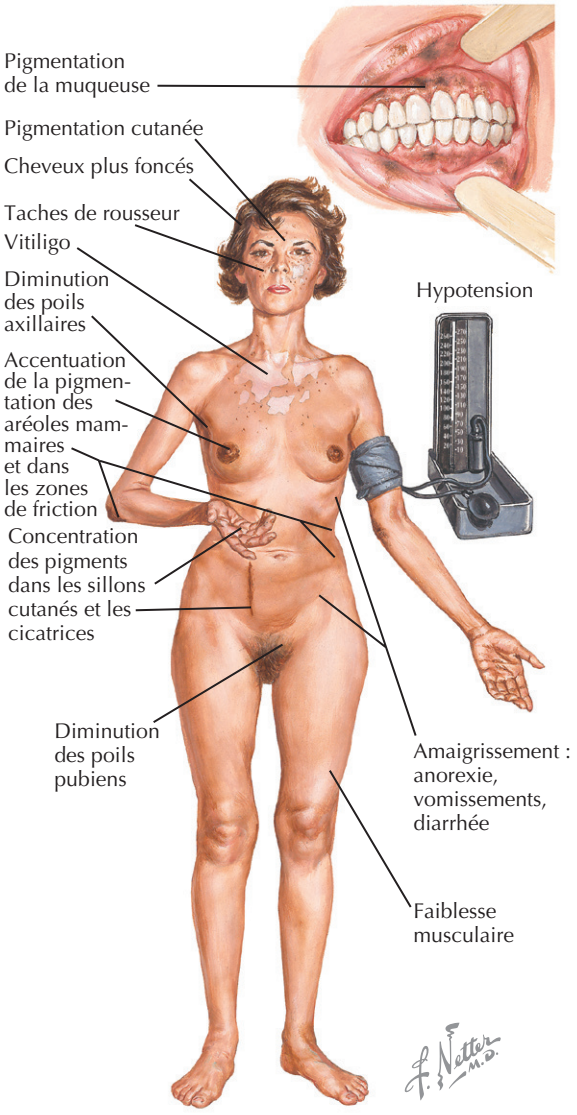
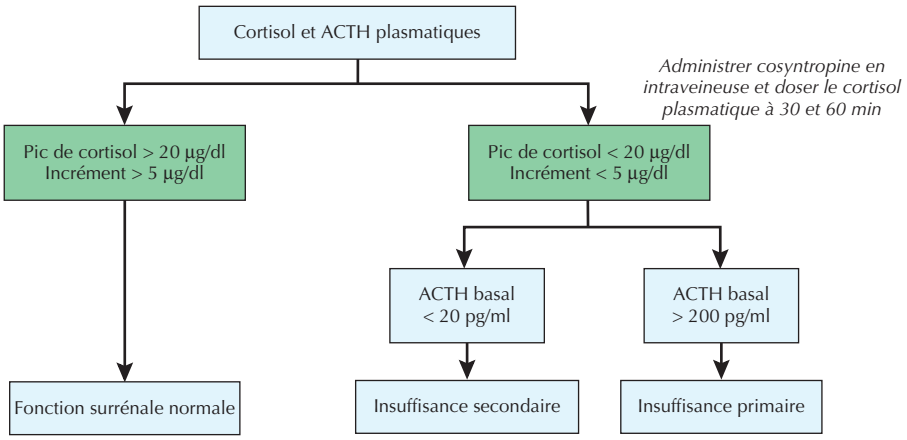


Figure 44.4 Planification des tests nécessaires au diagnostic différentiel de l'insuffisance surrénalienne.



tée de cosyntropine, tandis que les patients atteints d'une insuffisance secondaire montrent une réponse croissante avec la répétition des tests. Aux premiers stades de l'insuffisance primaire, certains patients présentent des signes de déficit en aldostérone avant que celui de cortisol ne se manifeste. Ces personnes ont de faibles taux sériques d'aldostérone et une forte activité de la rénine plasmatique avant même que des anomalies de la sécrétion de cortisol puissent être démontrées.

Chez les patients suspects d'insuffisance due à une hyperplasie congénitale des surrénales, le diagnostic peut être posé sur base des dosages du cortisol et de l'ACTH, mais le dosage en outre des intermédiaires stéroïdiens spécifiques est essentiel pour que l'enzyme en défaut puisse être identifiée. Par exemple, chez les patients présentant la forme commune de déficit en 21-hydroxylase, les taux plasmatiques de 17-hydroxyprogestérone sont nettement plus élevés (voir la figure 44.2).

Soins et traitement

Le traitement de l'insuffisance surrénalienne primaire comprend le remplacement des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes. Une combinaison d'hydrocortisone ou de prednisone, pour répondre aux besoins en glucocorticoïdes, et de fludrocortisone, pour répondre aux besoins en minéralocorticoïdes, est habituellement requise. Les patients atteints d'une insuffisance secondaire peuvent ne pas exiger de minéralocorticoïde car la production d'aldostérone continue à répondre au contrôle de la rénine et de l'angiotensine. Au cours du suivi thérapeutique, les signes et symptômes persistants d'insuffisance surrénalienne doivent être recherchés. Des examens de laboratoire périodiques, comme l'ionogramme sérique ainsi que les dosages de cortisol et d'ACTH, peuvent également être utiles. Pour vérifier si le remplacement minéralocorticoïde est adéquat, on peut également mesurer l'activité de la rénine plasmatique.

Éviter les erreurs de traitement

Pendant les périodes de maladie aiguë ou de stress, les besoins en glucocorticoïdes augmentent généralement de 2 à 10 fois. Pour éviter le risque d'insuffisance surrénale aiguë, on doit augmenter la dose de glucocorticoïdes temporairement jusqu'à ce que le stress aigu soit résolu. Les patients doivent être porteurs d'indications leur permettant d'être identifiés, en cas d'urgence, par des pourvoyeurs de soins qui ne connaîtraient pas leurs besoins en stéroïdes. Un surdosage chronique par des glucocorticoïdes peut entraîner des effets secondaires insidieux, dont une prise de poids excessive, de l'hypertension, une intolérance au glucose et de l'ostéoporose. Chez les patients recevant des glucocorticoïdes de remplacement en excès, le taux sérique matinal d'ACTH ne s'élève pas.

Traitement optimal

Les patients recevant un traitement de remplacement approprié pour une insuffisance surrénale devront être formés et prêts à faire face aux symptômes de déficience en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes survenant dans des conditions basales ou de stress. Ils devront comprendre aussi comment éviter les complications à long terme d'un surdosage. Le traitement optimal de l'hyperplasie congénitale des surrénales comprend non seulement la fourniture des glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes pour répondre aux besoins de base, mais aussi la suppression de la production des sous-produits stéroïdiens en excès. Pour supprimer la production excessive d'androgènes en cas de déficit en 21-hydroxylase, il peut être nécessaire d'administrer d'abord de fortes doses de glucocorticoïdes pour diminuer la production d'ACTH et de réduire le degré d'hyperplasie des surrénales. Une fois que le contrôle a été obtenu, la posologie de corticoïdes correspondant à l'entretien physiologique peut être reprise.

Hypercorticisme : syndrome de Cushing

Un excès chronique de glucocorticoïdes conduit à une constellation de symptômes appelée syndrome de Cushing. Un excès chronique de minéralocorticoïdes a d'autres conséquences, principalement de l'hypertension et de l'hypokaliémie.

Étiologie et pathogénie

Le syndrome de Cushing est classé comme dépendant ou indépendant de l'ACTH (encadré 44.2).

Environ 70 % des cas signalés sont dus à un excès de sécrétion d'ACTH par un adénome hypophysaire (maladie de Cushing). Ces adénomes contiennent des granulations basophiles et ont tendance à être plus petits que les adénomes sécrétant l'hormone de croissance ou la prolactine.

Des tumeurs plus volumineuses peuvent paraître chromophobes en histologie. Les tumeurs hypophysaires sécrétrices d'ACTH continuent habituellement à répondre à la rétroaction négative par les glucocorticoïdes, mais requièrent des taux plus élevés que la normale.

Certaines tumeurs malignes d'origine non hypophysaire (carcinomes pulmonaires, tumeurs carcinoïdes, tumeurs des cellules des îlots pancréatiques, carcinome médullaire de la thyroïde et phéochromocytome) sont capables de sécréter de l'ACTH. Cette production ectopique d'ACTH compte pour environ 10 % de tous les cas de syndrome de Cushing. Généralement, la production d'ACTH par ces tumeurs est insensible à la rétroaction négative par les glucocorticoïdes même à des taux très élevés. Rarement, une tumeur produit une CRH ectopique, qui accroît la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse normale.

Parmi les causes indépendantes de l'ACTH, une forte dose de glucocorticoïdes exogènes est de loin la plus fréquente. La production excessive de cortisol par une tumeur surrénalienne est la cause endogène la plus souvent rencontrée, représentant environ 15 % de tous les cas spontanés. Le syndrome de Cushing dépendant de l'alimentation est induit par le peptide inhibiteur gastrique, qui est normalement libéré après les repas et stimule le cortex surrénalien chez quelques individus.

Encadré 44.2 Causes du syndrome de Cushing

Dépendantes de l'ACTH
- Tumeur hypophysaire sécrétrice d'ACTH (maladie de Cushing)
- Tumeur non hypophysaire sécrétrice d'ACTH (maladie de Cushing paranéoplasique)
- Tumeur sécrétrice de CRH

Indépendantes de l'ACTH
- Tumeur surrénalienne sécrétrice de cortisol ; adénome ou carcinome
- Hyperplasie surrénalienne nodulaire
- Dépendant des aliments (dépendant du GIP)
- Glucocorticoïdes exogènes (iatrogène ou factice)

ACTH : hormone corticotrope ; CRH : corticolibérine ; GIP : peptide inhibiteur gastrique.

Tableau clinique

L'obésité est la plainte la plus fréquente et survient dans 90 % des cas. La répartition de la graisse excédentaire est habituellement centrale, les bras et les jambes étant maigres (figure 44.5). D'autres caractéristiques dues à l'excès chronique de glucocorticoïdes comprennent l'affaiblissement des tissus conjonctifs cutanés (vergetures, tendance aux ecchymoses), l'ostéoporose, l'intolérance au glucose, des troubles psychiatriques et une sensibilité accrue aux infections. Les manifestations de l'excès de minéralocorticoïdes sont : hypertension, œdème, hypokaliémie et alcalose métabolique. L'excès d'androgènes chez les femmes provoque de l'hirsutisme, de l'acné et une aménorrhée.

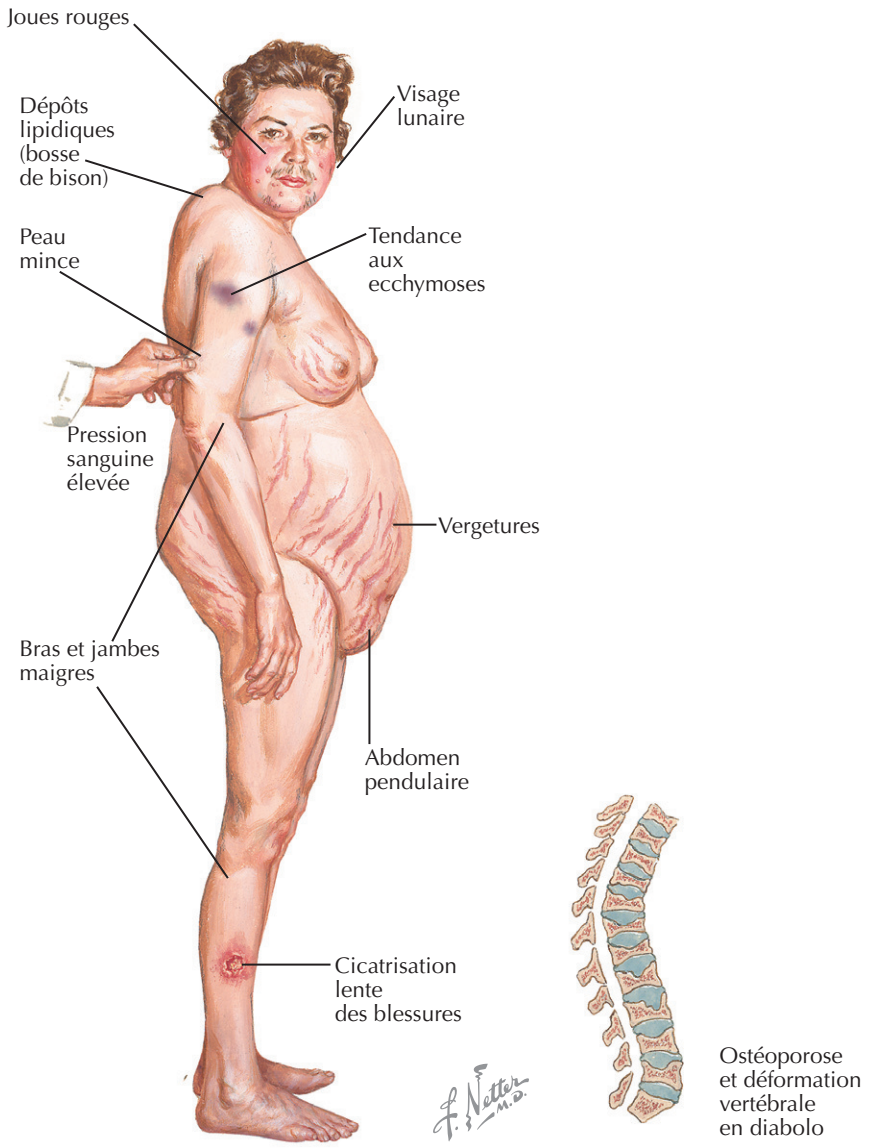
Diagnostic différentiel

La plupart des patients atteints d'obésité, d'hypertension et de diabète sucré n'ont pas un syndrome de Cushing, mais ont une obésité exogène, qui est beaucoup plus répandue. La plupart des femmes obèses, hirsutes et aménorrhéiques ont le syndrome des ovaires polykystiques, et non un hypercorticisme. Certains patients peuvent avoir une augmentation de la sécrétion de cortisol secondaire à une autre affection, par exemple une dépression primaire ou l'alcoolisme.

Démarche diagnostique

La première étape est la mise en évidence d'un taux anormalement élevé de cortisol, la deuxième étape étant l'identification de la cause de l'hypercorticisme (figure 44.6). Le dosage de cortisol libre s'effectue sur un échantillon d'urines collectées durant 24 h. Si le taux est normal, le patient n'a probablement pas de syndrome de Cushing. Si le taux initial de cortisol est élevé, on administre alors au patient une faible dose de dexaméthasone (2 mg/j pendant 2 j), et la collecte d'urine est répétée au cours de la deuxième journée. Si le cortisol libre urinaire a diminué de plus de 50 %, le patient ne devrait pas avoir le syndrome de Cushing. Si la dexaméthasone à faible dose ne fait pas disparaître le cortisol libre urinaire de 50 %, le test de suppression doit être répété avec une plus forte dose de dexaméthasone (8 mg/j pendant 2 j). Les patients avec une tumeur hypophysaire productrice d'ACTH répondent à une dose plus élevée, tandis que les patients atteints d'une tumeur surrénalienne ou d'un syndrome de Cushing paranéoplasique ne réagissent pas. Les deux derniers diagnostics peuvent alors être distingués par le taux basal d'ACTH. Dans le syndrome de Cushing paranéoplasique, le taux d'ACTH est élevé. Dans le syndrome de Cushing dû à une tumeur surrénalienne fonctionnelle, l'ACTH est supprimé.

Figure 44.5 Syndrome de Cushing (signes cliniques).



L'imagerie par résonance magnétique permet la visualisation d'une tumeur hypophysaire dans environ 80 % des cas. Si le taux d'ACTH de base est supprimé, ce qui suggère une tumeur surrénalienne, il est possible de visualiser la tumeur dans 90 % des cas par tomodensitométrie abdominale.

Soins et traitement

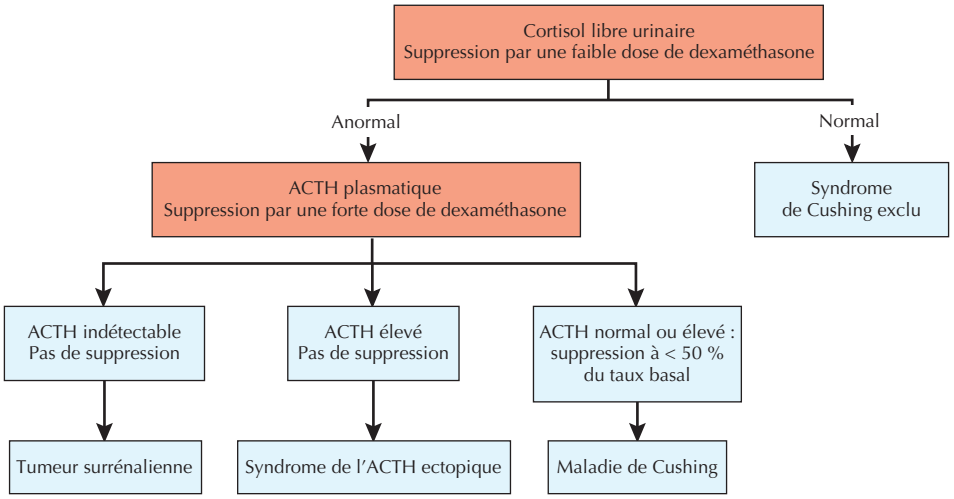
Les tumeurs hypophysaires sécrétrices d'ACTH sont traitées d'abord par résection, généralement par un procédé chirurgical trans-sphénoïdal. Les taux de guérison oscillent entre 60 et 85 %. Si la chirurgie ne parvient pas à enlever la tumeur, une radiothérapie extérieure hypophysaire, combinée à un traitement médicamenteux pour inhiber la synthèse du cortisol, induit une rémission chez la plupart des patients. Le kétoconazole est le médicament inhibiteur le plus fréquemment utilisé.

Les tumeurs des surrénales sécrétrices de cortisol sont principalement traitées par résection chirurgicale. Le taux de guérison pour les adénomes est élevé, mais il est beaucoup plus faible pour les carcinomes, car les métastases sont généralement déjà présentes au moment de l'intervention. Le traitement de deuxième ligne pour une tumeur inopérable implique l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse du cortisol. Les tumeurs productrices d'ACTH ectopique sont presque toujours malignes. Si elles ne sont pas chirurgicalement résécables, elles peuvent être contrôlées par radiothérapie ou chimiothérapie.

Éviter les erreurs de traitement

Un diagnostic précis de la cause du syndrome de Cushing est essentiel pour le choix d'une thérapie appropriée. Une tumeur hypophysaire sécrétrice d'ACTH peut échapper

Figure 44.6 Planification des tests nécessaires au diagnostic différentiel du syndrome de Cushing.



aux techniques d'imagerie lorsqu'elle est trop petite. De même, les petites tumeurs non hypophysaires productrices d'ACTH ectopique, comme les tumeurs carcinoïdes du poumon, peuvent aussi ne pas être repérées. Lorsqu'une tumeur n'est pas évidente, un cathétérisme direct des sinus pétreux qui drainent le lit hypophysaire peut révéler un gradient d'ACTH, confirmant que la source est bien l'hypophyse.

Les petites tumeurs corticales surrénaliennes sont souvent découvertes fortuitement sur des images tomodensitométriques de l'abdomen prises lors d'investigations pour une autre maladie. Bien que la plupart de ces tumeurs soient non fonctionnelles, pas moins de 5 à 10 % peuvent produire du cortisol et provoquer un syndrome de Cushing. Ainsi, une enquête minutieuse sur la sécrétion de cortisol est indiquée chez tous les patients présentant des « incidentalomes » surrénaliens.

Futures directions

Des raffinements dans le traitement de l'insuffisance surrénalienne sont constamment proposés et testés. Le remplacement des androgènes surrénaliens, ainsi que des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes, peut être important chez les femmes atteintes d'insuffisance surrénale. Le traitement de l'hyperandrogénie en cas d'hyperplasie congénitale des surrénales reste un défi, car les doses plus élevées de glucocorticoïdes nécessaires pour la suppression complète induisent souvent un syndrome de Cushing. Des médicaments capables de bloquer les récepteurs des androgènes peuvent être des auxiliaires utiles dans ce cas. La virilisation des organes génitaux externes féminins chez les nourrissons peut être réduite par un traitement de la mère avec la dexaméthasone au cours du premier trimestre de la grossesse.

Le diagnostic exact de syndrome de Cushing dépendant de l'ACTH reste difficile dans les cas où une tumeur de l'hypophyse ne peut être détectée par les méthodes radiologiques actuelles. L'amélioration des techniques d'imagerie et de sondage des sinus pétreux devrait permettre l'identification de la source correcte de l'ACTH, sauf dans un petit nombre de cas.

Ressources supplémentaires

Loriaux DL. Adrenal insufficiency. In : Becker KL, éd. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins ; 2001. p. 739-43.

Ce manuel de référence est disponible en format électronique via Ovid dans les bibliothèques et les institutions participantes.

Schteingart DE. Cushing syndrome. In : Becker KL, éd. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins ; 2001. p. 723-38.

L'auteur revoit de manière approfondie l'étiologie, le diagnostic et le traitement du syndrome de Cushing.

Speiser PW. Congenital adrenal insufficiency. In : Becker KL, editor. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins ; 2001. p. 743-51.

Ce chapitre de livre est une bonne revue de tous les aspects de l'insuffisance congénitale des surrénales ; il met l'accent sur la symptomatologie et le traitement durant l'enfance.

Données probantes

1. Bakiri F, Tatai S, Aouali R, et al. Treatment of Cushing's disease by transsphenoidal pituitary microsurgery : prognosis factors and long-term follow-up. J Endocrinol Invest 1996 ; 19 (9) : 572-80. PMID : 8957739.

   Les auteurs évaluent les résultats à long terme d'interventions chirurgicales trans-sphénoïdales chez 50 patients porteurs de tumeurs hypophysaires sécrétrices d'ACTH.

2. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes : immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88 (7) : 2983-92. PMID : 12843130.

   Ce document résume de nombreuses données cliniques, épidémiologiques, sérologiques et génétiques provenant de 360 patients atteints du syndrome auto-immun polyglandulaire causant diverses combinaisons de

diabète de type 1, de maladies thyroïdiennes auto-immunes, de maladie d'Addison, de vitiligo, d'alopécie, d'hypogonadisme et d'anémie pernicieuse.

3. Emral R, Uysal AR, Asik M, et al. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma : clinical, biochemical and surgical outcomes. Endocr J 2003 ; 50 (4) : 399-408. PMID : 14599113.

   Cette évaluation de 70 patients porteurs de tumeurs surrénaliennes découvertes fortuitement compare les caractéristiques cliniques et de laboratoire d'un sous-groupe avec un syndrome de Cushing subclinique à un sous-groupe plus large avec des tumeurs non fonctionnelles.

4. Falorni A, Laureti S, De Bellis A, et al. Italian Addison network study : update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89 (4) : 1598-604. PMID : 15070918.

   Ce rapport du réseau italien Addison sur 222 patients atteints d'insuffisance surrénalienne primaire montre l'intérêt du dosage des auto-anticorps contre la 21-hydroxylase et le cortex surrénalien dans la détermination d'une étiologie auto-immune. Dans cette étude, 5 % des patients avaient un syndrome auto-immun polyglandulaire, tandis que 65 % avaient des anticorps antisurrénaliens sans indications d'autres maladies auto-immunes du système endocrine.

5. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease : initial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89 (12) : 6348-57. PMID : 15579802.

   Cette étude rétrospective porte sur 289 patients atteints de maladie de Cushing. Un seul chirurgien a réséqué, par voie trans-sphénoïdale, leur tumeur hypophysaire sécrétrice d'ACTH. Les auteurs discutent des facteurs pronostiques qui prédisent les résultats à long terme.

6. Liu C, Lo JC, Dowd CF, et al. Cavernous and inferior petrosal sinus sampling in the evaluation of ACTH-dependent Cushing syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2004 ; 61 (4) : 478-86. PMID : 15473881.

   Les auteurs présentent une étude rétrospective de 95 patients ayant subi des prélèvements dans les sinus pétreux inférieurs et les sinus caverneux pour localiser la source de l'ACTH dans des cas de syndrome de Cushing dépendant de l'ACTH. Ces techniques se sont avérées très précises dans la prédiction d'une source hypophysaire d'ACTH, mais n'étaient pas précises dans la latéralisation du site de la tumeur dans l'hypophyse.

7. Piedrola G, Casado JL, Lopez E, et al. Clinical features of adrenal insufficiency in patients with acquired immune deficiency syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1996 ; 45 (1) : 97-101. PMID : 8796145.

   Cette revue rétrospective de 75 patients atteints de sida avec des manifestations cliniques ou biochimiques d'insuffisance surrénalienne compare les taux de cortisol avant et après stimulation par l'ACTH.

8. Yu L, Brewer KW, Gates S, et al. DRB104 and DQ alleles : expression of 21-hydroxylase autoantibodies and risk of progression to Addison's disease. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 (1) : 328-35. PMID : 9920103.

   Une étude d'immunogénétique de 957 patients diabétiques de type 1 a montré une forte association entre le génotype DQ8/DQ2, la présence d'autoanticorps anti-21-hydroxylase et le développement de la maladie d'Addison.

9. Zelissen PM, Croughs RJ, van Rijk PP, Raymakers JA. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone density in patients with Addison disease. Ann Intern Med 120 (3) : 207-210, 1994. PMID : 8273983.

   Dans ce rapport sur 91 patients atteints de maladie d'Addison traités par des glucocorticoïdes pendant une moyenne de 10,6 ans, une faible densité minérale osseuse a été constatée chez 10 des 31 hommes et chez 4 des 60 femmes. Chez les hommes présentant une faible densité minérale osseuse, la dose moyenne de glucocorticoïdes était significativement plus élevée que chez les hommes ayant une densité osseuse normale. Il n'y avait pas de corrélation entre la faible densité osseuse et la dose de glucocorticoïdes chez les femmes.

David R. Clemmons

45

Maladies hypophysaires

Introduction

Le lobe antérieur de l'hypophyse produit six hormones polypeptidiques qui régulent le fonctionnement des autres glandes endocrines, comme la glande thyroïde et les glandes surrénales. Le lobe postérieur produit des hormones qui sont impliquées dans la régulation de l'équilibre hydrique et ionique. En raison de leur situation stratégique, les tumeurs qui se développent dans la selle turcique, les sinus caverneux ou l'hypothalamus peuvent perturber la fonction hormonale hypophysaire. D'un point de vue fonctionnel, on distingue les maladies hypophysaires qui suppriment ou altèrent le fonctionnement hormonal de celles qui provoquent une augmentation de la sécrétion hormonale.

Étiologie et pathogénie

Anatomie et physiologie de l'hypophyse

L'hypophyse est enchâssée dans l'os sphénoïde à la base du cerveau et est reliée directement à l'hypothalamus. L'hypothalamus contient des neurones spécifiques qui, après stimulation électrochimique, libèrent des peptides appelés *libérines*. Les libérines qui ont été identifiées comprennent la somatolibérine (GHRH); la gonadolibérine qui fait sécréter à la fois l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH); la thyréolibérine et la corticolibérine. La sécrétion de prolactine est régulée négativement par la dopamine qui est libérée par les neurones hypothalamiques. À la suite de la stimulation directe, les neurones hypothalamiques libèrent ces polypeptides dans les vaisseaux portes hypophysaires d'où ils sont transportés vers les cellules de l'hypophyse antérieure. Chaque libérine stimule des cellules hypophysaires spécifiques, qui synthétisent et libèrent, dans la circulation générale, l'hormone trophique appropriée.

Chaque hormone hypophysaire agit sur des sites spécifiques afin d'y exercer son activité particulière. L'hormone de croissance (GH) stimule la synthèse de l'*insuline-like growth factor 1* (IGF) par les cellules du tissu conjonctif. L'IGF1 déclenche à son tour les activités trophiques liées à la croissance, notamment la production des protéines, l'inhibition de leur dégradation et la multiplication des cellules du tissu conjonctif, des os, des muscles et du cartilage. La GH est nécessaire à la croissance staturale normale et à l'entretien du muscle normal ainsi que de la masse osseuse chez les adultes. La GH exerce plusieurs grandes fonctions métaboliques, comme la stimulation de la lipolyse, qui libère des acides gras utilisés comme source d'énergie; ainsi, elle régule l'homéostasie du glucose et les réserves de graisse. La GH stimule également les flux d'acides aminés dans le muscle et contribue à l'équilibre normal entre formation et résorption osseuses. La prolactine agit principalement sur le sein pour stimuler la production de lait pendant le post-partum. Elle s'oppose aux effets des estrogènes, et des concentrations supraphysiologiques altèrent la fertilité normale et l'action des estrogènes. La thyréostimuline (TSH) agit directement sur la glande thyroïde pour augmenter la synthèse et la sécrétion de T3 et T4. L'hormone corticotrope (ACTH) a un effet similaire sur les glandes surrénales, en activant la transformation du cholestérol en divers stéroïdes surrénaliens, le plus important étant le cortisol. La LH et la FSH agissent de concert pour stimuler la fonction gonadique chez les mâles et les femelles. La FSH chez l'homme est avant tout un stimulateur de la spermatogenèse et de la fonction des cellules de Sertoli, alors que la LH sert principalement à induire la biosynthèse de la testostérone par les cellules de Leydig. Chez la femme, la FSH assure la maturation du follicule, alors que la LH est principalement responsable de la stimulation fonctionnelle du corps jaune.

Régulation par rétroaction négative

Toutes les hormones produites par les cellules cibles sont sécrétées dans la circulation générale. Elles exercent une rétroaction sur l'hypophyse normale et suppriment la sécrétion de l'hormone trophique. Par exemple, l'IGF1 rétroagit directement sur les cellules somatotropes afin d'inhiber la sécrétion de GH; la T4 inhibe la production de TSH; le cortisol inhibe la sécrétion d'ACTH; la testostérone chez les hommes et les estrogènes chez les femmes inhibent la libération de LH et de FSH.

La régulation de la sécrétion hormonale de l'hypophyse postérieure est très différente. L'hypothalamus est connecté directement à l'hypophyse postérieure par des axones neuronaux. Synthétisés dans les neurones hypothalamiques, de petits peptides sont transportés le long des axones et stockés dans les granules de sécrétion dans l'hypophyse postérieure. Des influx nerveux régulent la libération de la vasopressine, qui contrôle la clairance rénale de l'eau libre. De même, sous l'effet d'impulsions appropriées, le cerveau libère l'ocytocine, qui stimule les contractions utérines. L'allaitement supprime l'inhibition dopaminergique de la sécrétion de prolactine en réduisant directement le taux de dopamine. Une rupture de la tige hypophysaire cause une perte importante de la stimulation de la synthèse hormonale de l'hypophyse antérieure, mais peut ne pas provoquer une ablation complète de la synthèse hormonale de l'hypophyse postérieure, parce que ces hormones peuvent être libérées directement par les neurones sectionnés après stimulation de l'hypothalamus. Ce type de lésion augmente la sécrétion de prolactine, par levée de l'inhibition dopaminergique.

Un certain nombre de processus pathologiques, comme des tumeurs, des lésions destructrices, des troubles vasculaires interrompent le fragile équilibre de l'axe hypothalamopituitaire. Un groupe sélectionné de ces affections va maintenant être décrit.

Tableau clinique, diagnostic différentiel, démarche diagnostique, soins et traitement

Maladies de l'hypophyse antérieure

La plupart des cas de dysfonctionnement de l'hypophyse antérieure sont causés par des tumeurs (figure 45.1). Habituellement bénignes, ces tumeurs perturbent la fonction normale de l'hypophyse en raison de leur localisation anatomique. Fonctionnellement, on distingue les tumeurs qui, par leur masse, détruisent le tissu pituitaire et suppriment ainsi la sécrétion hormonale, et celles qui résultent de l'expansion adénomateuse d'un type cellulaire spécifique produisant une hormone unique, responsable alors d'un syndrome de surproduction hormonale.

Les lésions qui peuvent entraîner la destruction des cellules de l'hypophyse et diminuer ses fonctions comprennent des kystes, comme le kyste de la fente de Rathke, des kystes arachnoïdes et dermoïdes, des tumeurs, comme un craniopharyngiome, un chordome, un gliome, un sarcome, un hamartome, un dysgerminome, des métastases et des adénomes hypophysaires sécréteurs d'hormones ou non fonctionnels. Des causes diverses comme des anévrismes, une hypophysite, une sarcoïdose, une histiocytose X, le syndrome de Sheehan et des lésions cérébrales traumatiques peuvent supprimer la fonction hypophysaire.

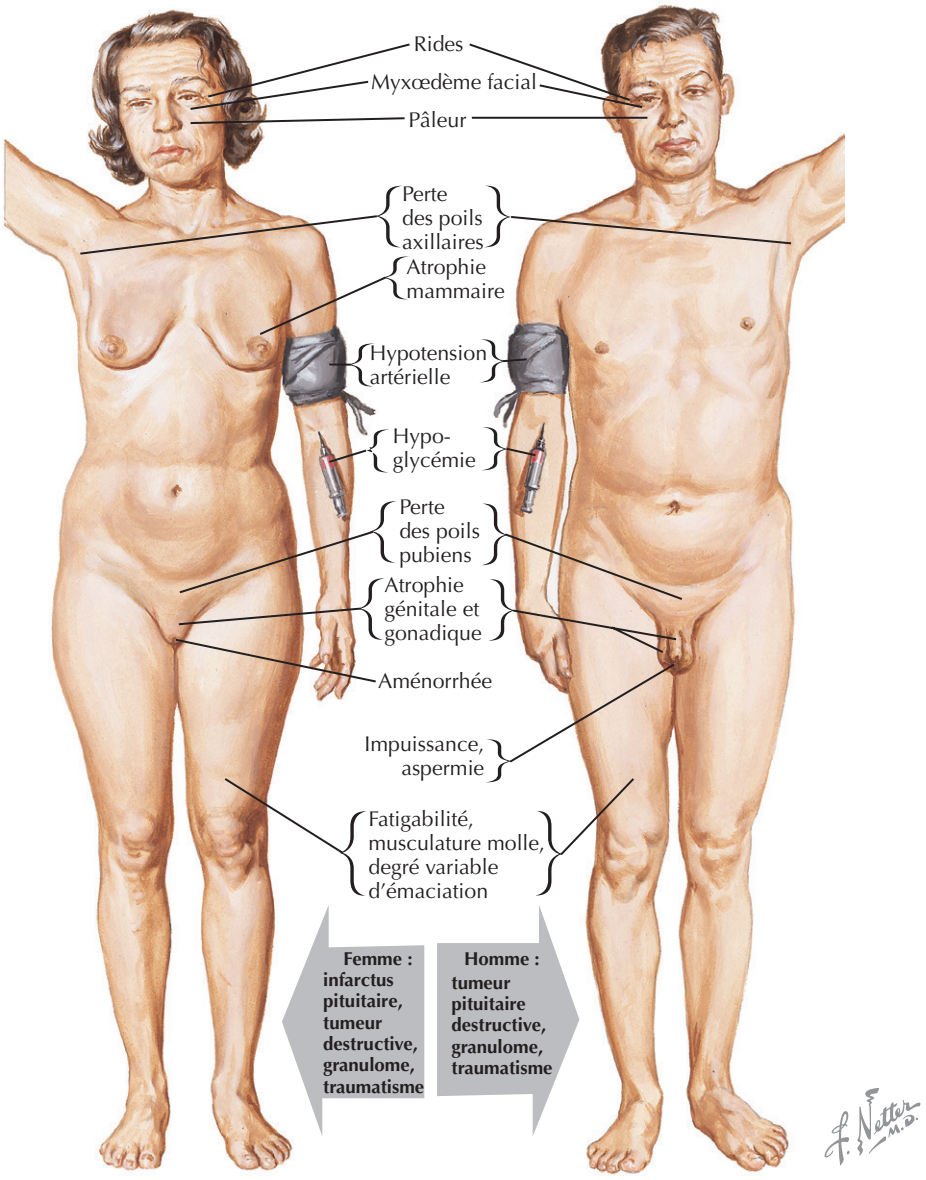
Habituellement, les tumeurs détruisent de multiples types de cellules. Les destructions entraînant des troubles pituitaires peuvent être causées par des tumeurs situées soit dans la selle turcique, dans les zones parasellaires ou dans l'hypothalamus. Les tumeurs hypothalamiques peuvent perturber la fonction pituitaire antérieure en supprimant la production des libérines hypothalamiques et non, en général, par une expansion dans la selle turcique. Les adénomes chromophobes qui se développent dans la selle turcique ne sécrètent souvent que la sous-unité α de la LH ou de la FSH; par conséquent, ils sont silencieux au plan hormonal. Ces tumeurs se développent lentement et peuvent causer la nécrose de toute l'hypophyse antérieure sous l'effet de la pression. Une prolifération extensive peut conduire à l'invasion du sinus caverneux, ou, si la tumeur s'étend vers le haut, elle peut exercer une pression sur le chiasma optique et entraîner ainsi une hémianopsie bitemporale.

D'autres lésions qui surviennent dans l'hypophyse sont soit des kystes, qui se forment à la suite d'un infarctus partiel d'une tumeur hypophysaire préexistante, soit des maladies granulomateuses comme l'histiocytose X ou la sarcoïdose. Un hamartome peut aussi se développer dans la région de la selle turcique et causer ainsi un hypopituitarisme. Le syndrome de Sheehan, un infarctus hypophysaire du post-partum qui est dû à une perte massive de sang lors de l'accouchement et qui se traduit par un panhypopituitarisme, est l'une des maladies les plus fréquentes du système circulatoire de l'hypophyse. Un anévrisme de l'artère carotide peut détruire l'hypophyse. Des lésions parasellaires et hypothalamiques qui peuvent produire des dysfonctionnements hormonaux comprennent des méningiomes et des craniopharyngiomes. Ces tumeurs, qui apparaissent souvent dans l'hypothalamus, entraînent des perturbations de la production des hormones hypothalamiques. Des dysgerminomas du troisième ventricule peuvent entraîner une dysfonction hypothalamique.

Causes iatrogènes d'hypopituitarisme

La chirurgie des lésions intrasellaires ou parasellaires peut avoir comme conséquence la destruction de l'hypophyse normale par des lésions aux neurones hypothalamiques, par section de la tige ou par un dommage direct à l'hypophyse antérieure. La radiothérapie des tumeurs hypophysaires entraîne souvent la destruction de l'hypophyse normale. Des irradiations pour des maladies comme un gliome, une leucémie ou un lymphome dans le système nerveux central ou des tumeurs de la tête et du cou peuvent

Figure 45.1 Déficience du lobe antérieur de l'hypophyse chez l'adulte.



produire des rayonnements de dispersion suffisants pour détruire la fonction de l'hypophyse antérieure.

Conséquences de la perte de fonction hormonale

Des lésions de l'hypophyse ou de la région hypothalamique par des masses volumineuses peuvent entraîner une suppression totale de la fonction hormonale de l'hypophyse antérieure (voir la figure 45.1). Généralement, la première hormone perdue est la GH, suivie par la LH et la FSH, ensuite par l'ACTH et la TSH, finalement la prolactine. La perte de la sécrétion de la GH normale chez les enfants peut entraîner un arrêt de la croissance, de l'hypoglycémie ainsi qu'une augmentation de la masse grasse corporelle et une perte de masse musculaire. Chez les adultes, un déficit en GH est plus susceptible d'entraîner des changements dans la composition corporelle avec perte de masse musculaire et osseuse. L'hypoglycémie chez l'adulte est rare. Les conséquences de la perte de la sécrétion des gonadotrophines chez les femmes sont d'abord l'anovulation suivie d'aménorrhée et la disparition des caractères sexuels secondaires. Chez les hommes, la perte de la sécrétion des gonadotrophines est associée à des troubles de l'érection, à une diminution de la taille des testicules et à la disparition des caractères sexuels secondaires. La perte de la sécrétion de TSH est responsable de l'hypothyroïdie secondaire. Les symptômes de peau sèche, constipation, intolérance au froid, gain de poids et perte d'énergie avec fatigabilité accrue sont similaires à ceux de l'hypothyroïdie primaire. Le manque d'ACTH entraîne une insuffisance surrénale

secondaire avec perte de poids et d'appétit, satiété précoce, nausées, lassitude et fatigue extrême et incapacité de réagir normalement au stress, ce qui se traduit par un collapsus circulatoire si le déficit est sévère. Contrairement à une insuffisance surrénalienne primaire, la sécrétion des minéralocorticoïdes reste à peu près normale ; par conséquent, de graves perturbations de l'équilibre sodique et hydrique sont moins fréquentes, bien qu'une hyponatrémie résulte de la perte de l'effet direct du cortisol sur la clairance de l'eau libre.

La perte de la sécrétion de prolactine à la suite d'une affection comme le syndrome de Sheehan rend l'allaitement post-partum impossible. Les symptômes du déficit de l'hormone antidiurétique (ADH) sont : polyurie, polydipsie, hypotension orthostatique et hyperosmolarité. Les patients porteurs d'une tumeur volumineuse peuvent présenter des symptômes dus à la pression, comme la perte du champ visuel, la diplopie et des céphalées. Les signes physiques dépendent des hormones dont la production est affectée. Les patients atteints de panhypopituitarisme ont souvent une peau fine et sèche, une augmentation de la graisse tronculaire, une diminution de la masse musculaire, une perte de poils pubiens et axillaires et un ralentissement de la phase de relaxation des réflexes ostéotendineux. Les anomalies des examens de laboratoire peuvent être une anémie, une hyponatrémie (cortisol bas), une hypernatrémie, une hyperosmolarité (carence en ADH) et une hypoglycémie (GH faible). Habituellement, le diagnostic de panhypopituitarisme ou de perte partielle de la sécrétion des hormones pituitaires est confirmé par des tests de stimulation (tableau 45.1). Lorsqu'un déficit hormonal a été confirmé, l'imagerie par résonance magnétique de la selle turcique et de la région parasellaire peut déterminer si une lésion par pression est en cause. Le traitement comprend généralement l'ablation de la tumeur et l'instauration d'un traitement hormonal substitutif. Les hormones thyroïdiennes et le cortisol sont pris par voie orale ; les stéroïdes gonadiques peuvent être administrés par voie orale (estrogène et progestérone), transdermique ou par injection. La GH ne peut être remplacée que par injection. L'ADH est prise par voie orale ou intranasale.

Éviter les erreurs de traitement

Le traitement hormonal substitutif en cas d'hypopituitarisme est difficile en raison de l'impossibilité de suivre directement, dans tous les cas, les effets du traitement par les tests de laboratoire. Par exemple, le remplacement de l'ADH est indirectement contrôlé par la mesure de l'osmolarité du sodium urinaire et sérique. L'effet des hormones thyroïdiennes est facilement suivi par mesure directe de la T4 libre. Les signes cliniques (par exemple l'appétit et le poids) ainsi que l'ionogramme permettent la surveillance de l'activité du cortisol de remplacement. Le métabolisme du cortisol est diminué en cas d'hypothyroïdie et de déficit en GH ; par conséquent, chez les patients atteints d'hypopituitarisme, les doses doivent souvent être plus faibles que chez les patients souffrant d'insuffisance surrénalienne primaire.

Dysfonction hypophysaire due à l'hypersécrétion d'hormones spécifiques

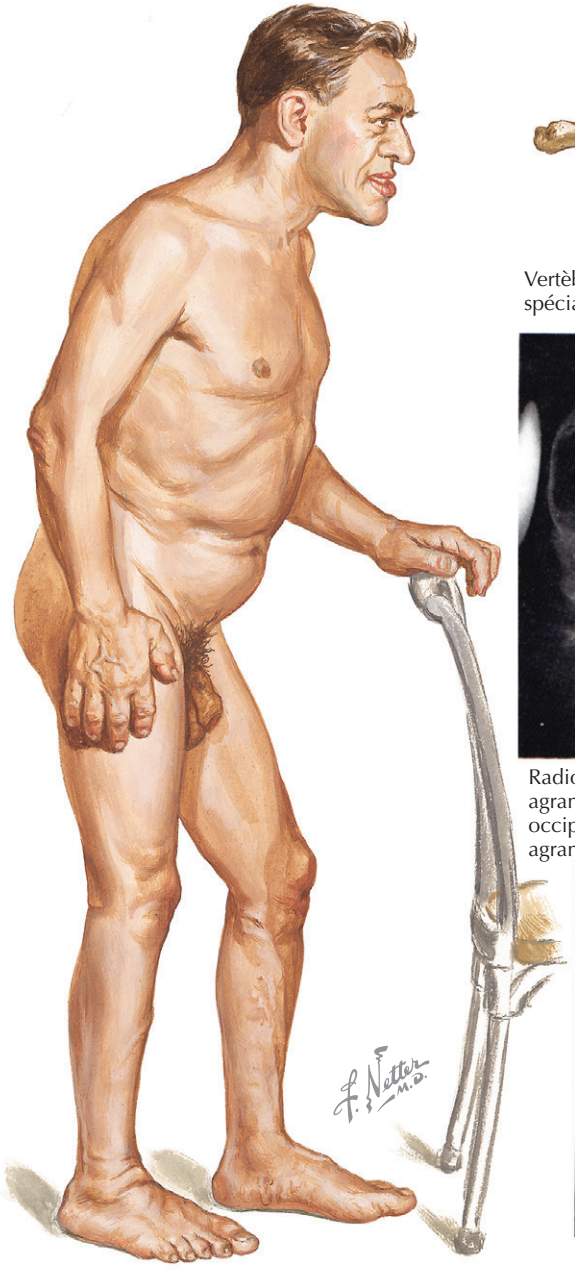
La formation des adénomes avec expansion ultérieure des cellules somatotropes, thyréotropes, gonadotropes ou lactotropes entraîne une hypersécrétion de chacune de ces

Tableau 45.1 Tests diagnostiques utilisés pour confirmer des déficiences hormonales hypophysaires

Hormone	Test de dépistage	Test de stimulation	Sommet de la réponse
GH	L'IGF1 a diminué dans 57 % des cas	Test de tolérance à l'insuline, *ou*	< 3 ng/ml
		Perfusion d'arginine plus GHRH	< 9 ng/ml
FSH/LH*	Testostérone plus LH (hommes)	GnRH	< 10 UI/ml
	Estrogène plus FSH et LH (femmes)		
TSH*	T4 libre et TSH	TRH	< 5 µU/µl
ACTH	Cortisol urinaire	Test de stimulation à l'ACTH	Cortisol sérique < 18 mg/dl
ADH	Polyurie > 3 l/24 h avec osmolarité sérique > 295 mOsm	Test de privation aqueuse	Correction de l'osmolarité à < 298 mOsm après administration d'ADH
	Osmolarité urinaire < 300 mOsm		

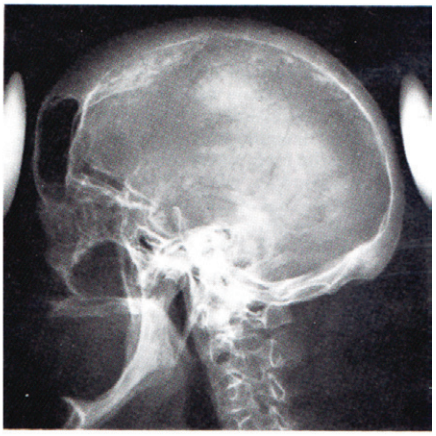
*Habituellement, ces déficiences sont confirmées par des tests de dépistage, des tests de stimulation n'étant généralement pas nécessaires.
ACTH : hormone corticotrope ; ADH : hormone antidiurétique ; FSH : folliculostimuline ; GH : hormone de croissance ; GnRH : gonadolibérine ; GHRH : somatolibérine ; IGF : facteur de croissance de type insulinique ; LH : hormone lutéinisante ; TRH : thyréolibérine ; TSH : thyréostimuline.

Figure 45.2 Acromégalie.





Vertèbre thoracique d'un acromégale : hyperostose spécialement marquée à sa face antérieure



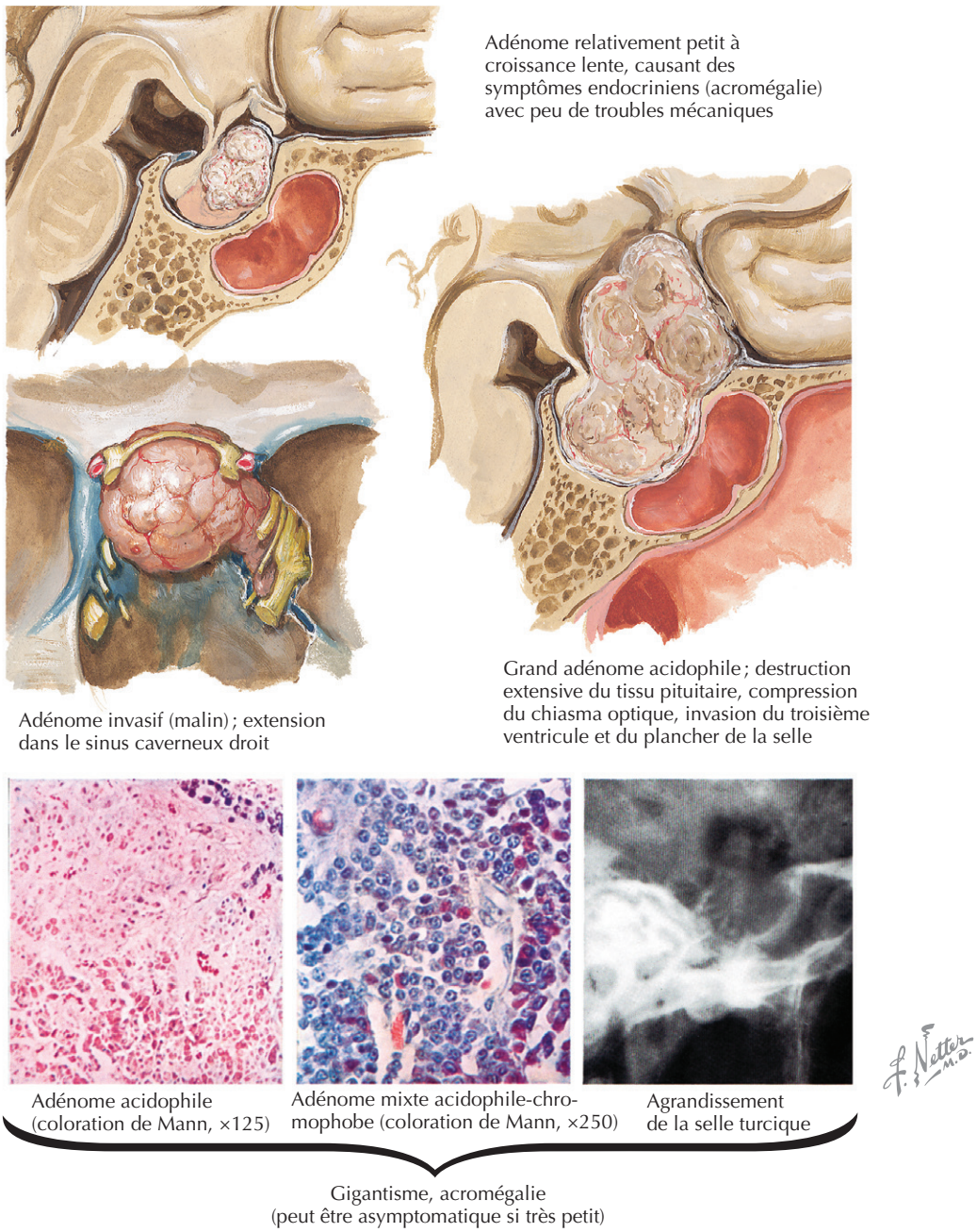
Radiographie du crâne chez un acromégale : agrandissement de la selle turcique, protubérance occipitale, épaississement des os du crâne, agrandissement des sinus et de la mandibule



Hypertrophie des houppes et de la base des phalanges des mains et rétrécissement des phalanges des pieds

hormones (figures 45.2 à 45.4). Le trouble le plus commun est une hypersécrétion de prolactine, qui survient dans plus de la moitié des adénomes hypophysaires, suivie par l'hypersécrétion de la GH et de l'ACTH. Les hypersécrétions de TSH et des gonadotrophines sont rares. Dans la plupart des cas, l'étiologie de ces tumeurs, qui représentent l'expansion clonale d'un petit groupe de cellules, n'est pas connue. Des mutations d'oncogènes, comme *PTTG (Pituitary Tumor Transforming Gene)*, qui sont des activateurs de croissance cellulaire, ou des mutations de gènes suppresseurs de tumeurs, comme ceux de la sous-unité α de la protéine G et de la protéine appelée ménine, peuvent entraîner la formation de tumeurs hypophysaires avec surproduction hormonale. À ce jour, aucune mutation spécifique n'a été identifiée chez la plupart des patients qui présentent ces symptômes. Des mutations du gène de la ménine causent le syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1, qui est accompagné non seulement par des lésions hypophysaires dues à la masse tumorale, mais aussi par des tumeurs des parathyroïdes et du pancréas.

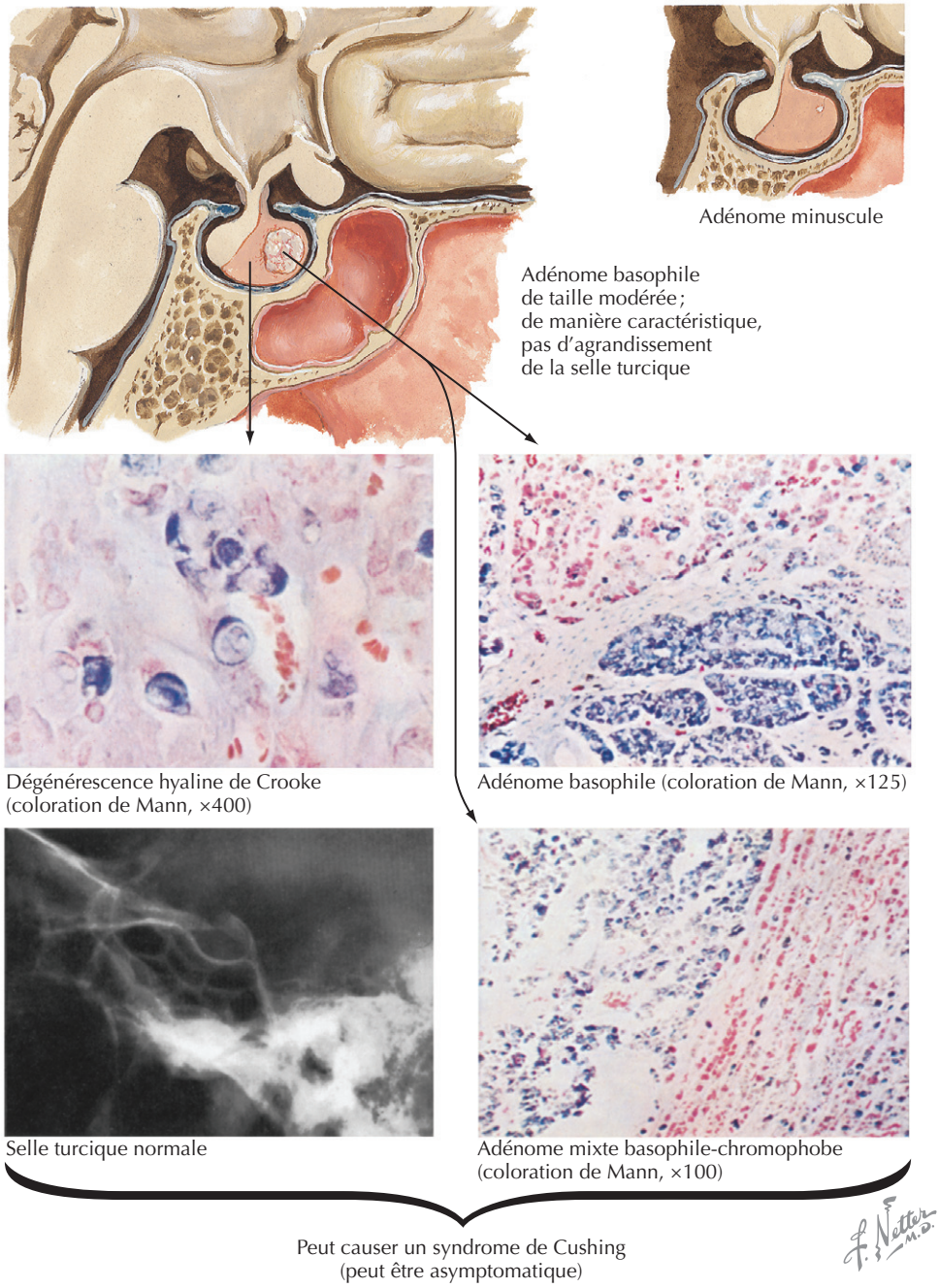
Figure 45.3 Adénome acidophile.



Hyperprolactinémie

La surproduction de prolactine entraîne des syndromes différents chez les hommes et les femmes. Chez celles-ci, une surproduction modeste de prolactine par une tumeur très petite (< 1,0 cm) a comme première conséquence l'anovulation suivie d'aménorrhée due à l'antagonisme direct de l'action des gonadotrophines sur l'ovaire et l'atténuation de l'action des estrogènes sur des tissus cibles comme l'endomètre. Une hyperprolactinémie sévère aboutit à une atténuation importante de l'activité estrogénique, avec atrophie mammaire et vaginale, bouffées de chaleur et développement de l'ostéoporose. Une lactation spontanée se produit chez les femmes qui produisent des estrogènes en quantité suffisante pour stimuler la production de lait. Ces patientes se présentent souvent avec de la galactorrhée et une aménorrhée. Le diagnostic d'hyperprolactinémie est confirmé par un taux sérique de prolactine supérieur à 25 ng/ml. Le traitement dépend de la taille de l'adénome. Presque toutes les tumeurs sécrétant de la prolactine répondent aux agonistes dopaminergiques.

Figure 45.4 Adénome basophile.



Habituellement, le traitement agoniste dopaminergique est institué d'abord, puis la décision de passer à la chirurgie ou à la radiothérapie est prise en fonction de la réponse de la tumeur. Si les taux de prolactine sont inférieurs à 150 ng/ml, les autres étiologies possibles, comme les médicaments (par exemple les phénothiazines) ou une hypothyroïdie, devront être exclues. Des taux de prolactine supérieurs à 150 ng/ml sont presque toujours la conséquence d'une tumeur hypophysaire. Les tumeurs hypothalamiques qui compriment la tige pituitaire (par exemple un craniopharyngiome) peuvent aussi causer une augmentation de la prolactine.

Acromégalie

La surproduction de GH conduit au gigantisme chez l'enfant et à l'acromégalie chez l'adulte (voir les figures 45.2 et 45.3). Les caractéristiques physiques chez les adultes sont distinctes et sont liées au fait que les os longs ont subi la fusion épiphysaire, mais la croissance des mains, des pieds, des arcades sourcilières et de la mandibule est excessive.

Les tissus mous, notamment la langue et la peau, sont plus épais et les viscères sont également hypertrophiés (viscéromégalie). Les symptômes sont : transpiration, faiblesse, fatigabilité et arthralgies, alors que les anomalies biochimiques sont : hyperglycémie à jeun, hyperinsulinémie et hyperphosphatémie. Le traitement fait appel à la résection chirurgicale de la source primaire de la GH, parfois suivie de radiothérapie. Des médicaments comme les antagonistes dopaminergiques à action prolongée, les préparations de somatostatine et les antagonistes des récepteurs de la GH réduisent efficacement les effets de la GH sur la croissance. Sans traitement, cette maladie est associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité, principalement aux maladies cardiovasculaires. En raison de l'augmentation de la mortalité, les objectifs du traitement devraient être la normalisation de la concentration d'IGF1. Le diagnostic d'acromégalie est posé sur base du taux d'IGF-I ou sur une diminution inférieure à 0,5 ng/ml de la sécrétion de GH après l'ingestion de 75 g de glucose.

Maladie de Cushing

La surproduction et l'hypersécrétion hypophysaires d'ACTH sont responsables du syndrome de Cushing. Le phénotype des malades est très particulier, se caractérisant entre autres par une redistribution des graisses dans la région cervicale postérieure (bosse de bison), la formation de coussinets adipeux supraclaviculaires et une obésité tronculaire (voir le chapitre 44, figure 44.5). La dégradation du tissu conjonctif aboutit à la formation de vergetures abdominales et à une fragilité capillaire favorisant les ecchymoses. D'autres symptômes sont : hypertension artérielle secondaire à une augmentation de la rétention d'eau et de sodium ; hirsutisme et aménorrhée (70 % des femmes) ; gain de poids (fréquemment, de 10 à 15 kg) ; faiblesse musculaire proximale et cicatrisation ralentie et, chez la plupart des patients, des bouffées congestives faciales typiques. Les examens de laboratoire révèlent souvent une hypokaliémie, une diminution de l'urée sérique et une diminution de la densité minérale osseuse. Le diagnostic est fondé sur une excrétion urinaire de cortisol total élevée sur une période de 24 h (> 120 mg/j). Si ce résultat est positif, il faut distinguer les tumeurs de l'hypophyse des autres causes de syndrome de Cushing. Ce qui se fait par l'administration de dexaméthasone, 2,0 mg toutes les 6 h pendant 48 h ; si le cortisol urinaire diminue de 50 % ou plus, c'est une tumeur hypophysaire productrice d'ACTH qui est en cause. Un traitement approprié de la maladie de Cushing requiert la résection de la tumeur productrice de l'ACTH. Si un traitement chirurgical ne peut le faire, la radiothérapie et la possibilité d'une surrénalectomie sont nécessaires pour corriger la surproduction hormonale. S'il n'est pas traité, le syndrome de Cushing a une mortalité de 50 % à 5 ans. Par conséquent, l'élimination de l'anomalie hormonale est impérative.

Futures directions

Au cours de la dernière décennie, de grands progrès ont été accomplis en imagerie hypophysaire et en chirurgie transsphénoïdale, et l'on peut s'attendre à ce qu'ils s'accélèrent. Plus précisément, la chirurgie s'effectue maintenant par endoscopie avec succès dans de nombreux cas et beaucoup moins de morbidité postopératoire. La radiothérapie basée sur des techniques qui permettent de diriger les rayons sur la masse pituitaire en limitant les dommages aux structures voisines continuera à s'améliorer. La génétique moléculaire devrait nous donner de plus en plus de moyens d'évaluation de la malignité des tumeurs hypophysaires. Des techniques de dosages hormonaux plus sensibles et plus spécifiques permettront de poser des diagnostics plus fiables et plus rapides. Ces dosages seront-ils suffisamment précis pour éviter le recours aux tests de stimulation ou de suppression ? Il est difficile en ce moment de répondre à cette question.

Ressources supplémentaires

Buchfelder M. Treatment of pituitary tumors : surgery. Endocrine 2005 ; 28 (1) : 67-75. PMID : 16311412.

Cette excellente revue des techniques modernes de la chirurgie de l'hypophyse couvre les questions les plus importantes dans la prise en charge chirurgicale.

Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. Endocr Rev 2002 ; 23 (4) : 431-42. PMID : 12202459.

Les auteurs présentent une revue succincte des défauts moléculaires qui se traduisent par un développement anormal de l'hypophyse et des déficiences hormonales.

Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism after cranial irradiation. J Endocrinol Invest 2005 ; 28 (5 Suppl) : 78-87.

Il s'agit d'une revue riche d'informations sur la plupart des syndromes cliniques possibles qui surviennent après irradiation crânienne.

Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev 2006 ; 27 (5) : 485-534. PMID : 16705142.

Cette revue couvre tous les aspects des traitements du prolactinome ainsi que les mécanismes pathogéniques. Elle contient une excellente description de la prise en charge des tumeurs relativement résistantes au traitement médical.

Hurel SJ, Thompson CJ, Watson MJ, et al. The short Synacthen and insulin stress tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol (Oxf) 1996 ; 44 (2) : 141-6. PMID : 8849566.

Cette étude bien contrôlée passe en revue la sensibilité et la spécificité diagnostiques des deux meilleurs tests servant à la mise au point d'un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les auteurs fournissent des directives quant au choix approprié de chacun des tests.

Labeur M, Theodoropoulou M, Sievers C, et al. New aspects in the diagnosis and treatment of Cushing disease. Front Horm Res 2006 ; 35 : 169-78.

Cet article passe en revue la démarche diagnostique de la maladie de Cushing et fournit un algorithme pour l'utilisation d'une combinaison de tests permettant de poser un diagnostic précis et de localiser l'origine de la sécrétion excessive de cortisol. L'efficacité de diverses options thérapeutiques est passée en revue.

Roelfsema F, Biermasz NR, Romijn JA, Pereira AM. Treatment strategies for acromegaly. Expert Opin Emerg Drugs 2005 ; 10 (4) : 875-90. PMID : 16262568.

Toutes les options thérapeutiques pour les patients atteints d'acromégalie sont passées en revue. L'accent est mis sur la thérapie individuelle et les options thérapeutiques récentes disponibles.

Données probantes

1. Arafah BM. Medical management of hypopituitarism in patients with pituitary adenomas. Pituitary 2002 ; 5 (2) : 109-17. PMID : 12675508.

L'auteur présente une revue complète des gestes diagnostiques et thérapeutiques essentiels à poser lorsque l'on est confronté à un cas d'hypopituitarisme lié à un adénome pituitaire.

2. Burt MG, Ho KK. Newer options in the management of acromegaly. Intern Med J 2006 ; 36 (7) : 437-44. PMID : 16780450.

Il s'agit d'un excellent résumé des options thérapeutiques médicales les plus récentes en cas d'acromégalie.

3. Ezzat S, Asa SL. Mechanisms of disease : the pathogenesis of pituitary tumors. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006 ; 2 (4) : 220-30. PMID : 16932287.

Les auteurs fournissent un excellent résumé de la pathogénie modulaire des tumeurs hypophysaires.

4. Freda PU, Wardlaw SL. Clinical review 110 : diagnosis and treatment of pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 (11) : 3859-66.

Le présent document donne un aperçu clair des meilleures attitudes diagnostiques et thérapeutiques en cas de tumeur hypophysaire.

Jean M. Dostou

46

Hirsutisme

Introduction

L'hirsutisme, qui touche environ 10 % des femmes adultes, se caractérise par la poussée de poils dans des zones dépendant des androgènes. La prévalence varie selon l'ethnicité et les normes sociétales. Bien que la plupart des cas soient bénins, l'affection peut être très pénible pour les patientes qui en souffrent. Le médecin doit distinguer les formes bénignes et graves et conseiller le patient quant à l'efficacité et à la disponibilité des options thérapeutiques.

Étiologie et pathogénie

L'hirsutisme est la conséquence d'une production accrue d'androgènes par l'ovaire, les glandes surrénales ou les deux, mais aussi d'une sensibilité accrue des follicules pileux à des taux normaux d'androgènes circulants (figure 46.1). Ce qui est souvent causé par augmentation de l'activité 5-α-réductase, qui convertit la testostérone en dihydrotestostérone, un métabolite plus puissant. L'hyperandrogénie, conséquence de l'un ou l'autre de ces facteurs, prolonge la phase anagène (croissance) des poils sensibles aux androgènes, entraînant la transformation de duvets fins et légers en poils sombres et grossiers.

Chez la femme, la testostérone provient principalement de l'ovaire. Environ 25 % du pool total sont directement sécrétés par l'ovaire, le reste étant produit par conversion périphérique de précurseurs provenant de l'ovaire et des surrénales. L'androstènedione, un androgène moins puissant, est produit en quantités égales à la fois par la glande surrénale et l'ovaire. Le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS), également un androgène faible, est sécrété presque exclusivement par les glandes surrénales. Une augmentation du taux de testostérone est signe d'hyperandrogénie ovarienne, alors qu'une augmentation du taux de DHEAS indique que l'hyperandrogénie est d'origine surrénalienne. Si aucune de ces deux hormones n'est augmentée, et que d'autres causes sont exclues, l'augmentation de la conversion périphérique est généralement suspectée.

Dans la circulation sanguine, la testostérone est liée en partie à la globuline transporteuse des hormones sexuelles (SHBG, *Sex Hormone-Binding Globulin*). En général, environ 80 % de la testostérone est associée à la SHBG, 19 % à l'albumine, 1 % circulant librement. Les taux sanguins d'androgènes affectent la concentration de la SHBG. L'hyperandrogénie et l'obésité peuvent réduire les concentrations de SHBG, avec la conséquence qu'un plus grand pourcentage de testostérone se trouve alors sous forme d'hormone libre et donc active.

Tableau clinique

La caractéristique générale est la pilosité sexuelle, dont la densité et les propriétés changent en particulier dans les zones médianes du corps. Le plus souvent, le visage, la poitrine, les aréoles, la ligne blanche, les fesses, le sacrum, l'intérieur des cuisses et les organes génitaux externes sont touchés (figure 46.2). La sévérité de l'hirsutisme peut être quantifiée sur base du système de Ferriman et Gallwey, qui évalue neuf domaines du corps. Pour chacun, on attribue des points de 1 à 4 selon la densité de la pilosité, allant de l'absence de poils à un hirsutisme sévère. On peut alors calculer un score total ; s'il est supérieur à 7, le maximum étant 36, il est considéré comme anormal. D'autres symptômes fréquents liés à l'excès d'androgènes sont : acné, irrégularités menstruelles, récession temporale de la lisière des cheveux et alopécie frontale.

Classiquement, l'hirsutisme se distingue du virilisme, qui comporte des caractères masculins plus accusés : forte masse musculaire, perte du contour corporel féminin, réduction des seins, raucité de la voix lié à une hypertrophie laryngée et agrandissement du clitoris (plus de 1 cm, mesuré transversalement à la base). Cette manifestation extrême d'hyperandrogénie s'observe rarement, à moins que les taux d'androgènes ne soient très élevés (> 2 à 3 fois

Figure 46.1 Causes d'hyperandrogénie chez la femme.

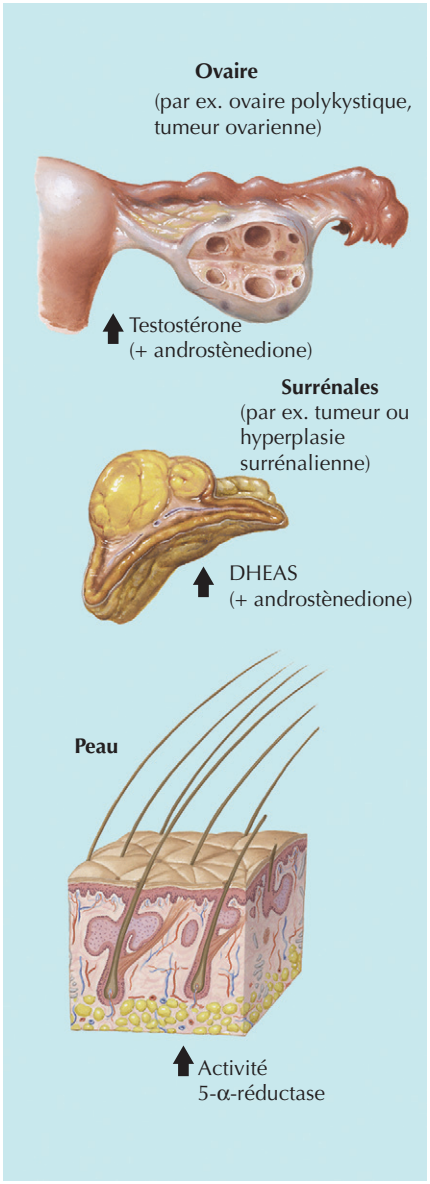
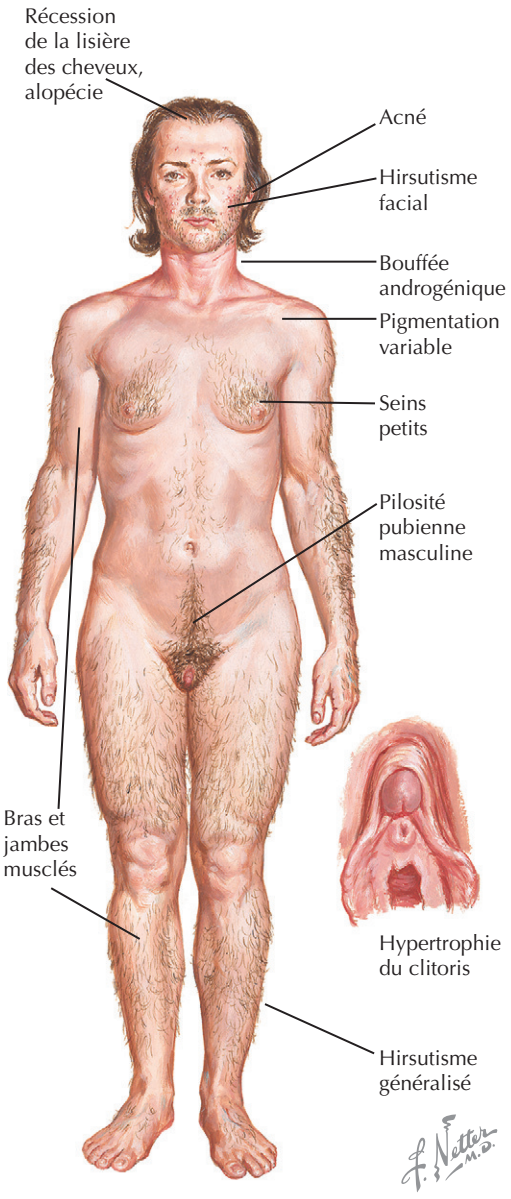


Figure 46.2 Manifestations cliniques de l'hyperandrogénie.



la limite supérieure de la normale); dans ce cas, il faut penser soit à la présence d'un cancer de l'ovaire ou des glandes surrénales, soit à l'utilisation éventuelle de stéroïdes anabolisants.

L'hirsutisme devrait également être distingué de l'hypertrichose, qui est une augmentation diffuse des poils formant le duvet dans des zones non dépendantes des androgènes (souvent les joues et les bras). L'hypertrichose peut être la conséquence d'un excès de glucocorticoïdes, de la prise de certains médicaments (phénytoïne, pénicillamine, ciclosporine, minoxidil, diazoxide) et de troubles systémiques (anorexie nerveuse, hypothyroïdie, porphyries, dermatomyosite); elle peut aussi être familiale.

Diagnostic différentiel

La plupart des cas d'hirsutisme chez la femme adulte sont dus au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) [environ 80 %] ou à l'hirsutisme idiopathique (HI) [15 à 20 %]. Ces affections, qui commencent généralement au moment de la ménarche ou de l'adolescence tardive, évoluent lentement. En revanche, les tumeurs ovariennes ou surrénaliennes apparaissent brusquement, progressent rapidement et sont plus fréquemment associées au virilisme. Les caractéristiques plus spécifiques de ces affections, ainsi que des étiologies moins fréquentes d'hirsutisme, vont maintenant être décrites.

Causes communes

Syndrome des ovaires polykystiques

Les critères pour le diagnostic du SOPK ont été redéfinis en 2003 pour inclure deux des trois points suivants :

1. *hyperandrogénie*, qui peut être établie sur des constatations cliniques comme l'hirsutisme ou d'autres manifestations dépendant des androgènes, ou sur une augmentation du taux sérique des androgènes ;
2. *oligoménorrhée* (≤ 8 menstrues/an) ;
3. *ovaires polykystiques* détectés à l'échographie.

Le diagnostic exige également l'exclusion d'autres affections potentiellement en cause.

La résistance à l'insuline affecte la production ovarienne d'androgènes par dérégulation de la voie de la 17-α-hydroxylase (cytochrome P450c17) impliquée dans la conversion de la progestérone en androstènedione. Les anomalies dépendantes de l'insuline de la sécrétion de l'hormone hypophysaire lutéinisante (LH) peuvent aussi y contribuer. Bien que communément associés à l'obésité, des cas de SOPK chez des femmes minces également résistantes à l'insuline ont été bien documentés.

Dans cette affection, la testostérone est le plus souvent légèrement à modérément élevée, et il peut y avoir une légère élévation de la prolactine et du DHEAS sans que l'on ne connaisse le mécanisme en cause.

Hirsutisme idiopathique

On arrive progressivement à une définition uniforme de l'HI ; une étude récente suggère l'inclusion des critères suivants :

1. *hirsutisme* ;
2. *taux d'androgènes normaux* ;
3. *menstrues régulières* avec fonction ovulatoire normale.

La fonction ovulatoire normale peut être confirmée par la mesure de la température corporelle basale ou le dosage de la progestérone au milieu de la phase lutéale. En cas d'anovulation, malgré des règles régulières, la patiente est considérée comme ayant un SOPK. La pathogénie de l'HI implique une activité accrue de la 5-α-réductase, ainsi qu'une altération possible de la fonction du récepteur des androgènes, entraînant une sensibilité accrue des follicules pileux à des taux normaux d'androgènes.

Causes rares

Hyperplasie surrénalienne

L'hyperplasie congénitale surrénalienne (HCS) classique (déficit en 21-hydroxylase) est une maladie récessive autosomique qui est diagnostiquée dès l'enfance car elle provoque une ambiguïté sexuelle chez la petite fille. Une forme partielle de cette affection, l'HCS non classique (apparition tardive), ou HCS non classique, peut ressembler à une forme lentement progressive d'hirsutisme chez l'adulte. La pathogénie est un déficit enzymatique dans la stéroïdogenèse surrénalienne, provoquant une accumulation de précurseurs androgènes. Les caractéristiques cliniques et de laboratoire peuvent être similaires à celles du SOPK, mais peuvent être distinguées par le dosage de la 17-hydroxyprogestérone, qui est légèrement ou modérément élevée (> 200 ng/dl) dans des conditions basales en cas d'HCS non classique et monte à plus de 1500 ng/dl après stimulation par l'ACTH. La prévalence de l'HCS non classique est inférieure à 3 %, même si elle est connue pour être particulièrement fréquente chez les femmes juives ashkénazes (prévalence 1 : 27).

Syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing se présente avec une hypercortisolémie causée par un adénome hypophysaire sécréteur de cortisol (maladie de Cushing), un adénome surrénalien ou une hormone corticotrope ectopique. Il s'agit d'une cause rare d'hirsutisme, à moins que la cause ne soit l'administration médicale de glucocorticoïdes. Souvent, d'autres signes cliniques prédominent dans cette affection : pléthore du visage, télangiectasies, coussinet adipeux sous-occipital, vergetures abdominales violacées, obésité, hypertrichose.

Tumeur ovarienne

Les tumeurs épithéliales, qui sont généralement malignes, peuvent provoquer une hyperandrogénie en stimulant le stroma adjacent. Les tumeurs ovariennes fonctionnelles sécrétrices d'androgènes comprennent les tumeurs de Sertoli-Leydig (arrhénoblastome), à cellules lipoïdes et à cellules du hile. Les caractéristiques sont plus graves ; l'hirsutisme est progressif et les taux de testostérone, élevés, dépassent 150 à 200 ng/dl. Ensemble, ces tumeurs représentent moins de 1 % des causes d'hirsutisme.

Tumeur surrénalienne

Les adénomes et carcinomes surrénaliens sécrètent habituellement le DHEAS, mais ils peuvent également sécréter de la testostérone, du cortisol ou les deux. Ils sont rares, leur prévalence étant inférieure à 1 % des cas d'hirsutisme. Ils sont associés à des formes plus graves d'hirsutisme et à des taux hormonaux plus élevés (en particulier du DHEAS) que ce que l'on observe dans les cas d'hirsutisme d'étiologie plus fréquente et plus bénigne.

Hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie se manifeste par une galactorrhée, une aménorrhée et parfois de l'hirsutisme. La prolactine peut stimuler la sécrétion d'androgènes surrénaliens, bien que la plupart des cas d'hyperprolactinémie ne soient pas associés à un hirsutisme important.

Médicaments

Le danazol, les stéroïdes anabolisants, les glucocorticoïdes et des progestatifs (norgestrel et lévonorgestrel) présents dans certaines pilules contraceptives peuvent provoquer de l'hirsutisme.

Démarche diagnostique

L'évaluation devrait se concentrer sur l'âge d'apparition, le mode de progression, la gravité (signes de virilisme), les antécédents menstruels et l'ethnicité. Les femmes d'origine méditerranéenne, moyen-orientale, juive ashkénaze et du sous-continent indien sont plus sujettes à l'HI. Les antécédents familiaux d'hirsutisme sont également importants. Il faut aussi interroger la patiente sur les médicaments qu'elle prend ou a pris, ainsi que sur les moyens qu'elle a utilisés pour contrôler sa pilosité : fréquence du rasage ou de l'épilation à la pince, par cire ou par électrolyse.

Les dosages recommandés pour toutes les patientes sont ceux de la testostérone et de la DHEAS. Il faut y ajouter ceux de la prolactine et de la thyréostimuline si l'hirsutisme est associé à l'aménorrhée ou à une oligoménorrhée. Des examens de laboratoire plus poussés sont rarement indiqués, car les résultats influencent rarement le traitement. Toutefois, des dosages complémentaires peuvent inclure la 17-hydroxyprogestérone pour diagnostiquer une HCS non classique, le glucuronide de 3-α-androstènediol (un métabolite de la testostérone utilisé comme marqueur de l'activité 5-α-réductase) et des dosages de testostérone libre ou de SHBG. Si des signes cliniques sont suggestifs du syndrome de Cushing, et uniquement dans ces cas-là, le cortisol doit être dosé dans l'urine soit après une collecte de 24 h soit dans un échantillon recueilli après la nuit suivant une prise de 1 mg de dexaméthasone (test de suppression).

Soins et traitement

Si les analyses de laboratoire suggèrent l'existence d'une tumeur ovarienne (taux de testostérone > 150 à 200 ng/dl) ou d'une tumeur surrénalienne (DHEAS > 700 mg/dl ou 2,5 fois la limite supérieure de la normale), l'imagerie abdominale et pelvienne par échographie, tomodensitométrie ou résonance magnétique est indiquée, et si une masse est détectée, il faut opérer.

Dans la plupart des autres cas, la thérapie médicale est axée sur les facteurs sous-jacents. La plupart des agents ont besoin de 3 à 6 mois pour exercer un effet notable sur l'hirsutisme, et les patients doivent en être avertis. Le traitement du syndrome de Cushing, une cause rare d'hirsutisme, est examiné dans les chapitres 44 et 45.

Suppression de la production des androgènes

Une *combinaison de contraceptifs oraux* diminue la production d'androgènes ovariens et le composant estrogénique (30 à 35 mg sont suffisants) augmente la production de la SHBG. Les agents contenant des progestatifs moins androgéniques (norgestimate, désogestrel, éthynodiol, drospirénone) sont généralement recommandés, mais les essais cliniques à l'appui de leur supériorité sur les autres contraceptifs oraux dans le traitement de l'hirsutisme font défaut. La drospirénone peut être particulièrement utile à la lumière de ses similarités structurales et antiandrogéniques à la spironolactone.

Les *glucocorticoïdes* sont indiqués pour le traitement de l'HCS non classique. La dexaméthasone (0,125 à 0,25 mg) administrée au coucher supprime efficacement la sécrétion d'androgènes surrénaliens.

Antagonistes des récepteurs d'androgènes

La *spironolactone* bloque l'action des androgènes en périphérie au niveau du follicule pileux. La réponse globale est favorable, avec 60 à 70 % d'amélioration à 6 mois. Des doses de 50 mg à 200 mg/j ont été utilisées. L'effet est généralement lié à la dose, plus de la moitié des patients nécessitant la dose maximale. Les effets secondaires incluent une diurèse transitoire initiale et occasionnellement des symptômes gastro-intestinaux. Une hyperkaliémie peut survenir, mais elle est rare chez les patients en bonne santé. La spironolactone doit être utilisée uniquement en combinaison avec une contraception adéquate en raison de son effet féminisant potentiel sur un fœtus de sexe masculin.

La *flutamide* à des doses de 125 à 250 mg 2 fois par jour a une efficacité semblable à celle de la spironolactone. La toxicité hépatique potentielle et le coût élevé limitent son utilisation comme médicament de routine.

Le *finastéride*, un inhibiteur de la 5-α-réductase (à une dose de 5 mg par jour), a une efficacité semblable à celle de la spironolactone et de la flutamide. Il est également coûteux et, en raison de sa capacité d'induire une ambiguïté sexuelle chez un fœtus de sexe masculin, des mesures appropriées de contraception sont obligatoires.

L'*acétate de cyprotérone*, un progestatif à activité antiandrogène, est largement utilisé en Europe pour le traitement de l'hirsutisme. Dans plusieurs études où l'acétate de cyprotérone a été comparé aux autres traitements médicamenteux pour l'hirsutisme, aucune différence dans les résultats cliniques n'a été observée, en dépit des différences produites dans les paramètres hormonaux. Ce médicament n'est pas approuvé aux États-Unis car, à des doses élevées, il a induit des cancers chez des animaux de laboratoire.

Améliorer la sensibilité à l'insuline

Une *perte de poids modeste*, en augmentant la sensibilité à l'insuline, améliore les caractéristiques cliniques et biochimiques du SOPK. Les *sensibilisateurs pharmacologiques à l'insuline* (*metformine et thiazolidinediones*) améliorent également les manifestations du SOPK, bien que leurs effets sur l'hirsutisme tendent à être plus faibles que ceux qui sont obtenus avec les antiandrogènes. La metformine est considérée comme traitement de première ligne pour le SOPK, à des doses de 500 mg 3 fois par jour à 1000 mg 2 fois par jour. Une adaptation des doses à raison de 500 mg à intervalles de 1 semaine pour limiter les effets secondaires

gastro-intestinaux est recommandée. Les thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone) améliorent également les caractéristiques du SOPK avec des résultats similaires à ceux que donne la metformine. Cependant, contrairement à la metformine, qui n'a pas d'effet sur le poids et qui est disponible sous forme générique, les thiazolidinediones coûtent cher et sont souvent associées à un léger gain de poids, ce qui limite leur intérêt pour un traitement à long terme.

Traitements topiques et mécaniques

Une crème au *chlorhydrate d'éflornithine* à 13,9 % est disponible depuis 2001 pour le traitement de l'hirsutisme facial. Son mécanisme d'action est d'inhiber la synthèse des protéines de kératine dans le follicule pileux, ce qui ralentit le taux de croissance des poils. Elle peut réduire la fréquence des traitements mécaniques, bien qu'ils ne renforcent pas la conversion des poils terminaux en duvet, comme le font certains traitements suppresseurs des androgènes. Elle est appliquée deux fois par jour, et les effets se manifestent dans les 4 à 8 semaines, 30 à 60 % des patients atteignant un certain degré d'amélioration clinique. Comme rare effet indésirable, on peut citer une faible irritation cutanée.

L'*électrolyse* enlève les poils de façon permanente au moyen d'un courant électrique transmis à travers une aiguille fine qui détruit la papille dermique à la base du poil. Le procédé peut être coûteux et prend du temps parce que peu de follicules peuvent être traités en une seule session.

Le traitement au *laser* a été introduit récemment. Les résultats du traitement sont à peu près équivalents avec les divers types de laser (rubis, alexandrite, diode, qui produisent une lumière d'une seule longueur d'onde) ou avec la lumière intense pulsée (IPL). Les résultats ont tendance à être meilleurs chez les femmes à peau claire et avec des cheveux noirs parce que le contraste améliore l'efficacité. Le procédé est généralement bien toléré, mais il peut être très coûteux, car plusieurs séances sont habituellement nécessaires pour éliminer les poils de manière complète et permanente.

Traitement optimal

Une combinaison d'agents pharmacologiques et de mesures cosmétiques est généralement requise pour donner un résultat satisfaisant.

Pour le SOPK associé à l'obésité, un bref essai de perte de poids obtenue par l'alimentation et l'exercice est le traitement initial de choix. En cas d'échec, la metformine doit être ajoutée, ainsi qu'un contraceptif oral, de la spironolactone, ou une crème de chlorhydrate d'éflornithine au besoin. En cas de SOPK, étant donné l'association étroite de cette affection avec des perturbations métaboliques, il faut doser le glucose et les lipides.

Pour l'HI, s'il est très léger, un essai de crème au chlorhydrate d'éflornithine convient, bien que la plupart des cas nécessitent une contraception pour une suppression hormonale adéquate, et de nombreux autres nécessitent l'ajout de spironolactone pour un contrôle hormonal optimal.

Pour ces deux affections, après une période de traitement hormonal, des mesures mécaniques peuvent alors être proposées, et celles-ci sont souvent plus efficaces après qu'un traitement hormonal a été utilisé pour réduire les taux d'androgènes ou atténuer leur activité.

Éviter les erreurs de traitement

Les patients devraient être conseillés de manière adéquate afin que leurs attentes soient appropriées. En effet, la réponse au traitement hormonal requiert souvent au moins 6 mois, et il est raisonnable d'attendre l'expiration de ce délai avant de passer éventuellement à des adaptations thérapeutiques. En outre, de nombreuses femmes atteintes de cette affection se sentent frustrées et désespérées après avoir constaté les effets thérapeutiques minimes des traitements mécaniques déjà essayés. Il importe de souligner combien le contrôle des anomalies hormonales qui sous-tendent l'affection renforcera l'efficacité et la permanence des mesures mécaniques.

Futures directions

Plusieurs agents sont disponibles, qui exercent leurs effets sur l'hirsutisme par des mécanismes différents. Des informations supplémentaires sont nécessaires en ce qui concerne l'efficacité et le coût de diverses combinaisons. Un traitement hormonal initial suivi d'un des traitements mécaniques, qui s'améliorent sans cesse, demeurera probablement la pierre angulaire de la thérapie de demain. Les essais cliniques évaluant de nouvelles modalités de traitement du SOPK, entre autres les analogues de la somatostatine, sont en cours. Un diagnostic correct et le traitement approprié de l'hirsutisme diminuent le fardeau psychologique des patientes et, pour celles atteintes de SOPK, les séquelles possibles à long terme de l'anovulation chronique.

Ressources supplémentaires

Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. Obstet Gynecol 2003 ; 101 (5Pt 1) : 995-1007.

Cette revue, qui est orientée vers la clinique par un expert dans le domaine, propose une vaste bibliographie.

Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19 (1) : 41-7. PMID : 14688154.

Cet article résume les éléments probants justifiant les critères actuels de diagnostic du SOPK et ses conséquences à long terme.

Rosenfield RL. Hirsutism. N Engl J Med 2005 ; 353 (24) : 2578-88. PMID : 16354894.

L'auteur présente une vignette clinique avec des recommandations pour l'examen clinique et le traitement en cas d'hirsutisme.

Wanner M. Laser hair removal. Dermatol Ther 2005 ; 18 (3) : 209-16. PMID : 16229722.

L'auteur raconte l'histoire des traitements au laser et en décrit les aspects techniques. Il propose alors, parmi les diverses modalités d'applications, celles qui sont le mieux adaptées aux différents cas cliniques.

Données probantes

1. Dunaif A, Scott D, Finegood D, et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 (9) : 3299-306. PMID : 8784087.

   Il s'agit de la première démonstration de l'effet des thiazolidinediones sur les paramètres métaboliques et cliniques dans le SOPK.
2. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1989 ; 38 (9) : 1165-74. PMID : 2670645.

   Les auteurs montrent que le SOPK atteint aussi bien les femmes maigres que les obèses.
3. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism : a randomized, double blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 (1) : 89-100. PMID : 10634370.

   Il s'agit d'une comparaison d'efficacité entre les médicaments utilisés pour traiter l'hirsutisme et qui sont repris ci-dessus.
4. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1998 ; 338 (26) : 1876-80. PMID : 9637806.

   Cet article rapporte les premières données à propos de l'effet de la metformine sur les paramètres métaboliques et cliniques du SOPK.
5. Serafini P, Lobo RA. Increased 5-α-reductase activity in idiopathic hirsutism. Fertil Steril 1985 ; 43 : 74-8. PMID : 3155511.

   Découverte princeps d'une activité accrue de la 5-α-réductase dans l'HI.

David A. Ontjes

47

Hypogonadisme chez l'homme

Introduction

L'hypogonadisme masculin est une déficience de la production de testostérone, de sperme ou des deux. Les affections responsables de l'hypogonadisme peuvent être dues à une lésion soit des testicules (hypogonadisme primaire) soit de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (hypogonadisme secondaire).

Le testicule adulte se compose de deux éléments principaux : d'une part, les tubules séminifères, qui représentent plus de 80 % de la masse testiculaire totale et qui contiennent les cellules de Sertoli ainsi que les cellules germinales (spermatozoïdes) ; d'autre part, les cellules interstitielles de Leydig. Les cellules de Sertoli, en réponse à la folliculostimuline hypophysaire (FSH), sécrètent une protéine de liaison aux androgènes qui concentre la testostérone dans la lumière tubulaire (figure 47.1). Elles fournissent également un environnement nécessaire à la différenciation des cellules germinales en spermatozoïdes. Les cellules de Leydig produisent la testostérone et les stéroïdes apparentés en réponse à l'hormone lutéinisante hypophysaire (LH). La testostérone, en agissant localement sur les tubules séminifères, stimule la formation des spermatozoïdes.

Chez l'homme adulte, plus de 95 % de la testostérone disponible est sécrétée par les cellules de Leydig. Dans les tissus périphériques, une partie de la testostérone est convertie en dihydrotestostérone, qui est responsable des effets androgènes sur certains tissus cibles. La testostérone peut également être convertie en un estrogène puissant, l'estradiol, dans les tissus contenant l'enzyme aromatase. Le tissu adipeux et le système nerveux central sont capables de convertir les androgènes en estrogènes par ce mécanisme.

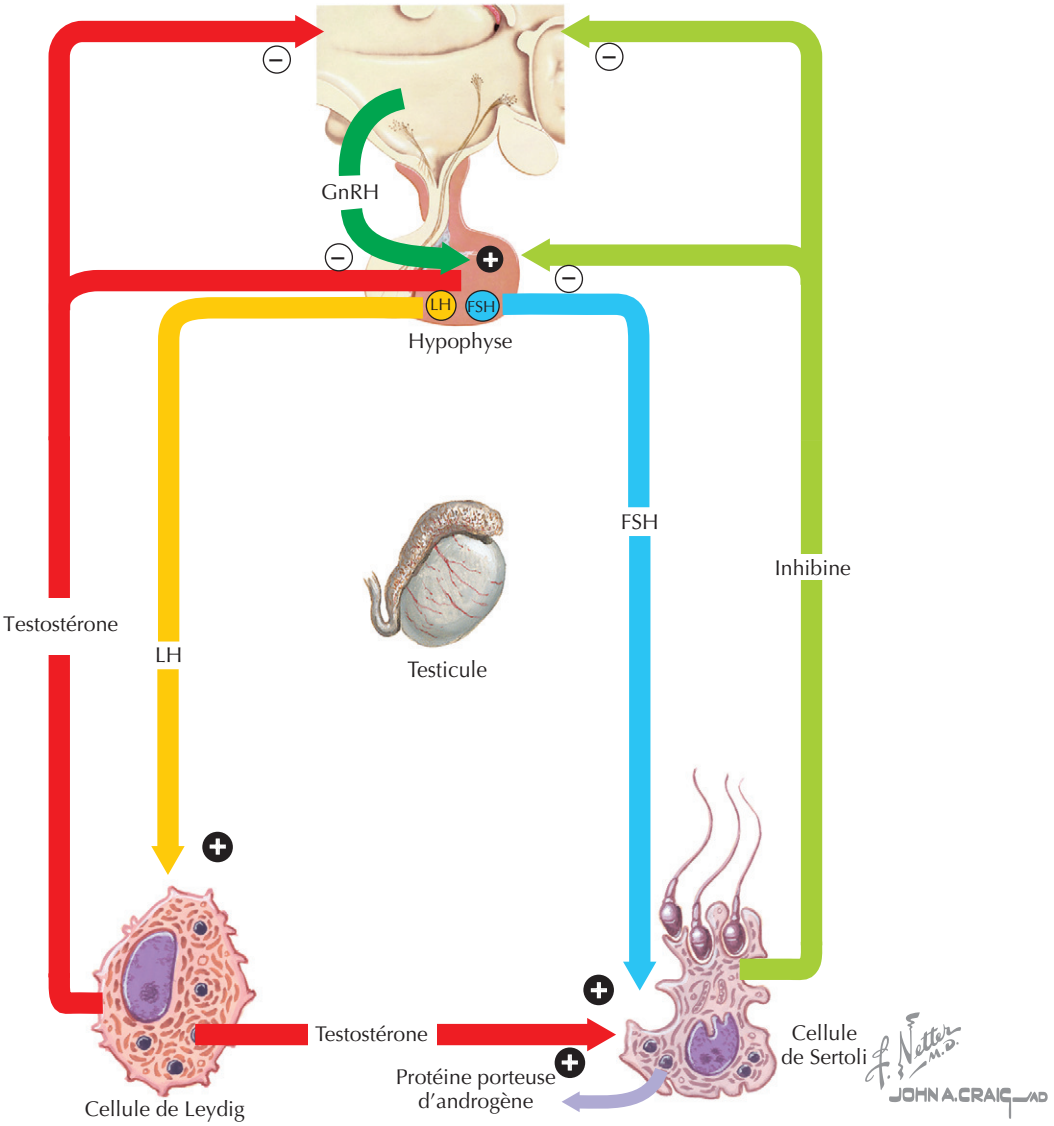
La plupart des activités testiculaires, notamment la formation des spermatozoïdes et la sécrétion de testostérone, sont contrôlées par les gonadotrophines hypophysaires, LH et FSH. Ces hormones sont à leur tour contrôlées par une hormone peptidique produite par l'hypothalamus, appelée gonadolibérine (GnRH). La figure 47.1 illustre le contrôle hormonal de la fonction testiculaire. La GnRH se lie aux cellules productrices de gonadotrophine dans l'hypophyse et stimule la sécrétion de LH et de FSH. Les récepteurs de LH sont présents sur les cellules de Leydig, alors que les récepteurs de la FSH le sont sur les cellules de Sertoli. La testostérone produite par les cellules de Leydig exerce un contrôle rétroactif négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus pour réduire la libération de GnRH, de LH et de FSH. La stimulation des cellules de Sertoli, qui ont des récepteurs de FSH, entraîne la production d'une protéine de liaison des androgènes. Sous l'influence de la FSH, la cellule de Sertoli sécrète également des protéines appelées inhibines, qui sont capables de freiner sélectivement la sécrétion de FSH par l'hypophyse. Ainsi, tout processus aboutissant à la dégradation des tubules séminifères se traduira par une augmentation de la FSH sérique, alors que les dommages aux cellules de Leydig induiront une augmentation de FSH et de LH.

Étiologie et pathogénie

Hypogonadisme primaire

Les patients ont une sécrétion réduite de testostérone, une production réduite de spermatozoïdes et une augmentation des gonadotrophines sériques. Les processus causant un hypogonadisme primaire peuvent endommager les tubules séminifères et les cellules de Leydig, à divers degrés, mais ont tendance à altérer davantage la production de spermatozoïdes que la sécrétion de testostérone (encadré 47.1).

Figure 47.1 Hypogonadisme.



Le syndrome de Klinefelter, la cause congénitale la plus commune d'hypogonadisme primaire chez les hommes, est dû à la présence d'un chromosome X supplémentaire. Le génotype le plus fréquent, 47,XXY, est dû à une non-disjonction chromosomique lors de la méiose, ce qui donne un gamète avec deux chromosomes X. D'autres caryotypes avec un chromosome X supplémentaire sont 48,XXXY, 49,XXXXY ou des mosaïques telles que 46,XY/47,XXY. L'incidence du syndrome de Klinefelter est de 1/1000 naissances. Le risque augmente avec l'âge maternel. L'anomalie chromosomique des cellules germinales cause de graves dommages aux tubules séminifères et des altérations variables aux cellules de Leydig. Habituellement, les individus paraissent normaux à la naissance et leur puberté peut se dérouler normalement. À l'âge adulte, ils ont des testicules petits et fermes, une azoospermie, de la gynécomastie et généralement un faible taux de testostérone. Comme le montre la figure 47.2, les mensurations sont altérées. D'autres anomalies, qui ne sont pas directement liées au déficit en testostérone, sont plus fréquentes, notamment la bronchite chronique, des tumeurs des cellules germinales, des varices et le diabète sucré.

« Cryptorchidie » est le terme qui désigne la persistance des testicules dans l'abdomen au-delà de l'âge de 1 an ; cette anomalie peut concerner un seul testicule ou les deux. Environ 5 % des hommes ont des testicules non descendus à la naissance mais, dans 90 % des cas, le passage dans le scrotum se produit au cours de la 1re année. Le testicule peut ne pas descendre en raison d'une déficience en androgènes prénataux, souvent en raison d'un développement testiculaire défectueux in

Encadré 47.1 Causes d'hypogonadisme primaire chez l'homme

Anomalies congénitales

- Syndrome de Klinefelter et autres anomalies chromosomiques
- Cryptorchidie
- Dystrophie myotonique
- Troubles de la biosynthèse des androgènes
- Mutation du gène du récepteur de la FSH
- Obstruction ou dysplasie du canal spermatique
- Varicocèle

Anomalies acquises

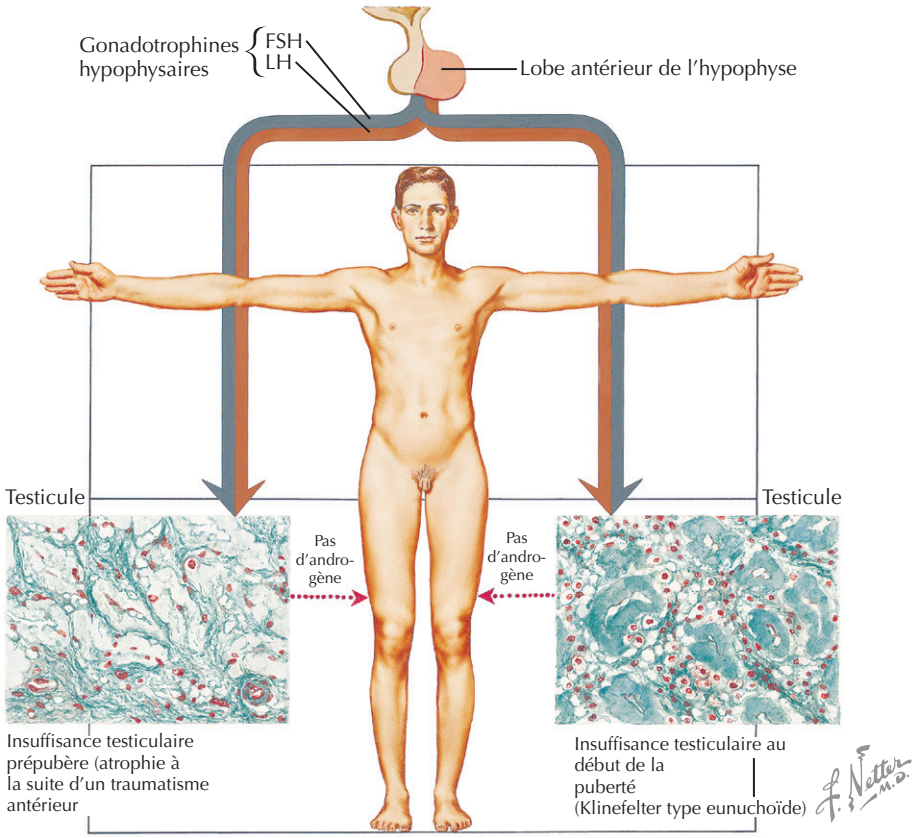
- Infections (oreillons)
- Radiations
- Médicaments et toxines environnementales
- Traumatisme
- Maladie auto-immune
- Maladies systémiques aiguës et chroniques
- Idiopathique

utero. En cas de cryptorchidie unilatérale, le testicule descendu présente souvent des anomalies, notamment un faible nombre des spermatozoïdes. Le testicule non descendu peut être endommagé en raison de l'exposition à des températures plus élevées à l'intérieur de l'abdomen.

La dystrophie myotonique, une maladie autosomique dominante qui entraîne une atrophie musculaire, est accompagnée d'un hypogonadisme qui survient habituellement après la puberté. Des déficiences congénitales en enzymes spécifiques et nécessaires à la biosynthèse des androgènes sont des affections rares transmises de manière autosomique et récessive qui conduisent à un déficit en testostérone au cours du premier trimestre de la grossesse, et donc à une virilisation incomplète de l'enfant de sexe masculin.

Les maladies acquises touchant les testicules causent généralement plus de dommages aux tubules séminifères qu'aux cellules de Leydig. L'infection la plus communément associée à une lésion testiculaire est l'orchite des oreillons. Des irradiations et certaines chimiothérapies en cas de cancer peuvent léser les tubules séminifères plus ou moins profondément selon le degré d'exposition. Des agents alkylants comme le cyclophosphamide et le chlorambucil causent fréquemment une oligospermie et une augmentation de la FSH sérique. Le cisplatine ou le carboplatine peuvent également diminuer le nombre de spermatozoïdes, mais une récupération, au moins partielle, est généralement observée. De nombreuses maladies chroniques systémiques peuvent causer un hypogonadisme, soit par lésion testiculaire directe soit par diminution de la

Figure 47.2 Insuffisance testiculaire : hypogonadisme primaire ou hypergonadotrophique, insuffisance prépubère.



sécrétion de gonadotrophines. Une cirrhose, une insuffisance rénale chronique et le sida entraînent une réduction de la sécrétion de testostérone et des taux variables de LH et de FSH.

Obstruction ou dysplasie du canal spermatique

Des lésions de l'épididyme ou des canaux déférents peuvent provoquer l'absence de spermatozoïdes dans le sperme (azoospermie), alors que la spermatogenèse et la sécrétion de testostérone par les testicules peut être normale. Des troubles de transport des spermatozoïdes peuvent être d'origine congénitale ou acquise. Chez la plupart des hommes atteints de mucoviscidose, les canaux déférents sont absents. Une obstruction acquise peut résulter d'une infection (gonorrhée, chlamydiose, tuberculose) ou d'une ligature chirurgicale (vasectomie).

Les varicocèles sont des dilatations du plexus veineux du scrotum présentes chez 10 à 15 % des hommes normaux. Puisque les varicocèles sont plus fréquents en cas de stérilité, ils ont longtemps été mis en cause, peut-être en raison de l'augmentation de température dans le scrotum, mais la question d'une amélioration de la fertilité par la ligature des varicocèles reste controversée.

Hypogonadisme secondaire

Les patients ont une production réduite de spermatozoïdes, une diminution de la sécrétion de testostérone et des taux de gonadotrophines sériques faibles ou normaux. La différenciation sexuelle est normale parce que la fonction des cellules de Leydig durant le premier trimestre, durant lequel la différenciation se produit, est stimulée par la gonadotrophine chorionique du placenta. En revanche, la croissance du pénis pendant le troisième trimestre est tributaire de la testostérone stimulée par la LH par l'hypophyse fœtale (encadré 47.2).

La plupart des cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique congénitaux sont dus à un manque de GnRH, comme en témoigne une réponse normale de la LH sérique après l'administration répétée de GnRH synthétique. Dans certains cas, il existe d'autres anomalies associées, comme dans le syndrome de Prader-Willi, où l'hypogonadisme est associé à un retard mental et à l'obésité. Le syndrome de Kallmann est causé par une délétion d'un gène sur le bras court du chromosome X qui code pour une molécule d'adhérence, KALIG-1. L'absence de cette molécule rend les neurones sécréteurs de GnRH incapables de migrer, pendant l'embryogenèse, de la placode olfactive vers le bulbe olfactif et le noyau arqué de l'hypothalamus. Les conséquences sont une anosmie et un hypogonadisme hypogonadotrophique. La plupart des cas de syndrome de Kallmann sont sporadiques, mais certains sont familiaux. La transmission est habituellement liée à l'X.

Encadré 47.2 Causes de l'hypogonadisme secondaire chez les hommes

Anomalies congénitales

- Hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique isolé
- Hypogonadisme hypogonadotrophique associé à un retard mental
- Hypogonadisme hypogonadotrophique associé à d'autres anomalies hypophysaires
- Syndrome de Kallmann
- Formes anormales de la folliculostimuline et de la lutéostimuline

Malformations acquises

- Tumeurs bénignes et kystes
- Hyperprolactinémie
- Tumeurs malignes
- Maladies inflammatoires et infectieuses
  - Sarcoïdose
  - Histiocytose des cellules de Langerhans
  - Méningite tuberculeuse
- Hémochromatose
- Apoplexie hypophysaire
- Trauma

Toute maladie acquise affectant l'axe hypothalamohypophysaire peut entraîner un hypogonadisme hypogonadotrophique. Les lésions par compression de l'hypothalamus ou de l'hypophyse ont plus tendance à diminuer la sécrétion des gonadotrophines que celles de la corticostimuline ou de la thyréostimuline. Ainsi, les hommes atteints d'hypogonadisme peuvent n'avoir aucune déficience surrénalienne ou thyroïdienne. En règle générale, la plupart des masses responsables d'un dysfonctionnement sont assez grosses pour endommager par compression les structures environnantes de l'hypothalamus ou de l'hypophyse. Les adénomes hypophysaires sécréteurs de prolactine peuvent constituer une exception. Les fortes concentrations de prolactine produites par ces tumeurs peuvent inhiber la production de GnRH dans l'hypothalamus. Si les taux de prolactine sont réduits par des médicaments appropriés, comme la bromocriptine, la sécrétion des gonadotrophines peut reprendre même si la tumeur persiste.

La méningite est une cause rare d'hypogonadisme aux États-Unis, mais la méningite tuberculeuse est observée dans les pays où la tuberculose est fréquente. Les maladies inflammatoires telles que la sarcoïdose et l'histiocytose à cellules de Langerhans (granulome éosinophilique) portent atteinte à la sécrétion de GnRH en endommageant l'hypothalamus, alors que l'hémochromatose altère la fonction pituitaire par le dépôt de fer.

L'hypogonadisme dû à l'apoplexie hypophysaire se produit à la suite d'une hémorragie soudaine dans la glande, généralement à partir d'une tumeur pituitaire préexistante. Un traumatisme à la base du crâne, comme une fracture basilaire, peut endommager la tige pituitaire et empêcher la GnRH de passer de l'hypothalamus à

l'hypophyse. L'apoplexie et la fracture basilaire du crâne sont habituellement associées à des déficits d'autres hormones hypophysaires, en plus des gonadotrophines. La malnutrition sévère et la consommation chronique d'analgésiques opioïdes peuvent également compromettre la sécrétion des gonadotrophines.

Tableau clinique

Les manifestations cliniques d'une spermatogenèse altérée sont la stérilité et une diminution de la taille des testicules. Chez un adulte normal, les deux testicules doivent avoir une longueur de 4 à 7 cm. Les manifestations cliniques des déficits en testostérone dépendent de l'âge du début de la déficience. Durant la vie embryonnaire, la testostérone assure la différenciation des organes génitaux externes masculins. Un déficit en testostérone chez un enfant de sexe masculin durant la vie utérine précoce se traduira par une différenciation de type féminin. Si la déficience est complète, les organes génitaux externes peuvent se composer d'un clitoris, de lèvres et d'un vagin en forme de poche aveugle. Un déficit partiel conduit à une virilisation incomplète, allant d'une fusion labiale postérieure lorsque le déficit est plus sévère à l'hypospadias quand il est modéré. L'insuffisance de testostérone en fin de grossesse n'empêchera pas la différenciation normale des organes génitaux externes, mais se traduira par un très petit pénis (micropénis).

Le manque de testostérone avant la puberté empêchera celle-ci de se développer. En l'absence de testostérone, la fonction des épiphyses des os longs peut ne pas s'arrêter à l'âge habituel; aussi, la croissance linéaire peut être prolongée, aboutissant à un morphotype eunuchoïde (figure 47.3). Le segment inférieur du corps (du sol au pubis) est typiquement plus long de 2 cm que le segment du haut du corps, et l'envergure des bras dépasse de 2 cm la hauteur totale. Un déficit en testostérone survenant durant la vie adulte entraîne une perte de libido et de l'énergie globale, ainsi qu'une diminution de la masse musculaire et une diminution de la pilosité. Les effets à plus long terme comprennent également une perte de masse osseuse avec développement d'ostéoporose. Le dysfonctionnement érectile, un problème commun chez les hommes adultes, n'est accompagné d'un déficit en testostérone que dans 5 à 30 % des cas. Cependant, chez les hommes qui expriment cette plainte, il faut doser la testostérone parce que la thérapie de remplacement peut être utile en cas de déficit sévère.

Diagnostic différentiel

En fonction des résultats de l'anamnèse et de l'examen physique, le dosage de la testostérone sérique est le test le plus utile pour confirmer la présence d'un hypogonadisme chez les hommes adultes. Une analyse du sperme est indiquée en cas de suspicion de stérilité. Des taux faibles de testostérone peuvent être difficiles à interpréter chez l'adolescent dont la puberté est tardive; on devra distinguer un retard de puberté lié à la constitution de l'enfant d'un hypogonadisme secondaire d'origine pathologique. Une histoire de petite taille constitutionnelle, de maturation dentaire retardée ou d'antécédents familiaux de puberté tardive rendent probable le diagnostic d'un simple retard de puberté. Un taux bas ou limite de testostérone sérique est également difficile à interpréter chez l'homme âgé, chez qui la diminution de la sécrétion de testostérone peut être simplement liée au vieillissement. La cause sous-jacente de l'hypogonadisme est souvent suggérée par l'anamnèse et l'examen physique. Par exemple, un patient souffrant d'hypogonadisme secondaire à une grande masse hypophysaire ou hypothalamique a souvent des anomalies neurologiques telles que les anomalies du champ visuel et des signes de déficit d'autres hormones hypophysaires. Les hommes atteints d'hypogonadisme primaire sont plus susceptibles d'avoir une hypertrophie mammaire (gynécomastie) en raison des effets de la LH élevée qui stimule l'activité de l'aromatase testiculaire.

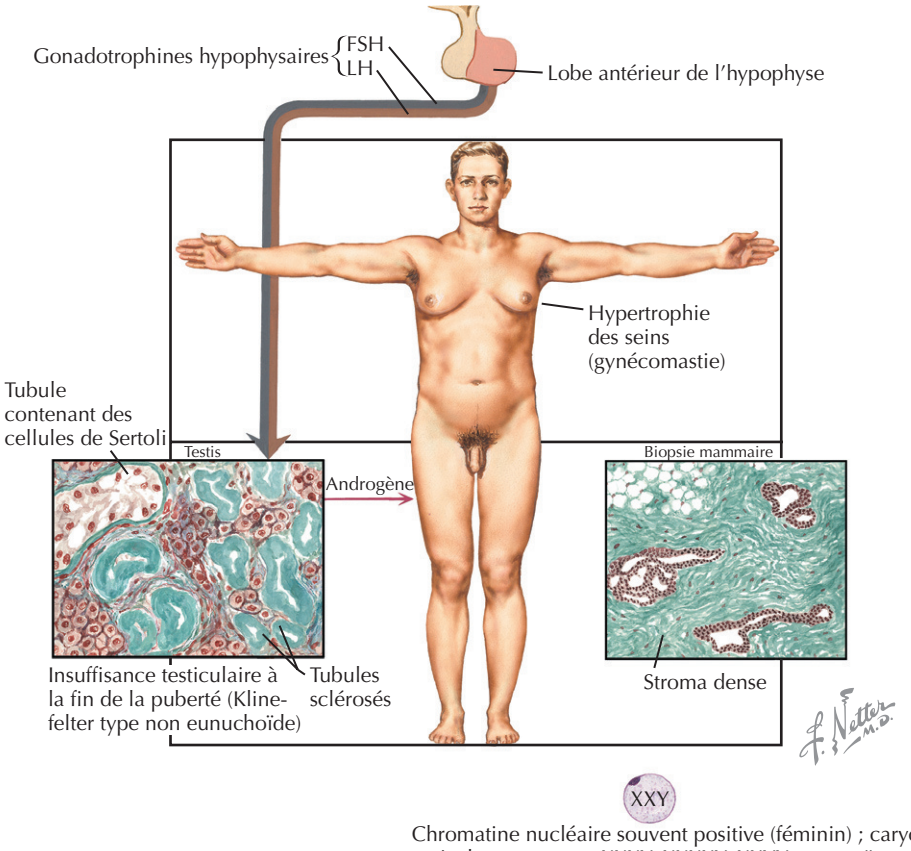
Démarche diagnostique

Une fois qu'un taux faible de testostérone a été démontré, d'autres tests sont utiles pour contribuer à un diagnostic étiologique précis. La figure 47.4 présente un système simplifié pour le diagnostic différentiel. Un spermogramme comporte le comptage des spermatozoïdes éjaculés ainsi que leur motilité. Les hommes normaux produisent plus de 20 millions de spermatozoïdes par millilitre de sperme, soit 40 millions par éjaculat total, et plus de 60 % sont mobiles. Le dosage plasmatique de la testostérone totale, qui inclut la forme libre plus la forme liée aux protéines, est généralement le meilleur test pour évaluer la sécrétion de testostérone, sauf chez les hommes obèses, qui ont souvent une concentration faible de la globuline liant les hormones sexuelles; elle est en revanche élevée chez les hommes âgés. Chez ces personnes, le dosage de la testostérone sérique libre (non liée), ou fraction biodisponible, est un moyen plus précis d'appréciation. Les dosages de LH et de FSH contribueront à l'interprétation d'un taux faible ou limite de testostérone : des gonadotrophines élevées confirment le diagnostic d'hypogonadisme primitif, même lorsque le taux de testostérone est dans les valeurs basses de la norme. Des taux de gonadotrophines normaux en présence d'un taux de testostérone bas indiquent que l'hypogonadisme est secondaire.

Soins et traitement

Le remplacement de la testostérone est indiqué chez la plupart des hommes adultes avec de faibles taux sériques de testostérone, sauf dans les cas où la cause sous-jacente peut

Figure 47.3 Insuffisance testiculaire : dysgénésie des tubes séminifères (syndrome de Klinefelter).



Chromatine nucléaire souvent positive (féminin) ; caryotype habituel XXY, mais des caryotypes XXXY, XXXXY, XXYY et mosaïques ont été décrits

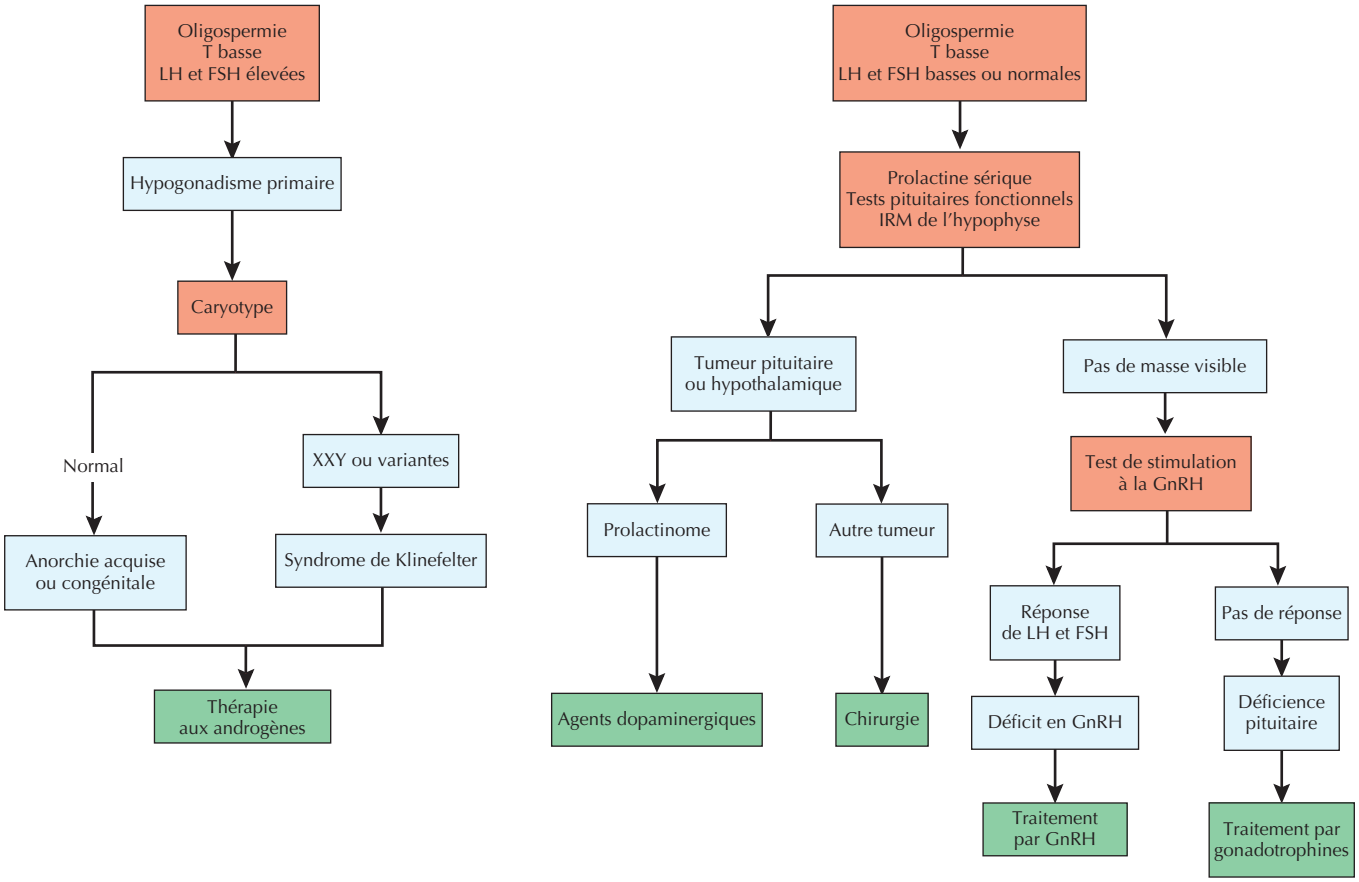
être réversible. Les préparations préférées de testostérone sont soit des esters de testostérone pour injection intramusculaire soit des formules spéciales pour l'administration transdermique. Des comprimés oraux sont également disponibles. Aux États-Unis, l'énanthate et le cypionate de testostérone sont les formes intramusculaires les plus fréquemment utilisées. Des doses de 200 mg toutes les semaines ou 300 mg toutes les 3 semaines maintiendront les taux sériques dans la plage normale pendant la majeure partie des intervalles. Si l'on recourt à des cycles plus longs, la concentration sérique sera inférieure à la normale vers la fin de l'intervalle. Les timbres transdermiques, qui libèrent 5 mg de testostérone toutes les 24 h, maintiennent la testostérone sérique dans la plage normale. Le timbre doit être changé chaque jour. La testostérone est également disponible dans un gel hydroalcoolique appliqué à la dose de 50 à 100 mg, ce qui assure un taux sérique normal pendant 24 h. Parmi les effets indésirables, on peut citer l'augmentation de l'acné et de l'agressivité chez les adolescents et, chez les hommes âgés, une augmentation de la tendance à l'hyperplasie bénigne, et peut-être au cancer, de la prostate. L'hormonothérapie peut également induire une polyglobulie et aggraver l'apnée du sommeil.

Traitement optimal

Avant de commencer le traitement, un examen de la prostate s'impose, ainsi que des dosages du PSA *(Prostate-Specific Antigen)* et une mesure de l'hématocrite. Chez les hommes âgés, il faut mesurer la densité minérale osseuse. On doit répéter le dosage de testostérone sérique après le début du traitement afin de s'assurer que la dose et la voie d'administration ont bien rétabli des taux sériques normaux. En quelques semaines ou quelques mois, la normalisation doit aboutir à une amélioration de la libido chez les hommes atteints d'hypogonadisme et au développement pubertaire chez les garçons prépubères. Au fil du temps, l'énergie, la masse osseuse et la force musculaire vont à leur tour s'améliorer. Si aucune amélioration des symptômes hypogonadiques n'est observée après un intervalle approprié, il faut envisager d'autres causes à l'affection. Le suivi des adultes comprend la répétition des dosages cités ci-dessus et la recherche des symptômes de l'apnée du sommeil.

Le remplacement des gonadotrophines est généralement limité aux cas d'hypogonadisme secondaire, où la fertilité est l'objectif; il est en effet plus complexe et plus coûteux que le remplacement de la testostérone. Chez certains

Figure 47.4 Diagnostic différentiel de l'hypogonadisme primaire et secondaire.



patients, une production de spermatozoïdes suffisante pour la fécondation peut être obtenue par des injections de gonadotrophine chorionique humaine (hCG), qui reproduit les effets de la LH. D'autres patients nécessitent un traitement combiné d'hCG et de gonadotrophine ménopausique humaine, dont l'activité est double, FSH et LH. Il faudra suivre les effets par analyse répétée du sperme et dosage de la testostérone sérique.

Éviter les erreurs de traitement

Chez les hommes plus jeunes, il n'y a aucune preuve que dépasser le taux de testostérone normal soit bénéfique. Un surdosage doit être évité chez tous les patients en raison du risque accru d'effets secondaires. Chez les hommes âgés chez qui les taux sériques de testostérone totale et libre diminuent normalement avec l'âge, les avantages des suppléments de testostérone sont encore incertains et les risques d'effets négatifs sont plus élevés. Par conséquent, la thérapie de remplacement n'est pas recommandée, sauf s'il y a des indications claires de maladie hypophysaire ou testiculaire sous-jacente.

Futures directions

Une meilleure connaissance des effets indésirables des médicaments et des toxines environnementales sur la fonction testiculaire devrait réduire l'incidence de l'hypogonadisme masculin dans le monde entier. Par exemple, il est connu que l'exposition au nématicide, le dibromodichloropropane, diminue la spermatogenèse chez les ouvriers agricoles qui l'utilisent dans les champs. Son usage est strictement réglementé aux États-Unis, mais il est encore exporté et utilisé dans d'autres pays. Chez les hommes qui subissent une chimiothérapie antitumorale à base d'agents alkylants et d'autres drogues toxiques, la suppression simultanée des gonadotrophines avec de la testostérone ou des analogues inhibiteurs de la GnRH peut protéger la fonction gonadique. Une meilleure connaissance des avantages et des risques du remplacement de la testostérone chez les hommes vieillissants requiert davantage de données issues d'essais cliniques randomisés.

Des progrès rapides dans les technologies de reproduction assistée pourraient permettre à plus d'hommes avec une oligospermie sévère ou une motilité réduite des spermatozoïdes de devenir fertiles. L'injection intracytoplasmique de

spermatozoïdes (IICS) consiste en l'injection d'un seul spermatozoïde directement dans le cytoplasme d'un ovocyte prélevé à partir des follicules induits par stimulation ovarienne contrôlée. On peut même appliquer cette technique lorsque l'éjaculat est dépourvu de spermatozoïdes; si les testicules contiennent des cellules germinales, on peut isoler des spermatozoïdes à partir d'une biopsie testiculaire. Des réussites de l'IICS ont été obtenues chez certains hommes atteints de syndrome de Klinefelter.

Ressources supplémentaires

Handelsman DJ, Zajac JD. Androgen deficiency and replacement therapy in men. Med J Aust 2004; 180 (10) : 529-35. PMID : 15139833.

Cet article de synthèse qui s'adresse aux médecins de soins primaires discute des indications de l'utilisation thérapeutique de divers androgènes.

Mahmoud A, Comhaire FH. Mechanisms of disease : late-onset hypogonadism. Nat Clin Pract Urol 2006; 3 (8) : 430-8. PMID : 16902519.

Les auteurs fournissent une revue de la littérature du déclin lié à l'âge de la fonction testiculaire, en se concentrant sur les mécanismes.

Margo K, Winn R. Testosterone treatments : why, when and how ?. Am Fam Physician 2006; 73 (9) : 1591-8.

Cet article qui s'adresse aux médecins de soins primaires décrit les avantages et les effets indésirables du traitement par testostérone chez les hommes et les femmes. Il fournit une liste étendue des androgènes disponibles aux États-Unis.

Mikhail N. Does testosterone have a role in erectile dysfunction ? Am J Med 2005; 119 (5) : 373-82.

L'auteur présente une revue de la littérature portant sur le rôle de remplacement de la testostérone chez les hommes atteints de dysfonction érectile.

Données probantes

1. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes : an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91 (6) : 1995-2010. PMID : 16720669.

   Les auteurs fournissent un ensemble de lignes directrices de pratique clinique pour le traitement à la testostérone proposées par un groupe d'experts de l'Endocrine Society. Le document traite longuement des problèmes de dépistage, de diagnostic, de traitement et des applications chez les patients atteints de dysfonction sexuelle et chez les hommes âgés.

2. Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men : potential benefits and risks. J Am Geriatr Soc 2003; 51 (1) : 101-15. PMID : 12534854.

   Cette revue structurée de la littérature portant sur les résultats de traitement à la testostérone chez des hommes âgés ayant un taux de testostérone sérique normal faible ou modérément diminué rapporte les effets positifs potentiels sur la composition corporelle, la force musculaire, la densité osseuse et les fonctions cognitive et sexuelle, ainsi que les effets négatifs potentiels.

3. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91 (6) : 2011-6. PMID : 16720668.

   Les auteurs présentent une méta-analyse d'essais cliniques sur les effets de la supplémentation en testostérone sur le squelette. La testostérone intramusculaire a augmenté la densité osseuse lombaire chez les hommes atteints d'hypogonadisme, mais les informations disponibles sont insuffisantes pour indiquer si le risque de fracture est diminué.

David A. Ontjes

48

Ostéoporose

Introduction

L'ostéoporose est la plus fréquente des maladies osseuses et constitue un risque majeur de fracture. Aux États-Unis, on compte plus de 1,5 million de fractures ostéoporotiques chaque année, avec un coût annuel de 15 milliards de dollars en soins de santé et en frais d'invalidité. Aux États-Unis, le risque de fracture ostéoporotique chez une femme de race blanche à partir de 50 ans est de 50 %. En raison du vieillissement de notre population et de la fréquence accrue de l'ostéoporose chez les personnes âgées, l'incidence des fractures ostéoporotiques pourrait doubler au cours des 30 prochaines années si l'on n'invente pas de meilleures méthodes de prévention et de traitement.

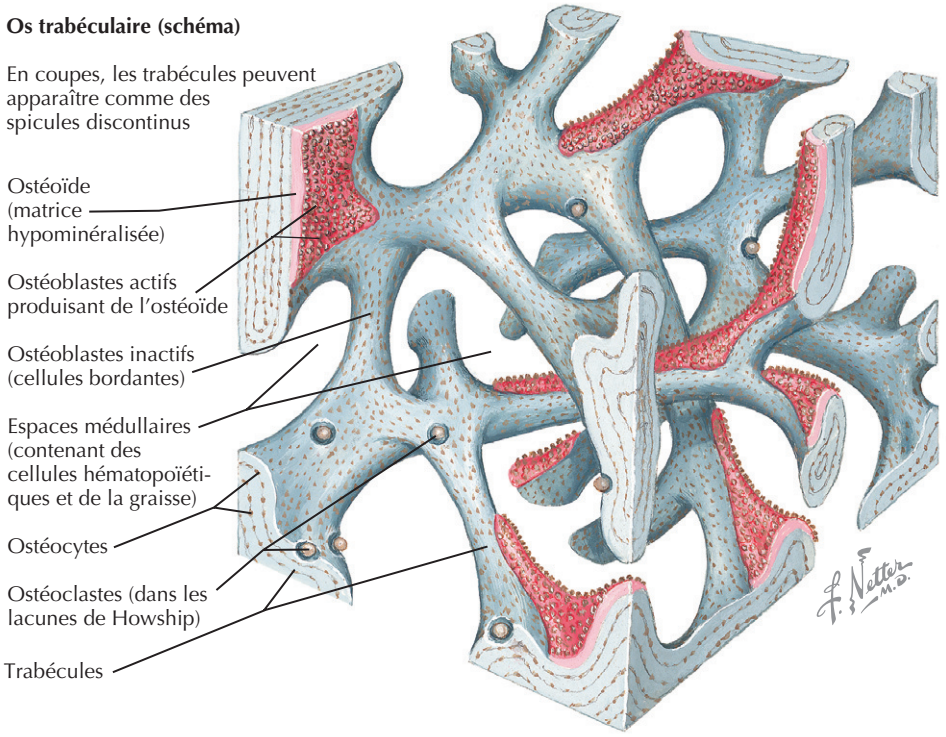
L'ostéoporose est définie comme un affaiblissement de la masse osseuse globale accompagné d'une perturbation de l'architecture osseuse normale, aboutissant à une moindre solidité et à un risque accru de fractures après un traumatisme minime. Histologiquement, la diminution est équivalente dans l'os minéral (composé de calcium et de phosphore) et dans la matrice osseuse (composée de collagène et de protéines de l'os). La structure normale tridimensionnelle de l'os trabéculaire est altérée (figure 48.1). Dans l'os ostéoporotique, les spicules de raccordement osseux ou «entretoises» sont moins nombreux et plus minces. Ainsi, tant la densité radiologique que la résistance mécanique de l'os ostéoporotique sont diminuées. L'Organisation mondiale de la santé définit l'ostéoporose en termes de densité osseuse. L'ostéoporose est présente lorsque la densité osseuse mesurée se situe à plus de 2,5 écarts-types au-dessous de la moyenne pour une personne normale jeune du même sexe et de même race. Cela équivaut à une perte de 25 à 30 % de la masse osseuse maximale normale. L'ostéopénie désigne un degré moindre de perte osseuse, la densité étant comprise entre 1,0 et 2,5 écarts-type en dessous du pic normal de masse osseuse, ce qui représente une perte de 10 à 25 %.

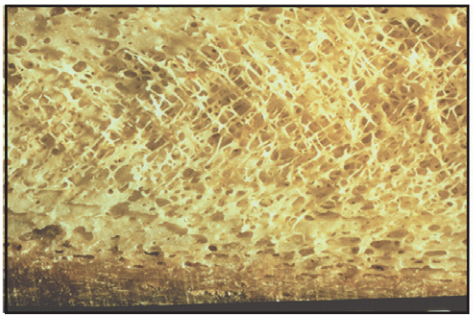
L'os est un tissu dynamique dans lequel de nouveaux minéraux ne cessent d'être fixés, alors que les sections précédemment minéralisées sont en voie de résorption. La figure 48.2 illustre ce processus de remodelage. Les cellules régissant le processus sont les ostéoblastes et les ostéoclastes. Les ostéoblastes sont des cellules formatrices d'os dérivées de cellules souches du tissu conjonctif qui se différencient également en fibroblastes. Les ostéoblastes matures synthétisent du collagène et d'autres protéines de la matrice osseuse comme l'ostéocalcine. Ils produisent une phosphatase alcaline, enzyme qui est censée jouer un rôle dans le processus de minéralisation. Les ostéoclastes sont les cellules les plus importantes impliquées dans la résorption osseuse. Elles sont dérivées de cellules souches de la moelle osseuse qui ressemblent à des macrophages. Les ostéoclastes matures sont de grandes cellules multinucléées adjacentes aux surfaces minéralisées. Ces cellules contiennent des lysosomes capables de libérer des enzymes qui dégradent les protéines de la matrice osseuse.

Étiologie et pathogénie

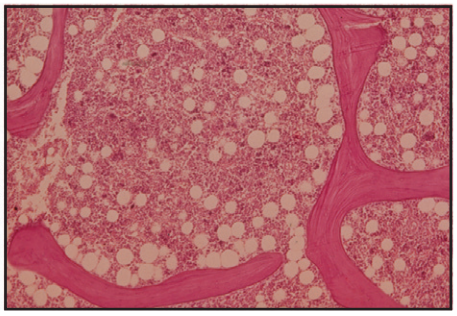
Divers facteurs héréditaires et acquis prédisposent à une faible masse osseuse. Des facteurs de risque héréditaires ou congénitaux comprennent le sexe (femmes > hommes), la race (blanche > Afro-Américains), la corpulence (maigre, ossature grêle) et l'histoire familiale. Parmi les facteurs acquis, citons l'âge, un régime alimentaire faible en calcium et en vitamine D, une ménopause précoce, un mode de vie sédentaire et la cigarette. L'ostéoporose est la conséquence d'une résorption osseuse excessive, d'une formation osseuse insuffisante ou d'une combinaison des deux. Le déficit en estrogènes survenant à la ménopause chez la femme normale est la cause la plus fréquente d'une résorption osseuse

Figure 48.1 Structure de l'os trabéculaire.





Coupe d'un os spongieux (éléments de la moelle éliminés) : os trabéculaire au centre ; os cortical fin au-dessous



Micrographie d'os trabéculaire décalcifié montrant les relations des trabécules avec la moelle (coloration H&E, ×35)

accrue. La perte osseuse accélérée continue pendant environ 10 ans après la ménopause, puis elle se ralentit et se rapproche de celle du vieillissement normal. Un apport d'estrogène après la ménopause ralentit la résorption et stabilise la masse osseuse. Les hommes atteints d'hypogonadisme ont une perte osseuse accélérée similaire à celle des femmes ménopausées. L'hyperparathyroïdie et l'hyperthyroïdie peuvent également augmenter la résorption osseuse.

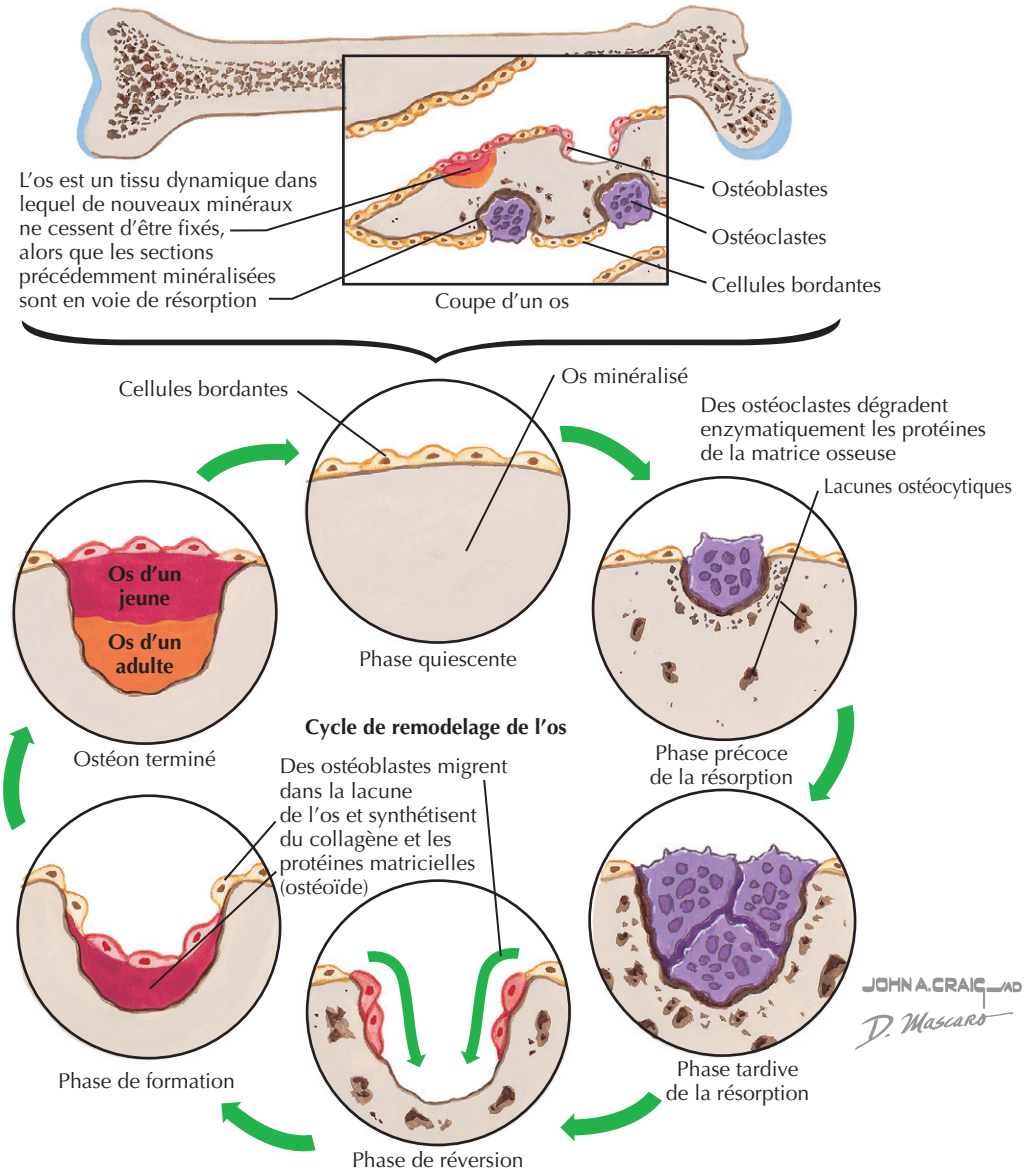
La perte osseuse liée à l'âge affecte à la fois les hommes et les femmes et peut être due en partie à la diminution de l'absorption du calcium alimentaire. Chez les personnes très âgées, le taux de formation de l'os est souvent faible. L'exposition à certains médicaments, tels que les glucocorticoïdes, et l'immobilisation ou l'absence de contrainte mécanique sur l'os lui-même peut entraîner une déficience de formation osseuse.

L'hérédité joue certainement un rôle majeur dans la détermination tant de la masse osseuse maximale des jeunes adultes que du taux de perte osseuse chez les personnes âgées. Plusieurs gènes sont susceptibles d'influencer la masse osseuse et sa solidité. Les recherches en cours suggèrent que des variations naturelles (polymorphismes) de certains gènes, notamment ceux qui codent le récepteur de la vitamine D, le récepteur des estrogènes et la protéine matricielle, le collagène de type 1, semblent affecter la masse osseuse. Toutefois, il reste à identifier les gènes les plus impliqués dans le risque de fracture.

Tableau clinique

La résorption osseuse est asymptomatique, jusqu'à ce que surviennent les fractures causées généralement par un

Figure 48.2 Remodelage osseux.



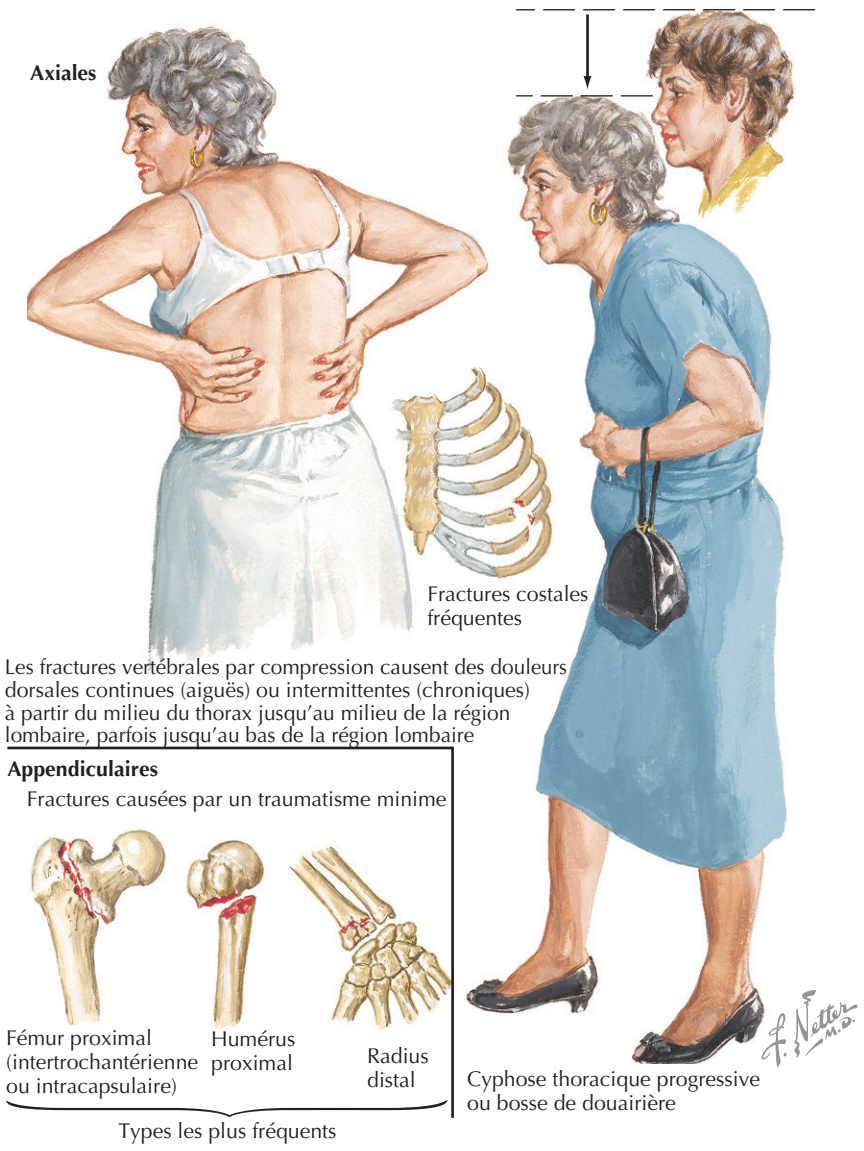
traumatisme minime. Les fractures par compression des vertèbres sont les plus fréquentes, suivies des fractures du fémur proximal et du radius distal (fracture de Pouteau-Colles). À la suite de tassements vertébraux avec amincissement antérieur, les patients rapetissent et la cyphose de la colonne vertébrale dorsale s'accentue (figure 48.3). Les patients qui ont subi des fractures vertébrales par compression souffrent souvent de douleurs dorsales chroniques. Les fractures proximales du fémur (hanche) sont les plus invalidantes, conduisant souvent à une immobilisation et à la perte de la vie autonome chez la femme et l'homme âgés. Parce que l'ensemble du squelette est fragilisé, d'autres os risquent de se fracturer, notamment le bassin, les côtes et les os longs.

Diagnostic différentiel

Les autres maladies osseuses métaboliques qui affaiblissent les os sont l'ostéomalacie et l'ostéite fibreuse. L'ostéomalacie se développe lorsque le matériel minéral osseux ne peut se déposer dans une matrice osseuse normalement constituée. Le rachitisme chez les enfants est l'équivalent de l'ostéomalacie de l'adulte. L'ostéite fibreuse est due à de fortes concentrations circulantes de l'hormone parathyroïde (PTH), entraînant une augmentation anormale de la résorption osseuse.

Un certain nombre de maladies particulières peuvent entraîner une perte osseuse et devraient être prises en compte dans le diagnostic différentiel chez tout patient

Figure 48.3 Les manifestations cliniques de l'ostéoporose.



présentant une faible masse osseuse (encadré 48.1). Il est important d'identifier ces affections, car le traitement approprié de la cause primaire peut souvent conduire aussi à l'amélioration de la masse osseuse.

Démarche diagnostique

De simples radiographies des os peuvent montrer plusieurs types d'anomalies qui suggèrent une ostéoporose ou une autre maladie métabolique des os. La constatation la plus commune est l'ostéopénie non spécifique, ou réduction de la densité radiographique. À un stade plus avancé de la maladie, des difformités ou des fractures surviennent. Au début de la maladie, les radiographies habituelles semblent normales. Au moins 30 % de la masse osseuse totale doivent être perdus avant que les anomalies de densité ne deviennent détectables par les radiographies ordinaires (figure 48.4).

La mesure quantitative de la densité osseuse est le principal moyen de diagnostiquer l'ostéoporose, sur la base des normes définies par l'Organisation mondiale de la santé. Le procédé le plus répandu pour mesurer la masse osseuse est la technique DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*), ou absorption bi-photonique à rayons X, qui utilise des faisceaux de rayons X de deux niveaux différents d'énergie. Les tissus de densité différente (os et tissus mous) absorbent les rayons différemment, ce qui permet le calcul des densités spécifiques. La mesure de la densité osseuse est utilisée pour détecter une ostéopénie ou une ostéoporose et prédire le risque de fracture. Une réduction de la densité osseuse de 1 écart-type par rapport à la valeur normale des jeunes signifie un doublement du risque de fracture. Le risque est doublé pour chaque écart-type supplémentaire.

Les analyses de laboratoire de routine sont peu utiles et servent surtout à écarter les causes d'ostéoporose secon-

Encadré 48.1 Causes d'ostéoporose secondaire

Médicaments
- Héparine
- Éthanol
- Glucocorticoïdes

Maladies endocrines
- Hyperparathyroïdie
- Thyrotoxicose
- Hypogonadisme
- Hyperprolactinémie
- Excès de glucocorticoïdes (syndrome de Cushing)

Maladies gastro-intestinales
- Gastrectomie
- Syndromes de malabsorption (sprue)
- Obstruction chronique des voies biliaires

Anomalies génétiques de la synthèse du collagène
- Ehlers-Danlos
- Ostéogenèse imparfaite

Maladies malignes
- Myélome
- Leucémie
- Lymphome

Immobilisation prolongée
- Repos au lit
- Membre plâtré

daire. Les dosages dans le sérum de la créatinine, du calcium, du phosphore, de la phosphatase alcaline et de la thyréostimuline ainsi qu'un hémogramme complet sont nécessaires chez la plupart des patients. Chez les patients avec une calcémie élevée, il faut doser la PTH sérique. Un dosage de la 25-hydroxyvitamine D est indiqué pour les personnes à risque de déficience en vitamine D parce que maintenues à domicile ou en établissement.

Soins et traitement

Prévention

Il est plus facile de prévenir l'ostéoporose que de la guérir. L'hygiène de vie des individus au début et au milieu de leur vie joue un rôle dans leur risque d'ostéoporose plus tard dans la vie. Un apport alimentaire suffisant en calcium et en vitamine D, l'exercice physique et la modération dans la consommation d'alcool, de tabac et de médicaments connus pour provoquer une ostéopénie sont des mesures utiles à la prévention de l'ostéoporose (tableau 48.1).

La dose journalière recommandée de vitamine D pour la plupart des individus en bonne santé est de 400 UI, mais pour les personnes âgées, une dose de 800 UI est préférable.

Médicaments

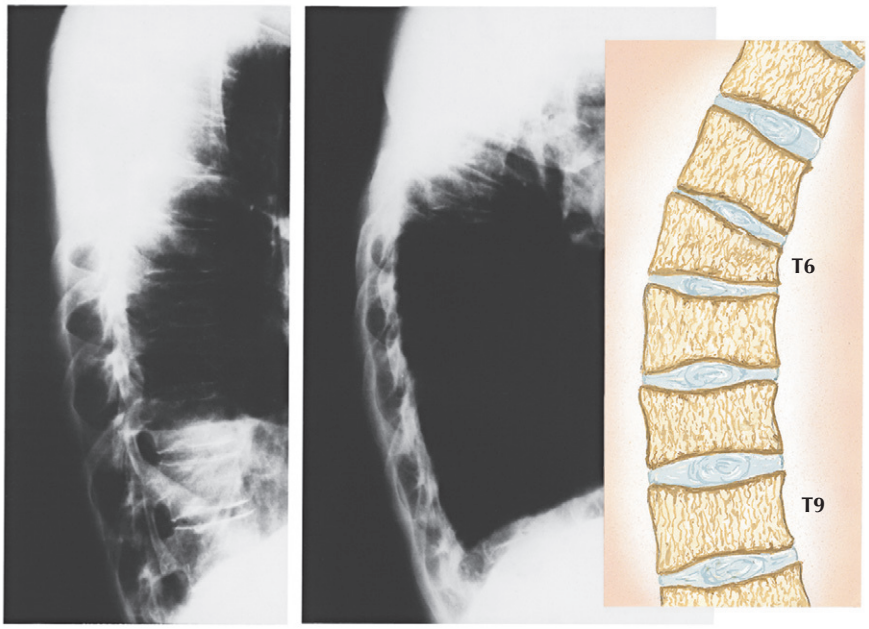
Les objectifs thérapeutiques sont : mettre fin à la perte osseuse, favoriser la formation osseuse, prévenir les fractures, réduire ou éliminer la douleur et restaurer les fonctions physiques. Des essais cliniques randomisés ont montré les effets favorables d'un nombre croissant de médicaments sur la densité osseuse et la réduction de l'incidence des fractures. Les estrogènes, les modulateurs sélectifs des récepteurs d'estrogènes (SERM, *Selective Estrogen Receptor Modulators*), la calcitonine et les bisphosphonates sont considérés comme des *agents inhibiteurs de la résorption*, qui agissent principalement en réduisant l'activité des ostéoclastes. Les analogues de la PTH, en revanche, sont des *agents anabolisants*, qui stimulent la formation osseuse en agissant principalement sur les ostéoblastes.

Idéalement, la décision de recourir à un médicament antiostéoporose devrait être fondée sur une évaluation du risque de fracture chez chaque patient. Il n'existe actuellement aucune formule généralement acceptée pour estimer une telle probabilité. Ce sont les antécédents de fractures antérieures qui fournissent le meilleur facteur prédictif. D'autres points importants à prendre en considération sont l'âge et la faible densité minérale osseuse mesurée par DEXA. Ainsi, un traitement médicamenteux est recommandé chez les femmes et les hommes victimes récemment de fracture de fragilité, quel que soit leur âge. Chez les patients sans antécédents de fracture, un traitement médicamenteux est généralement justifié chez les femmes et les hommes âgés de 60 ans dont la densité osseuse s'écarte de plus de 2,5 écarts-types sous la référence des jeunes. Chez les individus plus jeunes ayant une faible densité osseuse mais sans antécédent de fracture, le traitement médicamenteux peut être différé; une stratégie de prévention est préférable, avec contrôle de la densité osseuse tous les 2 à 3 ans.

Chez la femme ménopausée, le déficit en estrogènes responsable d'une perte osseuse excessive peut être corrigé par un apport extérieur, mais les estrogènes devraient être associés à un progestatif chez les femmes qui ont un utérus intact afin d'éviter le risque accru de cancer de l'endomètre. L'essai clinique de remplacement estrogénique chez la femme ménopausée (Women's Health Initiative) a démontré une réduction significative du nombre de fractures de la hanche. Il a été également démontré que l'œstradiol administré par voie transdermique était bénéfique dans l'ostéoporose post-ménopausique. L'administration prolongée d'estrogènes peut augmenter le risque de cancer du sein et de thrombose veineuse chez les individus sensibles, et les estrogènes ne constituent donc pas le traitement de choix pour de nombreuses femmes.

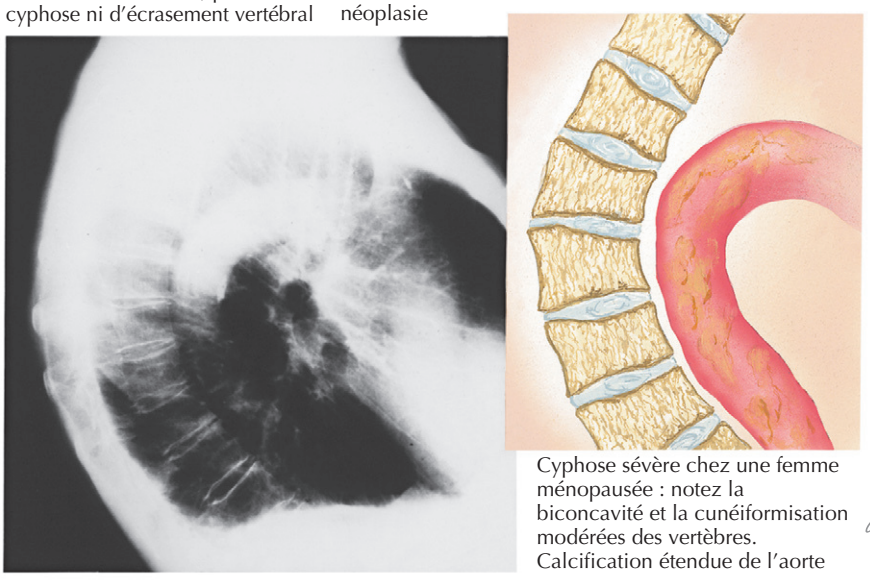
Les SERM sont des analogues de synthèse des estrogènes qui exercent certains effets biologiques de ceux-ci. Les médicaments de cette catégorie comprennent le tamoxifène, un médicament utilisé pour traiter le cancer du sein, et le raloxifène, un médicament approuvé pour le traitement de l'ostéoporose. Le raloxifène agit comme un agoniste des estrogènes par rapport à l'os et au métabolisme des lipoprotéines. Il augmente la densité osseuse et réduit le cholestérol sérique lorsqu'il est administré à des femmes ménopausées. Les essais cliniques ont démontré que le raloxifène réduit le risque de fractures

Figure 48.4 Aspects radiographiques en cas d'ostéoporose axiale.



Ostéopénie modérée chez une femme ménopausée : les vertèbres semblent « délavées » ; pas de cyphose ni d'écrasement vertébral

Cunéiformisation de T6 chez la même patiente 16,5 ans plus tard : chez cette patiente atteinte de lymphome et de cyphose, les corps vertébraux sont biconcaves (en diabolo). La lésion focale en T6 est suggestive de néoplasie



Cyphose sévère chez une femme ménopausée : notez la biconcavité et la cunéiformisation modérées des vertèbres. Calcification étendue de l'aorte

F. Netter M.D.

vertébrales mais non de fracture de hanche chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose. Le raloxifène ne stimule pas l'endomètre et, comme le tamoxifène, il agit comme un antagoniste des estrogènes dans les tissus mammaires. Ainsi, le raloxifène est un bon choix en tant qu'agent antiostéoporose chez les femmes à risque élevé de cancer du sein.

Les membres de la famille des bisphosphonates ressemblent au pyrophosphate et sont intégrés dans la structure minérale de l'os, dont ils inhibent la résorption et favorisent ainsi la densification. Les essais cliniques de plusieurs bisphosphonates, notamment l'étidronate, l'alendronate, le risédronate et l'ibandronate, indiquent que la densité osseuse est augmentée chez les femmes ménopausées après 2 ans ou plus de traitement. D'autres essais avec l'alendronate et le risédronate administrés par voie orale ont démontré que ces médicaments réduisaient de 40 à 60 % le risque de fracture de la colonne vertébrale et de la hanche, tandis que l'ibandronate réduisait le risque de fracture de la colonne vertébrale. Ces médicaments sont efficaces tant chez l'homme que chez la femme. L'alendronate, le risédronate et l'ibandronate sont actuellement agréés aux États-Unis pour le traitement de l'ostéoporose, mais d'autres médicaments de cette classe seront probablement autorisés dans un futur proche.

Tableau 48.1 Besoins en calcium pour une santé osseuse optimale

	Quantité quotidienne de calcium recommandée (mg)
Enfants et adolescents	
1–3 ans	500
4–8 ans	800
9–18 ans	1300
Adultes hommes et femmes	
19–50 ans	1000
> 50 ans	1200
Femmes enceintes et allaitantes	
15–18 ans	1300
19–50 ans	1000

La calcitonine est une hormone peptidique produite en petite quantité par les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde normale. L'administration de la calcitonine humaine de synthèse ou de saumon à des patients souffrant d'ostéoporose a diminué la résorption osseuse tout en augmentant modestement la densité. Les essais cliniques ont révélé qu'un traitement à la calcitonine intranasale diminuait le risque de fracture vertébrale chez les femmes ménopausées. De fortes doses de calcitonine peuvent exercer un effet analgésique grâce à une action indépendante sur le système nerveux central.

Les agonistes de la PTH, y compris la PTH recombinante humaine 1-34 (tériparatide) et la PTH humaine 1-84, constituent une classe de médicaments antiostéoporose dont l'effet principal est de promouvoir la formation de l'os. Dans un essai clinique, le tériparatide, administré en dose quotidienne sous-cutanée chez les femmes ménopausées, a augmenté la densité osseuse et réduit le nombre de fractures vertébrales et non vertébrales. Le tériparatide est également efficace en augmentant la densité minérale osseuse chez les hommes ostéoporotiques. Le tériparatide a été approuvé aux États-Unis pour le traitement de l'ostéoporose. D'autres médicaments de cette classe seront probablement agréés dans un proche avenir.

Traitement optimal

L'ostéoporose est une maladie chronique nécessitant une thérapie à long terme pour prévenir les principales complications et la morbidité. Une prise en charge efficace requiert l'éducation du patient sur les risques et les avantages du traitement ainsi que le développement d'un plan thérapeutique global qui soit acceptable et durable. Les autres pourvoyeurs de soins, notamment les nutritionnistes et les kinésithérapeutes, contribueront efficacement au choix d'une alimentation optimale et de programmes d'exercice physique. Un suivi régulier avec contrôle de la densité osseuse et une attention particulière aux effets secondaires potentiels est essentiel.

Éviter les erreurs de traitement

L'absence de mise en œuvre de stratégies efficaces pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose est fréquente. Les patients à risque élevé d'ostéoporose en raison d'autres maladies ou de traitements au moyen d'agents tels que les glucocorticoïdes doivent être surveillés avec des mesures de densité osseuse et soumis à un traitement antiostéoporose dès que leur densité osseuse est jugée trop faible. Malheureusement, de nombreux patients âgés victimes de fracture de fragilité ne reçoivent ni test de densité osseuse ni traitement antiostéoporose, alors que des médicaments efficaces sont maintenant largement disponibles.

Futures directions

L'amélioration des connaissances du public quant à l'alimentation et au mode de vie affectant le risque permet d'espérer que l'on évitera une épidémie croissante de fractures ostéoporotiques. Des procédés de dépistage d'une faible densité osseuse, plus largement disponibles et abordables, devraient permettre la détection précoce des individus à haut risque. Le développement de meilleurs algorithmes de prédiction du risque absolu de fracture devrait également permettre aux médecins de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement de longue durée avec des médicaments antiostéoporose. De nouvelles stratégies thérapeutiques associant à la fois des médicaments qui favorisent la formation osseuse et des médicaments qui préviennent la résorption osseuse sont à l'étude. L'utilisation séquentielle d'agents favorisant la formation osseuse, comme la PTH, suivis de médicaments prévenant la résorption osseuse, tels que les bisphosphonates, peut offrir une plus grande efficacité à long terme que l'utilisation d'un seul des deux types de médicament. Enfin, des essais cliniques randomisés permettant des comparaisons en tête-à-tête d'un nombre croissant de médicaments antiostéoporose devraient aboutir à des directives thérapeutiques améliorées et à une sélection plus éclairée des médicaments.

Ressources supplémentaires

Häuselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis Int 2003 ; 14 (1) : 2-12.

Il s'agit d'une revue exhaustive des essais cliniques randomisés, avec placebo et en double insu, de médicaments antiostéoporose enregistrés en Europe et en Amérique à partir de 2002, mais elle ne comprend pas les résultats du tériparatide ou d'autres dérivés de la PTH.

Miller PD, Bonnick SL, Rosen CJ, et al. Clinical utility of bone mass measurements in adults : consensus of an international panel. Society for Clinical Densitometry. Semin Arthritis Rheum 1996 ; 25 (6) : 361-72. PMID : 8792508.

Ce résumé de l'avis clinique d'un groupe d'experts de la Society of Clinical Densitometry porte sur l'utilisation appropriée des mesures de densité osseuse pour déterminer qui traiter et pour le suivi des réponses au traitement.

Olszynski WP, Shawn Davison K, Adachi JD, et al. Osteoporosis in men : epidemiology, diagnosis, prevention and treatment. Clin Ther 2004 ; 26 (1) : 15-28. PMID : 14996514.

Cet article passe en revue les informations actuelles sur l'ostéoporose chez les hommes ; les auteurs discutent des facteurs de risque, de la pathogénie et des options thérapeutiques.

Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2005 ; 353 (6) : 595-603. PMID : 16093468.

Cet auteur discute de la prise en charge des patients ayant une densité osseuse faible ou une ostéoporose avérée ; il insiste sur les stratégies préventives et thérapeutiques.

Seeman E, Eisman JA. Treatment of osteoporosis : why, whom, when and how to treat. The single most important consideration is the individual's absolute risk of fracture. Med J Aust 2004 ; 180 (6) : 298-303. PMID : 15012571.

Les auteurs passent en revue les risques et les avantages de diverses thérapies en cas de faible densité osseuse et proposent des directives quant à la sélection des patients pour le traitement.

Données probantes

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996 ; 348 (9041) : 1535-41. PMID : 8950879.

   Dans cet essai clinique randomisé de l'alendronate par voie orale chez 2027 femmes ménopausées ayant une faible densité minérale osseuse et ayant eu des fractures vertébrales, les résultats montrent une réduction du risque de fractures vertébrales et non vertébrales, notamment des fractures de hanche, dans le groupe traité.

2. Chapuy MC, Arlot ME, Dubœuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992 ; 327 (23) : 1637-42. PMID : 1331788.

   Dans un essai clinique randomisé chez 3270 femmes âgées ayant une moyenne d'âge de 84 ans, des suppléments de 1,2 g de calcium et de 800 UI de vitamine D3 ont réduit significativement le risque de fractures vertébrales et non vertébrales.

3. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis : The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. PROOF Study Group. Am J Med 2000 ; 109 (4) : 267-76. PMID : 10996576.

   Dans un essai clinique randomisé de la calcitonine de saumon par voie intranasale chez 1255 femmes ménopausées ayant une ostéoporose avérée avec des doses de 100, 200 et 400 UI par jour, les femmes recevant 200 UI ont eu moins de nouvelles fractures vertébrales par rapport au groupe contrôle.

4. Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004 ; 19 (8) : 1241-9. PMID : 15231010.

   Les résultats d'un essai clinique randomisé de l'ibandronate chez 2946 femmes ostéoporotiques avec fractures vertébrales antérieures ont montré une réduction du risque de nouvelles fractures vertébrales par rapport au placebo. Le nombre de fractures non vertébrales n'a pas été significativement réduit, sauf dans un sous-groupe de risque plus élevé avec des scores T de densité osseuse inférieurs à 3,0.

5. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures : results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998 ; 280 (24) : 2077-82. PMID : 9875874.

   Dans un essai clinique randomisé chez 4432 femmes ayant une faible densité osseuse, mais sans antécédent de fracture vertébrale, un traitement de plus de 4 ans à l'alendronate oral a réduit le risque de fracture de manière significative dans un sous-groupe de femmes atteintes d'ostéoporose du col fémoral (score T ≤ –2,5), mais il n'y pas eu de réduction significative chez les femmes ayant une plus forte densité osseuse.

6. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene : results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999 ; 282 (7) : 637-45. PMID : 10517716.

   Dans un essai clinique randomisé chez 7705 femmes ménopausées, dont l'ostéoporose était définie selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé, le traitement par le raloxifène (60 mg par jour) a réduit significativement le risque de fractures vertébrales mais pas celui des fractures non vertébrales.

7. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis : a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999 ; 282 (14) : 1344-52. PMID : 10527181.

   Les auteurs rapportent les résultats d'un essai clinique qui a duré 3 ans chez 2458 femmes ménopausées qui avaient été victimes d'au moins une fracture vertébrale et qui avaient été traitées par le risédronate oral ou par un placebo. Dans le groupe traité, le nombre de fractures vertébrales et non vertébrales a été réduit de manière significative.

8. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med 1995 ; 333 (22) : 1437-43. PMID : 7477143.

   Ce premier essai de l'alendronate chez 994 femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose a montré une réduction du risque de nouvelles fractures vertébrales ainsi que des améliorations de la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale et de la hanche.

9. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 2001 ; 344 (5) : 333-40. PMID : 11172164.

   Cet essai clinique du risédronate oral chez 3886 femmes de moins de 80 ans a montré une réduction du risque de fracture de la hanche dans un sous-groupe qui avait de l'ostéoporose du col fémoral (T score ≤ 3). Il n'y a pas eu de réduction significative des fractures de hanche dans un sous-groupe qui avait une plus grande densité minérale osseuse.

10. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2001 ; 344 (19) : 1434-41. PMID : 11346808.

    Cet essai clinique avec la PTH sous-cutanée (1-34) chez 1637 femmes ménopausées victimes de fractures vertébrales antérieures a montré la réduction du risque de fractures vertébrales et non vertébrales dans le groupe traité. La dose de 20 µg a réduit le nombre de fractures aussi bien que la dose de 40 µg, tout en causant moins d'effets secondaires.

11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002 ; 288 (3) : 321-33. PMID : 12117397.

    Cet article résume les résultats globaux d'un essai clinique important de remplacement des estrogènes chez 16 608 femmes ménopausées ayant un utérus intact. Le traitement par estrogènes conjugués, 0,6 mg plus 2,5 mg de médroxyprogestérone par jour pendant 5,2 ans, a réduit de façon significative les fractures de hanche, mais pas le nombre d'accidents cardiovasculaires ni la mortalité toutes causes confondues.

Sue A. Brown

49

Maladie osseuse de Paget

Introduction

La maladie osseuse de Paget, également appelée *ostéite déformante*, est un trouble lié à un remodelage osseux accéléré. L'activité anormale des ostéoclastes cause une dégradation osseuse accrue. Parce que la formation osseuse et la résorption sont couplées, il y a une augmentation concomitante de la formation osseuse. Toutefois, le nouvel os formé est anormal dans son organisation. Des biopsies osseuses montrent la perte de la structure lamellaire habituelle qui est importante pour la solidité osseuse. En conséquence, l'os est fragilisé, et comporte une surface anormale de remodelage osseux.

L'incidence et la prévalence de la maladie de Paget sont difficiles à estimer, car la maladie est largement asymptomatique. Les autopsies et les radiographies ont révélé une prévalence de 3 à 3,7 % chez les patients âgés de plus de 55 ans. Globalement, cette maladie touche surtout des personnes d'origine anglo-saxonne; elle est beaucoup moins fréquente chez les sujets asiatiques. Presque toutes les personnes atteintes consultent assez tard, généralement à plus de 40 ans. Certaines études signalent une prédominance masculine, tandis que d'autres suggèrent que la répartition entre hommes et femmes serait équilibrée.

Étiologie et pathogénie

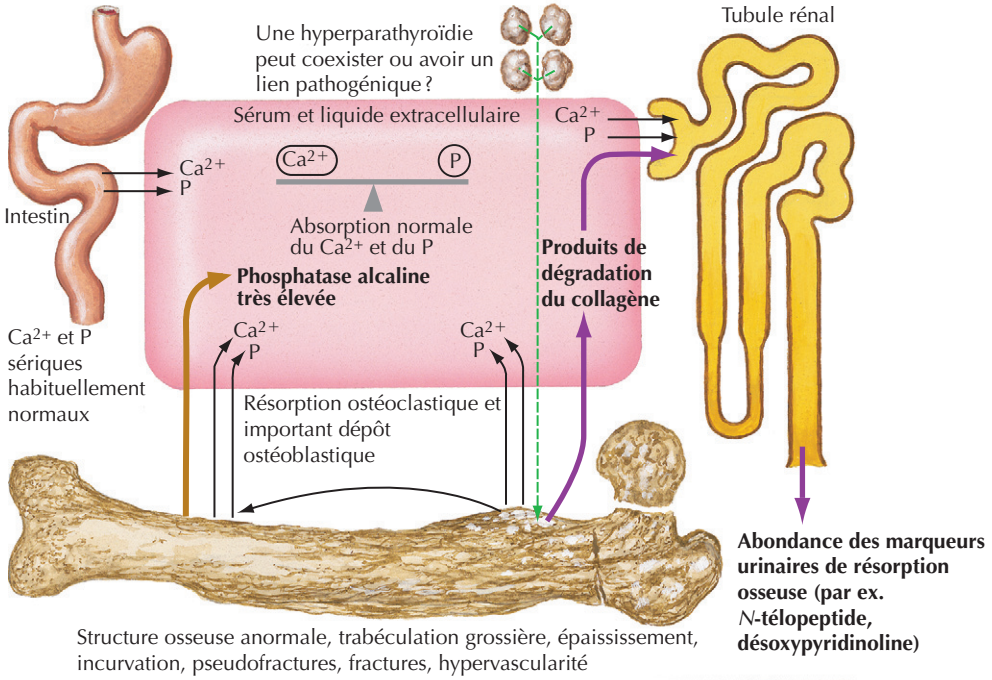
L'étiologie exacte reste inconnue. Au microscope, les ostéoclastes ont une structure anormale; ils sont plus grands et plus nombreux. Leurs multiples noyaux contiennent des inclusions similaires aux nucléocapsides des paramyxovirus, comme le virus respiratoire syncytial ainsi que ceux de la rougeole et de la maladie de Carré. Il a été postulé, mais non prouvé, que la maladie de Paget était la conséquence d'une infection virale. Les ostéoclastes impliqués semblent avoir une sensibilité accrue à des substances qui modifient leur activité, comme la 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol) et le ligand de RANK, une protéine de signalisation importante sécrétée par les ostéoblastes pour contrôler l'activité des ostéoclastes (figure 49.1).

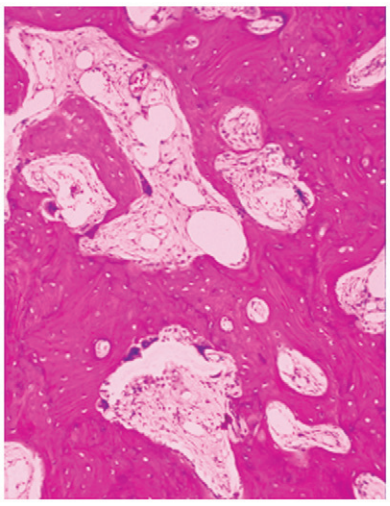
La maladie de Paget peut également avoir une prédisposition génétique. On a rapporté que 15 à 40 % des patients ont un parent au premier degré qui est atteint. Des mutations hétérozygotes d'au moins deux gènes ont été objectivées dans la maladie de Paget. Un gène de susceptibilité sur le bras long du chromosome 18 a été récemment identifié dans au moins une étude. Il a été découvert après la mise en évidence d'une anomalie génétique dans le même chromosome, mais sur un site différent, chez des patients atteints d'une maladie rare, l'ostéolyse expansive familiale dans laquelle les ostéoclastes contiennent également des inclusions de type paramyxovirus. Il est possible que l'infection virale déclenche l'activité des ostéoclastes anormaux et l'apparition de la maladie de Paget chez les individus génétiquement prédisposés.

Tableau clinique

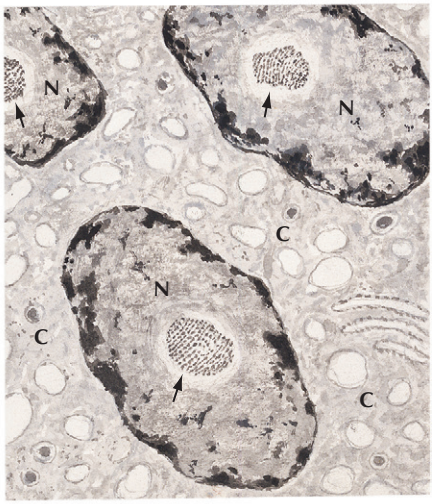
La plupart des personnes atteintes de la maladie osseuse de Paget sont asymptomatiques. Souvent d'ailleurs, le diagnostic est posé après la découverte fortuite d'un taux de phosphatase alcaline sérique élevé ou par des radiographies effectuées pour d'autres raisons. La maladie affecte principalement la boîte crânienne et le squelette axial, touchant le plus souvent les corps vertébraux, le pelvis et les os longs. Elle peut se produire sous une forme monostotique, un seul site étant affecté. Toutefois, chez la plupart des patients, plusieurs sites sont concernés (figure 49.2). Seulement 5 % des individus se plaignent de

Figure 49.1 Physiopathologie et traitement de la maladie osseuse de Paget.





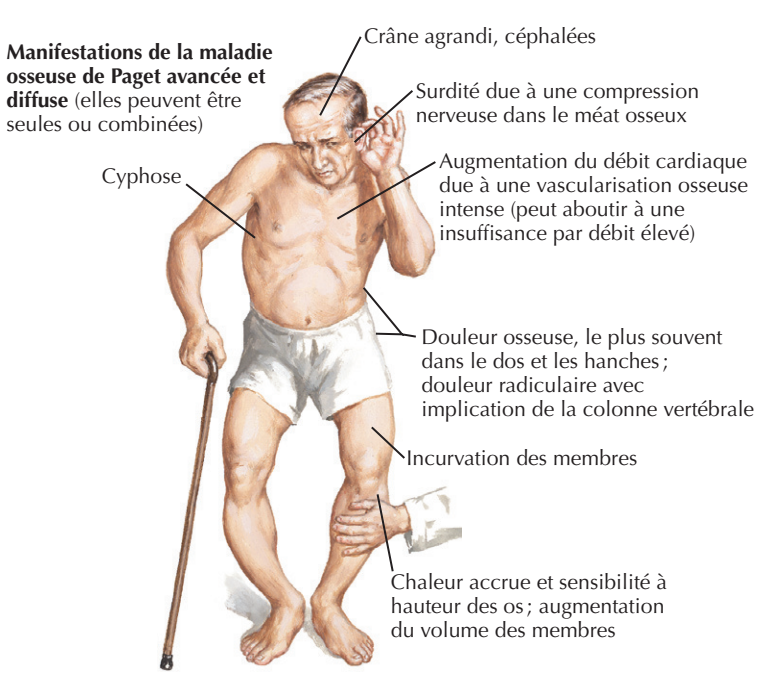
Coupe d'os montrant une activité ostéoclastique et ostéoblastique intense et l'aspect en mosaïque de l'os lamellaire

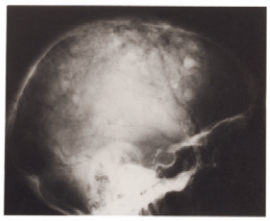


Micrographie électronique d'un ostéoclaste dont les multiples noyaux contiennent des inclusions qui pourraient être des virus (flèches)
N : noyaux ; C : cytoplasme

douleurs osseuses, souvent décrites comme étant sourdes, persistantes et aggravées par l'activité. Toutefois, la douleur n'est pas un bon indicateur de l'étendue de la maladie. Dans une étude sur 170 patients, seulement 30 % de 863 sites de la maladie causaient des symptômes. Les douleurs osseuses peuvent résulter d'une irritation du périoste, de l'augmentation de la vascularisation de l'os affecté ou du stress mécanique avec microfractures. Le site affecté peut être chaud. La douleur dans ou près d'une articulation peut refléter des altérations arthrosiques sous-jacentes comme la formation d'ostéophytes favorisée par la maladie de Paget des os longs ; celle-ci occasionne indirectement une détérioration du cartilage et altère la surface articulaire. D'importantes déformations articulaires, par exemple des incurvations des membres inférieurs, ainsi que des structures anormales du visage comme des bosses frontales, peuvent se développer. Comme la structure osseuse est désorganisée, les fractures sont fréquentes, surtout des os qui supportent le poids du corps. La compression neurologique est une complication préoccupante. Les lésions de la colonne vertébrale peuvent mener à la compression de la moelle épinière ou des racines nerveuses périphériques. Les nerfs crâniens, en particulier oculaires et auditifs, peuvent être

Figure 49.2 Maladie osseuse de Paget.




Une radiographie latérale montre des foyers crâniens plus denses à côté de zones ostéopéniques (ostéoporose crânienne circonscrite)


Os du crâne très épaissi, qui peut empiéter sur les trous par lesquels passent les nerfs et sur le tronc cérébral et occasionner une hydrocéphalie (montrée) par compression de l'aqueduc cérébral


Radiographie caractéristique du tibia montrant un épaississement, une incurvation, une trabéculation grossière, avec une crête transparente projetée vers l'avant


Fracture en « bâton de craie » en voie de guérison F. Netter M.D.

touchés par des malformations crâniennes. Selon certaines études, jusqu'à 37 % des patients auraient des pertes d'audition, qui pourraient également être dues à des anomalies osseuses touchant la cochlée. Rarement, une hydrocéphalie résulte de malformations à la base du crâne. Lorsque la maladie est étendue et très active, une insuffisance cardiaque congestive à débit élevé peut être causée par l'augmentation de la vascularisation à la surface du remodelage osseux. Une complication rare mais redoutée est le développement de l'ostéosarcome, qui surviendrait chez moins de 1 % des patients atteints de longue date de la maladie de Paget.

Diagnostic différentiel

D'autres affections qui peuvent présenter des douleurs osseuses, des lésions lytiques et une élévation des phosphatases alcalines sont des tumeurs malignes, primaires ou métastatiques, et des maladies infiltrantes telles que les infections et la sarcoïdose. Lorsqu'elle est étendue, il peut être difficile de distinguer la maladie de Paget d'une tumeur maligne sous-jacente. Habituellement, le cancer est plus évident à l'examen clinique, et les métastases osseuses sont une complication ultérieure. Une maladie de Paget est beaucoup plus probable si des radiographies antérieures permettent de démontrer la stabilité relative des lésions. Un trait radiologique distinctif de la maladie de Paget est l'augmentation du diamètre de l'os affecté, alors qu'il demeure inchangé dans les maladies infiltrantes ou métastatiques. Un foyer pagétique isolé dans un corps vertébral peut ressembler à un hémangiome ou à une fracture vertébrale par compression. Malheureusement, la scintigraphie osseuse ne distingue pas ces affections. Des résultats des analyses de laboratoires révélant une anémie, une hypoalbuminémie ou une hypercalcémie peuvent suggérer d'autres troubles sous-jacents. La maladie de Paget peut causer de l'hypercalcémie, mais uniquement lors d'une immobilisation prolongée ou d'une fracture récente. Bien que des caractéristiques radiographiques existent, le diagnostic de la maladie de Paget n'est pas toujours évident, et la recherche d'une affection maligne sous-jacente ou d'une autre maladie doit être poursuivie, notamment dans certains cas, par le prélèvement d'une biopsie osseuse.

Démarche diagnostique

Un diagnostic de maladie de Paget est souvent posé sur la base des images caractéristiques en radiographie ordinaire. Au début de la maladie, les lésions lytiques prédominent; elles correspondent aux zones de résorption accrue des ostéoclastes. Dans les os longs, les fronts de résorption ont la forme caractéristique d'une flamme ou de V, alors que dans le crâne, les lésions lytiques sont isolées (*ostéoporose circonscrite*). Avec la progression de la maladie, l'épaississement cortical et les zones sclérotiques résultent de la formation osseuse excessive due à l'activité ostéoblastique accrue. Les scintigraphies osseuses montrent une activité accrue dans les sites concernés. L'étendue de la maladie varie selon les individus. L'identification radiologique des sites touchés est importante pour l'évaluation de l'étendue de la maladie et la détection des lésions asymptomatiques situées dans des sites propices aux fractures et qui peuvent nécessiter un traitement. Bien que la maladie puisse évoluer avec des fronts de résorption qui progressent dans un os particulier, généralement, elle ne s'étend pas à de nouveaux os après le diagnostic initial.

Aux examens de laboratoire, on trouve un taux significativement plus élevé de phosphatase alcaline chez environ 95 % des individus. Les valeurs de base dépassent souvent de 3 fois la limite supérieure de la normale. Toutefois, en cas de maladie de Paget monostotique, ou isolée, le taux de phosphatase alcaline peut être normal. Le dosage de la phosphatase alcaline spécifique de l'os est légèrement plus sensible que celui de la phosphatase alcaline totale. Si l'on suit au fil du temps, chez un même individu, le taux de phosphatase alcaline, on constate que celui-ci est généralement proportionnel à l'activité de la maladie. Les taux sériques de calcium, de phosphate, de la parathormone et des métabolites de la vitamine D sont généralement normaux. La calcémie s'élève uniquement lorsque la formation osseuse ralentit alors que la résorption osseuse reste très active, comme lors d'une immobilisation prolongée ou d'une fracture récente. Les marqueurs de remodelage osseux ou des produits de dégradation du collagène, tels que les *N*-télopeptides et la désoxypyridinoline urinaires, sont régulièrement élevés dans la maladie de Paget étendue et active. Cependant, ces marqueurs ne sont pas spécifiques et ont une grande variabilité intrinsèque, ce qui rend difficile leur utilisation pour le traitement des patients. D'autres marqueurs de la fonction des ostéoblastes, comme l'ostéocalcine, ne sont pas utiles dans le diagnostic ou le traitement de la maladie de Paget.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement de la maladie de Paget s'est nettement amélioré depuis la disponibilité de puissants bisphosphonates par voie orale. De multiples études ont démontré une amélioration des symptômes, notamment des douleurs osseuses, et une réduction de la phosphatase alcaline ainsi que des autres marqueurs du renouvellement osseux. On a montré sur des échantillons de biopsie osseuse que les bisphosphonates rétablissaient la structure osseuse normale. Toutefois, il n'y a pas de données prospectives et à long terme qui démontrent la prévention des complications après instauration du traitement. Dès lors, les recommandations thérapeutiques sont souvent guidées par l'expérience clinique ou des avis de consensus émis par des groupes d'experts; les essais cliniques randomisés à long terme sont en effet très rares. Les formes bénignes de la maladie avec atteinte isolée dans un endroit non susceptible de provoquer des complications, telles que l'omoplate ou du pelvis, peuvent ne pas devoir être traitées. Un traitement temporaire avec les bisphosphonates ou la calcitonine peut être indiqué avant une intervention orthopédique pour prévenir la perte de sang excessive résultant de l'hypervascularisation osseuse. Les indications thérapeutiques les plus fréquentes sont les douleurs osseuses, l'extension à des sites propices aux fractures (os supportant du poids, les corps vertébraux), les lésions osseuses périarticulaires, une importante atteinte crânienne, la préparation à une intervention orthopédique et une immobilisation prolongée.

Les bisphosphonates sont des analogues du pyrophosphate qui ralentissent la résorption osseuse en diminuant l'activité des ostéoclastes et qui rendent la structure d'hydroxyapatite de la matrice osseuse plus résistante à la résorption. Plusieurs préparations sont disponibles et sont généralement administrées en cures de 3 à 6 mois par an ou tous les 2 ans. S'il s'agit d'une préparation à une opération chirurgicale, le traitement durera 1 à 2 mois. L'étidronate, le premier médicament disponible, est moins puissant que les nouveaux agents et a été associé à l'ostéomalacie lorsqu'il est utilisé à fortes doses. Les puissants bisphosphonates agissant par voie orale, le tiludronate (400 mg 1 fois par jour), l'alendronate (40 mg 1 fois par jour) et le risédronate (30 mg 1 fois par jour), sont agréés par la US Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de la maladie de Paget. Un essai clinique contrôlé randomisé chez 89 patients comparant l'alendronate (40 mg 1 fois par jour) à l'étidronate (400 mg 1 fois par jour) pendant 6 mois a montré une normalisation de la phosphatase alcaline chez 63 % des patients prenant de l'alendronate et chez 17 % de ceux qui avaient pris l'étidronate. Sous alendronate, les douleurs et les marqueurs urinaires du remodelage osseux ont diminué significativement et les scores fonctionnels se sont améliorés. Le prolongement de l'étude a montré que 52 % des patients avaient encore des taux normaux de phosphatase alcaline 25 à 30 mois après la fin du traitement. Les résultats radiographiques ont varié, des études démontrant une régression des fronts de résorption osseuse, mais d'autres ne détectant pas de changement significatif. Des améliorations similaires dans les marqueurs de remodelage osseux ont été constatées soit avec le risédronate soit avec l'alendronate. Le pamidronate est très efficace mais doit être administré par voie intraveineuse. La

posologie a varié, allant, pour une maladie bénigne, d'une dose de 60 mg administrée en une perfusion unique à 20 à 60 mg en intraveineuse tous les 3 à 6 mois. Une étude randomisée et contrôlée a rapporté que le zolédronate (5 mg en intraveineuse), administré en une perfusion unique, a réduit le remodelage osseux durant les 2 ans de la durée de l'essai ; cet effet paraissait plus soutenu que celui obtenu par l'administration orale de risédronate (30 mg 1 fois par jour pendant 60 j).

La calcitonine par voie sous-cutanée, quelle que soit son origine, de saumon ou humaine, est approuvée par la FDA pour le traitement de la maladie de Paget. Toutefois, les biphosphonates ont une efficacité supérieure dans l'induction et le maintien d'une rémission, ce qui a relégué la calcitonine au traitement de deuxième ligne, si les bisphosphonates ne sont pas tolérés. La calcitonine est utile dans la période périopératoire, car elle agit rapidement et diminue efficacement les pertes de sang durant l'intervention. D'autres options thérapeutiques étaient le gallium et la plicamycine, mais aujourd'hui leur utilisation est devenue rare. Souvent, il faut recourir aux analgésiques et à la chirurgie de remplacement articulaire pour traiter les lésions arthrosiques associées.

L'objectif général du traitement est de normaliser les taux de phosphatase alcaline et de diminuer la douleur. Les taux sériques sont souvent mesurés tous les 4 à 6 mois. Une cure supplémentaire doit être envisagée lorsque le taux de phosphatase alcaline dépasse de plus de 25 % la valeur obtenue après le traitement initial. Les marqueurs du remodelage osseux, tels que les *N*-télopeptides urinaires, peuvent réagir plus tôt que la phosphatase alcaline au bisphosphonate. Une seule cure d'un bisphosphonate de 3 à 6 mois peut induire une rémission pendant 1 à 2 ans ou plus. Des radiographies montrent des changements au fil du temps, mais ils ne correspondent pas toujours aux taux de phosphatase alcaline ou à une amélioration clinique. Les scintigraphies osseuses sont plus fiables pour suivre les modifications, mais l'exposition aux radiations et le coût limitent leur utilisation. Bien que des études non contrôlées suggèrent que la fréquence des fractures diminue, on ne dispose pas d'observations montrant clairement que les traitements permettront d'éviter de futures complications.

Éviter les erreurs de traitement

Comme nous l'avons souligné plus haut, au paragraphe « Diagnostic différentiel », il est important de distinguer les changements radiologiques associés à la maladie de Paget des lésions lytiques associées à des affections malignes ou infiltrantes. À cet égard, l'avis d'un radiologue expérimenté est capital.

Futures directions

Les patients peuvent devenir moins sensibles à un bisphosphonate unique après des traitements successifs. Au moins une étude suggère que ces patients peuvent répondre à un bisphosphonate différent. À l'avenir, le traitement combiné pourrait s'avérer être une stratégie plus efficace. De nouveaux bisphosphonates plus puissants continuent à être développés et pourraient s'avérer encore plus efficaces pour le traitement de la maladie osseuse de Paget. Un essai multicentrique (PRISM pour *Paget's Disease : A Randomised Trial of Intensive vs. Symptomatic Management*) est actuellement en cours au Royaume-Uni ; il compare les stratégies thérapeutiques face à la maladie de Paget et leur impact sur le plan clinique ; ces prochaines données pourraient modifier les stratégies thérapeutiques actuelles.

Ressources supplémentaires

The Paget Foundation. Accessible à http://www.paget.org. Consulté le 10 février 2007.

La Paget Foundation est une source d'informations fiables pour les patients.

Siris ES. Goals and treatment for Paget disease of bone. J Bone Miner Res 1999 ; 14 (Suppl 2) : 49-52.

Cette revue concise décrit la démarche clinique face à la maladie de Paget.

Whyte MP. Clinical practice : Paget disease of bone. N Engl J Med 2006 ; 355 (6) : 593-600. PMID : 16899779.

L'auteur fournit un excellent résumé de la prise en charge clinique de la maladie osseuse de Paget.

Données probantes

1. Hosking D, Lyles K, Brown JP, et al. Long-term control of bone turnover in Paget disease with zoledronic acid and risedronate. J Bone Miner Res 2007 ; 22 (1) : 142-8. PMID : 17032148.

   Cet article a comparé l'acide zolédronique et le risédronate dans l'une des rares études cliniques à long terme des effets thérapeutiques des bisphosphonates dans la maladie de Paget.

2. Siris E, Weinstein RS, Altman R, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget disease of bone. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 (3) : 961-7. PMID : 8772558.

   Ce document fournit des preuves de l'efficacité de l'alendronate par rapport à l'étidronate, un bisphosphonate de génération antérieure.

3. Gutteridge DH, Ward LC, Stewart GO, et al. Paget disease : acquired resistance to one aminobisphosphonate with retained response to another. J Bone Miner Res 1999 ; 14 (Suppl 2) : 79-84.

   Cet article recommande l'utilisation d'une préparation différente de bisphosphonates dans la maladie de Paget lorsque la maladie résiste à l'une d'entre elles.

Nicholas J. Shaheen ▪ Ryan D. Madanick

50

Reflux gastro-œsophagien

Introduction

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est l'une des maladies les plus communes rencontrées dans la pratique médicale. Près de la moitié des Américains souffrent de symptômes de brûlures d'estomac au moins une fois par mois, et plus de 10 % éprouvent des brûlures d'estomac hebdomadaires. Autrefois considéré comme une simple gêne, on sait à présent que le RGO peut être un symptôme d'affections graves, notamment une sténose de l'œsophage, de l'asthme et un adénocarcinome œsophagien. L'impact du reflux sur la qualité de vie peut être considérable. Les patients souffrant de RGO évaluent parfois leur qualité de vie comme étant pire que celle de ceux qui souffrent de maladies chroniques graves comme l'angine de poitrine ou d'une légère insuffisance cardiaque. Pour ces raisons, les cliniciens doivent être déterminés dans la prise en charge de cette maladie.

Étiologie et pathogénie

La physiopathologie du RGO est complexe et multifactorielle. Le corps a développé un système élégant de mécanismes de défense qui lui permet de garder l'acide gastrique à un pH de 1 à 2 à proximité de tissus œsophagiens sensibles. Des perturbations même mineures de cette défense peuvent entraîner des lésions par reflux acide.

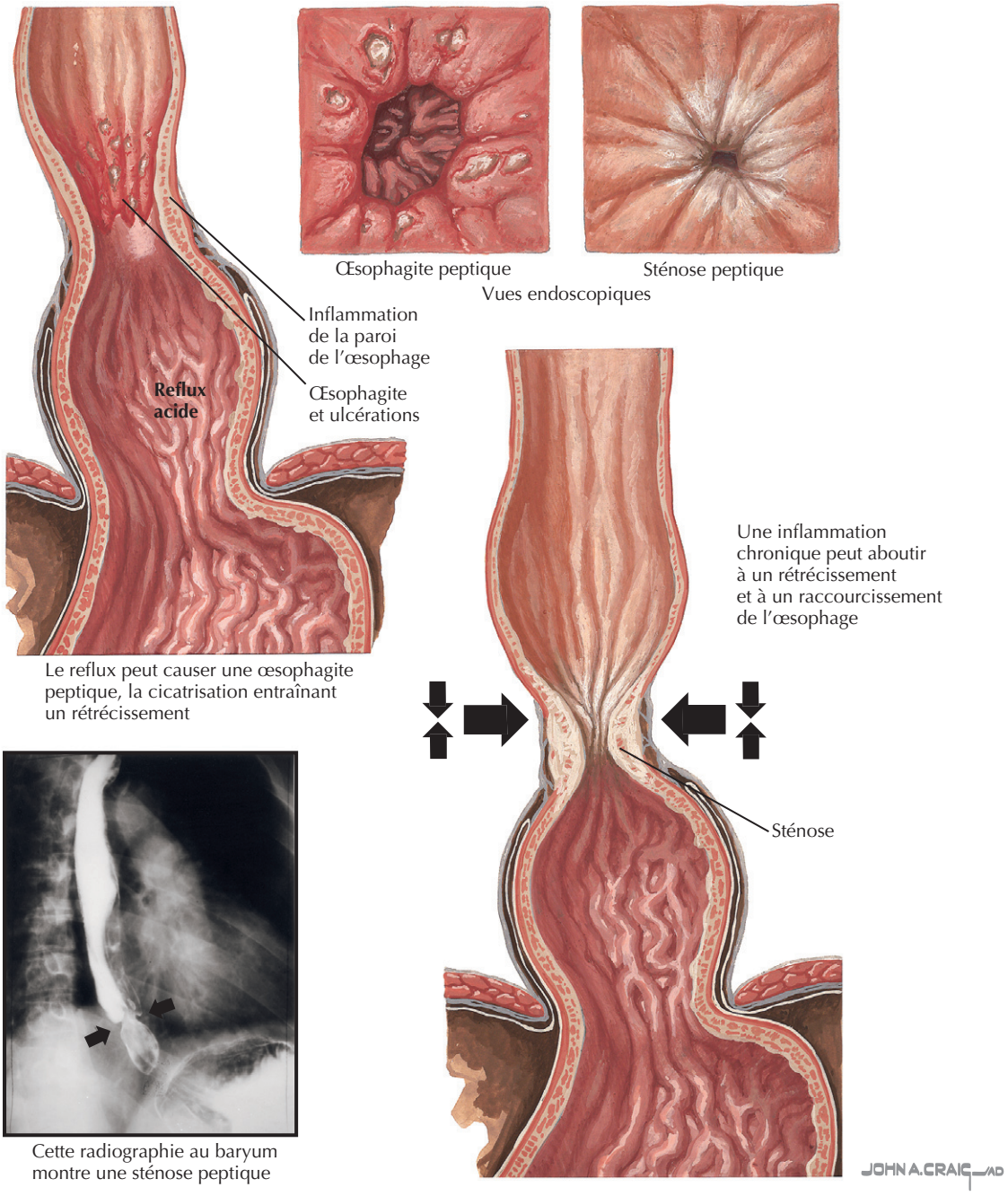
En fait, la plupart des individus ont de légers reflux, mais la faible quantité d'acide est facilement neutralisée par les sécrétions salivaires et ramenée dans l'estomac par le péristaltisme. Dans le RGO, plusieurs défauts dans ce système de défense sont souvent en cause. Chez les patients atteints de RGO grave, la force de contraction du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) est en moyenne inférieure à celle des sujets normaux, même si les valeurs trouvées chez les sujets normaux et chez ceux souffrant d'un reflux se chevauchent largement. Peut-être plus important encore, chez ces sujets, les relâchements transitoires du SIO sont plus fréquents. De courtes périodes de relaxation du sphincter surviennent chez des personnes normales, mais celles qui souffrent de reflux non seulement en ont plus souvent, mais le reflux au cours de la relaxation est plus abondant. L'hernie hiatale est le déplacement, à travers le hiatus, d'une partie de l'estomac, qui se retrouve ainsi dans le thorax; elle est fréquente chez ceux qui souffrent de RGO et compromet l'efficacité du SIO. Chez certains patients, c'est le péristaltisme qui est déficient, ce qui diminue leur capacité à faire refluer les sécrétions dans l'estomac. D'autres mécanismes comme des différences dans la composition du reflux et son caractère agressif sont postulés, mais sont moins bien compris.

Quelques conséquences de RGO, notamment l'œsophagite, les sténoses peptiques et l'œsophage de Barrett ne surviennent que chez les patients atteints de forme très grave (figure 50.1). L'œsophagite est la dégradation de l'épithélium pavimenteux de la muqueuse par des érosions, des exsudats et des ulcères. Les sténoses peptiques œsophagiennes, ou rétrécissements secondaires à une exposition chronique à l'acide, requièrent parfois une dilatation endoscopique et, rarement, une intervention chirurgicale. L'œsophage de Barrett est un changement métaplasique de la muqueuse œsophagienne; l'épithélium pavimenteux normal se transforme en un épithélium cylindrique avec des cellules caliciformes. Il semble que l'exposition chronique à l'acide soit une condition nécessaire dans la pathogénie. Toutefois, puisque l'œsophage de Barrett ne se forme jamais chez de nombreux sujets souffrant d'un grave RGO, d'autres facteurs mal connus doivent intervenir.

Tableau clinique

Les brûlures d'estomac, ou une sensation de brûlure derrière le sternum, sont la plainte la plus fréquente d'un RGO (figure 50.2). Cette sensation est souvent aggravée par la position couchée ou après un repas lourd. Une

Figure 50.1 Complications du reflux peptique (œsophagite et sténose).



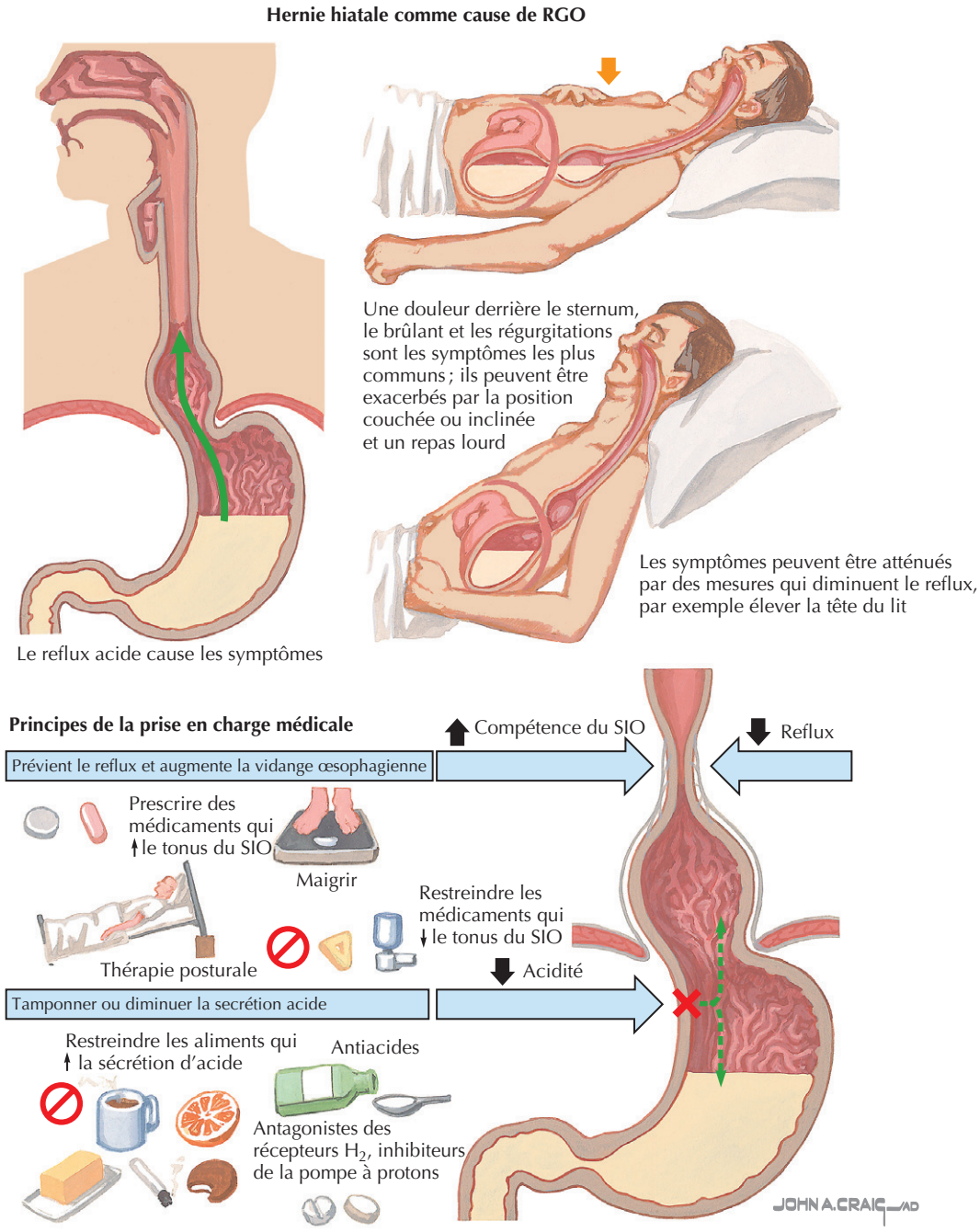
régurgitation de nourriture, un remplissage de la bouche par de la salive, de la dysphagie (difficulté à avaler), de l'odynophagie (douleur à la déglutition) et des douleurs thoraciques sont également fréquents.

Récemment, les manifestations du reflux en dehors de l'œsophage ont retenu davantage l'attention. Le RGO peut causer diverses affections des poumons, des oreilles, du nez et de la gorge, notamment de l'asthme, une bronchite, une toux chronique, une mauvaise haleine, de l'enrouement, une fibrose pulmonaire, une pneumonie d'aspiration et l'érosion de l'émail dentaire.

Diagnostic différentiel

Les symptômes du RGO peuvent être similaires à ceux de nombreuses autres affections. Les patients atteints d'une maladie cardiaque peuvent décrire également leur douleur thoracique comme une « brûlure ». Parmi les patients qui se plaignent de douleurs thoraciques, il est essentiel d'exclure une maladie cardiaque, en particulier dans les groupes à haut risque. Une dysphagie peut être due à un cancer et à une sténose de l'œsophage. Les symptômes extra-œsophagiens du RGO peuvent être particulièrement difficiles à reconnaître.

Figure 50.2 Symptômes et prise en charge médicale du reflux gastro-œsophagien.



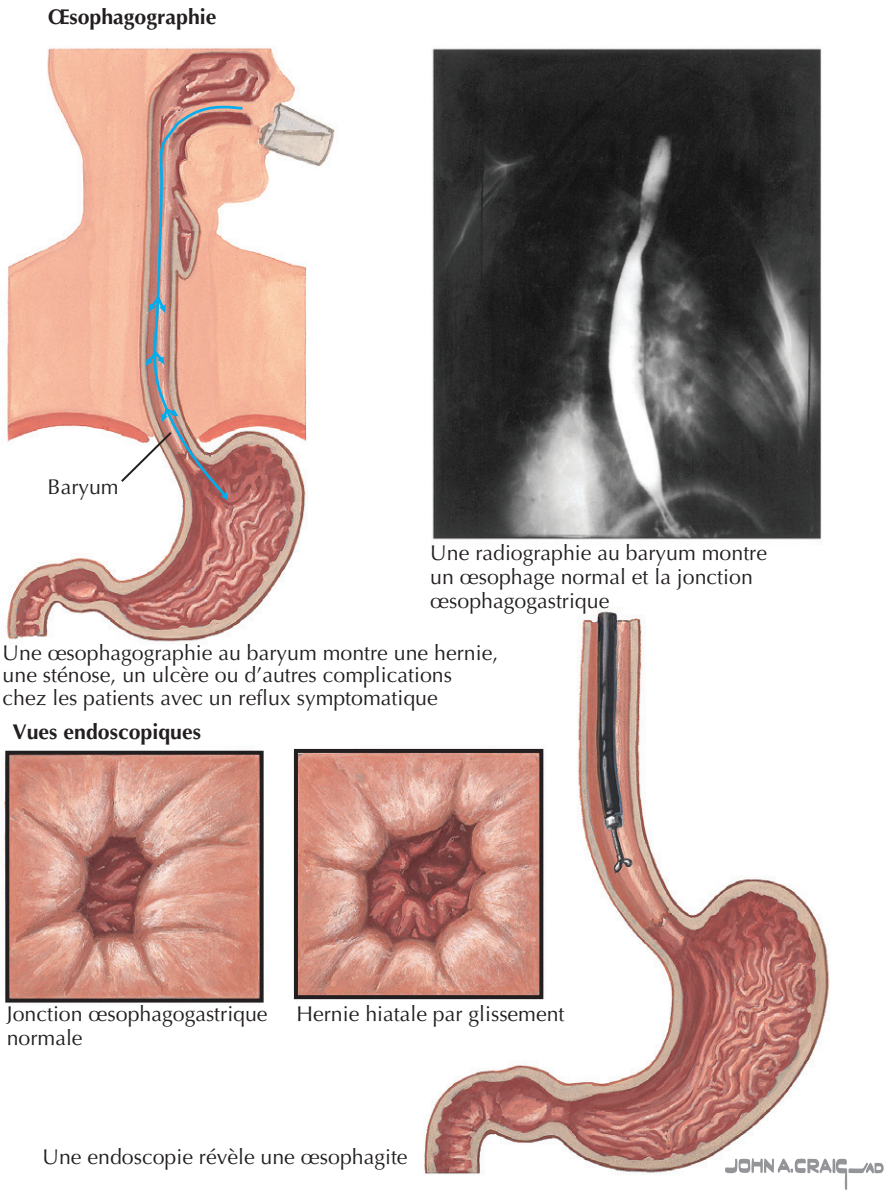
L'asthme induit par un RGO est un diagnostic souvent oublié qui devrait être envisagé chez les patients ne réagissant pas comme prévu aux traitements antiasthmatiques.

Démarche diagnostique

Pour la plupart des individus se plaignant des symptômes habituels de reflux, une anamnèse approfondie et un examen clinique soigneux sont généralement suffisants pour pouvoir poser le diagnostic (voir la figure 50.2). Chez ces patients, un essai empirique de thérapie antiacide peut servir à la fois au diagnostic et au traitement ; une réponse adéquate confirme le diagnostic et permet d'éviter des examens supplémentaires.

Des investigations invasives en cas de RGO sont généralement réservées à trois catégories de patients : ceux présentant des symptômes alarmants (dysphagie, perte de poids, saignements et anémie), ceux avec une symptomatologie rare ou peu informative et dont le diagnostic reste incertain et ceux qui ne répondent pas aux essais thérapeutiques.

Figure 50.3 Techniques diagnostiques.



Plusieurs tests sont disponibles pour évaluer la gravité de l'affection (figure 50.3). Une endoscopie supérieure permet une évaluation des dommages de la muqueuse et la détection des sténoses et d'un cancer éventuel. Des résultats normaux n'excluent pas un RGO, car de nombreux patients souffrent d'une forme non érosive de la maladie. En introduisant, par les narines, une sonde dans l'œsophage, on peut enregistrer électroniquement le pH durant 24 h. Le médecin mesure ainsi l'importance du reflux, jusqu'où il remonte dans l'œsophage et la relation des épisodes de reflux avec d'autres symptômes comme la toux ou une respiration sifflante. La manométrie œsophagienne évalue les contractions de l'œsophage et la fonction du SIO, mais fournit peu d'informations sur le reflux, car de nombreux patients ont une motilité œsophagienne normale. Les radiographies au baryum sont très utiles pour la mise en évidence d'une sténose ou d'un cancer et l'évaluation de leur étendue, mais conviennent peu pour l'étude des reflux. D'autres tests, comme celui de la perfusion acide de Bernstein, la scintigraphie et les études d'impédance de l'œsophage, manquent de spécificité ou ne sont pas communément disponibles.

Certains experts préconisent une endoscopie supérieure une fois dans une vie pour les patients qui souffrent de reflux chronique pour le dépistage d'un éventuel adénocarcinome ou d'un œsophage de Barrett. Dans ce dernier cas, les patients seraient alors soumis à un programme de surveillance endoscopique. En effet, cet état prédispose à certaines formes de cancer ; en les dépistant à un stade précoce, il serait possible de les traiter plus efficacement. Cependant,

ni l'efficacité ni la rentabilité d'un tel dépistage endoscopique n'ont été étayées.

Soins et traitement

Traitement optimal

L'objectif du traitement est un soulagement complet des symptômes et la prévention des complications. Compte tenu de l'arsenal des traitements médicaux et chirurgicaux disponibles, cet objectif est réalisable chez la plupart des patients. Le traitement optimal dépend de la gravité de la maladie et de la réponse du patient. En règle générale, on commence par des mesures conservatrices, éventuellement suivies de l'administration de médicaments et, finalement, le recours à une intervention chirurgicale peut être nécessaire chez un petit nombre de patients gravement atteints.

Traitement conservateur

Certains patients atteints de RGO peuvent répondre à de simples mesures diététiques et à des changements du mode de vie (voir la figure 50.2). Élever la tête du lit, de préférence sur des blocs, est une mesure simple particulièrement efficace chez les patients sujets aux reflux nocturnes. La perte de poids réduit la pression intra-abdominale et peut soulager les symptômes. Éviter les repas en fin de soirée avant d'aller se coucher donne à l'estomac suffisamment de temps pour se vider. Fumer diminue la force contractile du SIO, et le sevrage tabagique peut soulager les symptômes. La caféine, les aliments gras et l'alcool peuvent aussi affaiblir le SIO ; limiter leur apport est donc recommandé.

Traitement pharmacologique

Pour les personnes qui ont des symptômes très occasionnels de RGO déclenchés par des excès alimentaires, l'automédication avec des médicaments en vente libre comme des antiacides ou des antagonistes des récepteurs H_2 semble être sans danger, et est largement pratiquée. Les patients souffrant davantage et plus fréquemment requièrent bien sûr un traitement plus intensif. Les deux antagonistes des récepteurs H_2, comme la cimétidine, la ranitidine, la famotidine et la nizatidine ainsi que les inhibiteurs de la pompe à protons, tels que l'oméprazole, le pantoprazole, le rabéprazole, le lansoprazole et l'ésoméprazole, peuvent apporter un soulagement symptomatique. Les inhibiteurs de la pompe à protons diminuent la production d'acide plus efficacement que les antagonistes des récepteurs H_2, mais sont plus coûteux. Certains experts ont préconisé une approche par paliers ; on commence par un antagoniste des récepteurs H_2 et, uniquement en cas d'échec, on passe à un inhibiteur de la pompe à protons. D'autres sont partisans d'une approche descendante dans laquelle un inhibiteur de la pompe à protons est utilisé d'emblée pour contrôler les symptômes, puis sa posologie est réduite jusqu'à la dose la plus basse encore capable d'inhiber l'acide et de bien contrôler les symptômes. Peu importe la stratégie adoptée, il est important d'évaluer les symptômes peu après le lancement du traitement et d'ajuster celui-ci de manière appropriée.

Il est rare que le contrôle des symptômes ne soit pas atteint avec des doses ordinaires d'inhibiteur de la pompe à protons et, si c'était le cas, la dose peut être augmentée à deux fois par jour. Si le patient continue à ne pas répondre, il faut remettre en question le diagnostic et envisager des examens supplémentaires. Si l'inhibiteur de la pompe à protons pris deux fois par jour ne contrôle pas le RGO, l'ajout d'un antagoniste des récepteurs H_2 pour la nuit ou d'une troisième dose d'inhibiteur de la pompe à protons peut aider. L'utilisation d'un agent prokinétique en plus du traitement antiacide est raisonnable. Malheureusement, peu d'agents sont disponibles. L'utilisation de métoclopramide est limitée. Le cisapride est également efficace mais, par souci de sécurité, son utilisation et sa disponibilité sont limitées. D'autres agents prokinétiques pourraient bientôt être disponibles. Le sucralfate, un agent de revêtement des muqueuses, peut agir seul ou en combinaison avec un antiacide mais, en cas de reflux, il est peu utilisé en raison de la grande fréquence des prises et d'une efficacité relativement faible.

Traitement chirurgical

Il faut envisager une intervention chirurgicale antireflux pour les patients qui ont besoin d'une thérapie pharmacologique chronique, en particulier de hautes doses d'inhibiteur de la pompe à protons. La fundoplicature laparoscopique de Nissen est l'intervention chirurgicale antireflux le plus couramment réalisée aux États-Unis. Le temps de récupération est court, et le procédé est généralement bien toléré. Des études indiquent que la plupart des patients obtiennent un soulagement des symptômes et ne prennent pas de médicaments antireflux durant au moins 2 ans. Les résultats à plus long terme sont moins évidents ; les données suggèrent que l'expérience de l'opérateur et la sélection des patients appropriés sont indispensables à la qualité des résultats.

De multiples dispositifs endoscopiques antireflux ont été développés pour tenter de modifier l'anatomie du hiatus sans intervention chirurgicale. Il s'agit notamment des dispositifs qui forment une plicature à la jonction gastro-œsophagienne et qui appliquent de l'énergie à la sous-muqueuse afin de causer un épaississement de la zone du SIO. L'utilité à long terme de ces dispositifs reste incertaine.

Éviter les erreurs de traitement

La durée du traitement est un point souvent négligé dans le RGO, qui est une affection chronique nécessitant en général un traitement de longue durée. Dans le sous-groupe de patients souffrant d'œsophagite érosive, la plupart des personnes guéries par des médicaments ont

récidivé lors de l'arrêt du traitement. Chez ces patients, le contrôle des symptômes après un traitement initial peut être maintenu avec une thérapie moins intensive. Par exemple, un patient qui a besoin d'abord d'inhibiteur de la pompe à protons pour guérir l'œsophagite érosive peut rester asymptomatique et exempt de maladie sous antagoniste des récepteurs H_2. Cependant, la guérison de l'œsophagite érosive ne garantit pas toujours le soulagement complet des symptômes, et les patients peuvent nécessiter encore une suppression agressive de l'acide pour le maintien du contrôle des symptômes.

Futures directions

Plusieurs voies prometteuses devraient aboutir à l'amélioration des soins des patients atteints de reflux. Plusieurs agents prokinétiques sont en cours de développement et sont susceptibles d'être utiles contre le RGO. Des modifications endoscopiques de l'anatomie offrent la chance d'améliorer les symptômes sans soumettre le patient à la chirurgie. De meilleurs traitements des complications du reflux, comme les rétrécissements et l'œsophage de Barrett, peuvent diminuer le nombre de sujets qui souffrent des manifestations les plus graves de cette maladie. Enfin, une analyse objective de nos pratiques en matière de soins aux patients atteints de reflux devrait nous permettre de sélectionner le traitement offrant le meilleur rapport coût-efficacité.

Ressources supplémentaires

International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders Website. Accessible à http://www.aboutgerd.org/. Consulté le 22 septembre 2006.

Ce site est destiné aux patients souffrant de RGO qui désirent comprendre davantage l'origine de leurs symptômes et la façon de les traiter.

National Institutes of Health GERD Information Clearinghouse Website. Accessible à http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/gerd/. Consulté le 22 septembre 2006.

Ce site web axé sur le patient fournit des informations détaillées rédigées par des experts à propos du RGO pédiatrique et adulte.

Données probantes

1. Dean BB, Gano AD, Knight K, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2 (8) : 656-64. PMID : 15290657.

   Cette revue systématique rapporte que le gain thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons dans le traitement des brûlures d'estomac est plus faible dans la maladie de reflux non érosif que dans la maladie érosive.

2. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2005; 100 (1) : 190-200. PMID : 15654800.

   Cette excellente directive examine de façon critique le caractère fiable des différentes stratégies diagnostiques et thérapeutiques du RGO.

3. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. Gastroenterology 1998; 115 (1) : 42-9. PMID : 9649457.

   Le test empirique à l'oméprazole en cas de douleur thoracique non cardiaque se révèle être une méthode non invasive utile permettant le dépistage du RGO chez ces patients.

4. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease : follow-up of a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285 (18) : 2331-8. PMID : 11343480.

   Cette enquête révèle que 62 % des patients ayant subi une fundoplicature par chirurgie effractive pour le traitement du RGO dans un essai contrôlé randomisé ont recommencé à prendre des médicaments antireflux après une moyenne de 9 ans.

Douglas R. Morgan ▪ Nicholas J. Shaheen

51

Ulcère gastroduodénal

Introduction

Les ulcères peptiques sont des lésions de la muqueuse gastro-intestinale qui s'étendent à travers la muscularis mucosae et qui peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques. L'ulcère gastroduodénal (UGD) est responsable d'une morbidité importante et de dépenses de plus de 5 milliards de dollars par an aux États-Unis liées aux pertes de travail, aux frais d'hospitalisation et de soins ambulatoires (à l'exclusion des médicaments). De grands progrès ont été accomplis au cours des deux dernières décennies grâce à la découverte du rôle d'*Helicobacter pylori* dans l'UGD et au développement de thérapies médicales plus efficaces. Toutefois, en dépit des progrès diagnostiques et thérapeutiques, la prévalence de l'UGD reste inchangée et la mortalité cumulée de l'UGD compliqué demeure importante.

Dans le monde entier, l'incidence d'un UGD au cours d'une vie serait de l'ordre de 5 à 10 %. Ces estimations doublent chez les personnes porteuses d'*H. pylori*. Dans les pays développés, l'incidence de l'UGD augmente avec l'âge pour deux raisons principales. D'abord, l'incidence de l'infection à *H. pylori* diminue chez les personnes de moins de 40 ans, principalement en raison de l'amélioration des conditions socioéconomiques. Malgré cela, environ 75 % des ulcères duodénaux et 75 % des ulcères gastriques non causés par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont dus à *H. pylori*. La deuxième cause des UGD, l'utilisation d'AINS, augmente avec l'âge. L'utilisation des AINS est un facteur prédictif indépendant de complication gastro-intestinale comme un UGD.

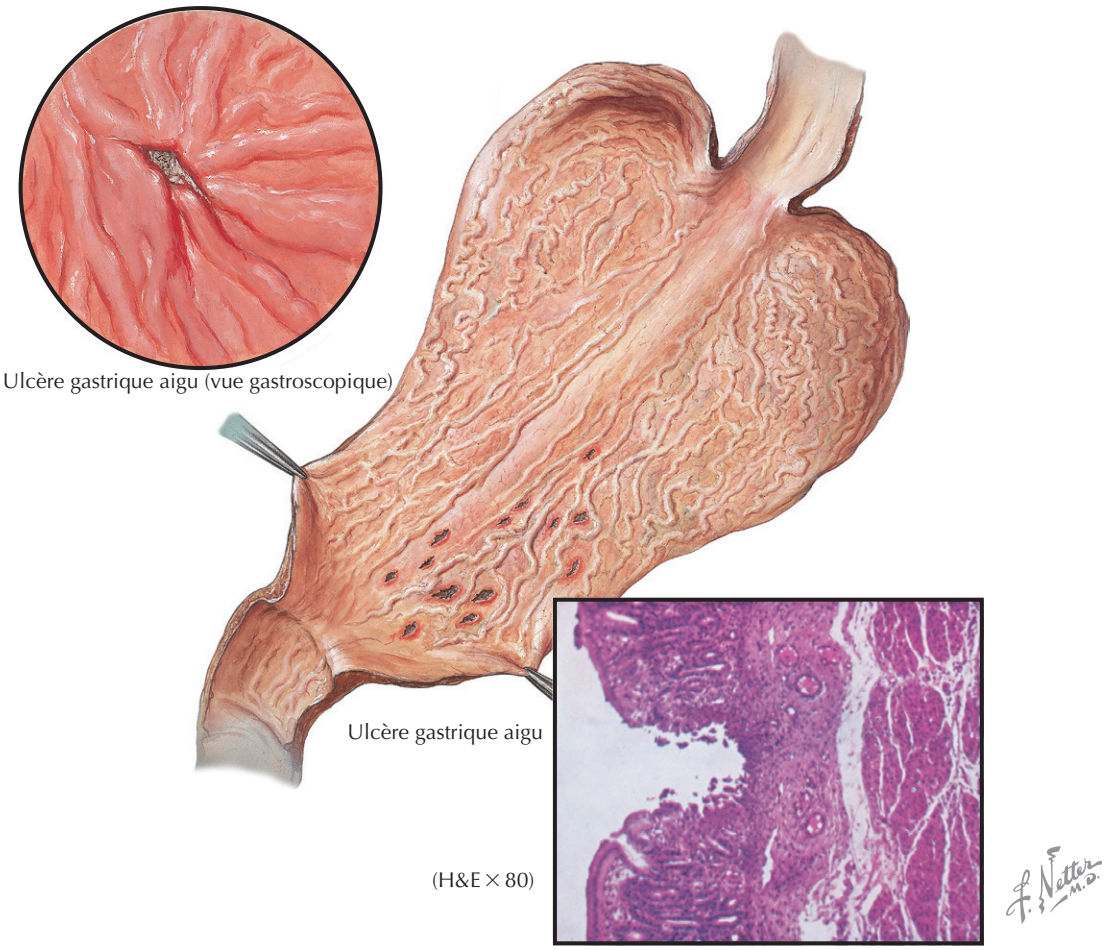
Étiologie et pathogénie

Bien que l'infection par *H. pylori* et l'usage des AINS expliquent la plupart des cas d'ulcère, il existe d'autres causes importantes, moins communes, notamment les états d'hypersécrétion, les ulcères de stress, les néoplasies et des ulcères idiopathiques. Le tabagisme peut augmenter le risque de rechute et retarder la guérison. La prise de corticoïdes est un facteur de risque d'UGD, mais seulement lorsqu'ils sont utilisés en association avec les AINS.

Plus de la moitié de la population mondiale est infectée par *H. pylori;* le plus souvent, il s'agit d'une infection bénigne et sans manifestations cliniques. *H. pylori* peut causer un UGD mais aussi un cancer gastrique, ou les deux. L'interaction entre des facteurs prédisposants (par exemple génétiques), des facteurs de virulence de *H. pylori* (en particulier le gène *A* associé à la cytotoxine) et d'autres facteurs environnementaux (par exemple le régime alimentaire) prédispose certains patients à une gastrite prédominant dans l'antre, à un ulcère, à une gastrite prédominant dans le corps gastrique ou à un cancer. Dans la gastrite antrale, la somatostatine est inhibée et la production de gastrine augmentée. Ces deux modifications hormonales entraînent une augmentation de la sécrétion d'acide gastrique par les cellules pariétales dans le corps gastrique. La conséquence est une surcharge acide dans le duodénum, ce qui peut contribuer à une métaplasie gastrique dans le bulbe duodénal, avec possibilité de colonisation par *H. pylori*. Ce qui explique, en partie, le constat paradoxal que *H. pylori* provoque un ulcère duodénal, alors qu'il n'est généralement pas présent dans l'épithélium duodénal normal.

L'utilisation des AINS est le deuxième facteur étiologique important de l'UGD dans ce pays. Avec le vieillissement de la population américaine et la disponibilité de ces agents en vente libre, la toxicité gastro-intestinale induite par les AINS a augmenté en fréquence au cours des trois dernières décennies. La US Food and Drug Administration estime le risque d'un accident gastro-intestinal cliniquement significatif, notamment des perforations, des ulcères ou des saignements, à 1–4 % par an pour la classe des AINS non sélectifs. Les mécanismes par lesquels les AINS provoquent une ulcération impliquent à la fois une agression

Figure 51.1 Ulcère gastroduodénal : ulcères gastriques aigus.



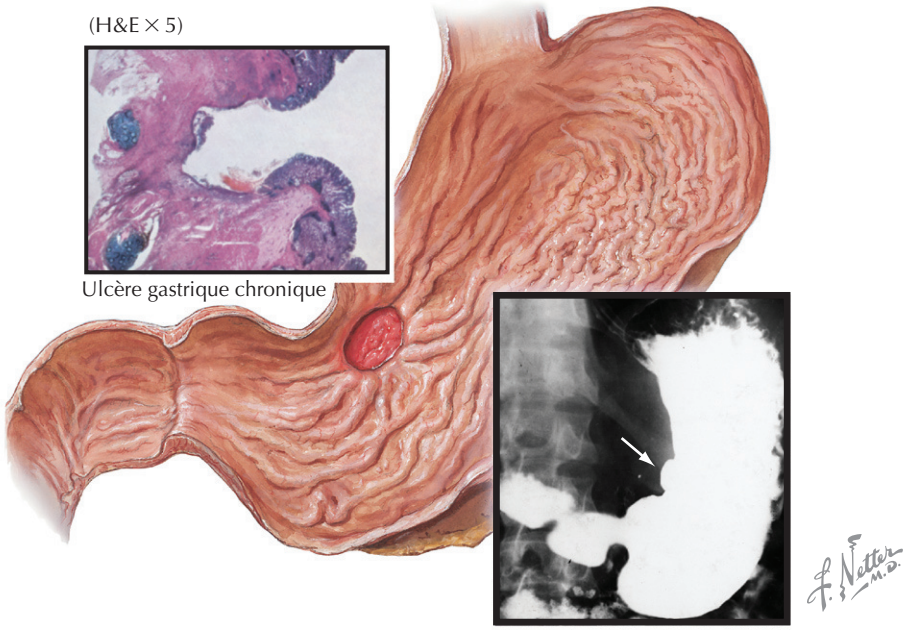
locale directe et des effets systémiques dépendant des prostaglandines endogènes. Les AINS induisent, dans la circulation sanguine locale de la muqueuse gastroduodénale, des changements qui freinent la réparation de la muqueuse endommagée. En outre, les AINS traditionnels inhibent les deux isoenzymes de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2). L'inhibition de COX-2 est responsable des effets anti-inflammatoires des AINS, mais l'inhibition de COX-1 diminue la capacité de réparation de la muqueuse endommagée. Puisque COX-1 est impliquée dans des fonctions biologiques essentielles, comme l'hémostase et la protection de la muqueuse gastrique, l'inhibition de cette enzyme est considérée comme responsable en grande partie de la toxicité muqueuse des AINS. Chez près de 100 % des personnes ayant ingéré des AINS, l'endoscopie révèle des érosions. Cependant, ce n'est que chez une minorité d'entre elles que des ulcères cliniquement importants se développent (figure 51.1).

Tableau clinique

La plainte la plus fréquente chez les patients atteints d'UGD est la dyspepsie. Selon l'enseignement classique, les patients atteints d'un ulcère duodénal se plaignent de manière caractéristique d'une douleur brûlante qui survient 2 à 3 h après les repas ou le réveil et qui peut être soulagée par la nourriture et des antiacides. En fait, ces symptômes sont peu sensibles et peu spécifiques : la présence de symptômes ne prédit pas de manière fiable la présence d'un ulcère, et l'absence de symptômes n'exclut pas la maladie (figure 51.2). L'UGD peut se manifester par des complications telles qu'une hémorragie (hématémèse, méléna), une perforation avec péritonite ou une obstruction gastrique par suite d'un œdème du canal pylorique (figure 51.3). Rarement, les premiers signes seront une syncope ou un angor secondaire à une perte de sang non détectée. Certains sujets atteints d'UGD, en particulier ceux qui prennent des AINS, peuvent n'avoir aucun symptôme.

Les signes cliniques d'un UGD sont souvent subtils. Les signes vitaux sont habituellement normaux, sauf en cas d'hémorragie importante. La douleur à la palpation de l'épigastre au milieu ou à droite est fréquente, mais n'est pas pathognomonique. Le test de détection de sang dans les selles peut être positif mais, pour un UGD, il n'est ni sensible ni spécifique.

Figure 51.2 Ulcère gastroduodénal : ulcères gastriques chroniques.



Diagnostic différentiel

Une anamnèse précise est essentielle pour que l'on puisse distinguer les syndromes fréquents ou peu fréquents qui imitent l'UGD. Avec des antécédents détaillés et un minimum de tests, il est possible d'exclure des affections comme un reflux gastro-œsophagien, un adénocarcinome gastrique, une inflammation des voies biliaires, une maladie pancréatique. La dyspepsie fonctionnelle ou non ulcéreuse est la cause la plus fréquente de douleur épigastrique. Cette entité mal comprise relève probablement de plusieurs processus physiopathologiques différents, dont certains seulement sont d'origine peptique et acide. La dyspepsie fonctionnelle et le syndrome du côlon irritable sont les troubles gastro-intestinaux fonctionnels les plus courants.

Démarche diagnostique

Les patients âgés se plaignant de douleurs abdominales et tout patient présentant des symptômes d'alarme (sensation de satiété précoce, perte de poids, saignements, anémie) devraient subir une endoscopie pour l'exclusion d'un adénocarcinome gastrique. Chez les patients de moins de 45 ans sans symptômes d'alarme, une stratégie *test-and-treat* peut être appliquée. À cet effet, on détecte l'infection à *H. pylori* par des examens non invasifs comme des tests sériques ou respiratoires et, s'ils sont positifs, l'on administre un traitement susceptible d'éradiquer le micro-organisme.

L'endoscopie est la technique de référence pour la mise au point de l'UGD (figure 51.4). Elle permet la détection de la maladie ulcéreuse avec précision, ainsi que le prélèvement d'une biopsie afin d'exclure un carcinome mais aussi de confirmer l'infection par *H. pylori* soit histologiquement soit par le test rapide à l'uréase (par exemple CLOtest®). Les bords de tous les ulcères gastriques devraient être examinés et biopsiés en vue de la détection éventuelle d'une tumeur maligne.

Une radiographie du tractus gastro-intestinal supérieur pour le diagnostic de l'UGD a essentiellement un intérêt historique, mais est un substitut acceptable dans les zones où l'endoscopie n'est pas disponible. Bien que certaines caractéristiques radiologiques soient évocatrices d'une maladie bénigne ou maligne, cet examen est d'une précision insuffisante pour exclure une tumeur maligne comme cause d'ulcération, surtout dans le cas d'ulcères gastriques.

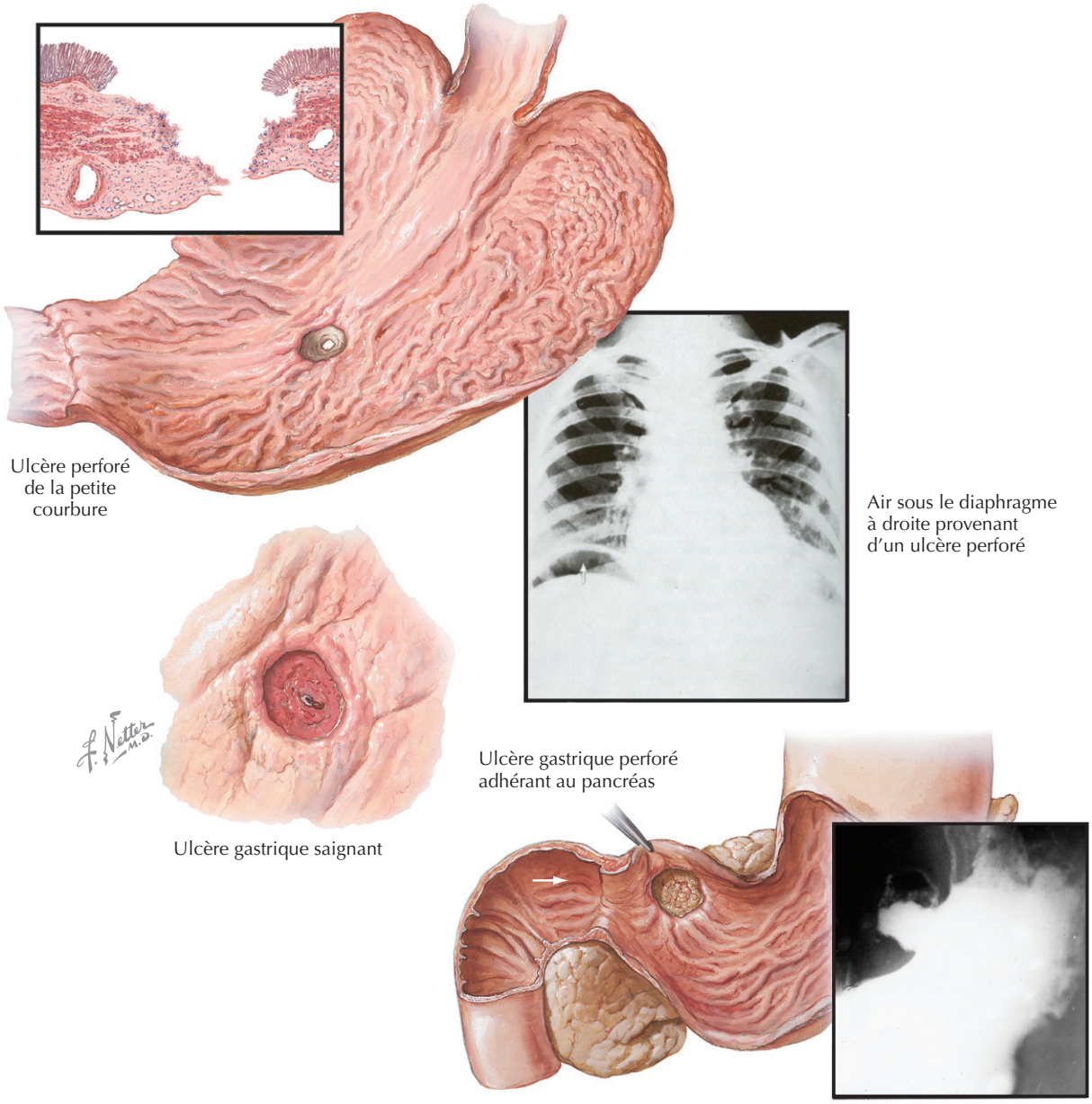
Soins et traitement

Traitement optimal

Les objectifs du traitement sont au nombre de quatre : soulager les symptômes, guérir l'ulcère, prévenir des complications et diminuer le risque d'ulcère récurrent. Répéter l'endoscopie a été préconisé pour l'ulcère gastrique afin d'objectiver la guérison et pouvoir exclure une tumeur maligne, mais on ignore si cela est nécessaire dans tous les cas.

De multiples formes de thérapie (antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine, inhibiteurs de la pompe à protons [IPP] ou misoprostol) sont efficaces pour soulager les symptômes et guérir un ulcère. Pour un ulcère associé aux AINS, il faut, si possible, interrompre la prise du

Figure 51.3 Ulcère gastroduodénal : complications des ulcères gastriques et duodénaux.

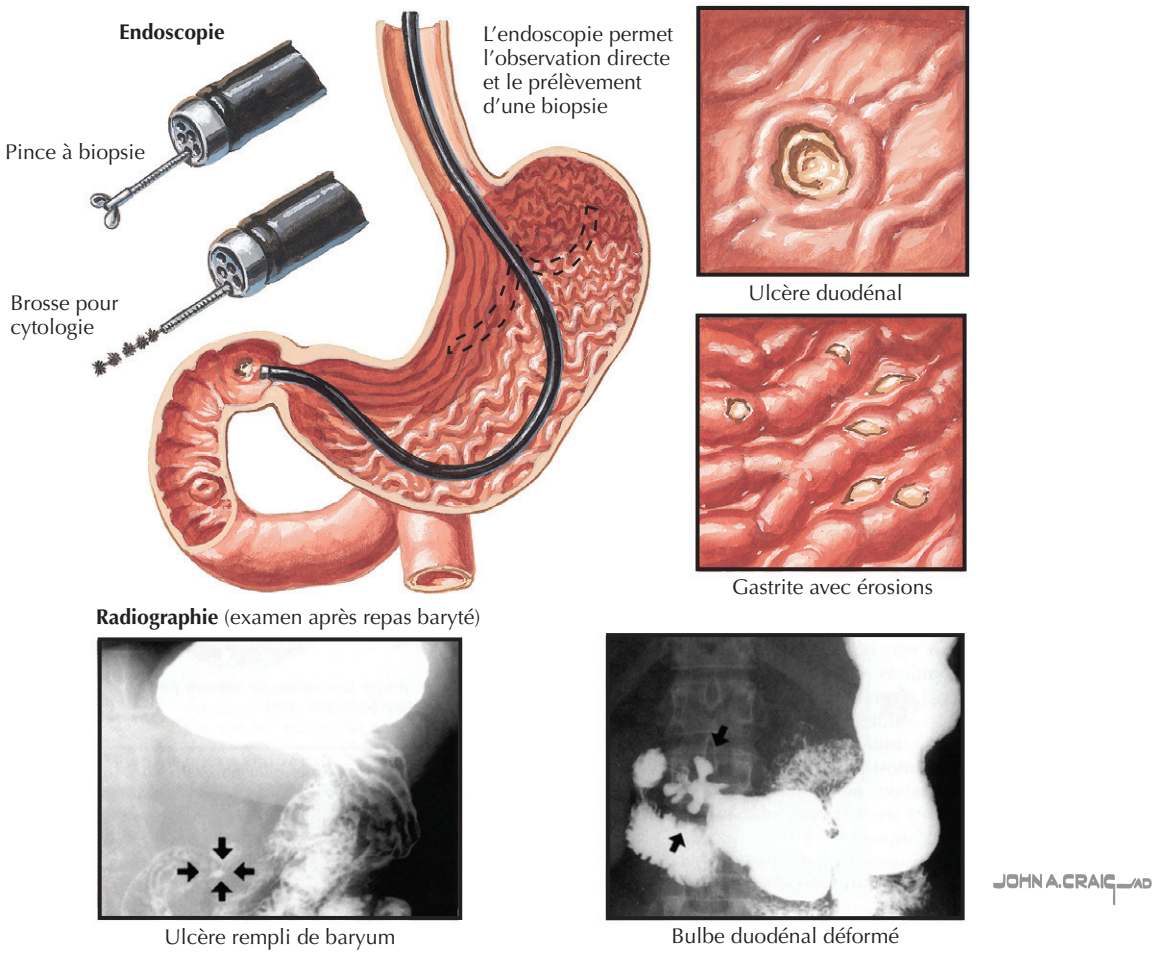


médicament mais, si le patient doit rester sous AINS, ce sont les IPP qui atteignent les plus hauts taux de guérison et qui diminuent le plus le risque de rechute. Le traitement par inhibiteurs de COX-2 semble diminuer le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux chez les patients nécessitant l'utilisation chronique des AINS, mais le risque accru d'accidents cardiovasculaires et cérébrovasculaires a empêché leur utilisation dans la plupart des cas. Un usage subreptice, ou par inadvertance, d'AINS est la raison la plus fréquente de la récurrence de l'ulcère.

Le rôle de *H. pylori* dans la formation d'ulcères duodénaux et gastriques est indiscutable. Si l'infection est objectivée, il importe de l'éliminer par un traitement ordinaire au moyen d'IPP combiné à deux antibiotiques pendant 10 à 14 j (voir le chapitre 52). L'éradication réussie diminue la récidive d'ulcères duodénaux diagnostiqués par endoscopie d'environ 55 à 19 % à 6 mois. En cas d'ulcère compliqué (par exemple saignement, perforation), on doit effectuer un test de contrôle 4 semaines ou plus après le traitement afin de s'assurer que l'éradication a été efficace.

De nombreux utilisateurs chroniques d'AINS sont porteurs d'*H. pylori*. Est-il alors avantageux d'éradiquer l'infection chez ces patients qui doivent poursuivre leur traitement aux AINS ? La réponse reste controversée. En tout cas, l'abandon du tabagisme doit être encouragé dans

Figure 51.4 Mise au point diagnostique.



toutes les formes de maladie ulcéreuse. Des modifications au régime alimentaire ne sont pas indiquées.

Un traitement endoscopique est la première étape de la prise en charge d'un UGD compliqué par une hémorragie (voir la figure 51.4). Au moment de l'endoscopie haute, si un vaisseau est visible, avec ou sans saignement, le traitement peut généralement être réalisé avec des techniques différentes (par exemple cautérisation, injection, endoclip). Un traitement endoscopique réussi peut aussi réduire le risque à court terme de saignements récurrents ainsi que la nécessité d'une intervention chirurgicale. En outre, les IPP par voie intraveineuse offrent la promesse de diminuer la morbidité aiguë et la mortalité associées à une hémorragie ulcéreuse.

L'endoscopie haute peut également être utile en cas d'obstruction pylorique secondaire à la cicatrisation d'un UGD chronique, car la dilatation par ballonnet endoscopique peut lever l'obstruction, évitant ainsi la chirurgie. En général, les ulcères compliqués par des saignements réfractaires peuvent être traités par la radiologie interventionnelle ou la chirurgie. Les puissants moyens de neutraliser la sécrétion acide et la thérapie antimicrobienne ont réduit le rôle de la chirurgie dans le traitement des ulcères, et aujourd'hui, l'intervention chirurgicale est rarement nécessaire.

Éviter les erreurs de traitement

L'utilisation à long terme du traitement par IPP n'est pas indiquée pour la plupart des patients qui ont souffert d'un UGD. Pour les ulcères associés à *H. pylori*, un traitement antisécrétoire peut être arrêté au bout de 3 mois. Pour les ulcères associés aux AINS, il faut conseiller l'interruption, si possible, du traitement aux AINS. Enfin, une endoscopie de suivi à intervalle de 2–3 mois demeure justifiée pour les ulcères gastriques afin d'exclure une tumeur maligne. Des études définitives sont encore nécessaires pour vérifier le bien-fondé de cette recommandation.

Futures directions

Bien que le risque relatif d'ulcère soit accru chez les patients porteurs d'*H. pylori* ou traités par un AINS, le risque absolu est faible. Un des défis à relever par les

chercheurs est l'identification des sous-groupes qui courent un risque plus élevé. Ces patients pourraient alors être dépistés et traités en vue de l'éradication de *H. pylori*. Chez les patients qui requièrent l'utilisation chronique d'AINS, un traitement prophylactique par IPP est une option. L'épidémiologie de l'UGD est susceptible de changer car la prévalence de l'infection à *H. pylori* dans les pays développés comme les États-Unis diminue ; la proportion d'ulcères en absence d'*H. pylori* et non induits par les AINS augmenteront. Ainsi, les recherches visant à comprendre la physiopathologie de la formation des ulcères et leur guérison reviendront sur le devant de la scène.

Ressources supplémentaires

Katz PO, Scheiman JM, Barkun AN. Review article. Acid-related disease : what are the unmet clinical needs ? Aliment Pharmacol Ther 2006 ; 23 (Suppl 2) : 9-22.

Malgré la révolution dans le traitement de l'UGD par les IPP et les antibiotiques contre H. pylori, des lacunes importantes subsistent dans notre compréhension et nos options thérapeutiques.

Yuan Y, Padol IT, Hunt RH. Peptic ulcer disease today. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006 ; 3 (2) : 80-9. PMID : 16456574.

Les auteurs dressent un état de l'art.

Sonnenberg A. Time trends of ulcer mortality in Europe. Gastroenterology 2007 ; 132 : 2320-7. PMID : 17570207.

Cette analyse de l'évolution de la mortalité par maladie ulcéreuse dans six pays européens durant huit décennies démontre l'importance d'H. pylori.

Données probantes

1. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 2 : CD003840.

   Il s'agit de la revue systématique Cochrane des données probantes en faveur d'une éradication de H. pylori dans l'UGD.

2. Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease : a systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 2006 ; 4 (2) : 130-42. PMID : 16469671.

   Les auteurs passent en revue le rôle des AINS et de l'infection à H. pylori dans l'UGD.

Douglas R. Morgan

52

Infection à Helicobacter pylori *et maladies associées*

Introduction

Helicobacter pylori, agent responsable de l'infection bactérienne chronique la plus répandue dans le monde, est impliqué dans l'étiologie de la gastrite chronique, de l'ulcère gastroduodénal, de l'adénocarcinome gastrique et du lymphome gastrique. Les études phylogéniques suggèrent que l'organisme a évolué avec les humains dès leurs premières migrations. Le travail essentiel réalisé par Barry Marshall et Robin Warren dans les années 1980 a confirmé l'association de *H. pylori* avec la maladie gastrique. Leurs contributions ont été reconnues par l'attribution du prix Nobel de médecine en 2005. La notion plus récente que l'éradication de *H. pylori* par antibiothérapie pouvait prévenir l'adénocarcinome gastrique et guérir le lymphome gastrique paraît presque aussi importante.

Près de la moitié de la population mondiale est infectée chroniquement par *H. pylori*, l'infection étant endémique dans la plupart des pays en développement, où elle touche environ les trois quarts des adultes, mais un tiers environ dans le monde développé. Le statut socioéconomique durant l'enfance est le facteur déterminant de la probabilité d'infection. Les facteurs de risque connexes comprennent un environnement sanitaire défavorable, une promiscuité excessive et l'infection des frères et sœurs. Aux États-Unis, la prévalence de l'infection varie également fortement en fonction de facteurs raciaux et ethniques (tableau 52.1).

La transmission de personne à personne, notamment gastro-orale, est le mode supposé de contamination. Des études suggèrent que la plupart des infections surviennent durant l'enfance (avant 5 ans), dans le cadre familial. Des micro-organismes viables ont été isolés également à partir de matières fécales et de l'approvisionnement en eau, ce qui suggère qu'une faible transmission sporadique est également possible. La contamination des adultes dans le monde développé est rare ; on estime qu'elle ne dépasse pas 1 % par an. Fait important, l'infection persistante à la suite d'un traitement antibiotique est vraisemblablement la conséquence d'un échec thérapeutique lié à une observance insuffisante ou à une résistance du germe plutôt qu'à une nouvelle infection.

La diminution de l'infection à *H. pylori* dans le monde entier résultant de l'amélioration des conditions socioéconomiques a plusieurs implications. Un effet de cohorte est observé dans les pays développés ; comme les enfants sont mieux protégés par leur statut socioéconomique, l'infection tend à survenir plus tard. Cela explique en partie la diminution de l'incidence des ulcères duodénaux et de cancer gastrique dans le monde développé. La prévalence de l'infection à *H. pylori* est susceptible de diminuer encore plus en raison de notre meilleure compréhension de l'influence des différences raciales et ethniques sur les taux d'infection et les réponses au traitement, ce qui souligne l'importance d'une approche individualisée de la dyspepsie.

Étiologie et pathogénie

H. pylori est une bactérie à Gram négatif de forme spiralée ; elle colonise la surface de la muqueuse gastrique sans l'envahir. Le nombre de micro-organismes dans l'estomac est de l'ordre du milliard, avec une pléthore de quasi-espèces présentes chez chaque individu. L'infection à *H. pylori* déclenche une forte réponse immunitaire, entraînant une gastrite chronique active dans la plupart des infections. Le germe, en utilisant un nouveau type de canal à urée activé

Tableau 52.1 Séroprévalence de *Helicobacter pylori* aux États-Unis (%)

Race ou ethnicité	Âge (années)			
	Tous âges	20–30	50–60	> 70
Blanc	27	8	36	55
Afro-américain	51	38	54	73
Hispanique	58	49	63	74
Total	33	17	40	57

Adapté des données des CDC et de la NHANES III. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, et al. Seroprevalence and ethnic differences in H. pylori infection among adults in the United States. J Infect Dis 2000; 181 (4) : 1359–63. McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Kottiri BJ, et al. Racial and ethnic differences in the seroprevalence of 6 infectious diseases in the United States : Data from NHANES III, 1988–1994. Am J Public Health 2004; 94 (11) : 1952–8.

Encadré 52.1 Infection à *Helicobacter pylori* et voies vers la carcinogenèse gastrique

- Prédisposition génétique de l'hôte (par exemple génotypes des cytokines)
- Infection à *H. pylori* durant l'enfance
- Régulation à la hausse des cytokines pro-inflammatoires par *H. pylori*
- Gastrite diffuse avec achlorhydrie subséquente
- Gastrite atrophique
- Métaplasie intestinale
- Expositions environnementales parallèles (par exemple régime alimentaire, autres infections)
- Déséquilibre dans le milieu gastrique : autres facteurs génétiques de l'hôte et de *H. pylori*
- Dysplasie gastrique
- Adénocarcinome gastrique

à pH acide (UreI) et une uréase, produit de l'ammoniac et constitue ainsi un micro-tampon. De nombreux tests de diagnostic sont basés sur la mise en évidence de l'activité enzymatique de l'uréase, qui est plus abondante dans *H. pylori* que dans d'autres bactéries.

H. pylori est un modèle pour la compréhension des interactions entre gènes et environnement pouvant conduire à une maladie inflammatoire chronique. Le développement d'un ulcère ou d'un cancer dépend des interactions complexes dans le milieu gastrique entre la génétique de l'individu, les facteurs de virulence de la bactérie, le régime alimentaire et l'environnement. Plusieurs facteurs de virulence ont été décrits ; le plus important est le gène *A* associé à la cytotoxine (cagA, *cytotoxin-associated gene A*) ; il augmente la probabilité tant des ulcères que des cancers. Les facteurs de vacuolisation (vacA) et les facteurs d'adhérence (babA) contribuent également à la virulence. Des génotypes de cytokines pro-inflammatoires (par exemple des polymorphismes de l'interleukine [IL] 1β, de l'IL-10, du facteur de nécrose tumorale α) sont associés à l'adénocarcinome gastrique chez des sujets infectés par *H. pylori* (encadré 52.1).

La gastrite chronique active causée par *H. pylori* peut se manifester sous trois formes :

1. la plupart des personnes infectées ont une gastrite légère sans signe clinique ;
2. la gastrite peut prédominer dans l'antre et se compliquer d'un ulcère gastroduodénal ;
3. l'inflammation du corps de l'estomac est associée à une métaplasie intestinale, éventuellement à un adénocarcinome gastrique (figure 52.1).

Le fait de ne pas tenir compte de l'hétérogénéité des pathologies causées par *H. pylori* explique en grande partie les discordances dans la littérature, en particulier à propos de la maladie œsophagienne. Enfin, le modèle gène-environnement peut varier à l'échelle mondiale en raison des différences raciales et ethniques, ainsi que de la diversité des facteurs de virulence de *H. pylori*.

Tableau clinique

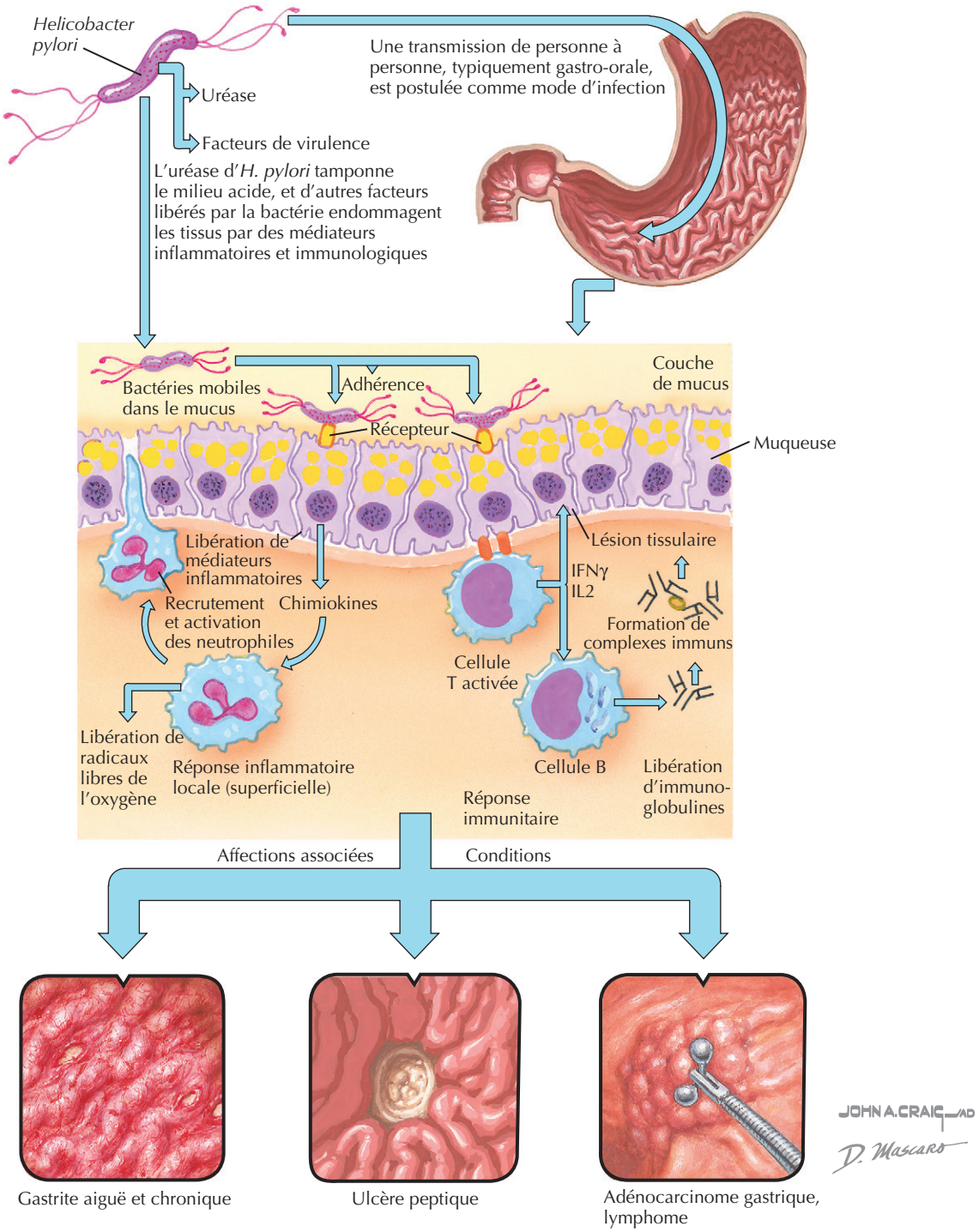
Les principales maladies causées par *H. pylori* sont : une gastrite chronique, l'ulcère gastroduodénal, l'adénocarcinome gastrique et un lymphome non hodgkinien de bas grade. Ce lymphome s'appelle également « lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses » (MALT, *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*).

La plupart des personnes infectées ont une gastrite chronique active asymptomatique. La dyspepsie est le signe d'une infection symptomatique. La gastrite aiguë qui survient lors de l'infection initiale guérit spontanément, mais peut causer une gêne, une mauvaise haleine, des nausées et vomissements. Une achlorhydrie transitoire se développe durant 1 à 6 mois.

H. pylori est la cause la plus fréquente de l'ulcère gastroduodénal ; il est impliqué dans 75 % des ulcères gastriques et duodénaux non liés à la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS). Au cours d'une vie, le risque d'ulcère d'origine infectieuse est de 5 à 20 %. Un ulcère actif peut causer des douleurs épigastriques, des nausées, des vomissements, et peut se compliquer d'une hémorragie ou d'une obstruction. L'éradication de *H. pylori* diminue le risque de récidive de l'ulcère, mais moins qu'on l'avait postulé initialement. Une méta-analyse a suggéré que le taux de récidive de l'ulcère duodénal après éradication était de 20 % à 6 mois contre 56 % chez les patients non traités. Le plus souvent, l'échec de l'antibiothérapie est lié à une cure thérapeutique insuffisante. La recherche d'une infection et son traitement sont fortement recommandés chez les patients qui souffrent, ou ont souffert, d'ulcère gastroduodénal.

Le concept de l'antibiothérapie pour la prévention ou le traitement du cancer laisse quelque peu perplexe. Les patients atteints d'un cancer gastrique ou d'un lymphome du MALT lié à *H. pylori* n'ont habituellement que des symptômes non spécifiques jusqu'à ce que la tumeur devienne volumineuse. Bien que l'étiologie de l'adénocarcinome gastrique soit multifactorielle, le rôle d'*H. pylori* a été prouvé, mais il n'est ni nécessaire ni suffisant. Des

Figure 52.1 Étiologie et pathogénie de l'infection à *Helicobacter pylori*.



études épidémiologiques suggèrent de manière cohérente une augmentation du risque relatif de 3 à 9 fois, ce qui ressemble à la relation entre le tabac et le cancer du poumon. Un essai définitif de prévention du cancer n'a pas été effectué et ne le sera probablement pas, puisqu'un demi-million de patients par année seraient nécessaires afin d'en prouver l'efficacité. Aussi, les recommandations thérapeutiques sont fondées sur des analyses coût-efficacité ; actuellement, on conseille de dépister *H. pylori* dans les populations de patients à haut risque, par exemple ceux qui ont des antécédents familiaux de cancer gastrique et les immigrants originaires de régions à incidence élevée (par exemple l'Asie et l'Amérique latine).

La plupart des patients avec un lymphome du MALT gastrique ont également des signes d'infection. Plusieurs études suggèrent que, chez près de 80 % des patients atteints de tumeurs de bas grade, un traitement antibiotique peut aboutir à une rémission. Il faut noter, cependant, que l'on trouve chez 50 % de ces patients des cellules B monoclonales persistantes.

D'autres syndromes ont été associés à l'infection à *H. pylori*, mais de manière moins convaincante. Il s'agit notamment de la dyspepsie fonctionnelle, du reflux gastro-œsophagien (RGO) et des effets de synergie avec les AINS et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). La plupart des essais contrôlés randomisés ont démontré un bénéfice limité de l'éradication en cas de dyspepsie fonctionnelle, ce qui vient à l'appui de l'hypothèse que cette maladie a une origine fonctionnelle. Puisque certains patients peuvent toutefois bénéficier d'un traitement antibiotique, il semble donc important d'aborder cette affection de manière individualisée, ce qui a des implications importantes pour la prise en charge d'une dyspepsie qui n'a pas fait l'objet d'investigations.

Il peut y avoir un effet additif dans l'ulcère gastroduodénal entre *H. pylori* et les AINS. Dans la littérature actuelle, il n'y a pas de consensus quant à l'avantage du dépistage et de l'éradication avant le début d'un traitement chronique aux AINS. En cas d'ulcère associé à la prise d'AINS et à la présence de *H. pylori*, l'éradication est indiquée. Un traitement continu par IPP peut être envisagé si l'utilisation en cours des AINS est nécessaire. Des études ultérieures n'ont pas étayé le rapport initial d'un risque accru de gastrite atrophique et, par inférence, de cancer gastrique chez les patients infectés traités par IPP de manière chronique. Actuellement, on ne recommande ni les tests de détection d'*H. pylori* ni son éradication avant le début d'un traitement à base d'AINS ou d'IPP.

On a supposé qu'*H. pylori* était responsable de syndromes extragastriques, mais les liens paraissent ténus. Des études ont donné des résultats discordants concernant l'aggravation du RGO et de ses complications chez certains patients après un traitement contre la bactérie. Dans la population atteinte de RGO modéré à sévère, l'indication d'un test paraît évidente, et les patients qui s'avèrent être positifs devraient être traités. Malgré certains rapports, on dispose de peu d'observations montrant une association avec une maladie coronarienne, une anémie ferriprive, la rosacée, l'urticaire idiopathique chronique ou un retard de croissance.

Diagnostic différentiel

La dyspepsie désigne l'ensemble des symptômes de gêne et de douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, et englobe les syndromes causés par *H. pylori*. Le diagnostic différentiel de la dyspepsie est vaste et comprend de nombreuses causes non liées à *H. pylori*, notamment les ulcères gastroduodénaux dus aux AINS (et autres), le cancer de l'estomac, les maladies de l'œsophage et le RGO, l'ischémie du myocarde et les maladies hépatobiliaires. La dyspepsie fonctionnelle, appelée aussi « dyspepsie non ulcéreuse ou négative à l'endoscopie », se réfère à une douleur épigastrique sans les signes d'alarme, les anomalies de laboratoire ou des altérations visibles à l'endoscopie haute. On parle de « dyspepsie inexplorée » pour désigner les plaintes abdominales avant toute démarche diagnostique. L'endoscopie supérieure chez des patients atteints de dyspepsie inexplorée révèle que 15 % environ ont un ulcère, 15 % une maladie de l'œsophage et 15 % une gastrite, alors que l'on n'observe rien d'anormal chez les 40 à 60 % restants, qui souffriraient apparemment de troubles fonctionnels ou de dyspepsie spontanément résolutive.

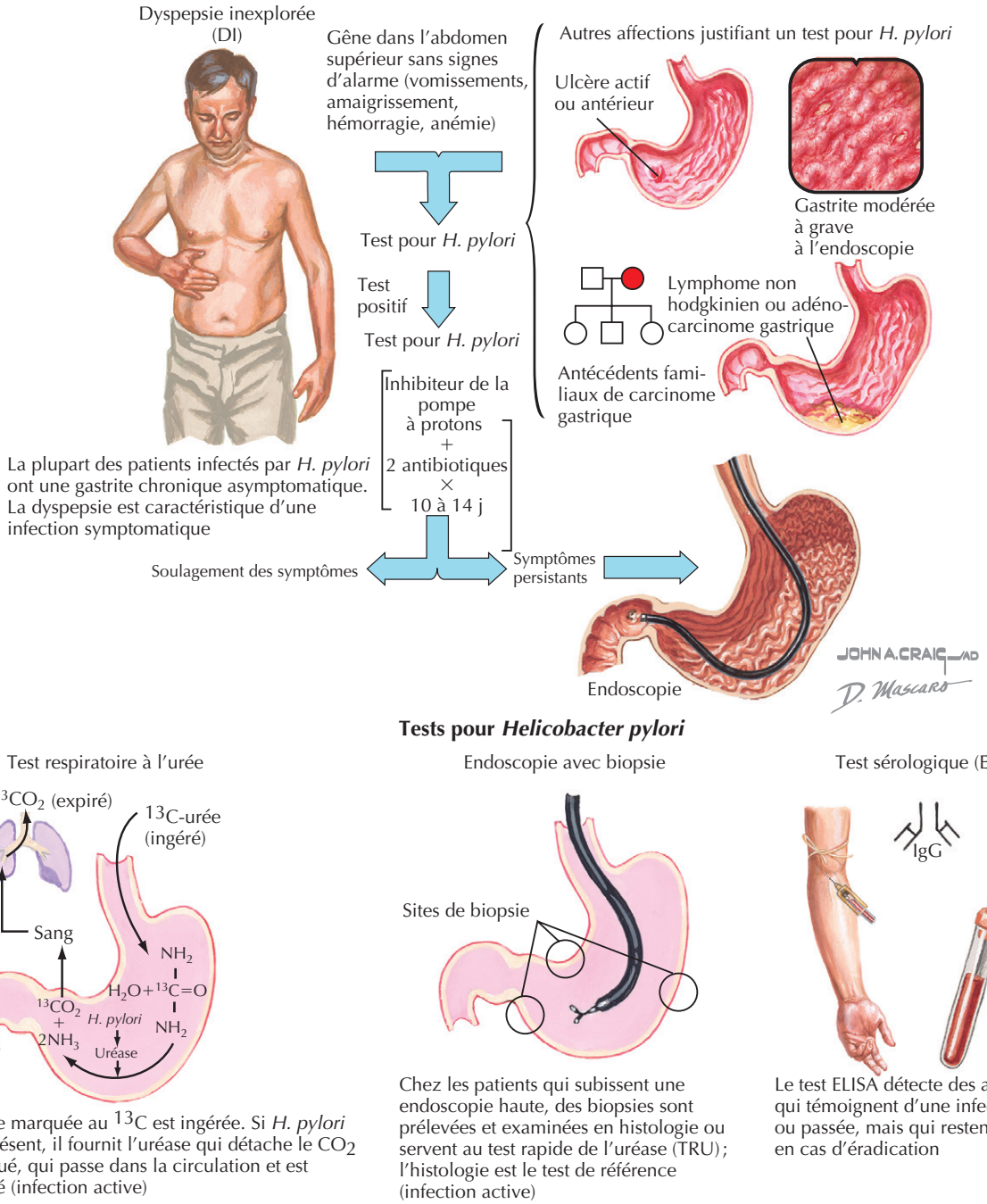
Diverses approches de la dyspepsie inexplorée ont été suggérées, notamment une suppression empirique de l'acide, une endoscopie immédiate et les stratégies « tester et traiter » ou « tester et examiner », qui consistent à effectuer les tests de recherche d'*H. pylori* suivis de traitement ou d'endoscopie si les résultats des tests sont positifs. La stratégie dominante aux États-Unis est « tester et traiter ». Les patients atteints de dyspepsie d'apparition récente, plus jeunes que 45 à 50 ans et sans signe ou symptôme d'alarme (vomissements, perte de poids, saignements, anémie), sont soumis aux tests de détection d'*H. pylori* et traités si les résultats sont positifs. Les personnes dont les symptômes persistent subissent alors une endoscopie. Des études sur les résultats récents confirment l'efficacité de cette approche. La stratégie « tester et examiner » est souvent appliquée en Asie et en Amérique latine où le cancer gastrique, plus que l'ulcère, est la préoccupation principale. Certains centres européens utilisent l'endoscopie immédiate pour une dyspepsie inexplorée. De petites études suggèrent que les résultats et la satisfaction des patients sont un peu meilleurs avec l'endoscopie directe. Si les coûts de l'endoscopie diminuent aux États-Unis, notamment avec l'utilisation de l'endoscopie sans sédation, cela pourrait devenir une approche raisonnable. Une suppression empirique de l'acide pendant 1 à 2 mois est revenue en faveur avec la disponibilité des IPP. Bien que la stratégie « tester et traiter » soit raisonnable pour la plupart des patients, l'approche doit être individualisée ; il faut envisager la stratégie

Encadré 52.2 Tests diagnostiques pour l'infection à *Helicobacter pylori*

- Sérologie
  - Immunoglobuline G
  - ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*)
- Recherche d'antigènes dans les selles*
- Tests respiratoires à l'urée*
  - ^{13}C, isotope non radioactif
  - ^{14}C, isotope radioactif
- Endoscopie et tests basés sur biopsie*
  - Histopathologie, test de référence
  - Tests rapides de l'uréase

*Tests utiles au contrôle de l'éradication (tests actifs).

Figure 52.2 Diagnostic et traitement d'une infection par *Helicobacter pylori*.



«tester et examiner» ou une endoscopie immédiate en fonction des symptômes, de l'âge, de l'ethnicité, des antécédents familiaux et de la disponibilité des tests.

Démarche diagnostique

Un test de détection d'*H. pylori* est recommandé en cas d'ulcère gastroduodénal actif ou antérieur, de dyspepsie inexplorée, d'antécédents familiaux de cancer gastrique, de gastrite modérée à sévère diagnostiquée à l'endoscopie haute, de cancer gastrique ou de lymphome du MALT. Tous les patients infectés devraient être traités.

Les tests diagnostiques comprennent à la fois des procédés non invasifs et des procédés invasifs (encadré 52.2 et figure 52.2). La sérologie par ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) détecte les anticorps de la classe IgG et peut être utilisée pour révéler une infection passée ou actuelle, mais ne peut pas être employée pour démontrer une éradication réussie. Les tests respiratoires à l'urée (^{13}C-TRU) et la recherche d'antigènes dans les selles

mettent en évidence une infection active et conviennent pour confirmer l'éradication. Pour les patients subissant une endoscopie haute, des biopsies gastriques peuvent être soumises à un examen histologique ou au test rapide de l'uréase (TRU). Les études histologiques constituent la référence. Les tests ^{13}C-TRU et TRU reposent sur la détection de l'activité uréase de la bactérie. La culture de *H. pylori* reste difficile et n'est utilisée qu'en recherche.

Dans les populations à faible prévalence, telles que les jeunes Blancs aux États-Unis, le taux de faux positifs des tests sérologiques est inacceptable, et un test actif est recommandé, surtout pour la stratégie « tester et traiter » en cas de dyspepsie inexplorée. Cependant, un traitement récent (dans les 2 à 4 semaines) avec tout médicament dirigé contre *H. pylori* (IPP, composés de bismuth et antibiotiques) diminue la sensibilité de tous les tests non sérologiques.

En général, l'objectivation d'une éradication réussie est inutile. La confirmation de l'élimination devrait être envisagée pour les patients atteints d'ulcère gastroduodénal compliqué, d'adénocarcinome gastrique, d'un lymphome de MALT ou de symptômes persistants et pour les patients qui demandent un tel contrôle. Il faut procéder à un test actif ou à une endoscopie au plus tôt après 1 mois afin d'éviter un faux résultat négatif immédiatement après le traitement.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement optimal pour l'infection à *H. pylori* nécessite un IPP et deux antibiotiques pendant 10 à 14 j (tableau 52.2). Il doit être prescrit à tous les patients dont les tests diagnostiques sont positifs. Les trois schémas principaux ont une efficacité similaire de 80 à 85 %.

Le schéma IAC (un IPP, amoxicilline et clarithromycine) est la combinaison la plus courante. L'association IMC (un IPP, métronidazole et clarithromycine) est appropriée pour les personnes allergiques à la pénicilline. L'ajout du bismuth à un IPP améliore considérablement son efficacité. Aucune différence significative n'a été notée entre les IPP, même si certains médecins ont des préférences en fonction de leur expérience clinique. Les produits préemballés ou combinés peuvent améliorer la conformité (par exemple PrevPac®, Helidac®, Pylera®). À noter que l'efficacité de diverses cures et des durées de traitement plus courtes a été en grande partie basée sur des études menées ailleurs et qui, souvent, n'ont pas été répétées aux États-Unis.

Éviter les erreurs de traitement

En cas d'échec de l'éradication, une mauvaise observance du traitement par les patients ou la résistance aux antibiotiques sont généralement en cause. Les patients doivent être informés qu'il est essentiel de compléter le traitement et que le choix d'une période de 2 semaines, sans interférences (par exemple un voyage), est important. La résistance à l'amoxicilline ou à la tétracycline est plutôt rare. Les taux de résistance primaire à la clarithromycine et au métronidazole sont de 5 à 10 % et de 25 à 35 %, respectivement, selon l'âge, le sexe, la race et des différences régionales. Les taux de résistance sont plus élevés chez les personnes âgées, les femmes et les patients afro-américains. La résistance au métronidazole peut être un effet in vitro ; il peut être surmonté grâce à l'utilisation de bismuth ou d'IPP. La résistance à la clarithromycine diminue sensiblement son efficacité, et dans ce cas, la cure IBMT (un IPP, bismuth, métronidazole et tétracycline) est le traitement de remplacement idéal (figure 52.2). L'utilisation d'autres antibiotiques a été rapportée dans de petites études pour les patients qui ont échoué aux cures IAC et IBMT (par exemple rifabutine, furazolidone, lévofloxacine, azithromycine).

Tableau 52.2 Schémas thérapeutiques habituels contre *H. pylori**

Antibiotiques	Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)**
IAC, 2 fois par jour	IPP, clarithromycine (500 mg), amoxicilline (1 g)
IMC, 2 fois par jour	IPP, clarithromycine (250–500 mg), métronidazole (250–500 mg)
PBMT, 4 fois par jour***	IPP (2 fois par jour), bismuth (525 mg), métronidazole (250 mg) [tétracycline : 500 mg]

*La durée du traitement est de 10–14 j.
**Les IPP (oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole) sont équivalents.
***La cure IBMT comporte 4 prises par jour, sauf pour l'IPP qui est pris deux fois par jour.
IAC : un IPP, amoxicilline et clarithromycine ; IBMT : un IPP, bismuth, métronidazole et tétracycline ; PBMT : un IMC, métronidazole et clarithromycine.

Futures directions

L'infection par *H. pylori* constitue un modèle intéressant illustrant les interactions gènes-environnement conduisant à la maladie, en particulier au cancer gastrique, par une inflammation chronique. Les recherches en cours devraient permettre de mieux comprendre le mode de transmission, l'infection infantile et les aspects immunologiques. De nouveaux types d'antibiothérapies sont attendus. Un vaccin offrirait le meilleur rapport coût-efficacité pour prévenir le cancer gastrique dans les régions à forte incidence, mais le développement s'est révélé difficile en raison de la diversité génétique de ce micro-organisme. Puisque *H. pylori* a évolué avec les humains, les recherches fondamentales et cliniques continues offriront probablement un éclairage nouveau sur le pathogène lui-même, mais aussi d'autres infections bactériennes et d'autres maladies humaines.

Ressources supplémentaires

Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2 : CD002096, 2006.

Cet article présente la revue systématique Cochrane des données probantes concernant les avantages de l'éradication d'H. pylori dans la dyspepsie fonctionnelle.

Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. Helicobacter pylori diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am 2006 ; 35 (2) : 229-47. PMID : 16880064.

Cette revue est coordonnée par l'une des autorités dans le domaine (Graham).

Données probantes

1. Camargo MC, Mera R, Correa P, et al. Interleukin-1β and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer : a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006 ; 15 (9) : 1674-87. PMID : 16985030.

Cette première méta-analyse vient confirmer le rôle du polymorphisme des cytokines pro-inflammatoires dans le développement du cancer de l'estomac.

2. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000 ; 404 (6776) : 398-402.

Les auteurs de cet article ont été les premiers à suggérer que les polymorphismes des cytokines pro-inflammatoires sont des cofacteurs importants, avec l'infection à H. pylori, dans le développement du cancer de l'estomac dans les populations européennes.

3. Peek RM Jr. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Springer Semin Immunopathol 2005 ; 27 (2) : 197-215. PMID : 15928915.

Cet article donne un aperçu des facteurs de risque importants liés à H. pylori dans le développement des ulcères gastroduodénaux et du cancer gastrique.

Lisa M. Gangarosa

53

Saignements gastro-intestinaux

Introduction

Les saignements gastro-intestinaux (GI) surviennent dans l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le côlon, l'anus ou, rarement, dans le foie et le pancréas. En 2002, on a compté 116 724 sorties d'hôpital avec un diagnostic principal d'hémorragie GI (code CIM-9 578.9), qui était le 51e parmi tous les diagnostics, et 74 717 avec un diagnostic principal de diverticulose avec hémorragie (code CIM-9 562.12). Les saignements GI ont été répartis selon les critères suivants : aigus, chroniques, actifs, occultes et d'origine obscure. En outre, les saignements peuvent survenir dans le tractus GI supérieur ou inférieur. Une hémorragie digestive est dite haute si elle se produit dans le tractus allant de l'œsophage au duodénum à hauteur du ligament de Treitz. Elle est qualifiée de basse lorsqu'elle survient dans le segment allant du jéjunum à l'anus. En raison de l'ampleur du sujet, dans ce chapitre, l'accent sera mis sur les causes des saignements GI et les stratégies thérapeutiques en cas d'hémorragie aiguë.

Étiologie et pathogénie

Les différentes causes d'hémorragie GI sont nombreuses (figure 53.1). Plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque individuel d'hémorragie GI. Il s'agit notamment d'une cirrhose, d'une coagulopathie ou d'une prise de divers médicaments : aspirine, agent anti-inflammatoire non stéroïdien, antiagrégant plaquettaire ou agent anticoagulant.

Tableau clinique

Le tableau clinique dépend de la vitesse, de la source et du volume des pertes de sang. Une hémorragie GI haute peut se présenter de plusieurs façons : hématémèse, vomissements de sang rouge vif; vomissements café moulu, vomissements de sang digéré par l'acide gastrique; méléna, passage de selles noires goudronneuses. Une perte de sang GI haute peut également être occulte, sans signe visible de sang à l'œil nu.

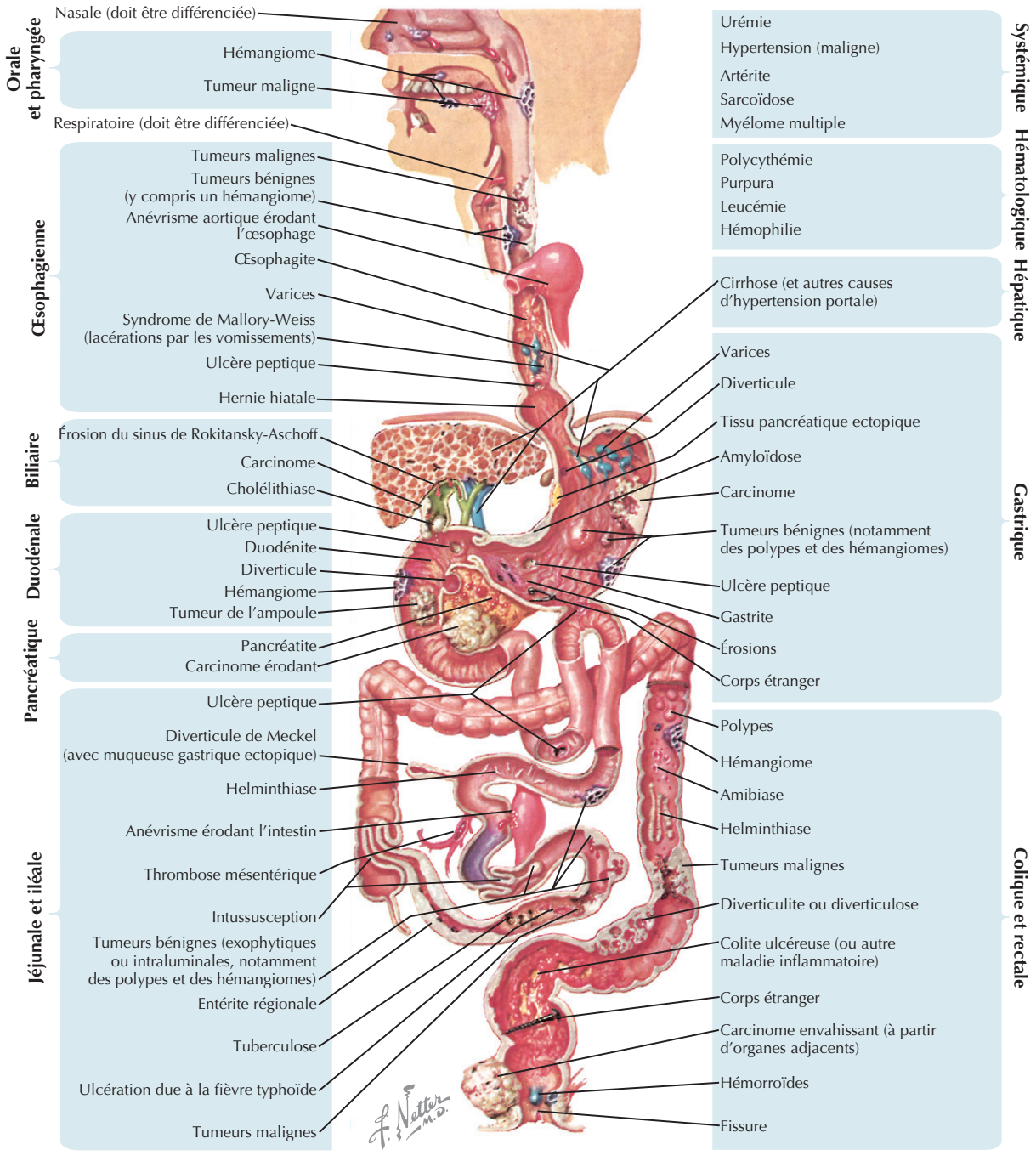
Une hémorragie digestive basse peut donner une hématochézie ou rectorragie, c'est-à-dire le passage de sang rouge vif par le rectum, et, moins fréquemment, du méléna. Une hémorragie digestive basse s'arrête spontanément dans la plupart des cas (environ 85 %). Elle peut également être occulte.

Une personne chez qui survient une perte GI rapide d'un grand volume de sang manifestera une instabilité hémodynamique. Des changements de pression artérielle orthostatique (une diminution de la pression artérielle de 20 mmHg systolique ou diastolique de 10 mmHg associée à une accélération de 20 pulsations de la fréquence cardiaque après être resté debout) peuvent être observés après une réduction de 15 % du volume sanguin. L'hypotension survient habituellement avec une perte de 20 % du volume sanguin.

Une perte de sang lente et chronique peut se traduire par une réduction significative de l'hémoglobine sans changement dans la stabilité hémodynamique. Ces patients se plaignent souvent de faiblesse, de fatigue, d'essoufflement ou de douleur thoracique en raison de l'anémie.

Dans tous les cas d'hémorragie GI, il faut rechercher des signes évocateurs de maladie hépatique chronique, notamment l'érythème palmaire, les angiomes araignée, une splénomégalie, une ascite et un ictère scléral. Une cirrhose sous-jacente avec hypertension portale est une cause fréquente d'hémorragie GI haute à partir de varices gastriques et œsophagiennes.

Figure 53.1 Hémorragie gastro-intestinale.



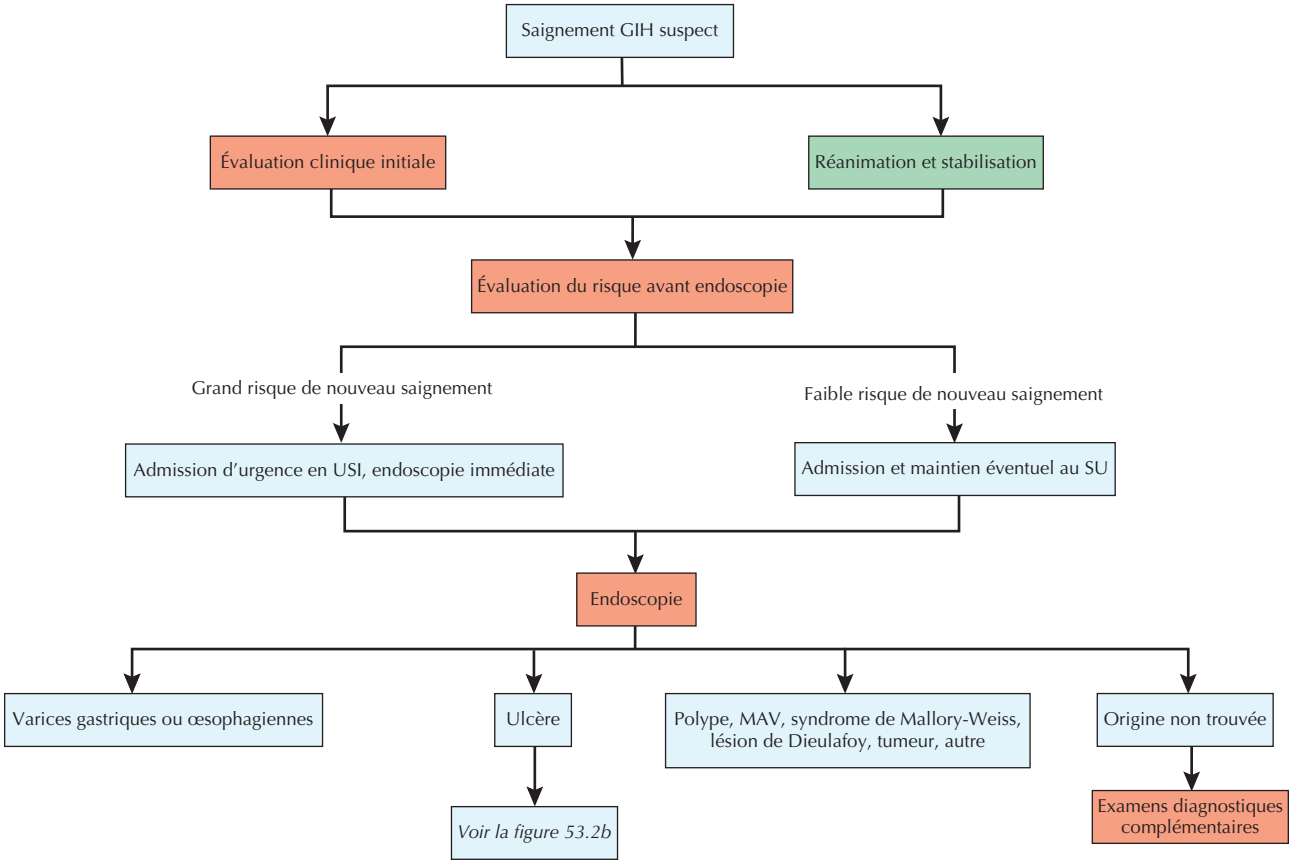
Certains saignements GI sont accompagnés de douleurs abdominales, mais beaucoup ne le sont pas. Un examen attentif de l'abdomen à la recherche d'une distension, de bruits intestinaux et de douleur à la pression est une étape critique dans l'évaluation des patients.

Diagnostic différentiel

De nombreuses lésions peuvent entraîner des saignements GI hauts (encadré 53.1) ainsi que des hémorragies GI basses (encadré 53.2). Les questions suivantes donnent des informations historiques très importantes qui aident à réduire une liste très longue de diagnostics différentiels :

- des épisodes similaires sont-ils déjà survenus ?
- des vomissements non sanglants ont-ils précédé les vomissements sanglants ?
- quels sont les médicaments, sur ordonnance ou en vente libre, qui ont été pris récemment ?
- le patient a-t-il des antécédents de troubles de la coagulation ?

Figure 53.2 a. Hémorragie gastro-intestinale haute, partie 1.
GIH : gastro-intestinal haut ; MAV : malformation artérioveineuse ; SU : service des urgences ; USI : unité de soins intensifs.
D'après Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, et al. An annotated algorithmic approach to upper gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endosc 2001 ; 53 (7) : 853–8.



Encadré 53.1 Diagnostic différentiel des saignements gastro-intestinaux hauts

- Ulcères de l'œsophage, de l'estomac ou du duodénum
- Varices
- Syndrome de Mallory-Weiss
- Lésion de Dieulafoy
- Malformation artérioveineuse
- Œsophagite, gastrite, duodénite
- Gastropathie par hypertension portale
- Néoplasie de l'œsophage, de l'estomac ou du duodénum
- D'autres lésions rares : maladie de Crohn du tractus GI supérieur, hémobilie, pancreaticus hemosuccus, fistule aortoentérique

Encadré 53.2 Diagnostic différentiel des saignements gastro-intestinaux bas

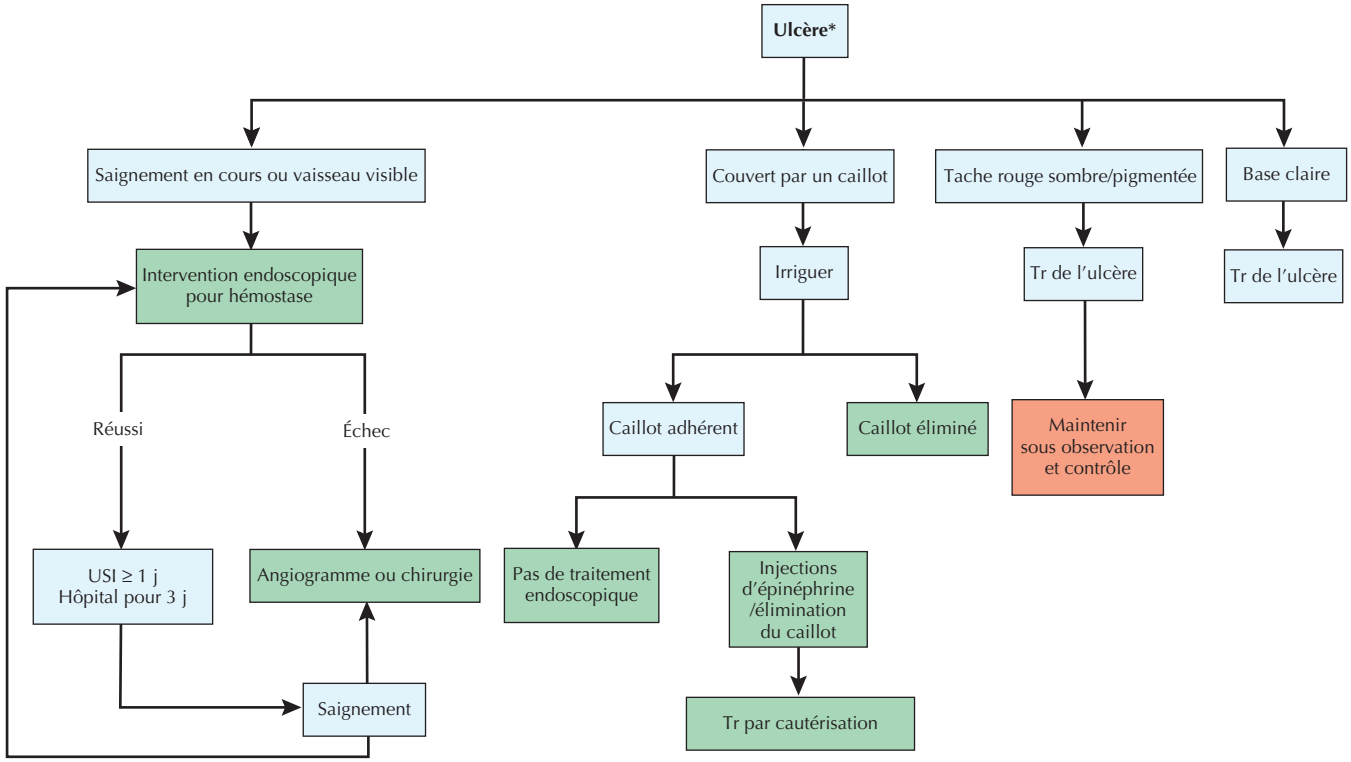
- Diverticulose
- Malformation artérioveineuse
- Télangiectasies induites par irradiation
- Colite (infectieuse, inflammatoire, ischémique)
- Néoplasie
- Ulcères
- Hémorroïdes
- Fissure anale
- Saignements après polypectomie

- le patient se plaint-il de douleurs abdominales associées ?
- le patient a-t-il des antécédents de réparation d'anévrisme de l'aorte abdominale ?
- le patient a-t-il des facteurs de risque de maladie hépatique chronique ?

Démarche diagnostique

En cas d'hémorragie GI, les soins d'urgence dépendent fortement de la stabilité hémodynamique du patient et du caractère continu et important du saignement. Les premiers gestes à poser sont : surveiller les signes vitaux, placer un cathéter intraveineux de gros calibre, demander un

Figure 53.2 b. Hémorragie gastro-intestinale haute, partie 2.
GIH : gastro-intestinal haut ; Tr : traitement ; USI : unité de soins intensifs.
D'après Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, et al. An annotated algorithmic approach to upper gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endosc 2001 ; 53 (7) : 853–8.



** Suite de la figure 53.2a.*

hémogramme complet, un temps de prothrombine et un temps de céphaline, et déterminer le groupe sanguin avec test de compatibilité croisée avec le produit sanguin à transfuser. L'hypotension requiert une réanimation liquidienne dynamique par voie intraveineuse et, si nécessaire, une transfusion sanguine. La correction d'une coagulopathie sous-jacente est également un acte thérapeutique initial important. Si une hématémèse est en cours, la protection des voies respiratoires peut nécessiter une intubation trachéale. Le patient ne devrait rien recevoir par la bouche sauf les médicaments essentiels.

Un endoscopiste expérimenté devrait examiner le patient dès que possible, et l'équipe de soins médicaux doit demander une consultation chirurgicale si l'état hémodynamique du patient reste instable avec des signes de perte sanguine continue. Si un saignement GI haut est suspecté, le patient doit subir une endoscopie d'urgence. Celle-ci fournira des informations diagnostiques et pronostiques et permettra également une intervention thérapeutique.

Si l'état hémodynamique du patient peut être stabilisé et s'il est évident que c'est le tractus GI inférieur qui saigne, une purge au polyéthylène glycol doit être administrée en 3 à 4 h.

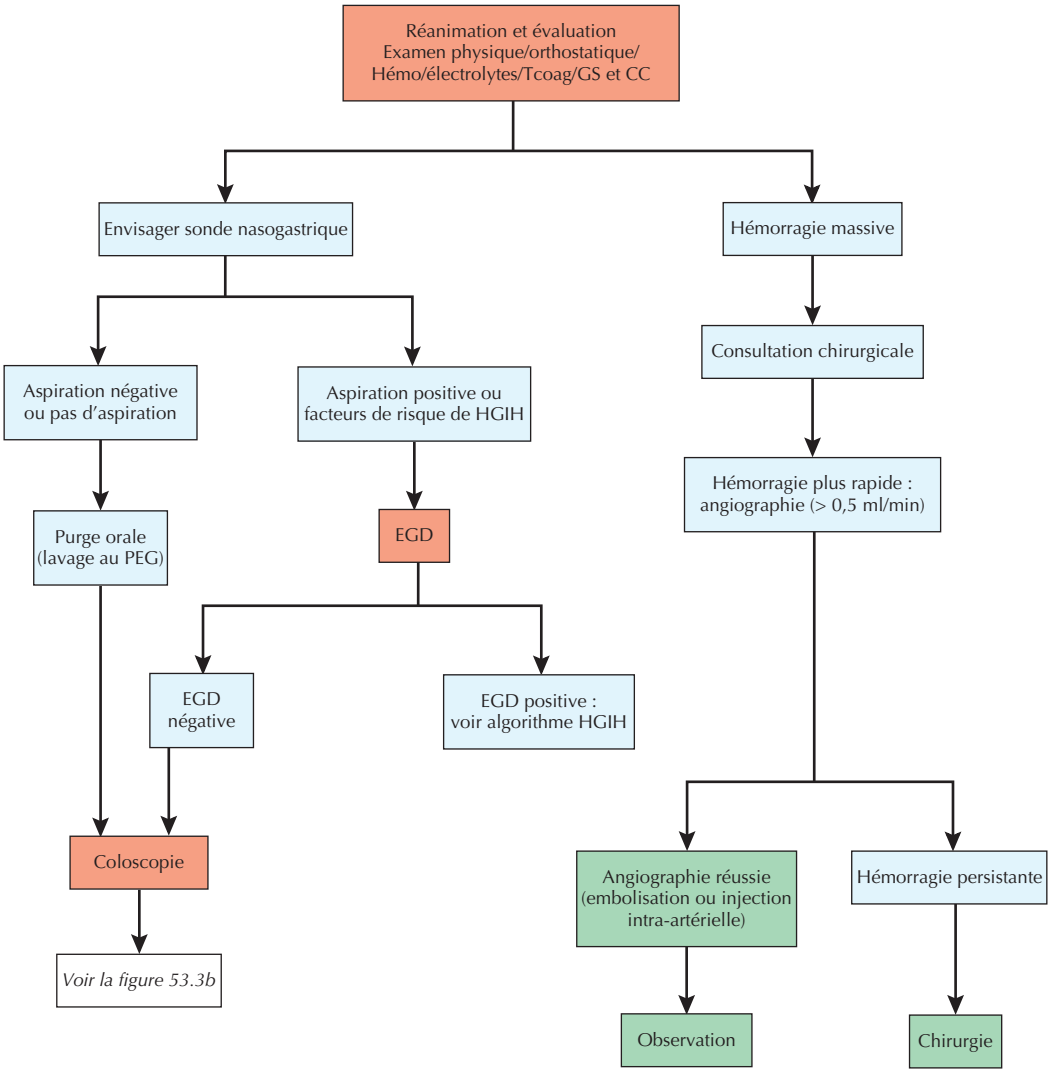
Si le patient présente des signes d'hémorragie GI chronique occulte et est hémodynamiquement stable, des endoscopies supérieure et inférieure en consultation constituent une démarche raisonnable. Si le diagnostic n'est pas posé après ces examens, l'étape suivante est une endoscopie par capsule de l'intestin grêle ou d'autres modalités d'imagerie de l'intestin grêle.

Soins et traitement

En 2001, l'American Society for Gastrointestinal Endoscopy a publié des algorithmes pour la prise en charge des saignements GI aigus supérieurs et inférieurs (figure 53.2 et 53.3), qui restent pertinents. Une dose de 250 mg d'érythromycine par voie intraveineuse est souvent donnée avant l'endoscopie haute pour aider la vidange de l'estomac contenant des caillots sanguins. La plupart des endoscopistes essayent maintenant d'enlever tous les caillots adhérents et de traiter par voie endoscopique les lésions sous-jacentes.

En cas d'hémorragie GI haute, les facteurs prédictifs de récidive hémorragique sont : âge avancé ; état de choc, instabilité hémodynamique et orthostatisme ; autres états

Figure 53.3 a. Hémorragie gastro-intestinale basse aiguë, partie 1.
EGD : œsophago-gastro-duodénoscopie ; Hémo : hémogramme complet ; GS et CC : groupes sanguins et compatibilité croisée ; HGIH : hémorragie gastro-intestinale haute ; PEG : solution de polyéthylène glycol ; Tcoag : tests de coagulation, notamment temps de prothrombine et temps de céphaline.
D'après Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, et al. An annotated algorithmic approach to lower gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endosc 2001 ; 53 (7) : 859–63.



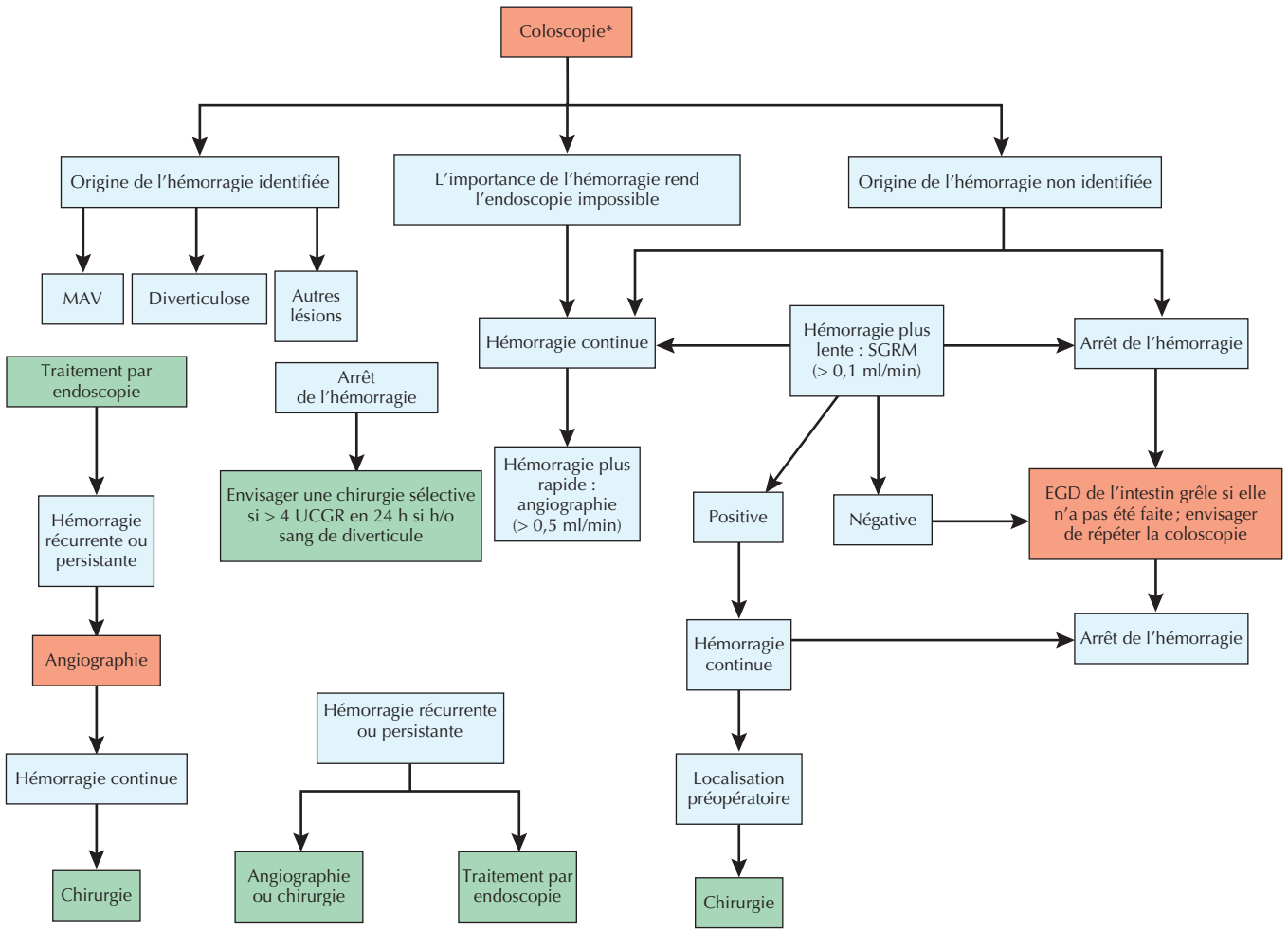
pathologiques (par exemple maladie coronarienne, insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique, cancer) ; diagnostic endoscopique spécifique (par exemple néoplasie GI) ; utilisation d'anticoagulants et coagulopathie ; présence d'une lésion à haut risque (par exemple hémorragie artérielle ou vaisseau visible non saignant).

Traitement optimal

Pour les hémorragies GI hautes, le traitement optimal est une combinaison de l'endoscopie et de médicaments. L'endoscopie identifie les lésions à risque de récidive hémorragique, ce qui conditionne la durée d'hospitalisation. Des médicaments adjuvants utiles sont disponibles. Des inhibiteurs de la pompe à protons à haute dose, administrés par voie orale ou intraveineuse, ont diminué la fréquence des récidives hémorragiques et la nécessité d'une intervention chirurgicale chez les patients atteints d'ulcère gastroduodénal. La somatostatine ou son analogue synthétique, l'octréotide, sont utilisés pour contribuer à maîtriser une hémorragie variqueuse avec l'utilisation de techniques endoscopiques thérapeutiques.

Pour l'hémorragie GI basse aiguë, l'algorithme de la figure 53.3 décrit la stratégie thérapeutique optimale. La stabilisation du patient doit être la priorité, suivie de la recherche de l'origine du saignement. Certaines lésions hémorragiques GI basses sont justiciables d'un traitement hémostatique endo-

Figure 53.3 b. Hémorragie gastro-intestinale basse aiguë, partie 2.
CGR : concentrés de globules rouges ; EGD : œsophago-gastro-duodénoscopie ou endoscopie GI supérieure ; h/o : histoire de ; MAV : malformations artérioveineuses ; SGRM : scintigraphie aux globules rouges marqués ; UCGR : unités de concentrés de globules rouges.
D'après Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, et al. An annotated algorithmic approach to lower gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endosc 2001 ; 53 (7) : 859–63.



** Suite de la figure 53.3a.*

scopique, notamment lorsque sont en cause un diverticule, une malformation artérioveineuse, des sites de polypectomie ou une rectite par irradiation. L'angiographie devrait être réservée aux patients atteints d'hémorragie massive, qui s'opposent à la coloscopie et à ceux chez qui la coloscopie n'a pas révélé le diagnostic alors que l'hémorragie persiste. Si un site d'extravasation est identifié, l'embolisation artérielle est une option. En cas d'échec de la thérapie endoscopique et angiographique, on fera appel à la chirurgie.

Éviter les erreurs de traitement

Ne pas prêter assez attention à la stabilité hémodynamique d'un malade qui saigne au moment où il se présente et dans les heures qui suivent l'hospitalisation est l'erreur la plus grave. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente, sinon continue, des signes vitaux ; il faut arrêter ou antagoniser le traitement anticoagulant, surveiller de manière continue les hématocrites et assurer un accès intraveineux adéquat pour les apports liquidiens et de produits sanguins.

Futures directions

La technologie de la capsule continuera à progresser et pourrait à l'avenir jouer un rôle dans le diagnostic des hémorragies digestives basses. Les fabricants continuent à développer des dispositifs qui faciliteront la tâche de l'endoscopiste devant réaliser une hémostase et qui lui permettront aussi de réaliser des sutures endoscopiques.

Ressources supplémentaires

Gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Clin North Am 2005 ; 34 (4) : 581-775.

Dix chapitres de ce volume sont consacrés au thème des saignements GI dans cette publication trimestrielle.

Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ, et al. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression : a new model applied to chronic NSAID use. Pain 2000 ; 85 : 169-82.

Cette revue étendue d'études de patients exposés à des anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant 2 mois a trouvé que 1 sur 150 était victime d'une hémorragie GI haute.

Triadafilopoulos G. Review article. The role of antisecretory therapy in the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther 2005 ; 22 (Suppl 3) : 53-8.

L'auteur fournit une revue concise des hémorragies GI hautes non variqueuses et du rôle thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons.

Données probantes

1. Agency for Healthcare Research and Quality : H-CUPnet Web Site. Accessible à : http://hcup.ahrq.gov/HCUPNet.asp. Consulté le 7 octobre 2006.

   Ce site contient des statistiques d'hospitalisations annuelles provenant d'un échantillon représentatif d'hôpitaux américains.

2. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding : a randomized, controlled, double-blind trial. Am J Gastroenterol 2006 ; 101 (6) : 1211-5. PMID : 16771939.

   Essai contrôlé et randomisé d'administration d'érythromycine contre placebo avant endoscopie ; il montre une amélioration de la vidange gastrique du sang et de la qualité de l'examen endoscopique.

3. Corley DA, Cello JP, Adkisson W, et al. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding : a meta-analysis. Gastroenterology 2001 ; 120 (4) : 946-54. PMID : 11231948.

   Cette méta-analyse de 13 essais randomisés montre un meilleur contrôle de l'hémorragie des varices œsophagiennes par l'octréotide par rapport à toutes les thérapies alternatives, vasopressine/terlipressine et aucune intervention supplémentaire/placebo chez les patients qui avaient subi un traitement endoscopique avant la randomisation.

4. Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, et al. An annotated algorithmic approach to upper gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endosc 2001 ; 53 (7) : 853-8. PMID : 11375617.

   Cet article contient les directives de l'American Society of Gastrointestinal Endoscopists sur l'approche d'une hémorragie GI haute.

5. Farrell JJ, Friedman LS. Review article. The management of lower gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther 2005 ; 21 : 1281-98. PMID : 15932359.

   Les auteurs présentent une revue exhaustive de toutes les stratégies de prise en charge adéquate des patients avec hémorragie digestive basse.

6. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. BMJ 2005 ; 330 : 568.

   Cette méta-analyse de l'organisation Cochrane Collaboration porte sur 21 essais de traitement par inhibiteurs de la pompe à protons administrés par voie orale ou intraveineuse et comparés à un placebo.

Mark J. Koruda

54

Cholélithiase

Introduction

La prévalence des calculs biliaires aux États-Unis augmente d'environ 4 % chez les personnes âgées de 20 ans à plus de 15 % chez celles qui dépassent les 60 ans. La cholécystectomie est l'opération abdominale la plus fréquemment réalisée dans ce pays, environ 750 000 chaque année. Le coût annuel pour le traitement des calculs biliaires et de leurs complications ainsi que les pertes économiques associées sont proches de 5 milliards de dollars.

Étiologie et pathogénie

Les calculs biliaires sont classés selon leur composition. Ils diffèrent par leur forme, leur nombre, leur taille et leur consistance ; cependant, ces caractéristiques jouent un rôle négligeable dans le développement des symptômes (figure 54.1).

Les calculs de cholestérol sont les plus communs. Trois facteurs sont nécessaires à leur formation : une sursaturation de la vésicule biliaire en cholestérol, la nucléation du cristal et une motilité réduite de la vésicule biliaire (figure 54.2). La solubilité du cholestérol dans la bile dépend de l'incorporation et de la solubilisation du cholestérol dans les micelles d'acides biliaires et de lécithine. Des changements dans la concentration relative des taux de cholestérol, d'acides biliaires ou de la lécithine peuvent conduire à la sursaturation du cholestérol. Les molécules glycoprotéiques de mucines servent d'agents de nucléation des calculs biliaires. Des cristaux de cholestérol dans le gel de mucine, associés à une vidange défectueuse de la vésicule biliaire, conduisent à la croissance et au développement de la lithiase.

Les calculs pigmentés sont noirs ou bruns. Les noirs sont composés de pur bilirubinate de calcium ou de complexes de type polymère contenant du calcium, du cuivre et de grandes quantités de glycoprotéines. Ces calculs sont plus fréquents dans la cirrhose et les états hémolytiques chroniques. Les calculs bruns sont généralement associés à une infection. Les bactéries présentes dans le système biliaire hydrolysent l'acide glucuronique à partir de la bilirubine conjuguée. Les sels de calcium de la bilirubine, maintenant non conjuguée, cristallisent et forment des lithiases brunes.

La plupart des études épidémiologiques indiquent que la prévalence des calculs biliaires chez les femmes varie de 5 à 20 % entre les âges de 20 et 55 ans et de 25 à 30 % après l'âge de 50 ans. La prévalence chez les hommes est d'environ la moitié de celle des femmes à tout âge. D'autres facteurs de risque sont repris dans l'encadré 54.1.

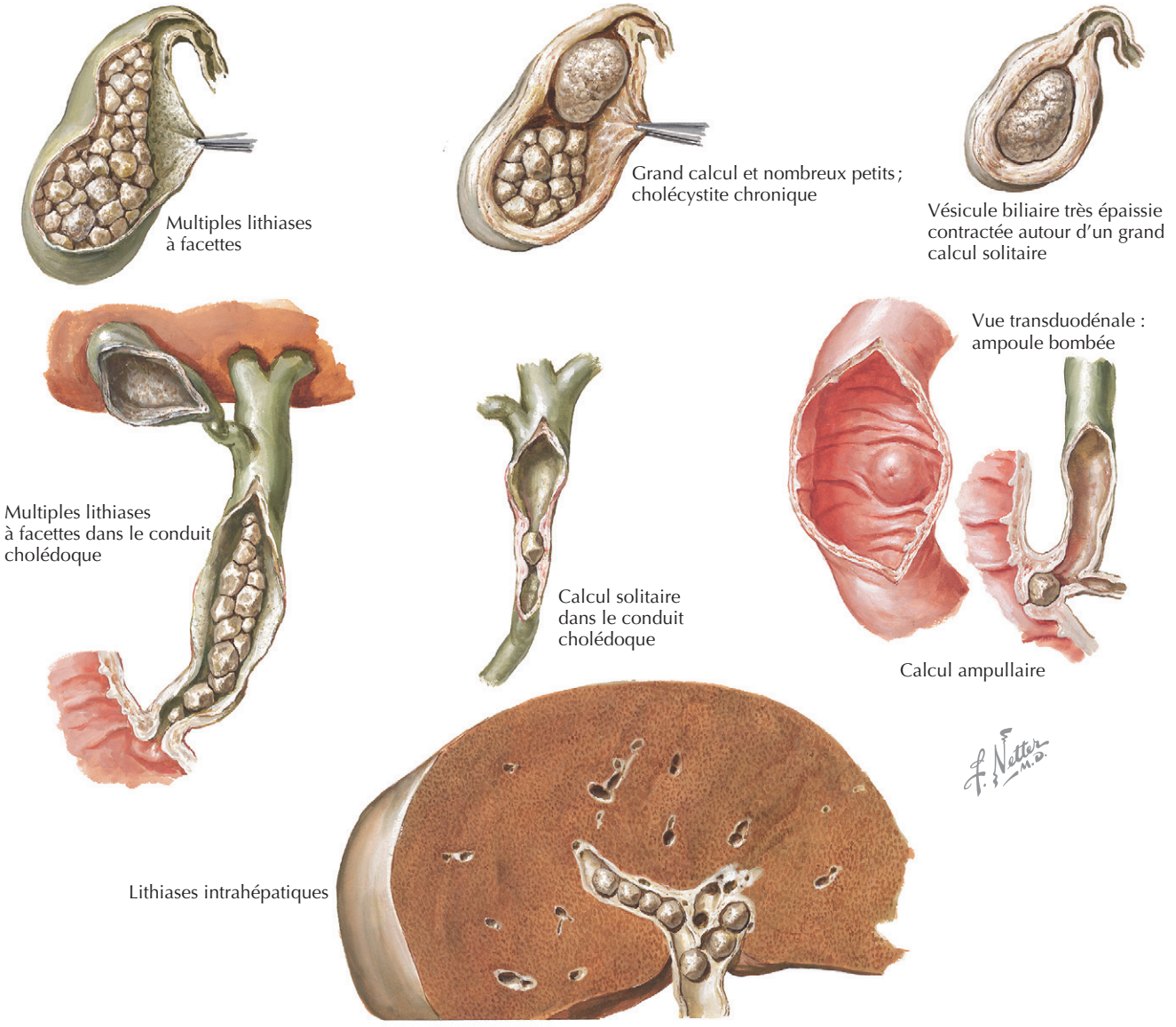
Tableau clinique

Les calculs biliaires provoquent des symptômes par obstruction du conduit cystique, du conduit cholédoque ou par érosion des organes voisins (figure 54.3). Dans 75 % des cas, les calculs biliaires ne provoquent pas de symptômes, 20 % provoquent des douleurs intermittentes ou des coliques biliaires, 10 % aboutissent à une cholécystite aiguë, 5 % passent dans le cholédoque, provoquant une obstruction des canaux biliaires ou une pancréatite ; moins de 0,1 % sont associés à des fistules ou à un cancer de la vésicule.

Colique hépatique et cholécystite chronique

Environ 75 % des patients atteints de lithiase biliaire symptomatique se présentent avec une colique biliaire. La douleur résulte de l'obstruction intermittente du conduit cystique par un ou plusieurs calculs. Comme il n'y a pas d'inflammation, les signes ou symptômes systémiques sont faibles si pas nuls. La colique hépatique est une douleur viscérale qui est mal localisée, mais qui se fait généralement sentir dans l'épigastre, dans le quadrant supérieur droit ou même dans le quadrant supérieur gauche. La douleur, que

Figure 54.1 Cholélithiase : caractéristiques pathologiques, cholédocholithiase.

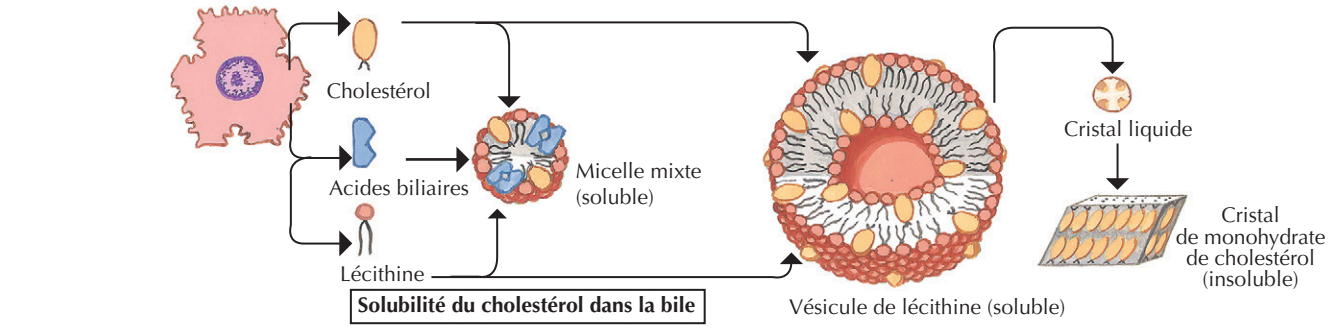


l'on qualifie à tort de «colique», est constante plutôt qu'intermittente et dure de 1 à 6 h. Lorsqu'elle se prolonge au-delà de 6 h, elle est plus souvent associée à de l'inflammation et donc à une cholécystite. L'examen physique est habituellement normal, mais la palpation du quadrant supérieur droit peut éveiller une légère douleur. Souvent, les tests de laboratoire ne fournissent aucune information. Chez 70 % des patients, des rechutes surviennent dans les 2 ans après la première crise. Lorsque les épisodes de colique biliaire deviennent récurrents, on parle de *cholécystite chronique*.

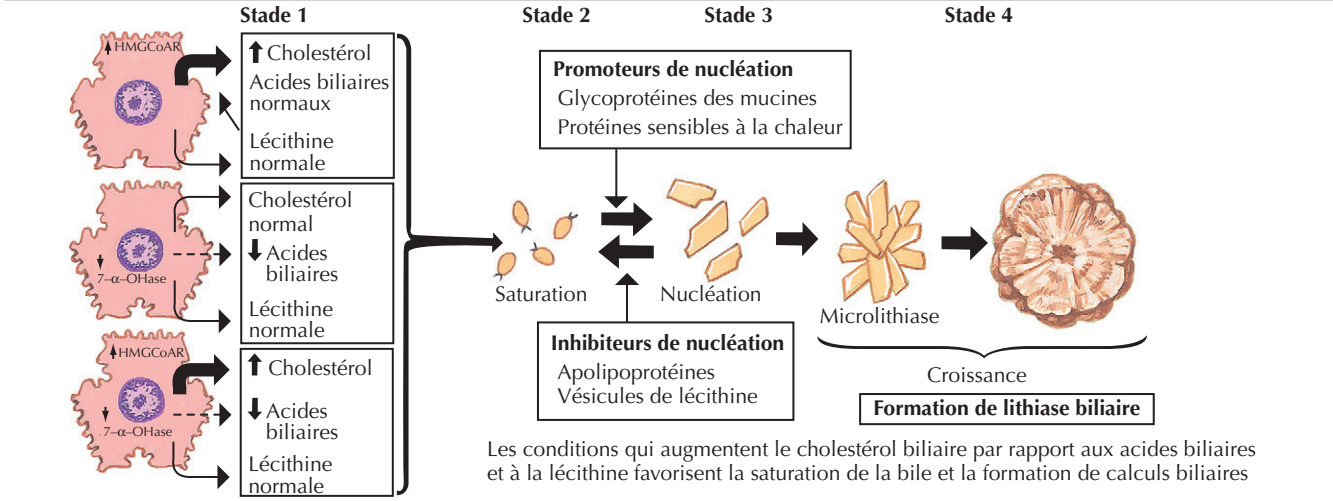
Cholécystite aiguë

Comparable à la colique biliaire, la cholécystite aiguë est provoquée par l'enclavement d'un ou plusieurs calculs dans le conduit cystique ou l'infundibulum (figure 54.4). Une obstruction prolongée du conduit cystique entraîne une stase de la bile dans la vésicule biliaire, des dommages à la muqueuse de la vésicule biliaire et la libération consécutive d'enzymes intracellulaires ainsi que l'activation des médiateurs inflammatoires. Avec l'augmentation des médiateurs inflammatoires dans la vésicule biliaire, l'inflammation en cours amplifie la sécrétion de protéines et de prostaglandines, une diminution de l'absorption d'eau et une infiltration leucocytaire. La cholécystite aiguë est d'abord un processus inflammatoire d'origine mécanique et chimique. Des bactéries entériques peuvent être cultivées à partir de la bile, mais elles ne sont pas responsables du déclenchement ni de l'activation d'une cholécystite aiguë.

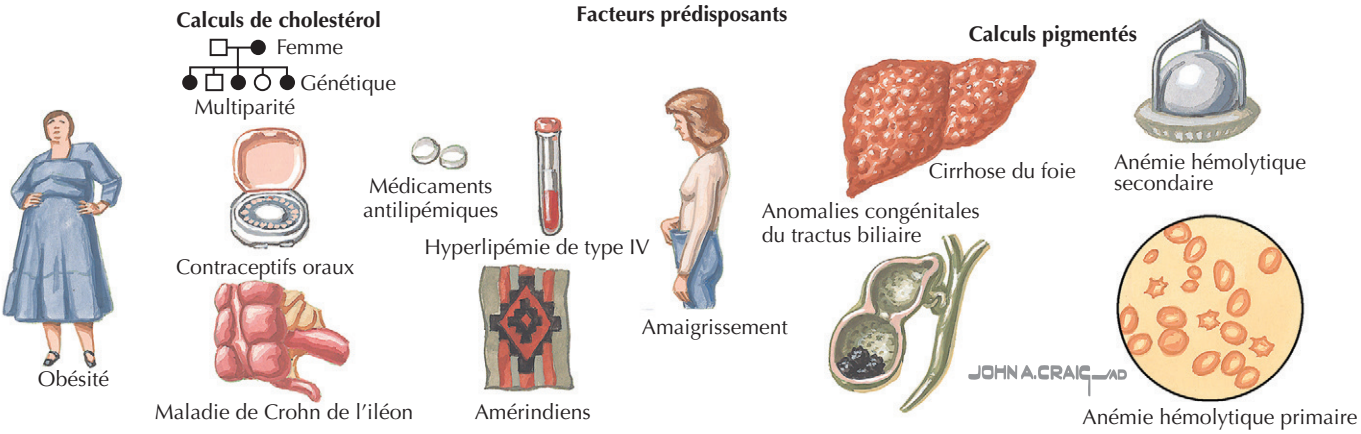
Figure 54.2 Pathogénie des calculs biliaires.



La solubilité du cholestérol dans la bile dépend de l'incorporation du cholestérol dans les micelles d'acides biliaires et de lécithine ainsi que dans les vésicules de lécithine. Lorsque la bile se sature en cholestérol, des vésicules fusionnent pour former des liposomes ou des cristaux liquides, à partir desquels la nucléation des cristaux de monohydrate de cholestérol peut se produire



Les conditions qui augmentent le cholestérol biliaire par rapport aux acides biliaires et à la lécithine favorisent la saturation de la bile et la formation de calculs biliaires

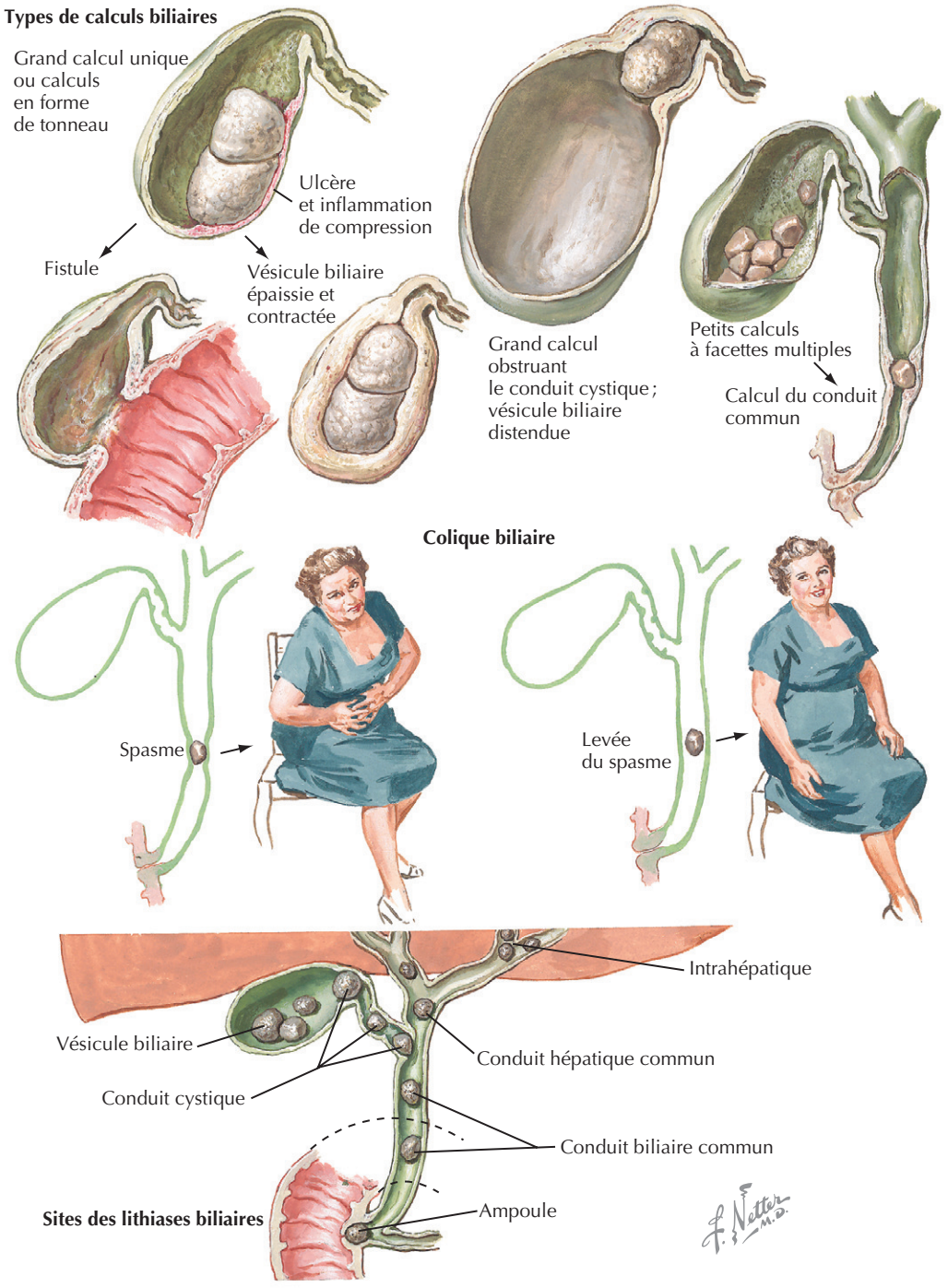


Encadré 54.1 Facteurs de risque de développement d'une lithiase biliaire

- Âge avancé
- Femme
- Obésité
- Perte de poids
- Nutrition parentérale totale
- Grossesse
- Prédisposition génétique
- Maladies de l'iléon terminal
- Hypertriglycéridémie

Les symptômes persistent et, souvent, s'aggravent. Avec le temps, l'inflammation de la vésicule biliaire survient et la douleur devient pariétale, se localisant dans le quadrant supérieur droit. Elle irradie souvent dans la région dorsale et scapulaire. La fièvre est assez fréquente, mais généralement inférieure à 39 °C. Le patient peut ressentir des nausées et vomir. Un ictère apparaît chez tout au plus 20 % des patients, alors que le taux de bilirubine reste généralement inférieur à 4 mg/dl. La leucocytose est souvent élevée. La palpation abdominale éveille généralement de la douleur dans la région sous-costale

Figure 54.3 Cholélithiase II : aspects cliniques.

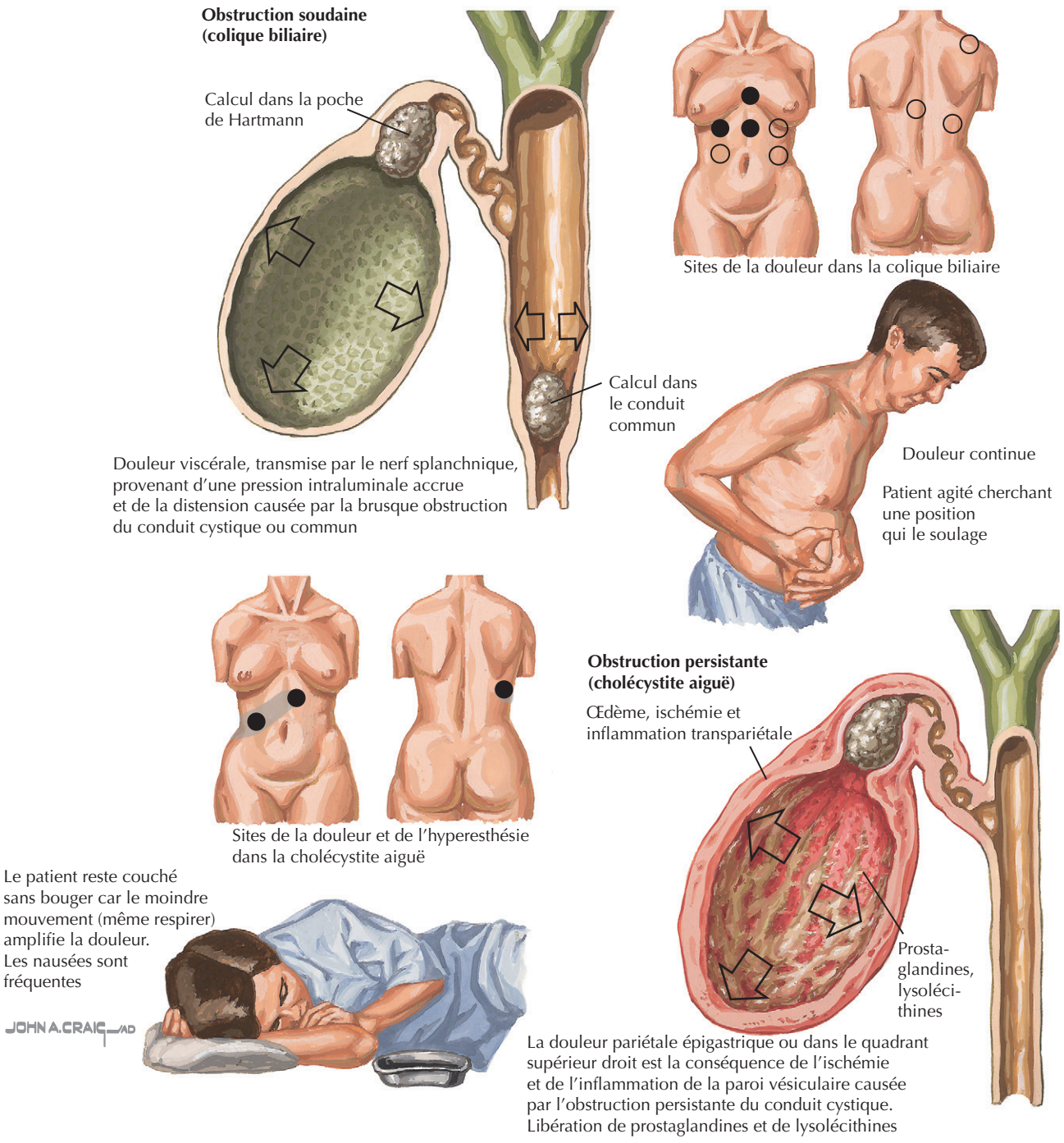


droite. La vésicule devient palpable chez environ un tiers des patients. Le signe de Murphy peut se révéler positif, mais il est modérément spécifique ; la palpation de la région sous-costale droite au cours d'une inspiration profonde ne déclenche pas de la douleur, mais provoque l'arrêt de l'inspiration.

Cholédocholithiase, cholangite et pancréatite biliaire

Les calculs biliaires peuvent passer de la vésicule biliaire dans le cholédoque et causer, en plus de la douleur, un ictère obstructif, une cholangite ou une pancréatite (figure 54.5). Chez 5 à 15 % des patients atteints de lithiase biliaire, les

Figure 54.4 Mécanismes de la douleur biliaire.

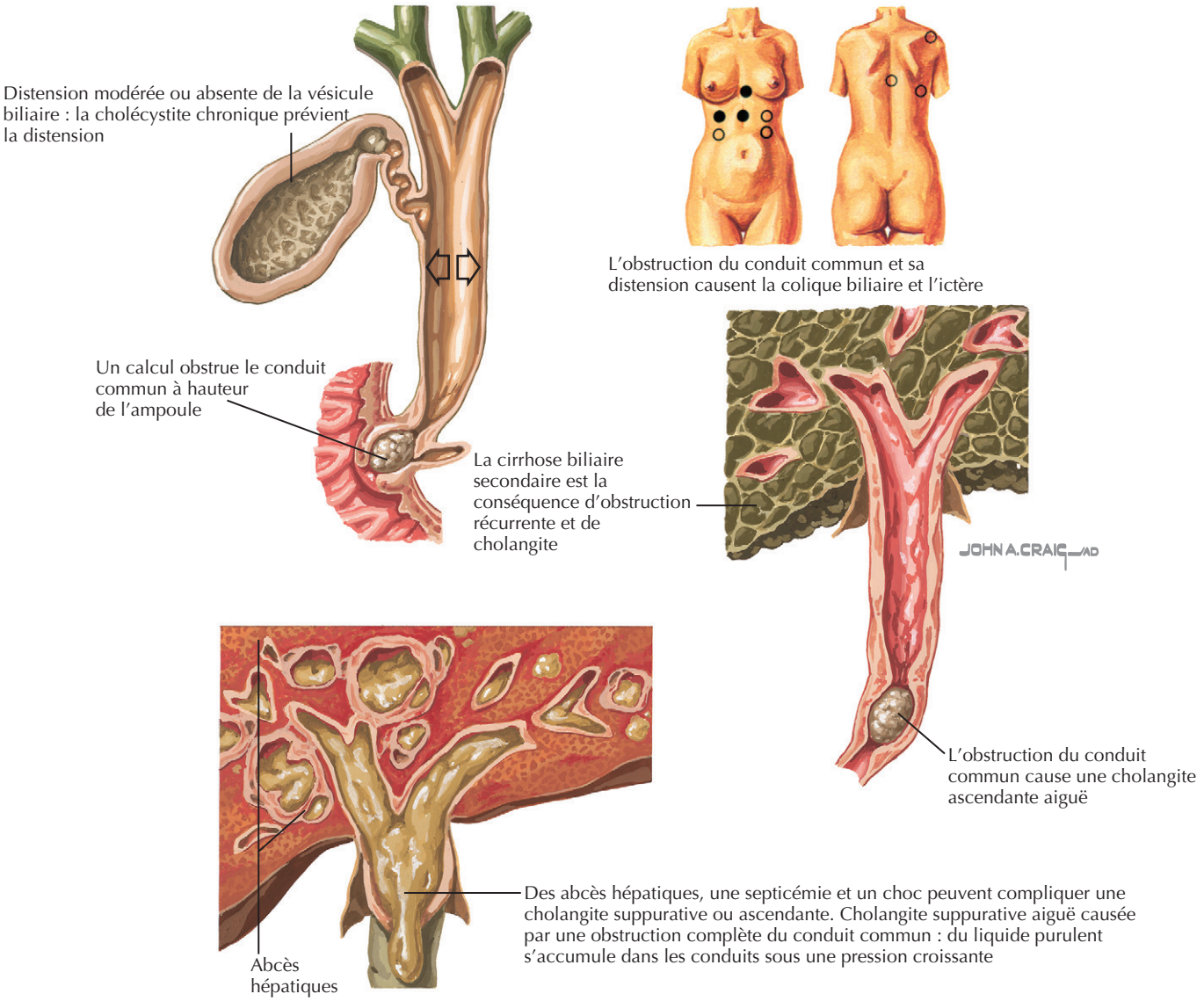


calculs arrivent dans le cholédoque où ils déclenchent une douleur de type colique dans l'épigastre avec irradiation dorsale. L'ictère est très fréquent car la bilirubinémie augmente avec le degré d'obstruction; la phosphatase alcaline également est souvent augmentée.

De toutes les complications de la lithiase biliaire, c'est la cholangite qui tue le plus vite. La présentation clinique habituelle consiste en une douleur, un ictère et des frissons (la triade de Charcot). Une septicémie réfractaire caractérisée par de la confusion mentale, de l'hypotension et la triade de Charcot constitue la pentade de Reynold.

Une pancréatite biliaire survient quand un calcul biliaire provoque un blocage temporaire ou durable de l'ampoule de Vater. La plupart des patients souffrent d'une crise modérée, qui se résout d'elle-même en quelques jours, caractérisée par une douleur abdominale ou dorsale et une augmentation de l'amylase et de la lipase sériques. Les symptômes cliniques et les modifications sériques disparaissent progressivement.

Figure 54.5 Obstruction du conduit cholédoque par un calcul (cholédocholithiase).



Une pancréatite grave se développe chez un petit nombre de patients ; elle se manifeste par une inflammation rétropéritonéale persistante, la formation d'un pseudokyste ou la nécrose pancréatique avec ou sans septicémie péripancréatique.

Complications rares de la maladie biliaire

Une cholécystite emphysémateuse se développe lorsque des germes producteurs de gaz infectent la vésicule biliaire à la suite d'une cholécystite aiguë. Des poches de gaz présentes dans la paroi de la vésicule peuvent être détectées par radiographie. Une cholécystectomie d'urgence est recommandée. Lorsqu'un calcul érode la paroi vésiculaire adjacente à l'intestin, une fistule cholécystoentérique peut se former. Les sites les plus fréquents sont le duodénum, l'angle hépatique du côlon et l'estomac.

Diagnostic différentiel

Colique biliaire et cholécystite chronique

Les symptômes de colique et de cholécystite chronique peuvent être confondus avec ceux des syndromes suivants : reflux gastro-œsophagien, ulcère peptique, pancréatite, colique néphrétique, diverticulite, cancer du côlon et angine de poitrine. Bien que les plaintes de météorisme, de ballonnement, de flatulence et de dyspepsie soient fréquentes chez les patients souffrant de lithiase biliaire, ces symptômes ne sont pas spécifiques et ne doivent pas être considérés comme caractéristiques de cette affection.

Cholécystite aiguë

Les signes et les symptômes d'une cholécystite aiguë ressemblent à ceux d'une appendicite aiguë, d'une pancréatite aiguë,

d'une maladie du rein droit, d'une pneumonie avec pleurésie, d'une hépatite aiguë, d'un abcès hépatique et d'une périhépatite gonococcique (syndrome de Fitzhugh-Curtis).

Cholédocholithiase et cholangite

Puisque les symptômes associés à une obstruction du conduit cystique et du cholédoque sont tellement semblables, une colique biliaire et une cholécystite aiguë font toujours l'objet d'un diagnostic différentiel. Une obstruction néoplasique du conduit cholédoque, une congestion aiguë du foie associée à une insuffisance cardiaque, une hépatite virale aiguë et la cholangiopathie du sida peuvent aussi imiter une cholédocholithiase.

Démarche diagnostique

Tests de laboratoire

La colique biliaire non compliquée et la cholécystite chronique ne s'accompagnent généralement pas de changements dans les tests hématologiques et biochimiques. Une cholécystite aiguë entraîne habituellement une hyperleucocytose. L'aminotransférase sérique, la phosphatase alcaline, la bilirubine et l'amylase peuvent être augmentées.

Échographie

L'échographie est la meilleure technique pour l'examen des voies biliaires. L'échographie permet la détection des calculs vésiculaires qui n'ont que 2 mm de diamètre, avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 95 %.

L'échographie est également utile dans le diagnostic de la cholécystite aiguë. Susciter un signe de Murphy à l'échographie (sensibilité focale de la vésicule biliaire sous le capteur) a une valeur prédictive positive de plus de 90 % pour le diagnostic de cholécystite aiguë quand des calculs sont mis en évidence. La présence de liquide périvésiculaire en absence d'ascite et un épaississement de la paroi vésiculaire de plus de 4 mm sont d'autres signes non spécifiques évocateurs de cholécystite aiguë.

Les calculs dans le conduit commun ne sont détectés par l'échographie que dans la moitié des cas. Ainsi, l'échographie confirme, mais n'exclut pas les calculs du cholédoque.

Scintigraphie hépatobiliaire

La scintigraphie hépatobiliaire est particulièrement utile pour l'examen des patients suspects de cholécystite aiguë. Un scintigramme hépatobiliaire normal signifie que le conduit cystique est ouvert et exclut pratiquement une cholécystite aiguë chez les patients se plaignant de douleur abdominale. La sensibilité du test est d'environ 95 % et la spécificité est de 90 %. Des résultats peuvent être faussement positifs, surtout chez des patients à jeun ou dans un état critique.

Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique

La cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) est la technique de référence pour la recherche des calculs du cholédoque et l'examen du conduit. Les applications thérapeutiques endoscopiques ont révolutionné le traitement des calculs du cholédoque et d'autres troubles des voies biliaires.

Imagerie par tomodensitométrie et résonance magnétique

Même si elle ne convient pas très bien pour la mise en évidence d'une lithiase non compliquée, la tomodensitométrie (TDM) est une excellente technique pour détecter des complications comme un abcès, une perforation de la vésicule biliaire ou du cholédoque ainsi qu'une pancréatite. La TDM et la cholangiographie par résonance magnétique peuvent s'avérer utiles en tant que méthodes non invasives permettant d'exclure des lithiases du conduit biliaire commun.

Soins et traitement

Traitement optimal

La cholécystectomie reste la base du traitement des calculs biliaires symptomatiques.

Lithiase biliaire asymptomatique

Étant donné qu'environ 80 % de tous les calculs biliaires sont asymptomatiques et que le risque de développer des symptômes ou des complications est faible, les patients adultes porteurs de calculs biliaires silencieux ou causant peu de crises doivent être suivis et soumis à l'expectative.

Colique biliaire chronique et cholécystite

L'histoire naturelle de colique biliaire est telle que les douleurs récurrentes surviennent dans environ 38 à 50 % de patients par année. Le risque de complication grave des voies biliaires est relativement faible, estimé à 1 à 2 % par an. Une attitude raisonnable est de proposer une cholécystectomie à ceux qui souffrent de coliques biliaires répétées. La résection de la vésicule par laparoscopie est le traitement de choix pour les calculs biliaires symptomatiques. La laparoscopie, contrairement à la chirurgie habituelle, permet une intervention en ambulatoire avec une réduction marquée de la douleur postopératoire et un retour plus rapide au travail et aux activités habituelles. Le recours à une cholécystectomie ouverte est rare, moins de 3 % en moyenne dans la plupart des institutions. L'incidence des lésions des canaux biliaires liée à une cholécystectomie laparoscopique a été ramenée à moins de 0,5 %, le taux de mortalité étant inférieur à 0,1 %.

Cholécystite aiguë

Si l'on soupçonne une cholécystite aiguë, le patient doit être hospitalisé pour évaluation et traitement. Les antibiotiques peuvent être évités dans les cas simples, mais sont indiqués chez les patients montrant des signes toxiques ou lorsque l'on suspecte des complications comme une perforation ou une cholécystite emphysémateuse. Le traitement définitif est la cholécystectomie réalisée dans les 24 à 48 h suivant l'apparition des symptômes. Retarder l'intervention pourrait accroître les difficultés de la résection, le taux de complications et la nécessité de recourir à une opération ouverte. Une cholécystostomie percutanée ou une cholécystostomie transpapillaire endoscopique peut être utilisée pour drainer la vésicule biliaire enflammée chez les patients considérés comme ne pouvant supporter l'acte chirurgical.

Cholédocholithiase

Le traitement optimal pour les calculs du conduit commun dépend de l'expertise locale en endoscopie et en chirurgie. En général, la présence d'un ictère obstructif avec un cholédoque dilaté devrait rapidement conduire à la CPRE préopératoire avec sphinctérotomie et extraction du calcul. Une fois que le conduit biliaire a été désobstrué, le patient peut subir une cholécystectomie laparoscopique de routine 1 ou 2 j après.

Cholangite

Le traitement de la septicémie en cas de cholangite est d'une importance primordiale. Le drainage ou la décompression du système biliaire a un effet définitif. Une CPRE avec extraction du calcul ou, au moins, décompression du cholédoque avec pose d'une endoprothèse est le traitement de choix. Alternativement, l'accès à l'obstruction des voies biliaires par cholangiographie transhépatique percutanée avec positionnement du cathéter de drainage permet de temporiser en drainant le conduit biliaire obstrué et infecté. Une fois l'infection guérie, la cholécystectomie laparoscopique élective peut être entreprise.

Pancréatite biliaire

Chez plus des trois quarts des patients, la pancréatite biliaire est modérée, guérit spontanément ou sous l'effet d'un traitement conservateur. Une cholécystectomie doit être effectuée lors de la première admission, dès guérison de la pancréatite. Retarder la chirurgie augmente le risque de symptômes récurrents et d'autres complications. Une évaluation du système biliaire pour des calculs retenus doit être réalisée avec une CPRE préopératoire ou une cholangiographie peropératoire. Pour les patients atteints de pancréatite biliaire grave, une CPRE précoce avec sphinctérotomie, si elle est indiquée, peut être bénéfique.

Éviter les erreurs de traitement

L'utilisation généralisée de la TDM, de l'échographie, de la scintigraphie nucléaire a grandement contribué au diagnostic de la cholécystite et de ses complications. Une approche d'équipe dans la prise en charge est toujours indiquée, car la coordination des soins entre les médecins de soins primaires, les radiologues, les gastroentérologues et les chirurgiens est essentielle pour assurer des soins optimaux aux patients.

Futures directions

Compte tenu de l'impact significatif des calculs biliaires sur la santé publique, les recherches continuent à se concentrer sur les moyens médicaux susceptibles de prévenir la formation des calculs biliaires. D'autres avancées dans le traitement non chirurgical sont attendues. Peut-être les développements les plus intéressants se produiront-ils dans les techniques d'imagerie des voies biliaires avec l'application d'une échographie dotée d'un meilleur pouvoir résolutif, de l'échographie endoscopique, de l'imagerie par résonance magnétique et de la cholangiographie.

Ressources supplémentaires

Bellows CF, Berger DH. Management of gallstones. Am Fam Physician 2005 ; 72 (4) : 637-42. PMID : 16127953.

Cette revue concise, mais complète, couvre le diagnostic et le traitement des calculs biliaires.

Browning JD, Sreenarasimhaiah J. Gallstone disease. In : Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 8e éd. Philadelphie : WB Saunders ; 2006.

Il s'agit d'un superbe chapitre dans un ouvrage de référence sur les maladies gastro-intestinales qui est décidément le meilleur. Il est complet et l'on trouve tout dans un seul livre.

NIH Consensus Conference. Gallstones and laparoscopic cholecystectomy. JAMA 1993 ; 269 (8) : 1018-24. PMID : 8429583.

Il s'agit d'une revue de qualité, rendant hommage à l'introduction de ce type d'intervention chirurgicale remarquable.

Données probantes

1. Gurusamy KS, Samraj K. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Cochrane Database Syst Rev 4 : CD005440, 2006.

   Des essais cliniques comparant la cholécystectomie précoce et tardive en cas de cholécystite aiguë sont inclus dans cette analyse. La cholécystectomie laparoscopique précoce au cours de la cholécystite aiguë semble sûre et raccourcit le séjour hospitalier.

2. Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholecystolithiasis. Cochrane Database Syst Rev 4 : CD006231, 2006.

   Trente-huit essais randomisés sur 2338 patients. Selon cette méta-analyse, les complications sont moins nombreuses dans le groupe laparoscopique. De plus, le séjour hospitalier ainsi que la convalescence sont plus courts.

3. Urbach DR, Stukel TA. Rate of elective cholecystectomy and the incidence of severe gallstone disease. CMAJ 2005 ; 172 : 1015-9. PMID : 15824406.

   L'augmentation des cholécystectomies qui ont eu lieu après l'introduction de la cholécystectomie laparoscopique en 1991 a-t-elle entraîné une réduction des complications de la lithiase biliaire ? Cette étude conclut qu'à la suite de ces cholécystectomies, l'incidence de lithiase biliaire grave a été réduite, ce qui est entièrement attribuable à une réduction de l'incidence de cholécystite aiguë.

Ian S. Grimm

55

Pancréatite

Introduction

Le terme *pancréatite* englobe un large spectre de troubles physiopathologiques et leurs manifestations cliniques. La gravité de la pancréatite aiguë (PA) peut aller de l'œdème interstitiel simple à la pancréatite nécrosante étendue avec insuffisance multisystémique (figure 55.1). La plupart des épisodes de PA sont modérés et ont un excellent pronostic de rétablissement complet. Cependant, une nécrose pancréatique survient chez environ 20 % des patients, ce qui augmente nettement le risque de complications graves ou mortelles. Le taux de mortalité des patients atteints de nécrose stérile est de 10 %, mais la mortalité peut dépasser 25 % chez les patients atteints de nécrose pancréatique infectée. La pancréatite chronique (PC) consiste en une fibrose irréversible et une atrophie de la glande, souvent avec un infiltrat inflammatoire chronique et une perte progressive des fonctions exocrines et endocrines (figure 55.2).

Étiologie et pathogénie

Les causes les plus courantes de pancréatite dans les pays développés sont les calculs biliaires (45 %) et l'alcool (35 %). Environ 10 % des cas résultent de causes diverses et 10 % restent inexpliqués (encadré 55.1).

Une PC peut résulter d'une PA récurrente, mais elle se développe souvent insidieusement. La plupart des patients se présentant avec une attaque initiale de pancréatite alcoolique, par exemple, ont déjà des changements morphologiques de PC. Les facteurs de risque pour la PC sont énumérés dans l'encadré 55.2.

Tableau clinique

La PA se manifeste par de fortes douleurs épigastriques d'apparition soudaine, souvent avec irradiation dans le dos, des nausées et vomissements (voir la figure 55.1). La douleur atteint généralement l'intensité maximale dans les 30 min et persiste pendant des heures sans soulagement. Fièvre, tachycardie, leucocytose peuvent être présentes.

La PC peut se présenter initialement comme une attaque semblable à une PA, mais elle évolue souvent vers un modèle de poussées inflammatoires récurrentes ou de douleur persistante et chronique (voir la figure 55.2). Par la suite, une malabsorption et un diabète sucré peuvent se développer.

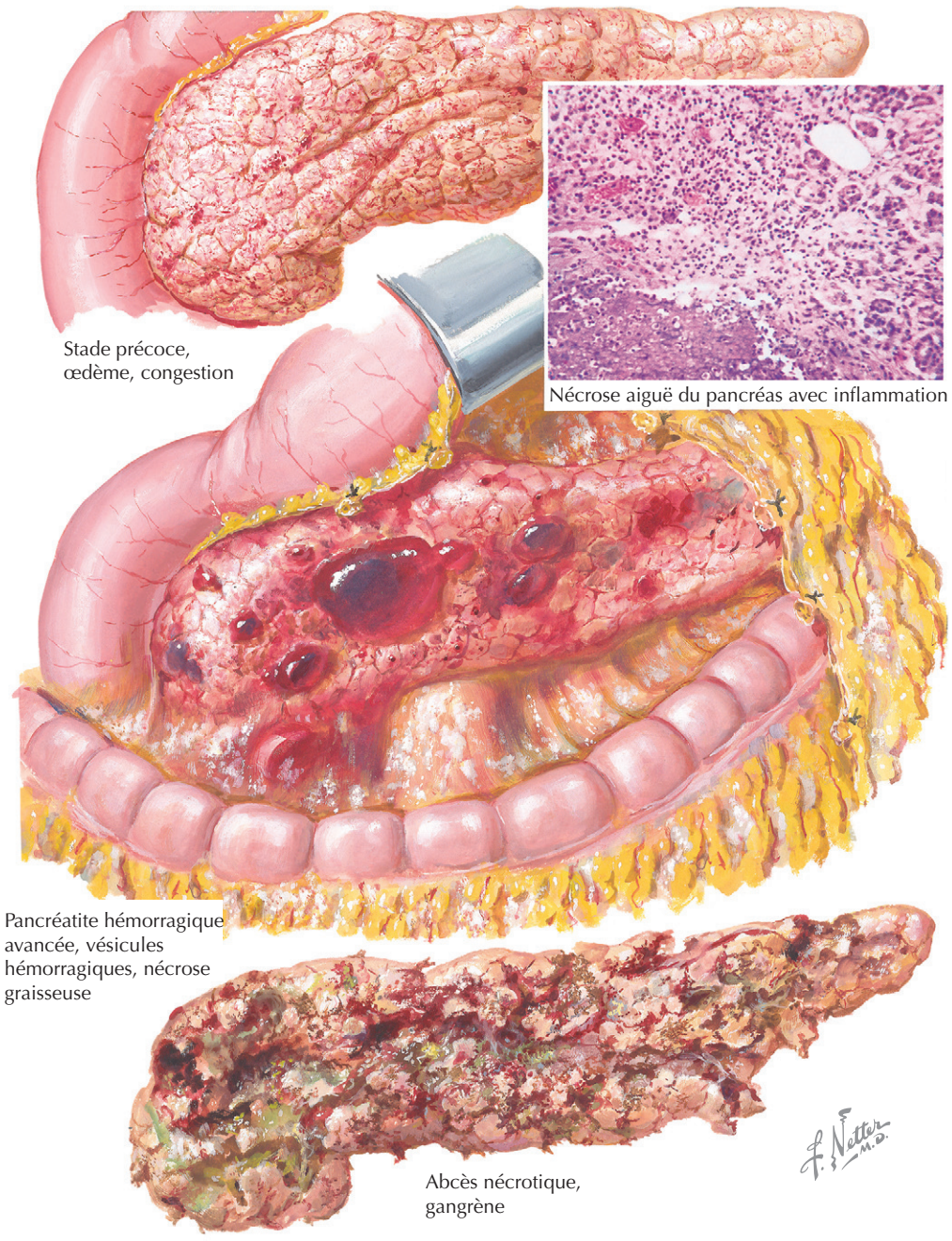
Diagnostic différentiel

Une PA peut imiter de nombreuses causes d'abdomen aigu, comme la colique biliaire, un ulcère perforé, une ischémie ou un infarctus mésentérique, une occlusion intestinale, un infarctus de la paroi inférieure du myocarde ou une grossesse extra-utérine. Une PC peut ressembler à une maladie ulcéreuse, à des troubles biliaires, des tumeurs malignes gastro-intestinales, à un syndrome de malabsorption ou à une douleur abdominale fonctionnelle chronique.

Démarche diagnostique

Une augmentation de l'amylase et de la lipase dans le sérum supérieure à 3 fois la normale est caractéristique d'une PA. Des augmentations moindres peuvent se produire dans d'autres affections. Les taux de lipase sont légèrement plus précis, en particulier lorsque les prélèvements sont tardifs. Une augmentation de l'alanine aminotransférase de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale est spécifique d'une étiologie biliaire, avec une valeur prédictive positive de 95 %, chez les patients sans antécédents de consommation d'alcool. La tomodensitométrie (TDM) abdominale détecte la présence ou l'absence de pancréatite, sauf dans les cas les plus légers; elle est utile pour l'exclusion des autres affections dont les manifestations sont semblables.

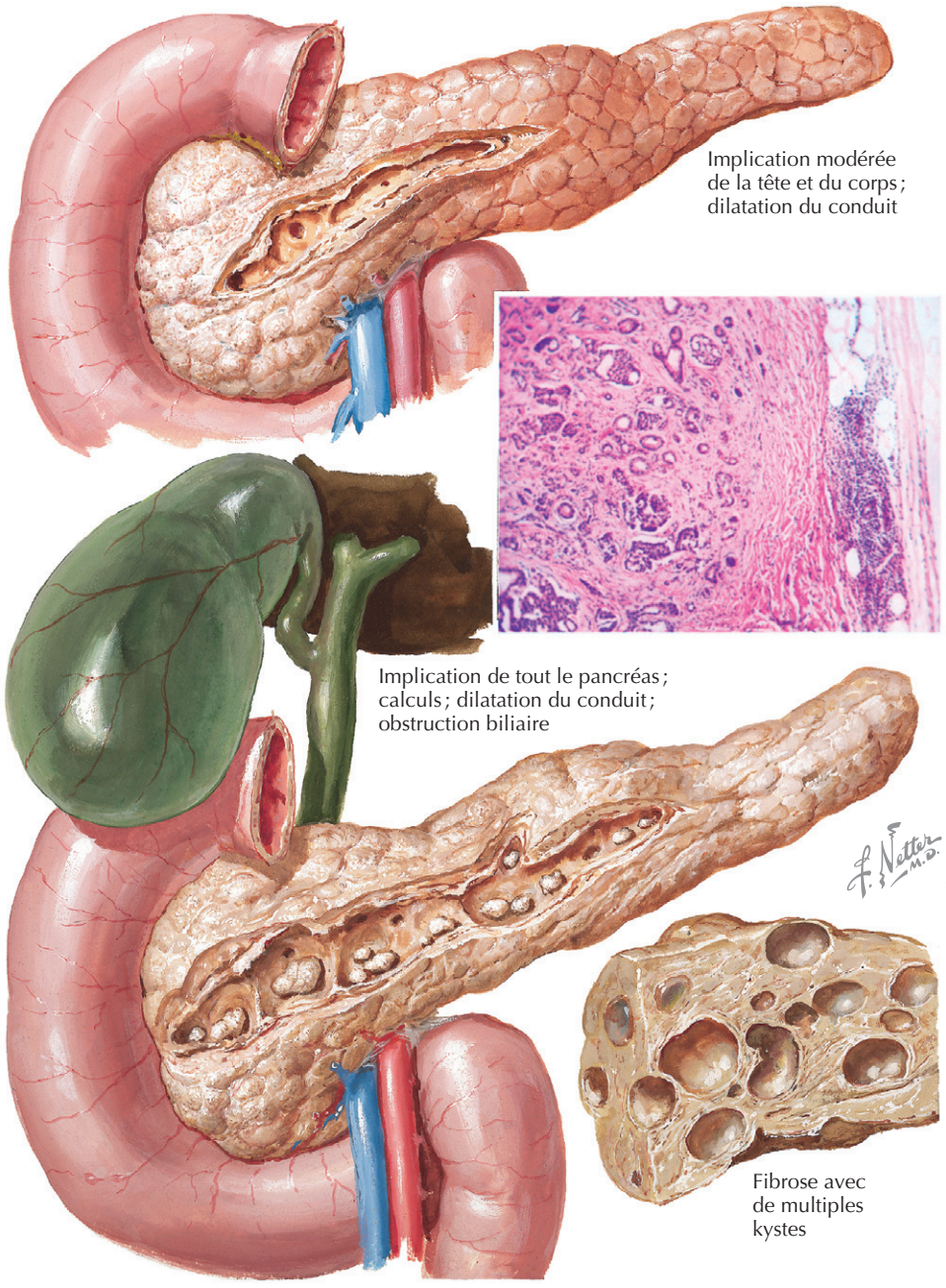
Figure 55.1 Pancréatite aiguë.



Le diagnostic de PC nécessite soit des signes d'anomalies morphologiques typiques, soit une combinaison de signes cliniques caractéristiques et des tests pancréatiques fonctionnels anormaux. Des calcifications pancréatiques visibles en radiographie ou en TDM sont des lithiases intracanalaires, qui sont pathognomoniques de la PC. Les calculs peuvent également être vus à l'échographie transabdominale. La cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) et la cholangiopancréatographie par résonance magnétique peuvent montrer de fins détails de l'anatomie canalaire, comme la dilatation irrégulière du conduit pancréatique, des sténoses ou des défauts de remplissage canalaire. L'échographie endoscopique est le moyen le plus sensible pour détecter des changements subtils du parenchyme pancréatique, bien que la signification clinique de ces résultats soit incertaine.

Le test à la sécrétine est la référence pour objectiver l'insuffisance pancréatique, mais son exécution est lourde et le procédé n'est pas très répandu. La coloration des graisses fécales est un test qualitatif simple pouvant révéler une malab-

Figure 55.2 Pancréatite chronique (récurrente).



sorption des graisses, ce qui, chez un patient suspect de PC, implique une perte de 90 % de la fonction exocrine.

Soins et traitement

Pancréatite aiguë

Traitement optimal

Le traitement de la PA requiert une intervention thérapeutique rapide et l'identification des patients à risque d'évolution dangereuse. Chez tous les patients, il faut veiller à maintenir l'équilibre hydroélectrolytique, calmer la douleur et détecter les signes d'insuffisance respiratoire ou d'une séquestration liquidienne importante dans le troisième espace (hémoconcentration, oligurie, hypotension, tachycardie ou urémie). Pour identifier rapidement les personnes à risque de pancréatite grave, on doit calculer le score APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) le jour de l'admission. Les prédicteurs précoces de la gravité comprennent un score APACHE II de 6 ou supérieur, l'obésité (indice de masse corporelle > 30) ou un épanchement pleural. Une PA est considérée comme grave lorsque le

Encadré 55.1 Causes de PA et de PA récurrente

Fréquentes
- Calculs biliaires/microlithiase
- Abus d'alcool
- Causes idiopathiques

Peu fréquentes
- Pancréatographie rétrograde endoscopique
- Métaboliques : hypertriglycéridémie, hypercalcémie
- Obstructives : dysfonction du sphincter d'Oddi, lésions du conduit pancréatique (tumeur, sténose)
- Lésions périampullaires ou duodénales : maladie de Crohn, obstruction d'une anse borgne
- Congénitales : pancréas annulaire, pancréas divisum
- Médicaments (par ex. azathioprine, 6-mercaptopurine, corticostéroïdes, didésoxyinosine, estrogènes, furosémide, métronidazole, pentamidine, sulfamides, tétracyclines, diurétiques thiazidiques, acide valproïque)
- Toxines
- Infections : tuberculose, cytomégalovirus, oreillons, virus Coxsackie, mycoplasmes, parasites
- Vasculaires : vasculite, embolie, hypotension
- Auto-immunes
- Héréditaires : pancréatite héréditaire, mutations du gène de la fibrose kystique

D'après Somogyi L, Martin SP, Venkatesan T, Ulrich CD Jr. Recurrent acute pancreatitis : an algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. Gastroenterology 2001 ; 120 (3) : 708–17.

score APACHE II atteint 8 ou le dépasse ; avec un score Ranson de 3 ou plus ; avec la défaillance d'un organe (choc, insuffisance pulmonaire, insuffisance rénale ou hémorragie gastro-intestinale) ou des complications locales, notamment une nécrose, un abcès ou un pseudokyste. L'échographie abdominale est indiquée pour détecter des calculs biliaires ou une dilatation canalaire biliaire. Les patients atteints de PA grave et chez qui l'on soupçonne une obstruction biliaire doivent subir d'urgence un CPRE (dans les 72 h) pour que les calculs des voies biliaires puissent être enlevés. Les patients atteints de pancréatite grave doivent être transférés dans un service de soins intensifs et soumis à une TDM avec prises de contraste dynamiques (idéalement après 72 h) afin de permettre la détection d'une nécrose pancréatique. Toute ingestion est généralement interdite tant que la douleur persiste. Une aspiration nasogastrique est indiquée en cas d'iléus ou pour soulager les nausées et les vomissements. En absence d'iléus, une alimentation jéjunale précoce est sans danger et réduit le risque de complications. Une antibiothérapie prophylactique est largement utilisée chez les patients atteints de pancréatite nécrosante (par exemple imipénème-cilastatine durant 2 à 4 semaines), bien que les données et les recommandations concernant cette pratique soient contradictoires. Les patients atteints de pancréatite nécrosante avec détérioration clinique ou des signes cliniques d'infection devraient subir une aspiration percutanée guidée à l'aiguille fine pour les examens bactériologiques. Un débridement chirurgical agressif est le traitement habituel en cas de nécrose infectée, qui sans cela serait toujours fatale.

Encadré 55.2 Facteurs de risque de PC

- Alcool
- Tabagisme
- Insuffisance rénale chronique
- Hypercalcémie
- Hyperlipidémie (possible)
- Obstructive
  - Pancréas divisum
  - Sténose du conduit pancréatique
  - Lésions duodénales ou ampullaires
- Génétiques
  - Pancréatite héréditaire à transmission autosomique dominante
  - Mutations du trypsinogène cationique (codons 29, 122)
  - Autosomique récessive
  - Fibrose kystique
  - Mutations du gène de la fibrose kystique (*CFTR*)
  - Mutations de l'inhibiteur sécrétoire de protéase (*SPINK1*)
  - Mutations du trypsinogène cationique (codons 16, 22, 23)
- Auto-immunes
  - Primaire
  - Associée à d'autres maladies : syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie inflammatoire de l'intestin, cirrhose biliaire primitive
- Pancréatite aiguë récurrente
- Pancréatite nécrosante
- Radio-induite
- Maladies vasculaires
- Idiopathique
  - Apparition précoce
  - À début tardif
  - Tropical

D'après Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis : diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001 ; 120 (3) : 691.

Éviter les erreurs de traitement

Ne pas fournir la réanimation liquidienne adéquate et ne pas reconnaître la gravité potentielle de la maladie, en particulier au cours des premiers jours de l'admission, constitue des erreurs courantes dans la prise en charge de la PA. Bien que la plupart des cas de pancréatite soient modérés, le véritable état de gravité peut ne pas être évident durant les premiers jours, pendant lesquels les patients requièrent une attention particulière afin que les premiers signes de défaillance d'organe puissent être détectés. Les systèmes des scores de gravité, même s'ils ne sont pas parfaits, sont de précieux outils cliniques pour l'évaluation du risque de complications et de mortalité, et pourtant ils ne sont pas souvent appliqués en routine.

Des collections liquidiennes aiguës sont fréquentes en cas de PA. La plupart régressent spontanément sans intervention. Elles ne devraient être appelées pseudokystes que lorsqu'elles persistent depuis au moins 4 semaines ; cette dénomination incite en effet à intervenir inutilement. Le drainage percutané des collections liquidiennes aiguës augmente le risque d'infecter un environnement par ailleurs stérile.

Pancréatite chronique

Traitement optimal

Le traitement vise surtout à maîtriser la douleur et la malabsorption des graisses. Une alimentation pauvre en graisses, des analgésiques non narcotiques et l'abstinence d'alcool sont recommandés. Les stupéfiants peuvent être nécessaires si la douleur devient intense. Si elle est persiste, il faut prescrire une dose élevée d'enzymes protéasiques de remplacement pendant au moins 8 semaines. Des préparations micro-encapsulées d'enzymes riches en lipase sont utiles pour le traitement de la stéatorrhée. Des complications traitables doivent être recherchées, comme les pseudokystes ou une sténose duodénale ou du cholédoque intrapancréatique. Les patients souffrant de douleurs réfractaires et de sténose du conduit pancréatique ou de lithiases peuvent bénéficier d'un traitement endoscopique. Ceux souffrant de douleurs rebelles et d'une dilatation du conduit pancréatique répondent souvent à une décompression chirurgicale (c'est-à-dire une pancréaticojéjunostomie latérale). Les traitements de dernier recours pour la douleur chez les patients avec des conduits non dilatés sont les blocs nerveux et la résection pancréatique.

Éviter les erreurs de traitement

Les collections liquidiennes et les lésions kystiques du pancréas devraient être caractérisées avec précision avant qu'un plan de traitement ne soit envisagé. Cela peut nécessiter le recours à divers types d'imagerie, notamment l'échographie endoscopique. Chez un patient atteint d'une lésion kystique pancréatique en l'absence de diagnostic antérieur de maladie du pancréas, la possibilité d'une tumeur kystique doit être sérieusement envisagée. Chez des patients avec une dilatation diffuse du conduit pancréatique, le diagnostic de PC peut être erroné lorsque la maladie sous-jacente est en fait une tumeur intracanalaire papillaire et mucineuse. Les pseudokystes du pancréas et les perturbations du conduit sont de plus en plus traités par des moyens endoscopiques, ce qui évite une hospitalisation prolongée avec alimentation parentérale, un drainage percutané et la récupération postopératoire.

Futures directions

De nouveaux tests diagnostiques de pancréatite (par exemple, le trypsinogène-2 urinaire) et les marqueurs biochimiques de gravité (par exemple, le peptide urinaire d'activation du trypsinogène et certaines interleukines sériques comme l'IL6 et l'IL8) peuvent améliorer les pratiques actuelles. De nouvelles thérapies de la PA grave cibleront l'inhibition de la réponse inflammatoire systémique associée à cette maladie. Le rôle des facteurs génétiques dans le développement de maladies pancréatiques restera un axe de recherche majeur.

Ressources supplémentaires

Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gatroenterol 1997 ; 92 (3) : 377-86.

Ce rapport très complet sur les directives concernant la prise en charge d'une PA a résisté à l'épreuve du temps.

Baron TH, Moran DE. Acute necrotizing pancreatitis. N Engl J Med 1999 ; 340 (18) : 1412-7. PMID : 10228193.

Il s'agit d'une excellente revue concernant la nécrose pancréatique et ses complications.

Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11-12, 1992. Arch Surg 1993 ; 128 (5) : 586-90. PMID : 8489394.

Ce rapport d'une conférence de consensus définit d'abord les termes habituels concernant la pancréatite et ses complications.

Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis : diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001 ; 120 (3) : 682-707. PMID : 11179244.

Revue consacrée au rôle de la génétique dans le diagnostic de la pancréatite.

Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, et al. ASGE guideline : the role of endoscopy in the diagnosis and management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. Gastrointest Endosc 2005 ; 61 : 363-70. PMID : 15758904.

Revue consacrée à l'intervention non chirurgicale pour le traitement des kystes pancréatiques.

Somogyi L, Martin SP, Venkatesan T, Ulrich Jr CD. Recurrent acute pancreatitis : an algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. Gastroenterology 2001 ; 120 (3) : 708-17. PMID : 11179245.

Les auteurs suggèrent une approche diagnostique de la pancréatite récidivante.

Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. Pancreatology 2002 ; 2 : 565-73. PMID : 12435871.

Les auteurs proposent des directives de consensus sur la prise en charge chirurgicale.

Warshaw AL, Banks PA, Fernandez-Del Castillo C. AGA technical review : treatment of pain in chronic pancreatitis. Gastroenterology 1998 ; 115 (3) : 765-76. PMID : 9721175.

Des recommandations de consensus sont proposées pour le traitement de la douleur en cas de PC.

Whitcomb DC. Acute pancreatitis. N Engl J Med 2006 ; 354 : 2142-50. PMID : 16707751.

Cet article passe en revue les stratégies de pratique clinique actuelle, les données probantes et les directives.

Données probantes

1. Al-Omran M, Groof A, Wilke D. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 1 : CD002837, 2003.

   Cette revue systématique conclut qu'il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une méthode d'alimentation plutôt qu'une autre.

2. Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 4 : CD003630, 2004.

   Cette revue systématique conclut qu'une CPRE urgente est indiquée dans la pancréatite biliaire de pronostic sévère.

3. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters : a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1994 ; 89 : 1863-6. PMID : 7942684.

   Une augmentation de plus de 3 fois de l'alanine aminotransférase est fortement suggestive de l'étiologie biliaire d'une PA.

Yolanda V. Scarlett

56

Diarrhée : aiguë et chronique

Introduction

La diarrhée est définie comme une augmentation de l'émission de selles, devenues plus fréquentes ou plus fluides, ou les deux. La définition objective est basée sur le poids des défécations ; il y a diarrhée lorsque les défécations émises par 24 h atteignent 200 g ou plus. Selon la durée des symptômes, la diarrhée est classée comme aiguë ou chronique. La forme aiguë ne dure pas plus de 6 à 8 semaines avec, dans la plupart des cas, résolution dans les 2 à 3 semaines. Les cas excédant 8 semaines sont considérés comme chroniques. Aux États-Unis, la plupart des cas sont aigus et guérissent spontanément ; pourtant, les maladies diarrhéiques restent une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde.

Étiologie et pathogénie

La diarrhée survient en raison d'un transport anormal de liquide et d'électrolytes et d'une modification de la motilité intestinale. Les mécanismes pathogéniques principaux comprennent :

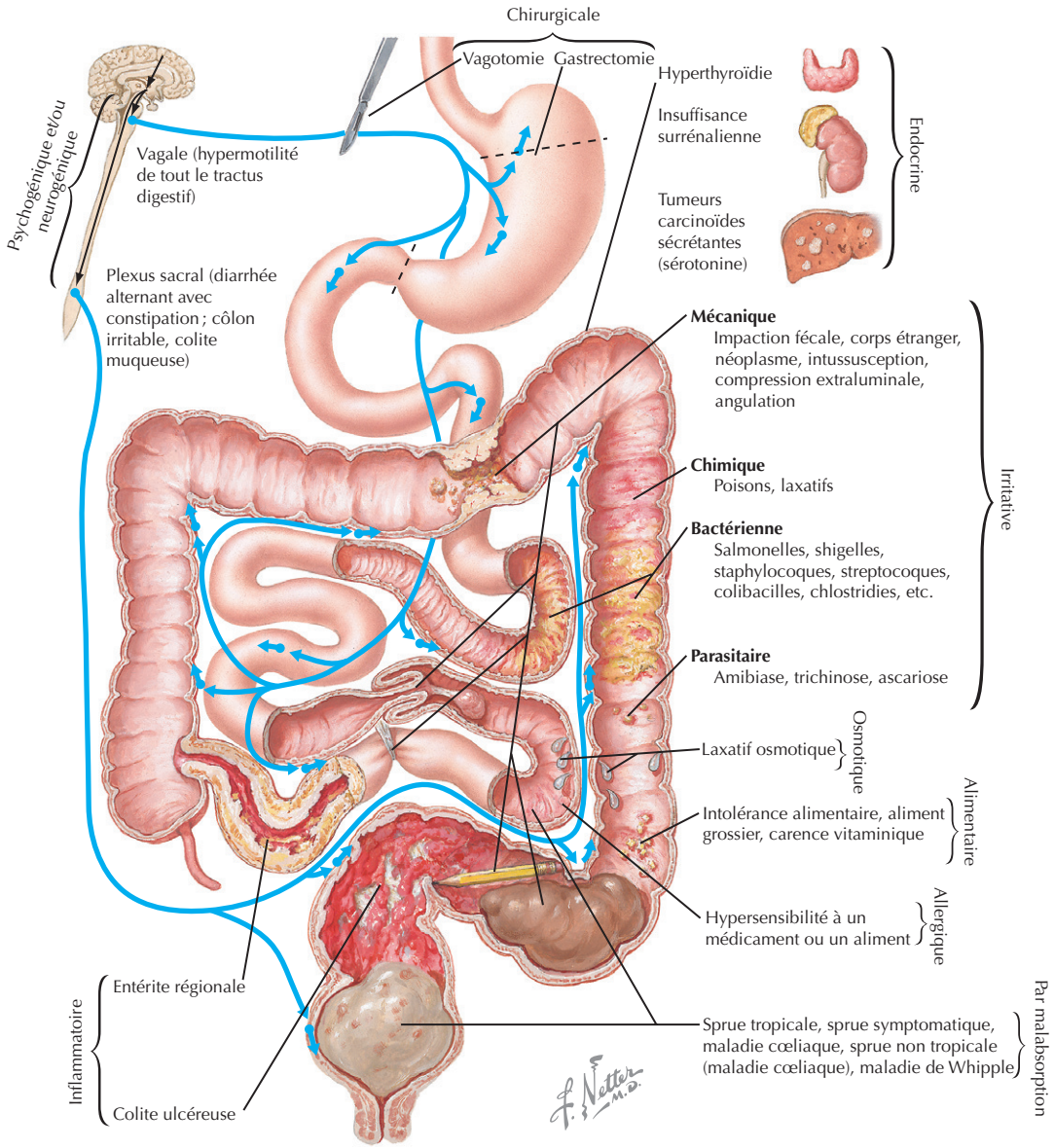
1. la présence de quantités inhabituelles d'un soluté intraluminal difficilement absorbable, ce qui provoque une diarrhée osmotique ;
2. des anomalies dans l'absorption ou la sécrétion d'ions, responsables d'une diarrhée sécrétoire ;
3. des processus inflammatoires de la muqueuse et de la paroi intestinale ;
4. une motilité intestinale anormale (figure 56.1).

A l'état normal, en 24 h, environ 8 à 10 l de liquide entrent dans le duodénum par l'apport alimentaire et les sécrétions intestinales. Les deux tiers sont réabsorbés dans le duodénum, le tiers restant passant dans le jéjunum proximal. Sur les 10 l de liquide entrant dans l'intestin grêle, 1500 ml atteignent le côlon. L'intestin grêle est pourvu d'un mécanisme de transport du chlorure (Cl^-) et du bicarbonate (HCO_3^-) qui réduit la concentration de Cl^- et augmente la concentration de HCO_3^- de manière que les concentrations reflètent celles du plasma. Le côlon absorbe l'essentiel du liquide, excrétant seulement 100 ml en 24 h. Les mécanismes très efficaces de transport actif du côlon extraient du sodium (Na^+) et du liquide et sécrètent du potassium (K). Le magnésium (Mg^{2+}) et le calcium (Ca^{2+}) sont mal absorbés dans le côlon. Les selles contiennent 3 millimoles (mmol) de Na^+, 8 mmol de K^+ et 2 mmol de chlorure.

Une diarrhée osmotique est la conséquence d'une accumulation dans la lumière intestinale de solutés non résorbables osmotiquement actifs, ce qui entraîne une rétention intraluminale d'eau et de sel. Une caractéristique classique de la diarrhée osmotique est l'arrêt des symptômes par le jeûne ou lorsque le patient cesse d'ingérer l'agent osmotique actif. La teneur en électrolytes des selles est normale en cas de diarrhée osmotique et n'intervient pas dans l'osmolalité fécale totale. La différence entre l'osmolalité mesurée et celle expliquée par la teneur en électrolytes est appelée *trou osmotique*. On calcule celui-ci en multipliant par deux les concentrations fécales de sodium et de potassium et en soustrayant la valeur de l'osmolalité des selles, ce qui donne la formule suivante : écart osmotique = 290 mOsm/l – [2 × (Na^+ K^+ fécaux)].

Le trou osmotique des selles normales est inférieur à 125 et généralement inférieur à 60. Un trou osmotique fécal supérieur à 60 est suggestif de diarrhée osmotique, mais celle-ci s'accompagne le plus souvent d'un trou osmotique supérieur à 125. Contrairement à la diarrhée osmotique, la diarrhée sécrétoire ne faiblit pas avec le jeûne. Le volume et le poids des selles peuvent être diminués, ce qui peut faire faussement penser à une diarrhée osmotique.

Figure 56.1 Diarrhée.



Dans l'intestin, il y a une sécrétion luminale nette d'eau et d'électrolytes, et le trou osmotique est inférieur à 60.

Une diarrhée inflammatoire est caractérisée par une exsudation de sang, de mucus, de pus ou de protéines sériques dans les selles. Il en résulte une augmentation de poids des selles et de la diarrhée.

Une motilité intestinale anormale peut causer une diarrhée secondaire à un transit intestinal rapide ou à un transit intestinal lent avec stase et la pullulation microbienne qui en est la conséquence.

Tableau clinique

Les personnes souffrant de diarrhée se plaignent en général d'avoir des selles fréquentes, molles ou aqueuses. Des soins médicaux sont souvent demandés en raison de la déshydratation, de douleurs abdominales, de la fièvre, des vomissements, des saignements gastro-intestinaux, du pus dans les selles ou de la chronicité des symptômes. Il est essentiel de caractériser l'aspect des selles du patient et les symptômes associés afin d'orienter la démarche diagnostique.

Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels de la diarrhée aiguë et chronique sont multiples. Les deux formes peuvent être causées par des agents infectieux. Les pathogènes souvent impliqués dans la diarrhée aiguë sont : *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* entérohémorragique, *Campylobacter*, des

rotavirus, l'agent de Norwalk. *Vibrio cholerae* et les espèces de *Cyclospora* sont moins fréquemment en cause. Microsporidium et cryptosporidium peuvent causer une diarrhée aiguë, particulièrement chez les individus immunodéprimés. *Clostridium difficile* est l'agent le plus fréquemment associé aux diarrhées nosocomiales et aux diarrhées associées aux antibiotiques. Les infections les plus souvent responsables de diarrhée chronique sont la giardiase, l'anguillulose et l'amibiase.

La colite ischémique est une cause non infectieuse de la diarrhée aiguë qui survient en général chez les patients d'âge moyen et âgés atteints de maladie vasculaire périphérique significative ou d'une maladie cardiaque athéroscléreuse. Plusieurs médicaments, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la digitale, la vasopressine et les diurétiques, ont été impliqués dans la colite ischémique.

La diarrhée osmotique peut relever des causes suivantes : malabsorption des glucides liée à un déficit en lactase responsable de l'intolérance au lactose, un apport excessif de sorbitol, l'utilisation de lactulose, l'ingestion de fructose ou de préparations contenant du magnésium (laxatifs, antiacides ou des suppléments) et les maladies de la muqueuse intestinale comme la sprue cœliaque ou l'intolérance au gluten.

Diverses infections qui produisent des toxines provoquent de la diarrhée sécrétoire. Il s'agit notamment des entérotoxines d'*E. coli* et de *V. cholerae*. Les laxatifs contenant du séné ou du bisacodyl, le peptide intestinal vasoactif, la calcitonine, la substance P, la gastrine, la sérotonine et les prostaglandines déclenchent aussi des diarrhées sécrétoires. Les infestations parasitaires, y compris la giardiase, la strongyloïdose et l'amibiase, peuvent causer de la diarrhée sécrétoire. La chloridorrhée congénitale est due à un stimulus sécrétoire lié à un défaut de transport ionique des muqueuses. La malabsorption des acides biliaires, la colite microscopique, la colite collagène, l'hyperthyroïdie, le cancer médullaire de la thyroïde et les connectivites vasculaires comme le lupus érythémateux disséminé et la sclérodermie sont des causes supplémentaires de diarrhée sécrétoire.

L'inflammation intestinale secondaire à une maladie de Crohn, à la colite ulcéreuse et à la maladie de Behçet est responsable d'une diarrhée exsudative ou inflammatoire, qui peut aussi être causée par les agents de chimiothérapie, l'entérite radique, la colite microscopique, la colite collagène et la réaction du greffon contre l'hôte. Les infections parasitaires, les agents viraux et les pathogènes bactériens peuvent également être impliqués dans la diarrhée inflammatoire.

Une motilité intestinale anormale est à la base de la diarrhée fonctionnelle du syndrome du côlon irritable (SCI). La constipation peut alterner avec les diarrhées du SCI, en général associée à la production de mucus avec absence de marqueurs de l'inflammation. La diarrhée nocturne qui affecte certains patients atteints de diabète avancé est causée par une perturbation de la motilité intestinale.

Démarche diagnostique

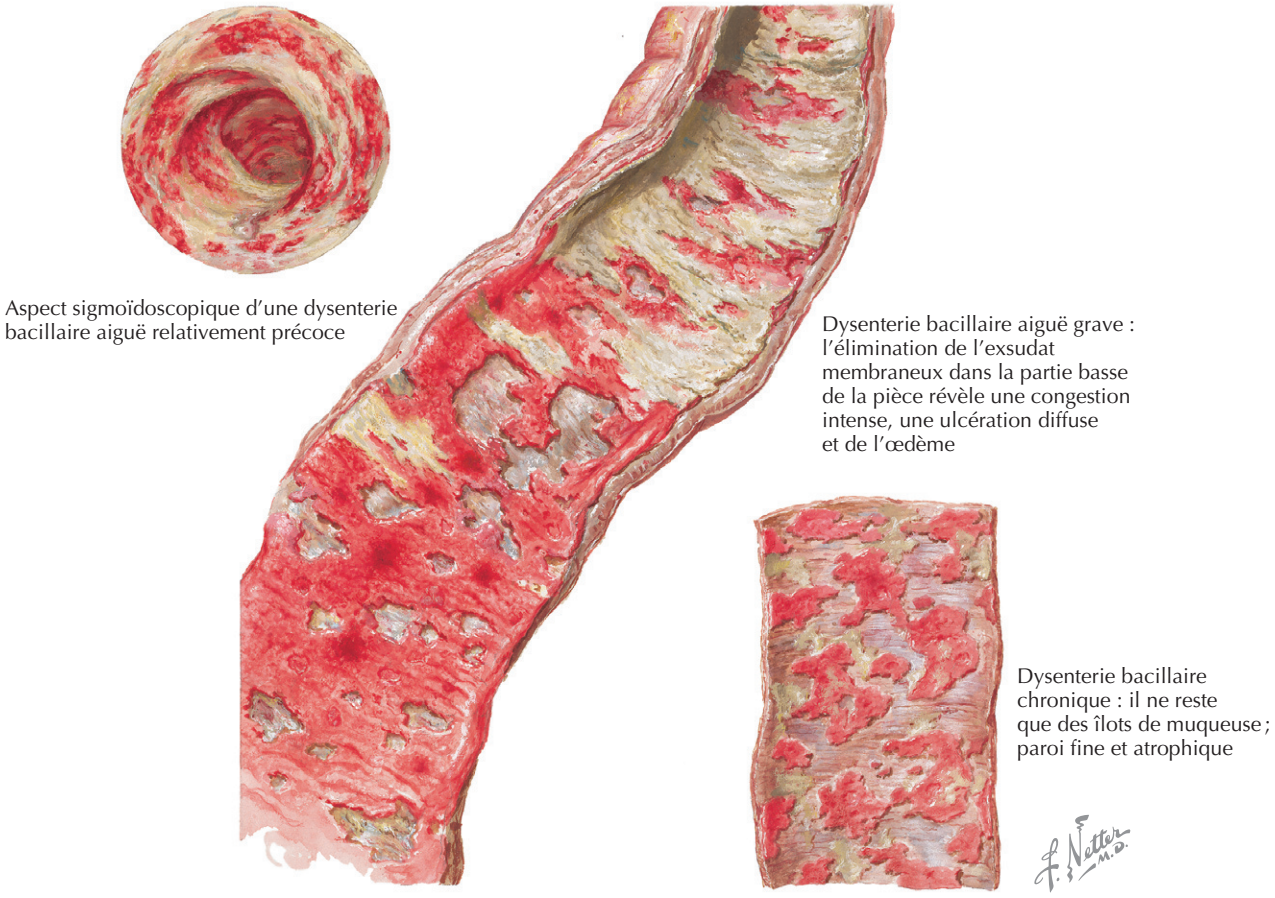
L'évaluation initiale des patients souffrant de diarrhée à la fois aiguë et chronique doit commencer par une anamnèse détaillée portant sur la durée des symptômes, l'état d'hydratation, la gravité de la maladie, les antécédents de voyage, l'exposition à de la nourriture ou à de l'eau potentiellement contaminée, des contacts avec des malades, la prise récente d'antibiotiques ou d'autres médicaments et l'état immunitaire de l'individu.

Un examen physique complet devra rechercher attentivement des signes de déshydratation comme l'orthostatisme, la sécheresse des muqueuses et le signe du pli cutané. La palpation abdominale doit se concentrer sur les signes péritonéaux, qui sont associés à des agents entéro-infectieux. Un examen rectal permettra de repérer des fistules et des abcès.

La démarche diagnostique face à une diarrhée aiguë devrait comprendre la recherche de leucocytes fécaux et de sang occulte dans les selles. Si ces tests sont négatifs, les cultures de selles en routine sont peu utiles chez des individus sains. Elles sont considérées comme de peu d'utilité également dans les cas de diarrhée nosocomiale. *C. difficile* est l'agent responsable le plus probable et il est diagnostiqué efficacement par détection de la toxine A au moyen du test ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*). Des cultures de selles devraient être effectuées pour les personnes immunodéprimées et celles atteintes de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Des agents infectieux peuvent entraîner une exacerbation aiguë de la diarrhée en cas de maladie intestinale inflammatoire. L'utilité de l'endoscopie est limitée. La sigmoïdoscopie flexible est utile lorsqu'une colite ischémique est suspectée. La présence de pseudomembranes détectée à l'endoscopie permet le diagnostic de colite à *C. difficile* et peut être bénéfique chez les individus en état toxique.

Les tests de laboratoire recommandés pour une diarrhée chronique sont un hémogramme complet qui informera sur le degré d'inflammation et un dosage des électrolytes sériques qui renseignera sur l'état de l'équilibre liquidien. La recherche des leucocytes fécaux peut être utile pour distinguer la diarrhée inflammatoire de la non-inflammatoire. Le calcul du trou osmotique permet de différencier la diarrhée osmotique de la forme sécrétoire. La recherche de sang occulte fécal est également indiquée ; un test positif est évocateur d'un processus inflammatoire. Une analyse des selles révélant un excès de graisses permet de diagnostiquer une malabsorption. Les graisses fécales peuvent être mises en évidence par coloration au noir Soudan ou peuvent être quantifiées dans les selles recueillies pendant 72 h. Une excrétion de graisse fécale supérieure à 7 g par 24 h est compatible avec une malabsorption. Mesurer le pH des selles peut également être utile pour différencier une malabsorption des glucides, qui fait baisser le pH généralement en dessous de 5,6. L'endoscopie se révèle plus utile en cas de diarrhée chronique que dans le cas de

Figure 56.2 Dysenterie bacillaire.



diarrhée aiguë (figure 56.2). Une endoscopie basse, une sigmoïdoscopie flexible ou une coloscopie avec biopsies peuvent être utiles au diagnostic de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, de la colite microscopique et de la colite collagène. Une endoscopie digestive haute, œsophago-gastro-duodénoscopie, avec des biopsies prélevées dans le duodénum proximal, est la méthode de référence pour confirmer la maladie cœliaque (intolérance au gluten). En cas de diarrhée chronique, si un diagnostic n'a pu être posé malgré des examens poussés, il faut penser à une diarrhée factice, et les selles devraient être analysées pour recherche de laxatifs.

Soins et traitement

Traitement optimal

La prise en charge de la diarrhée dépend de l'étiologie de la maladie. La plupart des cas de diarrhée aiguë guérissent spontanément et ne nécessitent pas de traitement autre que des soins de soutien, en particulier assurer un apport de liquide suffisant pour prévenir la déshydratation. Des solutions de réhydratation orale contenant du chlorure de sodium, du bicarbonate de sodium, du chlorure de potassium et du saccharose ou du glucose sont conçues pour utiliser le système de transport sodium-glucose intestinal, augmenter ainsi l'absorption d'eau et diminuer le risque de déshydratation. Un traitement symptomatique par le lopéramide ou le diphénoxylate doit être envisagé pour lutter contre une diarrhée aiguë si les selles sont non sanglantes et s'il n'y a pas de fièvre. En général, l'antibiothérapie empirique n'a pas montré de modification significative de l'évolution des diarrhées aiguës. Elle est généralement réservée aux patients atteints de diarrhée sanglante et de fièvre, qui ont des leucocytes fécaux, qui sont déshydratés, qui peuvent nécessiter une hospitalisation et qui sont malades depuis environ 1 semaine. L'antibiothérapie doit également être considérée chez les patients immunodéprimés. Les probiotiques sont utiles pour rétablir la flore intestinale avec des micro-organismes non pathogènes et pour raccourcir la durée de l'affection en cas de diarrhée du voyageur et d'infection à *C. difficile*.

Le traitement de la diarrhée chronique est guidé par l'étiologie de la maladie et par les symptômes. Des cas de diarrhée chronique d'étiologie inconnue constituent souvent un défi. L'utilisation à long terme du lopéramide est acceptable pour soulager les symptômes de patients sélectionnés. Le recours prolongé au diphénoxylate, à la codéine

et à la teinture d'opium exige de la prudence, car le patient peut devenir dépendant. Des suppléments de fibres ou des agents comme le polycarbophile, un polymère qui retient fortement l'eau, peuvent être bénéfiques pour diminuer la fluidité des selles. L'alosétron est un antagoniste très sélectif du récepteur de la sérotonine 5-HT_3 ; il ralentit le transit et réduit la fréquence des selles ; il est approuvé pour traiter le SCI avec diarrhée prédominante, lorsqu'il est prescrit par des praticiens qui connaissent ses effets secondaires et qui peuvent suivre étroitement le patient selon les recommandations du fabricant. La rifaximine est un antibiotique qui inhibe la synthèse de l'ARN bactérien par liaison à l'ARN polymérase dépendante de l'ADN ; elle est approuvée par la Food and Drug Administration américaine pour le traitement de la diarrhée des voyageurs causée par des souches non invasives d'*E. coli*.

Éviter les erreurs de traitement

Le traitement de la diarrhée, qu'elle soit aiguë ou chronique, dépend de l'examen minutieux de la structure des selles et de l'évaluation des symptômes associés. Un traitement efficace exige l'identification de la cause sous-jacente. Une anamnèse détaillée portant sur un voyage, les aliments ingérés et un contact avec des malades peut fournir des indices sur d'éventuels agents infectieux ou des facteurs alimentaires susceptibles de provoquer une diarrhée. Une surveillance attentive de l'équilibre électrolytique et liquidien, avec apport des deux en fonction des besoins, est essentielle car la déshydratation et les perturbations électrolytiques sont les causes principales de morbidité et de mortalité en cas de diarrhée.

Futures directions

Des recherches cliniques sont en cours sur les antagonistes des récepteurs 5-HT_3 de la sérotonine pour le traitement du SCI avec diarrhée prédominante. On essaie notamment d'optimiser la posologie de l'alosétron. Le ramosétron est un antagoniste sélectif du récepteur 5-HT_3 qui a montré, chez l'animal, des effets plus puissants que ceux de l'alosétron sur la fonction colique anormale. Une évaluation continue du ramosétron conduira peut-être à de nouvelles modalités de traitement de la diarrhée fonctionnelle. D'autres essais portent sur l'évaluation de la rifaximine dans le traitement de la diarrhée due à la prolifération bactérienne dans l'intestin grêle.

Ressources supplémentaires

Hirata T, Funatsu T, Keto Y, et al. Pharmacological profile of ramosetron, a novel therapeutic agent for IBS. Inflammopharmacology 2007 ; 15 (1) : 5-9. PMID : 17323187.

Cet article donne un aperçu des recherches menées pour développer des options de traitement de la diarrhée non infectieuse.

Données probantes

1. American Gastroenterological Association. Medical position statement : evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology 1999 ; 116 : 1461-3. PMID : 10348831

   Cette prise de position médicale fournit un guide complet pour le diagnostic et le traitement des causes les plus courantes de la diarrhée chronique.
2. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2001 ; 120 : 652-8. PMID : 11179242.

   Cette revue pratique et concise du diagnostic et du traitement du SCI est un guide thérapeutique utile lorsque une origine infectieuse, inflammatoire ou d'intolérance alimentaire paraît exclue.
3. DuPont H. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1997 ; 92 : 1962-75. PMID : 9362174.

   Cet article fournit des directives pour le diagnostic et le traitement de la diarrhée infectieuse aiguë et est utile pour le traitement médical, y compris le recours à l'antibiothérapie.
4. Eherer A, Fordtran J. Fecal osmotic gap and pH in experimental diarrhea of various causes. Gastroenterology 1992 ; 103 : 545.

   Ce guide utile pour la compréhension de la physiologie du trou osmotique des selles aborde également son implication dans différents états diarrhéiques.

Yolanda V. Scarlett

57

Constipation

Introduction

La constipation désigne un ensemble de symptômes liés à un affaiblissement de la capacité de défécation : elle se manifeste par une réduction de la fréquence des selles, une augmentation des efforts nécessaires à la défécation, le passage de selles dures et un sentiment d'évacuation incomplète. Elle est très fréquente et touche des personnes de tous âges. Une personne souffrant de constipation peut se plaindre d'un ou plusieurs des symptômes. Des millions de dollars sont dépensés chaque année pour l'achat de laxatifs en vente libre, pour les visites médicales et les médicaments devant contrôler les symptômes. La prévalence réelle n'est pas connue parce que beaucoup de personnes touchées ne demandent pas de soins médicaux. Selon certains, la prévalence serait de 2 à 20 %. Les critères de consensus « Rome III » définissant la constipation sont basés sur deux ou plusieurs des éléments suivants : forcer pendant au moins 25 % des défécations, selles grumeleuses ou dures dans au moins 25 % des défécations, sensation d'obstruction anorectale ou de blocage pendant au moins 25 % des défécations, manœuvres manuelles destinées à faciliter au moins 25 % des défécations et moins de trois défécations par semaine avec de rares selles molles et des critères insuffisants pour le diagnostic du syndrome du côlon irritable. Les symptômes doivent être présents durant les 3 derniers mois et avoir débuté au moins 6 mois avant le diagnostic. Il est important d'enregistrer les symptômes propres à chaque patient afin de choisir la démarche diagnostique et thérapeutique la plus appropriée sur le plan coût-efficacité.

Étiologie et pathogénie

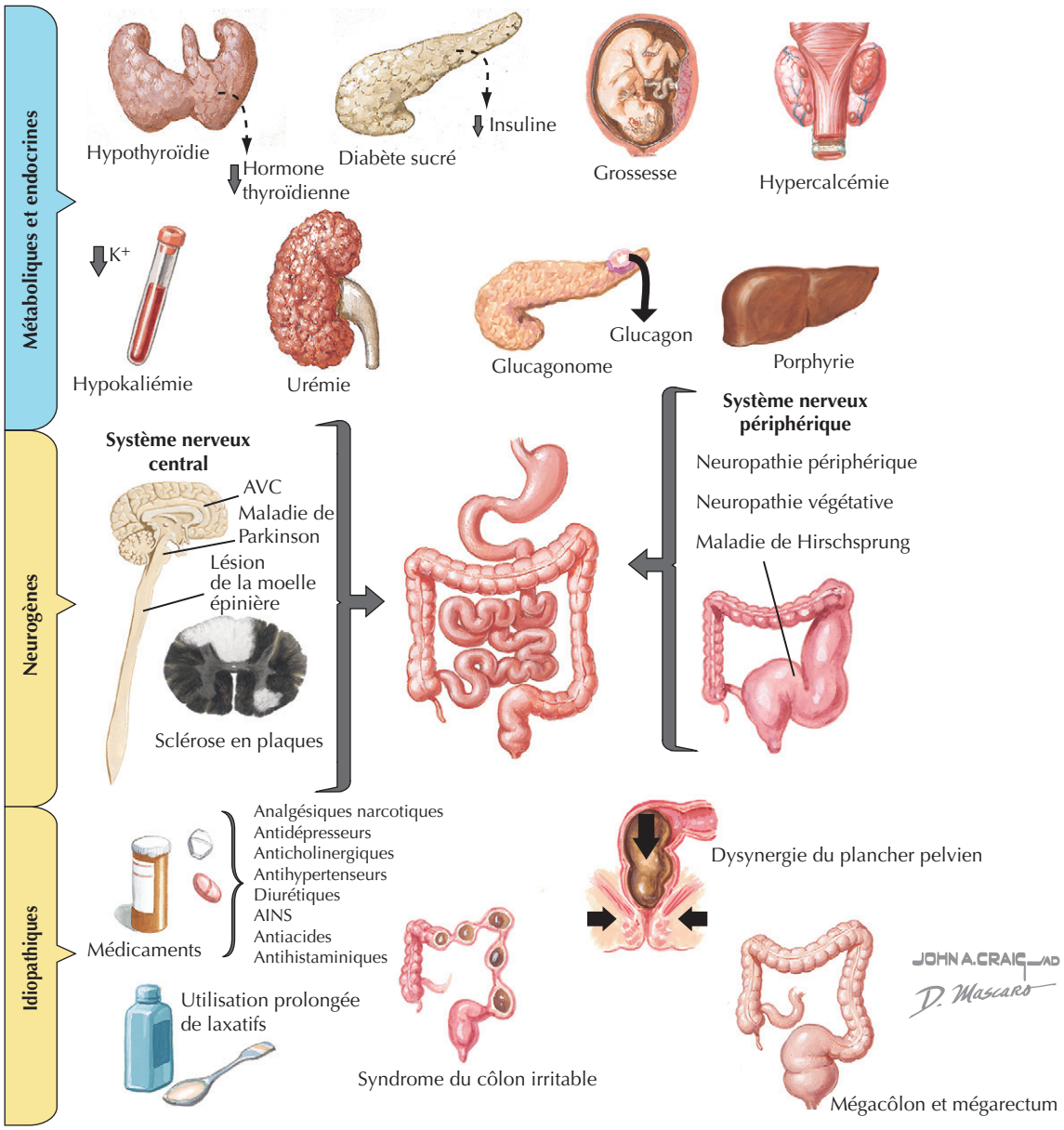
La plupart des individus sont capables de contrôler leur défécation dès l'âge de 4 ans. La continence et l'évacuation requièrent :

1. une intervention mentale permettant de répondre aux signaux indiquant la nécessité d'évacuer ;
2. une motilité intestinale normale ;
3. une fonction adéquate interne et externe du sphincter anal ;
4. la coordination du muscle puborectal.

Le rectum est un réservoir de volume adaptable dont les parois sont pourvues de mécanorécepteurs sensibles à l'étirement. Le besoin de déféquer est ressenti une fois que le bol fécal est propulsé à partir du côlon sigmoïde distal dans le rectum, ce qui active les mécanorécepteurs. La défécation est déclenchée par la position assise et des efforts qui augmentent la pression intra-abdominale, diminuent le tonus du sphincter anal interne, redressent l'angle du muscle puborectal, relâchent le sphincter anal externe. Ces processus qui permettent l'expulsion du bol fécal se déroulent presque simultanément, et tout dysfonctionnement de l'un d'entre eux peut entraîner une constipation.

Les causes de la constipation sont multiples et peuvent être réparties en causes métaboliques, neurogènes et idiopathiques (figure 57.1). En outre, de nombreux médicaments peuvent causer de la constipation. Des *causes métaboliques ou endocrines fréquentes* sont notamment l'hypothyroïdie, le diabète, la grossesse, l'hypercalcémie, l'hypokaliémie, l'urémie, un glucagonome et la porphyrie. Les *troubles neurogènes* comprennent une neuropathie périphérique, la maladie de Hirschsprung, une neuropathie végétative, la neurofibromatose, la maladie de Chagas et la pseudo-occlusion intestinale. Les *troubles du système nerveux central* comprennent la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, un accident vasculaire cérébral, et des lésions de la moelle épinière. Les catégories de médicaments qui peuvent causer de la constipation incluent les analgésiques narcotiques, les médicaments anticholinergiques, les antidépresseurs, les antihypertenseurs, les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antiacides contenant de l'aluminium ou des sels de calcium, les antihistaminiques

Figure 57.1 Causes de la constipation.



et des agents antiparkinsoniens. Parmi les *causes idiopathiques*, on trouve la constipation par transport ralenti ou inertie colique, la dysynergie du plancher pelvien, le syndrome du côlon irritable à constipation prédominante, le mégacôlon et le mégarectum.

Tableau clinique

Les plaintes des patients constipés sont : la réduction de la fréquence des selles ; les efforts excessifs nécessaires à la défécation ; l'incapacité d'évacuer le rectum après en avoir ressenti le besoin ; le désir d'aller à la selle mais sans déclenchement de la défécation ; l'évacuation de petites selles sèches et dures nécessitant parfois une manipulation digitale pour les éliminer ; un sentiment d'évacuation incomplète. La démarche diagnostique dépend de ce que le patient décrit comme symptômes ; ils guideront la sélection des tests diagnostiques.

Diagnostic différentiel

La plupart des causes de constipation ne sont pas mortelles et sont d'origine fonctionnelle plutôt qu'organique. Les causes fonctionnelles sont un apport insuffisant de liquide et de fibres ainsi que l'inactivité physique. Les causes organiques de la constipation peuvent être une tumeur du

côlon, une hernie, une sténose, un volvulus intermittent chronique, une endométriose, un rectocèle, un prolapsus rectal et une sténose anale.

Démarche diagnostique

Une anamnèse détaillée est essentielle lors de la prise en charge d'une personne se plaignant de constipation. Les informations obtenues vont guider le choix des tests appropriés. Les questions porteront sur le nombre de selles durant les 7 derniers jours et leur aspect. Des selles peu fréquentes peuvent refléter un transit lent des matières fécales dans le côlon. Des selles petites dures et grumeleuses peuvent être la conséquence d'une insuffisance de fibres et de liquide. Des selles longues et étroites ou longues et plates peuvent être émises en cas de troubles de la relaxation du muscle puborectal et du sphincter anal externe pendant l'évacuation. Les selles peuvent également être étroites en cas de tumeur, ce qui impose une coloscopie pour en vérifier l'éventuel caractère malin.

Les tests diagnostiques habituels sont : le test de l'expulsion du ballon, l'étude du transit colique, la manométrie anorectale et la défécographie (figure 57.2). D'autres procédés comme l'électromyographie du plancher pelvien, la mesure de la mobilité du côlon et les tests de latence du nerf honteux interne ne sont pas disponibles partout, mais les informations diagnostiques utiles peuvent généralement être obtenues sans ces études.

L'*étude d'expulsion du ballonnet* est un test simple qui détermine si le patient peut évacuer un ballonnet rempli de 50 ml d'air ou d'eau. Certains préconisent ce test pour le dépistage d'une dysfonction du plancher pelvien. L'incapacité d'expulser le ballonnet peut être due à un relâchement insuffisant du plancher pelvien, comme on l'observe en cas de dysynergie pelvienne, ou même à une contraction paradoxale du plancher pelvien en réaction à l'effort.

Le *test de transit colique* évalue le temps nécessaire au déplacement du bol fécal dans le côlon. L'ingestion de marqueurs radio-opaques avec une ou plusieurs radiographies abdominales prises plusieurs jours après l'ingestion est la technique qui offre le meilleur rapport coût-efficacité. Le nombre de marqueurs radio-opaques retenus est utilisé pour déterminer le temps de transit colique. Il existe plusieurs protocoles convenant aux études du transit colique par marqueur ; la corrélation entre leurs résultats est très satisfaisante. La scintigraphie au moyen de radionucléides émetteurs de rayons gamma peut également servir à la mesure du temps de transit colique. Ce procédé n'est pas facilement disponible, mais lui aussi donne des résultats semblables à ceux obtenus avec les marqueurs radio-opaques.

La *manométrie anorectale* fournit des informations utiles sur la sensation rectale, la relaxation du sphincter anal interne, la compliance rectale et les réactions du plancher pelvien à l'effort. La technique consiste dans le placement de cathéters qui enregistrent la pression des sphincters anaux. Les mesures sont obtenues par insufflation progressive d'air dans le ballonnet attaché à l'extrémité du cathéter. Le test d'expulsion du ballonnet se pratique souvent en même temps que la manométrie anorectale. Il en est de même de l'électromyographie de surface, qui peut être effectuée avec des électrodes cutanées ou anales ; elle permet l'évaluation du sphincter anal externe et la détection éventuelle d'une dysfonction puborectale comme le mouvement paradoxal du plancher pelvien, qui empêche l'évacuation. Elle est très utile en cas d'antécédents de constipation durant l'enfance. La maladie de Hirschsprung est facilement dépistée par la manométrie. On peut exclure ce diagnostic en démontrant le relâchement du sphincter anal interne en réaction au gonflement du ballonnet.

La *défécographie* consiste à introduire une pâte molle de baryum dans le rectum puis d'en suivre l'évacuation à la radioscopie. Elle peut fournir des informations sur l'angle anorectal, une descente du plancher pelvien, un rectocèle de rétention, une invagination et un prolapsus rectal.

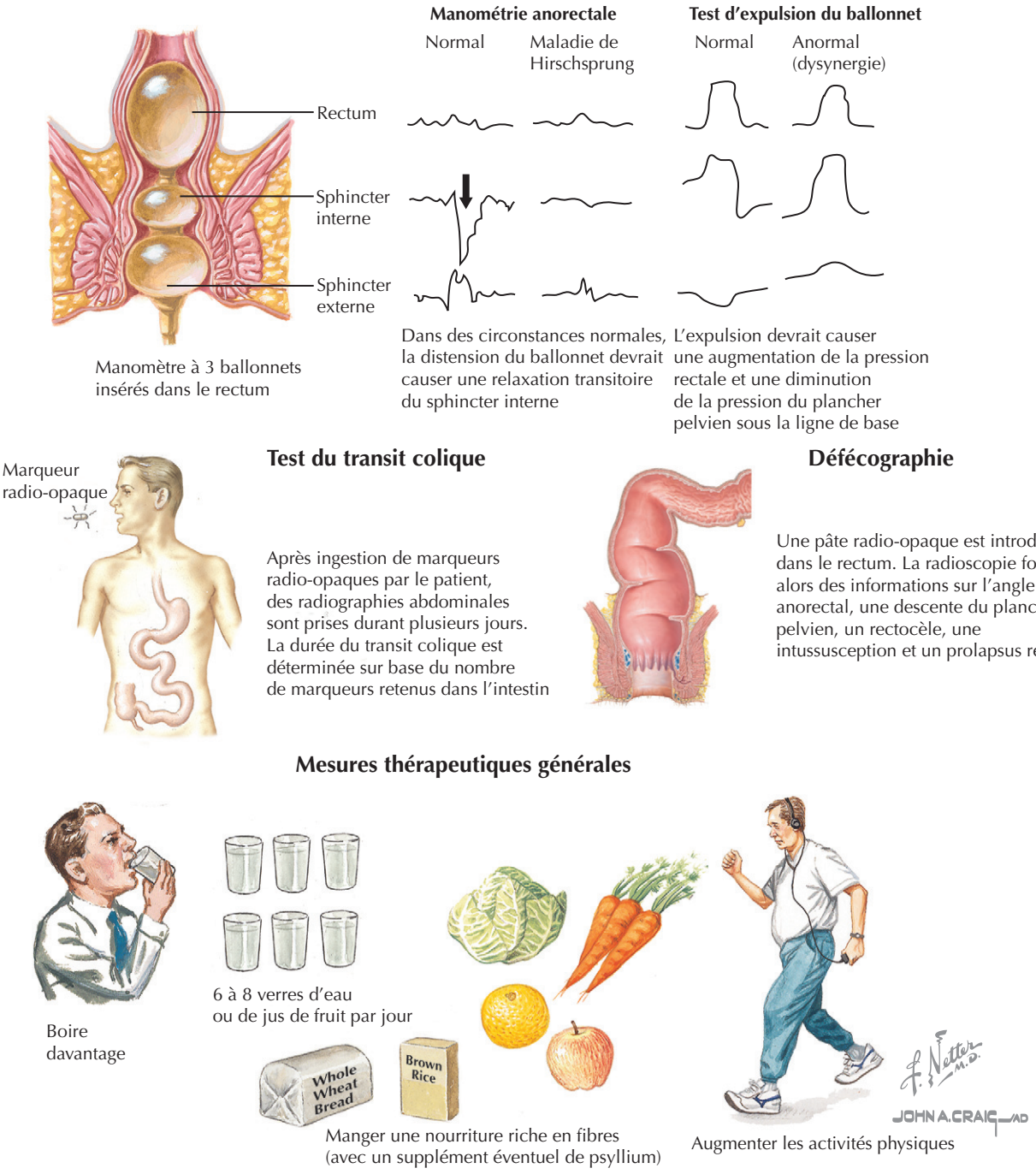
Soins et traitement

Traitement optimal

Il convient d'abord de conseiller une ingestion suffisante de liquide et de fibres alimentaires ainsi que des exercices physiques réguliers. La plupart des régimes occidentaux ne fournissent pas le minimum recommandé de fibres. Si la teneur est insuffisante, il faut que le patient augmente progressivement leur apport jusqu'à 20 à 35 g par jour. Des suppléments de psyllium sont efficaces pour contribuer à cette augmentation (figure 57.2). L'enrichissement en fibres de l'alimentation devrait s'étaler sur une période de quelques jours, car leur abondance est souvent associée à des ballonnements abdominaux et à de la flatulence, alors que les personnes atteintes de constipation se plaignent souvent de ballonnements. Les fibres doivent être évitées si l'on craint une obstruction ou un rétrécissement du côlon, car un tassement pourrait se développer en amont de la sténose. Les patients doivent boire au moins six verres d'eau ou de jus de fruit, tous les jours. Les limites physiques restreignent souvent l'activité, surtout chez les personnes âgées ; néanmoins, le patient doit être fortement encouragé à s'adonner davantage à une activité physique. Souvent, grâce aux fibres, aux boissons plus abondantes et à l'exercice physique, la constipation s'améliore. Si le soulagement est insuffisant, après ces premières mesures, l'histoire du patient devra guider vers d'autres tests.

Les patients ayant des selles peu fréquentes sans efforts excessifs peuvent bénéficier d'agents qui amollissent les selles, comme le docusate. La détermination du temps de transit colique est indiquée si le soulagement est insuffisant malgré le respect du traitement de base. Un transit colique trop lent ou une inertie colique peuvent être traités par des laxatifs. Si l'usage des laxatifs à long terme

Figure 57.2 Diagnostic et traitement de la constipation.



est nécessaire, des agents qui font du volume (psyllium), des laxatifs hyperosmolaires (polyéthylène glycol, lactulose et sorbitol) et des laxatifs salins (sulfate de magnésium, citrate de magnésium et phosphate de magnésium) sont préférés aux laxatifs stimulants. Les laxatifs stimulants ne sont pas recommandés pour une utilisation prolongée parce qu'ils peuvent provoquer une dégénérescence du plexus nerveux entérique et aggraver ainsi la constipation. Les laxatifs stimulants courants comprennent du bisacodyl, du séné et de la cascara. Le lubiprostone est un nouvel activateur des canaux chlorure de type 2, utilisé pour traiter la constipation chronique ; il augmente la fréquence des selles spontanées, améliore la consistance des selles et diminue les efforts associés à la constipation.

La manométrie anorectale est indiquée si l'on suspecte une maladie de Hirschsprung, des perturbations sensorielles ou un dysfonctionnement du plancher pelvien. Le test d'expulsion du ballonnet se fait souvent au moment de la manométrie anorectale. Si un dysfonctionnement du plancher pelvien est identifié, sa réadaptation par rétroaction

biologique peut être bénéfique. Les patients apprennent à détendre la musculature du plancher pelvien, au lieu de la contracter, lors d'une tentative de défécation.

Une colectomie subtotale avec anastomose iléorectale est réservée aux personnes dont la constipation ne répond pas aux mesures conservatrices et aux laxatifs et qui n'ont pas de dysfonctionnement du plancher pelvien comme une dysynergie du plancher pelvien ou une obstruction. Il faut d'abord vérifier chez ces personnes si la fonction neuromusculaire de l'intestin grêle est normale. En effet, une neuropathie et une myopathie de l'intestin grêle peuvent contribuer à la constipation.

Éviter les erreurs de traitement

Le succès du traitement de la constipation nécessite une anamnèse détaillée et d'adapter l'évaluation au patient. Dans les cas simples, l'augmentation de l'apport hydrique et de fibres avec une activité physique accrue peut assurer une amélioration significative. Les tests diagnostiques devraient être réservés aux personnes chez qui ces mesures simples sont restées vaines, et chez qui le traitement d'une affection organique responsable des symptômes peut être envisagé.

Futures directions

Le tégasérod est un agoniste partiel très sélectif des récepteurs 5-HT4 avec des propriétés procinétiques qui accélèrent le transit gastro-intestinal. Récemment, il a été retiré du marché sur avis de la Food and Drug Administration américaine à la suite d'un nombre accru d'accidents cardiovasculaires chez les patients prenant ce médicament lors d'une étude comparative avec placebo. À l'avenir, le tégasérod pourrait redevenir commercialement disponible pour des patients sélectionnés sans risques cardiovasculaires importants. Parmi les recherches récentes, certaines portent sur des essais cliniques de la méthylnaltrexone dans la constipation due aux opioïdes chez les personnes dont la maladie requiert des analgésiques narcotiques. La méthylnaltrexone est un dérivé *N*-méthylé quaternaire de la naloxone qui ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Les essais cliniques ont montré que la méthylnaltrexone réduit les symptômes de la constipation sans signe clinique de la perte de l'analgésie. Ce médicament pourrait s'avérer utile dans la constipation induite par les stupéfiants.

Ressources supplémentaires

Slatkin N, Karver S, Thomas J, et al. A phase III double blind, placebo controlled trial of every other day dosing of methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. Gastroenterology 2006; 131 (3) : 950.

Le résumé décrit une étude bien conçue, répondant aux besoins d'autres options thérapeutiques pour la constipation chez les personnes nécessitant des analgésiques narcotiques.

Données probantes

1. Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al. Rome III : the functional gastrointestinal disorders. 3e éd. Mclean, VA : Degnon Associates; 2006. p. 515-23.

   Ce texte fournit des critères diagnostiques spécifiques de la constipation fonctionnelle basée sur le consensus d'un comité international de cliniciens et de scientifiques.

2. Barnes PR, Lennard-Jones JE. Balloon expulsion from the rectum in constipation of different types. Gut 1985; 26 : 1049-52. PMID : 4054703.

   Cet article fournit des informations de base sur la physiologie anorectale et une description de la mécanique de défécation.

Mark J. Koruda

58

Affections anorectales communes et maladies du côlon

Introduction

Les affections anorectales, dont la plainte principale est souvent une douleur à la défécation, sont fréquentes et peuvent être très pénibles. Les trois causes les plus communes de douleur à la défécation sont les thromboses hémorroïdaires, les fissures anales et les abcès périrectaux. En examinant ces patients, il est important d'obtenir une anamnèse complète se concentrant sur les événements qui ont conduit à cette affection et sur ce qui est gênant au cours de la défécation. L'examen physique général comprend celui de la région anorectale avec inspection externe, toucher rectal et anuscopie, celle-ci permettant la visualisation directe du canal anal. La douleur est souvent trop forte et empêche alors l'anuscopie sans anesthésie; certains patients peuvent même requérir une anesthésie générale.

Les deux maladies les plus courantes qui touchent le côlon concernent l'appendice (appendicite) et des diverticules (diverticulite). Chacune se présente avec des signes et symptômes relativement typiques, mais constituent souvent des défis diagnostiques et thérapeutiques.

Thrombose hémorroïdaire

Étiologie et pathogénie

Les hémorroïdes sont des excroissances des veines sous-muqueuses dans le canal anal (figure 58.1). Les hémorroïdes externes proviennent du plexus hémorroïdaire inférieur, se développent en dessous de la ligne pectinée et sont recouvertes par un épithélium malpighien. Les hémorroïdes internes sont issues du plexus hémorroïdaire supérieur au-dessus de la ligne pectinée et sont couvertes par la muqueuse rectale. Les hémorroïdes mixtes sont une combinaison des deux variétés, internes et externes. Les hémorroïdes sont généralement causées par la constipation avec des efforts répétés pour faire passer des selles dures, ce qui conduit à l'étirement de la muqueuse anale, à un engorgement et à un prolapsus possible. Si le prolapsus hémorroïdaire reste extérieur et n'est pas réduit, la stase aboutit à une thrombose.

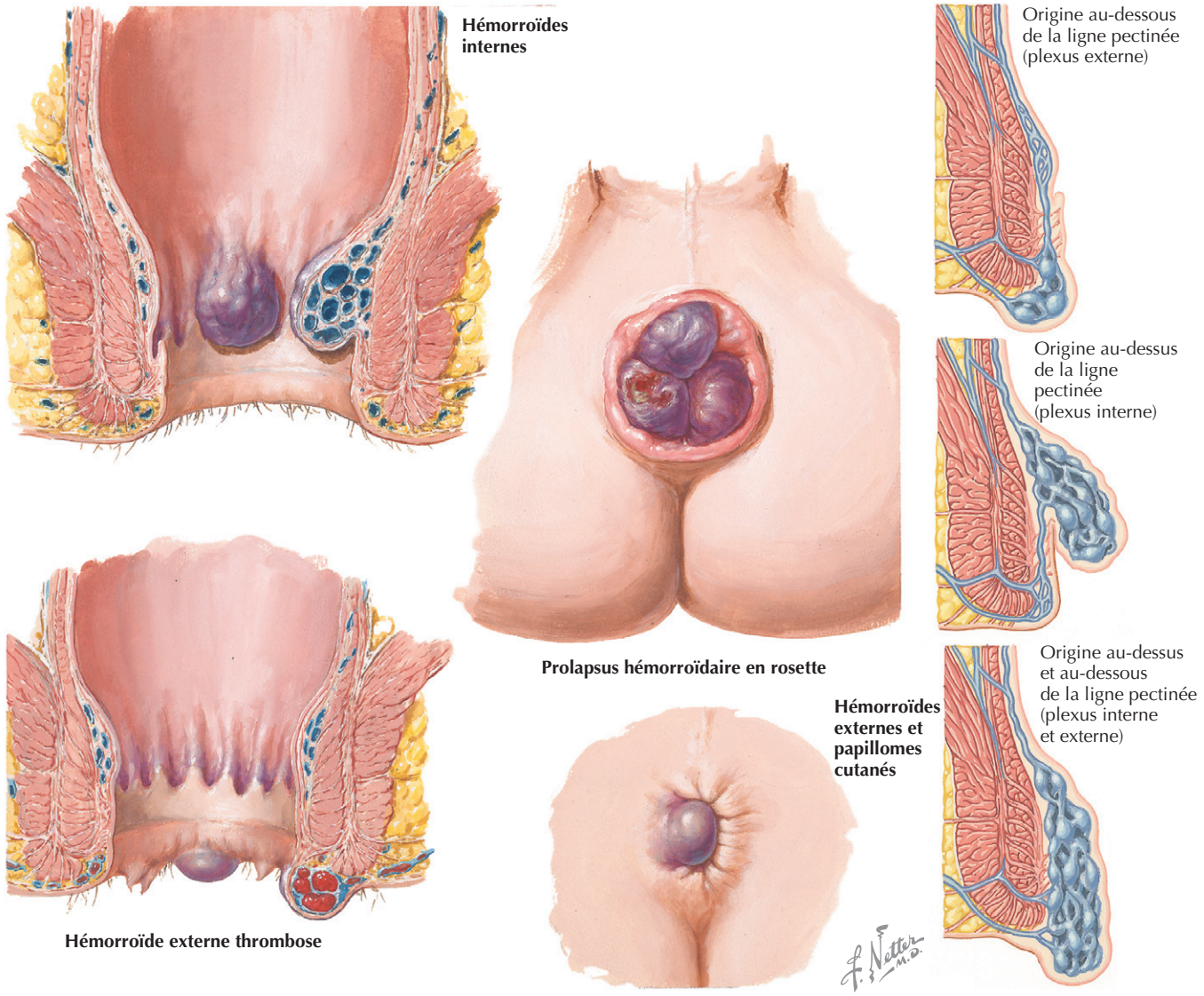
Tableau clinique

Le symptôme le plus commun des patients atteints d'hémorroïdes est le saignement qui survient pendant ou après la défécation et qui est exacerbé par l'effort. La douleur ne survient généralement pas, à moins que l'hémorroïde ne soit thrombosée ou ulcérée. Le prolapsus hémorroïdaire thrombosé est bleu ou violacé. Souvent, les tissus autour de la thrombose sont œdémateux. La zone est habituellement sensible à cause de l'étirement de l'anoderme.

Diagnostic différentiel

Il faut distinguer les hémorroïdes prolabées non thrombosées des condylomes anaux, des kystes d'inclusion épidermique, d'un vrai prolapsus rectal et du lambeau sentinelle (associé à une fissure). Les grossesses ou une cirrhose avec hypertension portale peuvent entraîner une augmentation de la pression veineuse dans le plexus hémorroïdaire.

Figure 58.1 Hémorroïdes.



Démarche diagnostique

Généralement, le diagnostic est évident à l'examen physique direct du canal anal externe. Occasionnellement, une visualisation optimale peut nécessiter un examen sous anesthésie locale ou générale, en particulier lorsque le patient éprouve de fortes douleurs. L'anuscopie est rarement indiquée.

Soins et traitement

Traitement optimal

La thérapie est généralement chirurgicale. L'incision et le drainage du caillot peuvent suffire, mais l'excision de l'hémorroïde thrombosée est préférable, car elle permet de réduire le réseau veineux et accélère la récupération. Les deux types d'intervention peuvent s'effectuer sous anesthésie locale. Les cas moins graves peuvent être traités par des bains de siège, des crèmes contenant un stéroïde et des laxatifs amollissant les selles. Adapter l'alimentation, modifier la consistance des selles et les habitudes de défécation sont des mesures importantes pour le traitement à long terme de ces patients.

Éviter les erreurs de traitement

Il importe d'éviter les erreurs diagnostiques qui conduisent à un retard dans le traitement. Le recours aux stéroïdes topiques ou aux anesthésiques ne fait que prolonger la souffrance de ces patients, alors qu'une intervention chirurgicale en temps opportun procure un soulagement presque immédiat.

Fissure anale

Étiologie et pathogénie

La fissure anale est une lacération superficielle ou déchirure de l'anoderme survenant juste au-dessous de la ligne pectinée. La combinaison de la constipation avec des selles dures et un spasme du sphincter oblige le patient à forcer le sphincter spastique et, en conséquence, fait céder ou se déchirer l'anoderme. La peau dans ce domaine est richement innervée par des fibres sensitives, et le malade entre alors dans un cercle vicieux : l'inflammation et la douleur déclenchent des spasmes qui aggravent à leur tour la douleur. Lorsque le patient défèque, les tissus sont à nouveau étirés, entraînant des douleurs qui peuvent durer plusieurs heures. Pour les éviter, les patients essaieront souvent de résister au besoin de déféquer, ce qui rendra les selles plus dures et leur passage ultérieur encore plus douloureux.

Tableau clinique

Le patient se présente habituellement pour une manifestation aiguë ou une déchirure provoquant un cycle de douleurs et de spasmes. La constatation physique qui est pathognomonique de cette affection est le lambeau cutané ou marisque sentinelle (figure 58.2). Elle se forme sur la ligne médiane postérieure chez 90 % des adultes. Chez les enfants, 15 à 20 % des lésions peuvent être antérieures. En général, en plaçant le patient en décubitus latéral, en lui écartant les fesses et en lui demandant de pousser, on peut observer la fissure. L'anoderme se renverse et la fissure peut habituellement être détectée sous le lambeau sentinelle. Le toucher rectal doit être évité, car la région est généralement très sensible. Si l'on suspecte le diagnostic de fissure mais que celle-ci n'est pas visible, il peut être nécessaire d'effectuer un examen sous anesthésie générale.

Diagnostic différentiel

Certains patients peuvent souffrir d'une déchirure dans cette zone à la suite d'un traumatisme physique. Les patients atteints de colite ulcéreuse ont souvent des fissures. Diverses lésions infectieuses peuvent provoquer des fissures (par exemple l'amibiase et la tuberculose), mais celles-ci sont généralement assez rares.

Démarche diagnostique

Une anamnèse et un examen physique minutieux sont essentiels au diagnostic. Parfois, une anuscopie sous anesthésie générale est nécessaire.

Soins et traitement

Traitement optimal

L'objectif du traitement est de briser le spasme du sphincter interne afin de réduire la douleur et d'améliorer l'irrigation sanguine de l'ulcération. Le traitement initial est de nature médicale parce que plus de 80 % des fissures anales aiguës se résorbent sans traitement supplémentaire. Le traitement de première ligne comprend des émollients fécaux, des suppléments de fibres et des bains de siège pour le soulagement symptomatique de la douleur ; ils sont peut-être efficaces chez 35 % des patients.

Des onguents à la nitroglycérine et aux bloqueurs de canaux calciques ont été largement utilisés comme traitement de deuxième ligne. Les deux visent à détendre les muscles du sphincter interne et ont connu un succès variable, 45 à 68 % de guérison avec jusqu'à 35 % de récidives. Une observance insuffisante du traitement à la nitroglycérine est fréquente parce que 50 % des patients se plaignent de maux de tête importants.

L'injection de toxine botulinique A (TXB) dans le sphincter anal interne produit, en fait, une sphinctérotomie chimique qui dure jusqu'à 3 mois. Le taux de guérison atteint 90 % avec très peu de récidives.

Le traitement de référence est une sphinctérotomie anale latérale, réalisée par incision de 1 cm dans la partie inférieure du sphincter anal interne avec une approche soit ouverte soit fermée. Les complications possibles sont une hémorragie et, rarement, la formation d'abcès ou de fistule. Lorsque la sphinctérotomie est trop grande, elle peut causer une incontinence, qui est la complication la plus redoutée, mais est évitable si la technique chirurgicale est minutieuse. Bien que les patients soient souvent rapidement soulagés, chez les personnes ayant des fissures chroniques, la guérison peut prendre plus de temps et les patients doivent en être informés. Une comparaison des effets de la toxine botulique et de la sphinctérotomie latérale interne a montré qu'à 1 an, plus de fissures ont été guéries par la chirurgie (94 %) qu'avec l'injection de TXB (75 %).

Éviter les erreurs de traitement

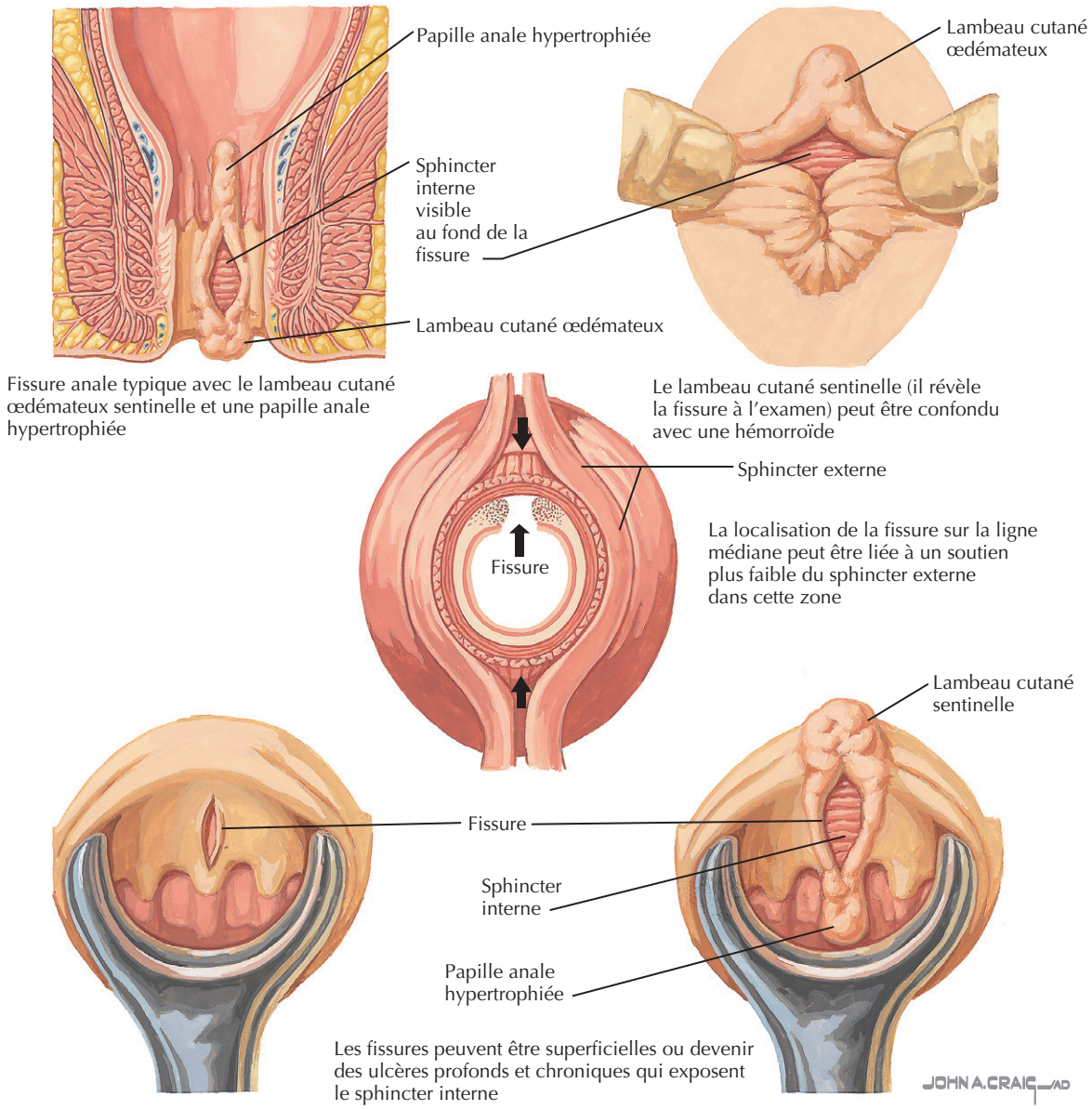
Le diagnostic rapide d'une fissure anale est essentiel, ainsi d'ailleurs que l'orientation vers un spécialiste, car le traitement aboutit à un soulagement quasi immédiat des symptômes du patient.

Abcès périrectal

Étiologie et pathogénie

Presque toutes les affections suppuratives anorectales sont la conséquence de l'infection des glandes anales qui s'étendent des cryptes anales, situées le long de la ligne pectinée, à la base des colonnes de Morgagni. Les abcès se forment alors dans les cryptes et pénètrent ensuite à travers la paroi du rectum dans l'espace périrectal. Presque toutes les glandes anales se terminent dans le plan intersphinctérien ; par conséquent, les abcès ont tendance à provenir de là ; ils peuvent ensuite s'étendre vers le haut, vers le bas ou autour de l'anus

Figure 58.2 Fissure anale.



(figure 58.3). Les abcès périrectaux sont classés selon leur localisation : périanale, ischiorectale, intersphinctérienne ou au-dessus du muscle élévateur. Les périanaux sont les plus fréquents (50 %), alors que les plus rares sont ceux qui se développent au-dessus du muscle élévateur (environ 5 %).

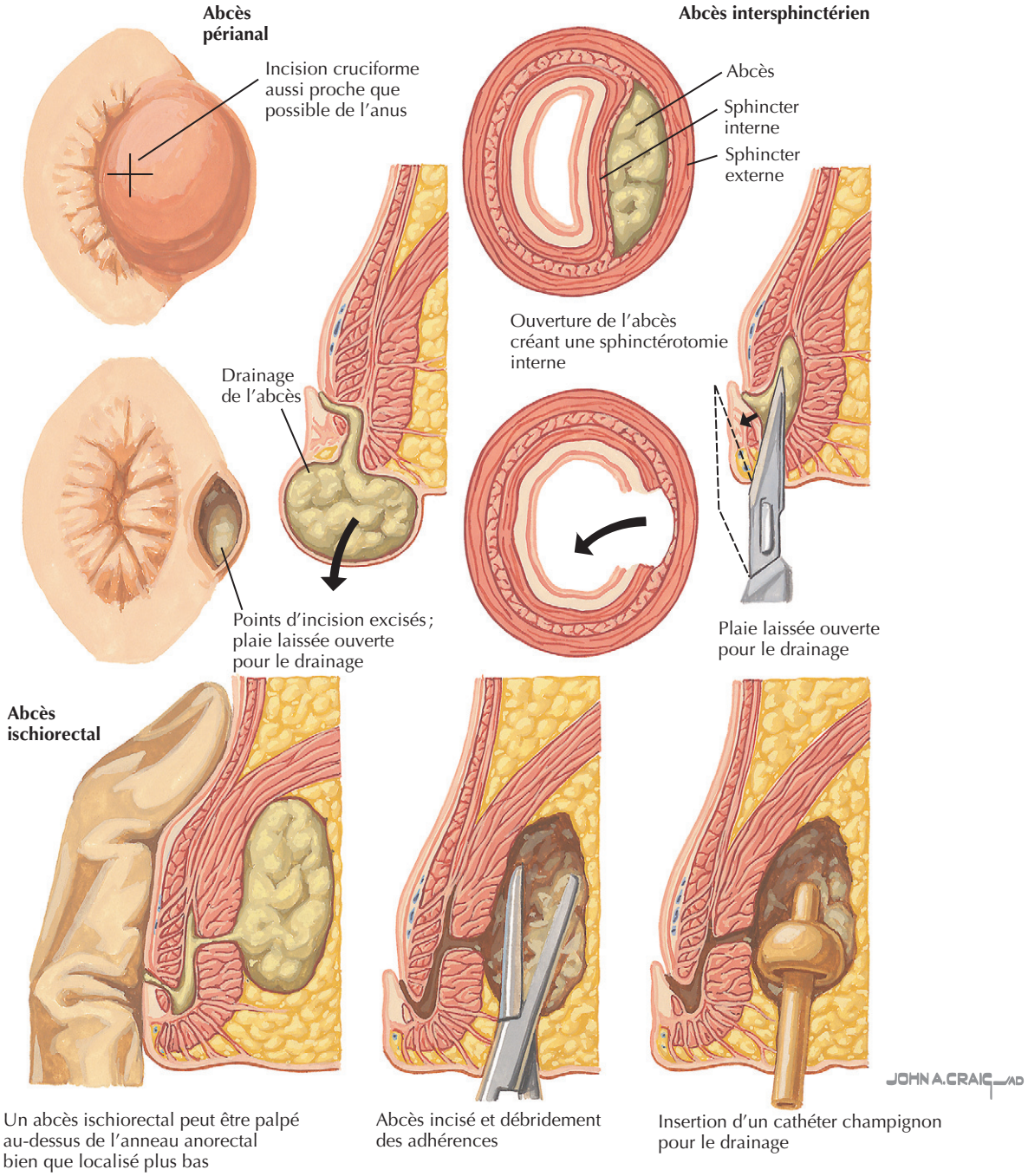
Tableau clinique

L'abcès périrectal se présente comme une tuméfaction causant une douleur lancinante et continue. La douleur se manifeste généralement plus lentement que celle d'une fissure et peut être plus diffuse. À l'examen physique, on constate de l'œdème, une induration ou un érythème de la peau couvrant l'abcès. En raison des épaisses bandes aponévrotiques autour de l'anus, la fluctuation est un signe relativement tardif. Le toucher rectal peut être assez pénible, mais si le patient le supporte, il permettra de percevoir une tuméfaction spongieuse.

Diagnostic différentiel

En ce qui concerne le diagnostic différentiel, peu d'autres syndromes doivent être envisagés. Des abcès périrectaux chroniques avec formation de fistule sont des complications bien connues de la maladie de Crohn. Rarement, des patients atteints de tuberculose ou d'actinomycose souffrent d'abcès dans la zone périrectale. Une infection localisée des tissus mous liée à des escarres chroniques, comme on l'observe chez les patients paraplégiques, peut conduire à une erreur de diagnostic.

Figure 58.3 Traitement chirurgical des abcès anorectaux.



Démarche diagnostique

Le diagnostic est habituellement posé par l'examen physique minutieux à la recherche d'une induration et d'une tuméfaction spongieuse au toucher rectal. Certains cliniciens ont plaidé pour une tomodensitométrie (TDM) dans les cas difficiles. L'examen du patient sous anesthésie, avec aspiration de la zone suspecte, peut être nécessaire. Dans de nombreux cas, le site de drainage de l'abcès périrectal est évident. De nouvelles techniques, comme l'échographie endorectale, peuvent être utiles chez certains patients, mais elles ne sont généralement pas nécessaires.

Soins et traitement

Traitement optimal

La manœuvre critique face à un abcès périrectal est l'incision et le drainage. Des antibiotiques sont également importants mais, seuls, ils ne suffisent pas. Un abcès périanal

localisé peut être drainé sous anesthésie locale. Les patients avec des abcès plus compliqués nécessitent un examen en salle d'opération sous anesthésie. Pour éviter d'endommager les sphincters, c'est l'incision circumanale dans le sillon sphinctérien intérieur qui est la plus sûre (voir la figure 58.3). Si la crypte en cause a pu être identifiée, alors une incision radiale peut être pratiquée pour la connecter de façon sous-muqueuse afin de permettre un meilleur drainage. Une fistule anale se forme dans environ 10 à 15 % des cas, et celles-ci se drainent dans le rectum en une zone dans laquelle la crypte en cause n'a pas été identifiée. En raison de la complexité du traitement, les patients atteints de fistule anale doivent être adressés à un chirurgien.

Éviter les erreurs de traitement

Le piège le plus commun dans la prise en charge d'un abcès périrectal est de trop compter sur les antibiotiques. Un abcès périrectal est une maladie chirurgicale, et l'intervention doit avoir lieu dès que possible.

Maladie diverticulaire

La maladie diverticulaire, qui comprend la diverticulose et la diverticulite, est très fréquente dans les populations occidentales. Selon certaines estimations, l'incidence de la maladie diverticulaire atteindrait 10 % par décennie de vie. La plupart des patients atteints de diverticulose restent asymptomatiques ; cependant, 10 à 30 % développent des complications, la diverticulite étant la plus fréquente. La diverticulite représente plus de 200 000 hospitalisations par an et les coûts des soins de santé, plus de 300 millions de dollars (figure 58.4).

Étiologie et pathogénie

Les diverticules du côlon sont en fait des pseudodiverticules, des évaginations de la muqueuse à travers des zones faibles de la musculeuse où les vaisseaux sanguins pénètrent. La teneur relativement faible en fibres de l'alimentation occidentale conduit à la formation de selles plus fermes, moins volumineuses qui requièrent une augmentation des pressions pariétales du côlon pour les propulser. Les pressions croissantes mènent ensuite à la formation de diverticules dans les zones de faiblesse relative de la paroi colique. Les diverticules se forment principalement dans le côlon gauche, avec implication du sigmoïde chez 90 % des patients, la maladie affectant le côté droit chez 15 % seulement. Leur nombre peut aller d'une à plusieurs centaines, avec une taille typique inférieure à 10 mm, mais ils peuvent aussi atteindre 2 cm de diamètre.

On parle de diverticulite lorsque, à la suite d'une perforation, l'une de ces invaginations est enflammée, infectée ou les deux. Une diverticulite non compliquée se limite à un phlegmon localisé, mais elle peut entraîner des complications graves : abcès, péritonite après perforation complète, fistulisation dans un viscère adjacent ou obstruction. La diverticulose peut également être responsable d'hémorragie digestive basse.

Tableau clinique

Des douleurs abdominales, généralement dans le quadrant inférieur gauche, sont le symptôme le plus fréquent de la diverticulite. La douleur peut être intermittente ou constante. Elle est fréquemment associée à une altération de la fonction intestinale se manifestant par de la diarrhée ou de la constipation. Le patient peut également se plaindre d'anorexie, de nausées et de vomissements, et avoir de la fièvre. L'inflammation du côlon sigmoïde peut irriter la vessie adjacente et causer ainsi de la dysurie et de la pollakiurie.

Diagnostic différentiel

Le spectre des diagnostics différentiels de la diverticulite est vaste. L'appendicite aiguë est peut-être l'erreur de diagnostic la plus courante. Les autres diagnostics à considérer sont : une maladie intestinale inflammatoire, un accident ischémique, une colite infectieuse, un ulcère gastroduodénal, un cancer colorectal et des troubles gynécologiques.

Démarche diagnostique

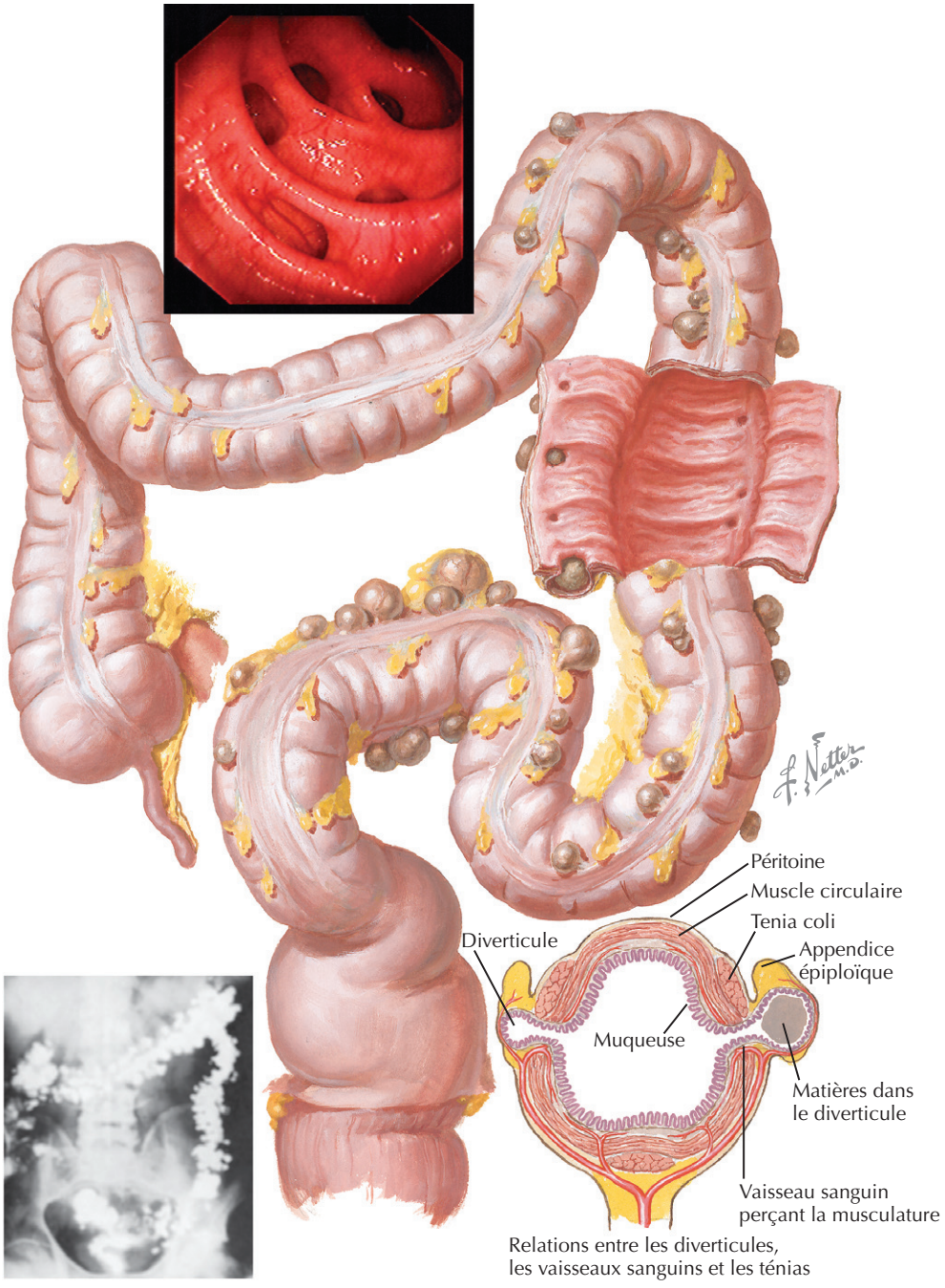
Le diagnostic de la diverticulite aiguë est souvent posé sur des données cliniques fournies par l'anamnèse, les signes, les symptômes et l'examen physique. L'imagerie radiologique est la modalité la plus couramment utilisée non seulement pour confirmer le diagnostic, mais aussi pour évaluer la gravité et rechercher des complications éventuelles.

Des clichés abdominaux et thoraciques sont pris en général dès le premier examen. De l'air libre intrapéritonéal est détecté chez environ 10 % des patients atteints de diverticulite aiguë. Plus fréquemment, on observe des anomalies non spécifiques, par exemple un iléus.

La radiologie de contraste basée sur des lavements barytés ou d'un produit de contraste soluble dans l'eau a été la référence pour le diagnostic de la diverticulite. Elle a été supplantée par l'imagerie en coupes transversales comme la TDM ou l'imagerie par résonance magnétique et, dans une moindre mesure, par l'échographie.

La TDM a une sensibilité proche de 98 % pour le diagnostic de la diverticulite. Elle fournit aussi des images des structures adjacentes et des informations sur la gravité de la maladie. Une forme relativement bénigne est caractérisée par un épaississement de la paroi intestinale et une infiltration de la graisse péricolique. En cas de diverticulite modérée, la paroi intestinale a une épaisseur de plus de 3 mm et comporte un phlegmon ou un petit abcès. Lorsque la diverticulite est grave, l'abcès mesure plus de 5 cm et peut s'ouvrir localement ou dans le péritoine, dans lequel il libère de l'air visible sur les clichés (figure 58.5).

Figure 58.4 Maladie diverticulaire.



Soins et traitement

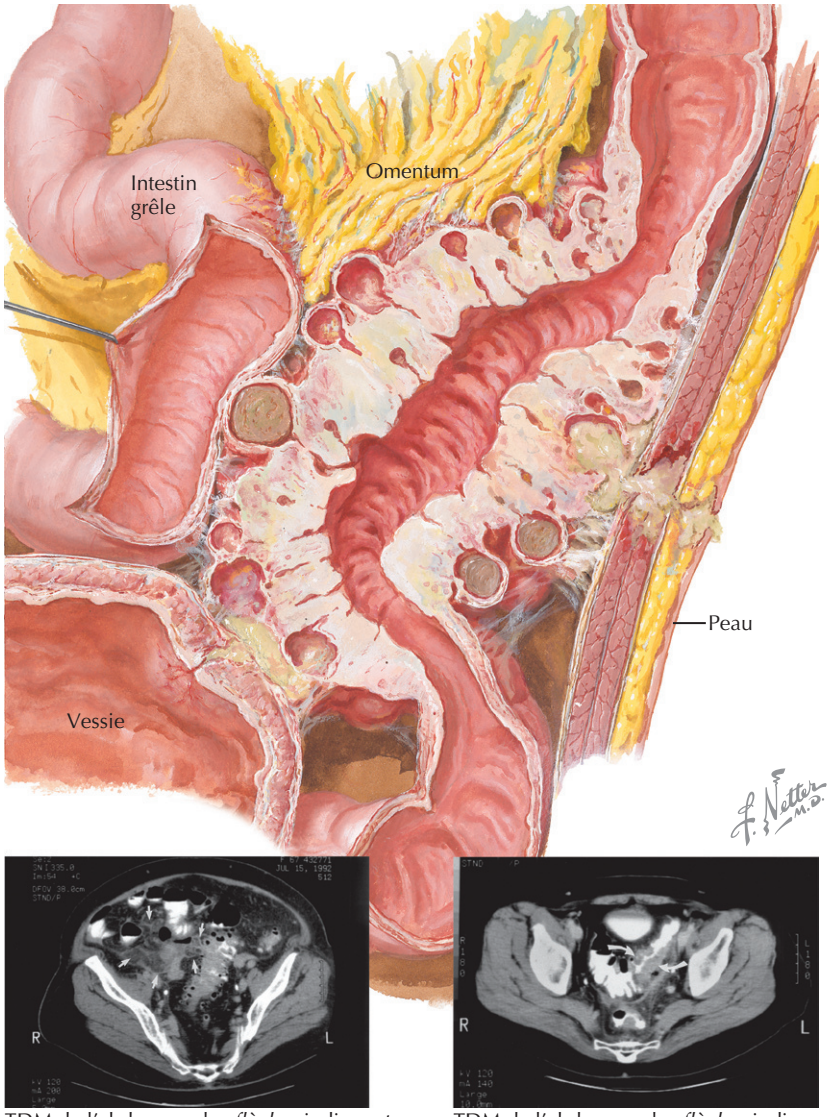
Traitement optimal

Les patients atteints de diverticulite bénigne, c'est-à-dire sans signes péritonéaux et capables de boire, peuvent être traités en ambulatoire tout en étant étroitement suivis. Des antibiotiques oraux actifs sur les bactéries à Gram négatif et les anaérobies devraient être administrés pendant 7 à 10 j.

En cas de diverticulite modérée ou grave, les complications ou les comorbidités nécessitent une hospitalisation. Une antibiothérapie à large spectre doit être lancée avec l'espoir que l'amélioration surviendra dans les 2 à 3 j, ce qui s'observe chez près de 75 % de ces patients; les autres doivent subir une intervention chirurgicale.

L'antibiothérapie convient aussi en cas d'abcès péricoliques petits et localisés. Si, en revanche, ceux-ci sont volumineux, il vaut mieux procéder à un drainage guidé par TDM, ce qui s'est révélé très bénéfique, car il permet au patient de se soumettre plus tard à une résection chirurgicale moins risquée après guérison de l'infection localisée.

Figure 58.5 Maladie diverticulaire, avec des clichés de tomodensitométrie montrant une paroi épaissie et des diverticules.



TDM de l'abdomen : les *flèches* indiquent la paroi du sigmoïde, qui est épaissie et comporte plusieurs diverticules

TDM de l'abdomen : les *flèches* indiquent une large zone phlegmoneuse dans la paroi du côlon descendant, qui comporte de nombreux diverticules

Les indications d'intervention chirurgicale immédiate sont : pneumopéritoine, péritonite, septicémie, impossibilité de vider l'abcès par voie percutanée, échec du traitement médical. Les indications de la chirurgie élective ne sont pas aussi bien définies. Le risque de développer une diverticulite récurrente après un premier épisode qui a répondu au traitement médical est d'environ 30 %. Après un second épisode, la possibilité d'un troisième épisode est supérieure à 50 %. Puisque des épisodes récurrents sont moins susceptibles de répondre au traitement médical, la résection chirurgicale de la zone concernée doit être envisagée après le deuxième épisode de diverticulite objectivée et non compliquée.

Les options chirurgicales pour le traitement de la diverticulite diffèrent traditionnellement entre intervention urgente et opération élective (non urgente). En cas d'urgence, en raison d'une perforation libre avec contamination fécale, d'une péritonite avec formation d'abcès ou d'une septicémie systémique, une résection avec anastomose primaire comporte un risque important de déhiscence de l'anastomose et de morbidité associée. Par conséquent, dans ces cas, la stratégie est de traiter le patient en deux phases. À la première opération, l'intestin touché, généralement le sigmoïde, est réséqué et l'on établit une colostomie du côlon proximal ; l'autre partie du tractus, à savoir le sigmoïde distal et le rectum, est fermée et laissée

en place dans le bassin. On estime que 50 000 colostomies sont effectuées annuellement aux États-Unis pour cette indication. Après récupération, le patient peut subir la seconde intervention, qui rétablit la continuité intestinale par anastomose des deux segments; environ 60 % des patients choisissent de supprimer leur colostomie.

En cas d'opération élective, lorsque le patient est par ailleurs en bonne santé, l'inflammation et l'infection locales étant résolues, une résection primaire du segment intestinal concerné avec anastomose immédiate est le procédé idéal.

Éviter les erreurs de traitement

La TDM et l'imagerie par résonance magnétique contribuent beaucoup au diagnostic de la diverticulite et de ses complications. Un travail d'équipe entre les médecins de première ligne, les radiologues, les gastroentérologues et les chirurgiens dans la prise en charge du patient est souvent essentiel pour lui procurer le traitement optimal.

Futures directions

L'augmentation de la quantité de fibres dans l'alimentation occidentale pourrait avoir des effets bénéfiques importants sur l'incidence future de la maladie diverticulaire, mais reste à savoir si la recommandation sera suivie.

Le recours à la chirurgie laparoscopique dans le traitement de la maladie diverticulaire est de plus en plus la norme plutôt que l'exception. Son taux de complications est faible (< 10 %) et le séjour hospitalier n'est que de 2 à 5 j dans la plupart des séries.

Le traitement chirurgical en deux phases des patients souffrant de complications de diverticulite était considéré comme l'option la plus sûre, mais la deuxième intervention, la suppression de la colostomie, n'est pas sans morbidité. La proportion de déhiscence de l'anastomose est en moyenne de 4 %; les infections de la plaie sont de 4 % et la mortalité approche 1 %. Compte tenu de la fréquence des complications, des rapports récents sont en faveur d'une résection avec anastomose primaire; les résultats seraient satisfaisants même en présence d'abcès ou de septicémie localisée.

Nous avons vu que, traditionnellement, une intervention chirurgicale était indiquée après deux épisodes de diverticulite non compliquée. Cette pratique vient d'être remise en question. Une analyse récente recommande que la colectomie ne soit effectuée qu'après le quatrième épisode chez les patients âgés de plus de 50 ans, ce qui aurait permis de diminuer de 0,5 % la mortalité et de 0,7 % les colostomies, mais aussi d'économiser 1035 $ par patient.

Appendicite

Au xve siècle, Léonard de Vinci, lors des ses études anatomiques, a été le premier à mentionner l'appendice, et c'est le chirurgien allemand Lorentz Heister qui le premier a décrit l'appendicite dans un rapport de cas en 1711. Au cours d'une vie, le risque d'être atteint d'une appendicite est d'environ 8 %. L'appendicectomie est l'opération d'urgence la plus courante réalisée dans le monde, avec plus de 250 000 interventions par an aux États-Unis.

Étiologie et pathogénie

C'est l'obstruction de la lumière de l'appendice qui est responsable de l'inflammation (figure 58.6). La cause peut être un fécalithe, une tumeur, un corps étranger ou du tissu lymphatique hypertrophié. L'obstruction produit alors une augmentation de la pression intraluminale, ce qui entraîne à son tour une hypertension veineuse, une ischémie de la paroi et l'invasion bactérienne ultérieure de l'appendice avec nécrose et perforation.

Tableau clinique

Au début de l'affection, la distension de la lumière appendiculaire cause habituellement une douleur de type viscéral, sourde, mal caractérisée, dans la zone périombilicale. Comme le processus inflammatoire progresse, il s'étend à la séreuse et l'irritation pariétale localise la douleur au quadrant inférieur droit, c'est-à-dire l'emplacement de l'appendice. La progression ultérieure peut alors aboutir à une perforation avec la formation possible d'un abcès. De nombreux patients signalent une perte d'appétit et une fièvre modérée.

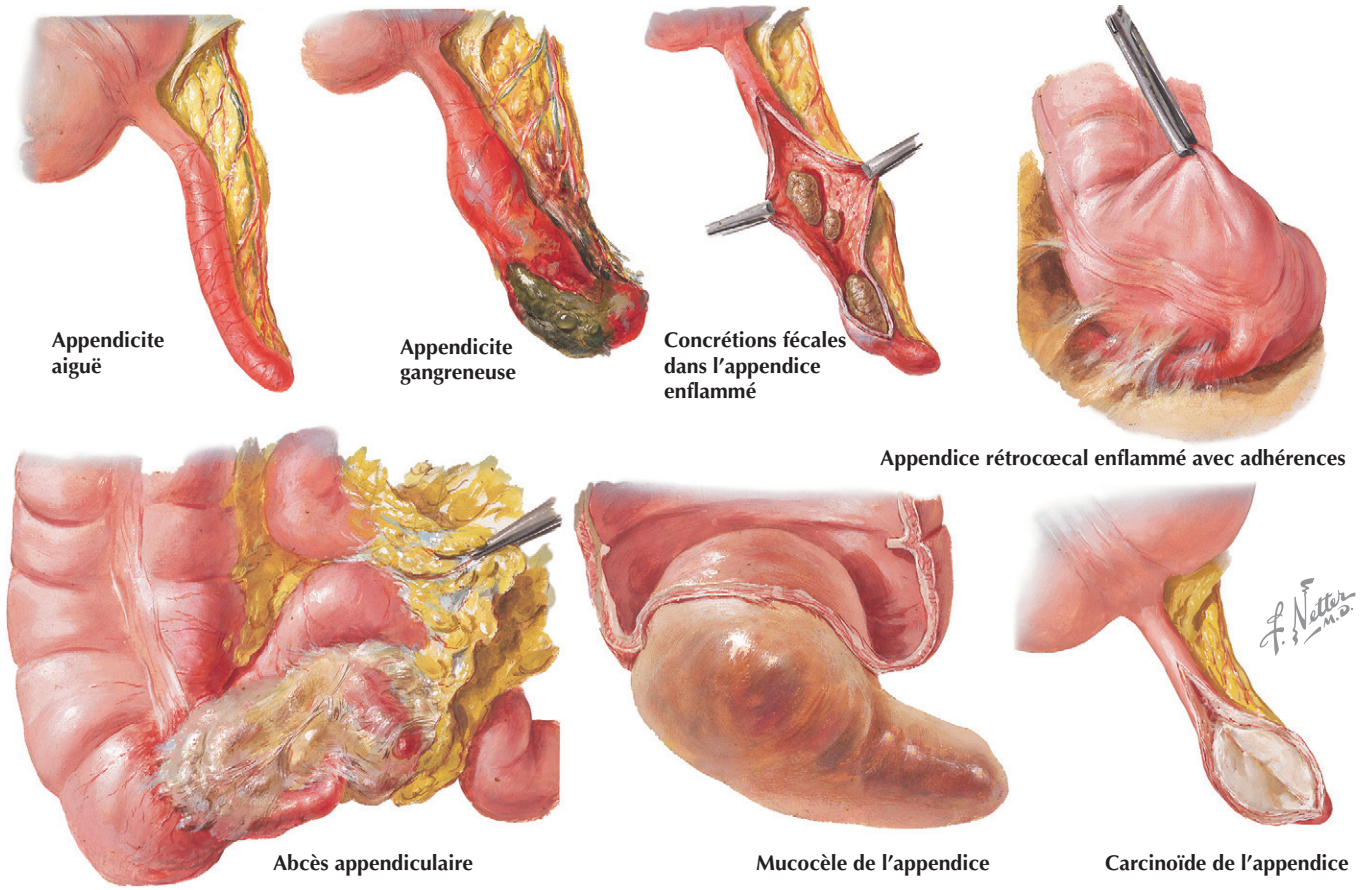
Diagnostic différentiel

Beaucoup, sinon la plupart, des processus pathologiques abdominaux peuvent simuler une appendicite. La liste est longue : entérite bactérienne ou virale, adénite mésentérique, pyélonéphrite, colique néphrétique, pancréatite aiguë, maladie de Crohn, diverticulite cæcale ou sigmoïdienne, obstruction de l'intestin grêle, grossesse extra-utérine, rupture d'un kyste ovarien, torsion de l'ovaire, salpingite aiguë ou abcès tubo-ovarien.

Démarche diagnostique

L'appendicite peut constituer un défi diagnostique, car aucun symptôme, aucun signe clinique ni test de laboratoire n'est tout à fait sensible ou spécifique. Le diagnostic repose sur deux piliers : une anamnèse détaillée et un examen physique soigneux. Au début d'une appendicite, les patients paraissent généralement peu malades, mais ils peuvent être légèrement fiévreux. Une irritation péritonéale localisée peut être détectée; elle se manifeste par une sensibilité accrue dans le quadrant inférieur droit ainsi que par une réaction de défense, par de la douleur à la toux ou par les signes de Rovsing, du psoas ou de l'obturateur. Le nombre de globules blancs est élevé, souvent dans les

Figure 58.6 Inflammation progressive de l'appendice par des fécalithes.



11 000 à 17 000/mm^3. La TDM est considérée comme l'imagerie de choix dans les cas non classiques, mais elle est de plus en plus utilisée en routine.

Soins et traitement

Traitement optimal

Depuis son introduction en 1894 par McBurney, l'appendicectomie est le traitement de choix pour une appendicite aiguë, et la technique est restée pratiquement inchangée. Aujourd'hui, elle est communément exercée par laparoscopie, dont les avantages sont : une récupération plus rapide et moins douloureuse, moins de complications et un meilleur résultat esthétique.

Éviter les erreurs de traitement

Comme pour la plupart des maladies chirurgicales, poser le diagnostic correct est essentiel. La sagesse populaire nous a appris que le taux d'appendicectomie négative (absence d'appendicite au moment de l'intervention) devrait être de l'ordre de 10 %. Retarder la chirurgie jusqu'à ce que le diagnostic soit plus certain peut conduire à une proportion accrue de perforations et d'autres complications potentielles.

Futures directions

Dans de nombreux cas, le diagnostic de l'appendicite peut être posé sur les seules bases cliniques. Avec le développement des scanners multibarette (ou multidétecteur ou multicoupe), la TDM est de plus en plus utilisée comme premier test pour examiner les patients se plaignant d'une douleur abdominale aiguë. De toute évidence, de nombreux examens en TDM sont effectués inutilement en cas d'appendicite. Il reste à déterminer la place adéquate que devrait trouver l'imagerie dans le diagnostic de l'appendicite.

Ressources supplémentaires

Dominguez EP, Sweeney JF, Choi YU. Diagnosis and management of diverticulitis and appendicitis. Gastroenterol Clin North Am 2006; 35 (2) : 367-91. PMID : 16880071.
Il s'agit là d'une excellente revue.
Fox JM, Stollman NH. Diverticular disease of the colon. In : Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, éds. Sleisenger & Fordtran's

gastrointestinal and liver disease, 8e éd. Philadelphie; WB Saunders : 2006. p. 2613-25.

Il s'agit d'un superbe chapitre dans un des meilleurs ouvrages de référence sur les maladies gastro-intestinales.

Kaidar-Person O, Person B, Wexner SD. Hemorrhoidal disease : a comprehensive review. J Am Coll Surg 2007 ; 204 (1) : 102-17.

Comme le titre l'indique, c'est peut-être la revue la plus complète. Avec 15 pages et 166 références, cet article couvre l'anatomie, la pathogénie et toutes les modalités de traitement.

Metcalf A. Anorectal disorders. Five common causes of pain, itching, and bleeding. Postgrad Med 1995 : 98 (5) : 81-4, 87-9, 92-4.

Cette revue, plus ancienne, est une source d'informations intéressantes sur la physiopathologie, le diagnostic et le traitement des maladies courantes anorectales.

Données probantes

1. Brisinda G, Cadeddu F, Brandara F, et al. Randomized clinical trial comparing botulinum toxin injections with 0.2 percent nitroglycerin ointment for chronic anal fissure. Br J Surg 2007 ; 94 : 162-7. PMID : 17256809.

   Une centaine de patients souffrant de fissure anale chronique ont été randomisés et traités par la nitroglycérine ou la TXB. Les deux agents se sont révélés aussi efficaces que l'intervention chirurgicale, mais c'est le Botox® qui s'est révélé l'agent le plus efficace.

2. Lan P, Wu X, Zhou X, et al. The safety and efficacy of stapled hemorrhoidectomy in the treatment of hemorrhoids : a systematic review and meta-analysis of ten randomized control trials. Int J Colorectal Dis 2006 ; 21 : 172-8. PMID : 15971065.

   Cette méta-analyse comprend 10 études randomisées et contrôlées qui ont évalué l'innocuité et l'efficacité de l'anopexie (mucosectomie par agrafage circulaire) par rapport à l'hémorroïdectomie ouverte. Elle est considérée comme aussi sûre que l'hémorroïdectomie traditionnelle.

3. Mentes BB, Irkorucu O, Akin M, et al. Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. Dis Colon Rectum 2003 ; 46 (2) : 232-7. PMID : 12576897.

   Le taux de guérison de la fissure anale chronique est élevé avec le Botox® ; le procédé permet une récupération plus rapide et moins de complications par rapport à la sphinctérotomie. Il nécessite parfois la répétition des injections, mais dans ce cas le taux de guérison est plus faible.

4. Salem L, Veenstra DL, Sullivan SD, Flum DR. The timing of elective colectomy in diverticulitis : a decision analysis. J Am Coll Surg 2004 ; 199 (6) : 904-12. PMID : 15555974.

   Cette analyse des choix décisionnels et des coûts a évalué les résultats cliniques et économiques après guérison de la diverticulite. Elle suggère qu'une attitude expectative aboutit à moins de décès et de colostomies et permet des économies que les patients soient jeunes ou âgés.

5. Sauerland S, Lefering R, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis [revue]. Cochrane Database Syst Rev 4 : CD001546, 2004.

   Cette revue porte sur 54 études qui ont comparé les appendicectomies effectuées par chirurgie ouverte ou par laparoscopie. Les auteurs recommandent la laparoscopie et l'appendicectomie laparoscopique chez les patients avec suspicion d'appendicite, à moins que la laparoscopie ne soit contre-indiquée ou irréalisable. Ce sont les femmes jeunes, les sujets obèses et les patients professionnellement actifs qui en bénéficieraient le plus.

Yehuda Ringel ▪ Douglas A. Drossman

59

Syndrome du côlon irritable

Introduction

Le syndrome du côlon irritable (SCI), l'affection gastro-intestinale (GI) fonctionnelle la plus courante, est défini comme une combinaison de symptômes GI chroniques ou récurrents que des anomalies structurelles ou biochimiques n'expliquent pas. Des études montrent que 8 à 23 % des adultes dans le monde occidental ont un SCI de gravité variable. Par an, il compte pour 12 % des soins primaires et 28 % des consultations de gastroentérologie.

Le SCI affecte les deux sexes, tous les âges et tous les groupes démographiques. La prévalence est plus élevée chez les femmes (la proportion femmes-hommes est de 2 : 1) et diminue avec l'âge. Les patients atteints du SCI déclarent avoir une moins bonne qualité de vie liée à la santé par rapport aux patients atteints d'autres affections chroniques GI ou non GI ou à des contrôles sains. Le SCI constitue un fardeau socioéconomique considérable en termes de recours aux soins de santé et à leurs coûts. En moyenne, les patients atteints du SCI sont 3 fois plus souvent absents à leur travail, font appel annuellement beaucoup plus aux soins de santé et au médecin que les personnes sans symptômes intestinaux. Le coût des services de santé pour les patients atteints du SCI est significativement plus élevé que celui des contrôles. Le coût annuel direct aux États-Unis est estimé à plus de 2 milliards de dollars, et les coûts indirects atteindraient 20 milliards de dollars.

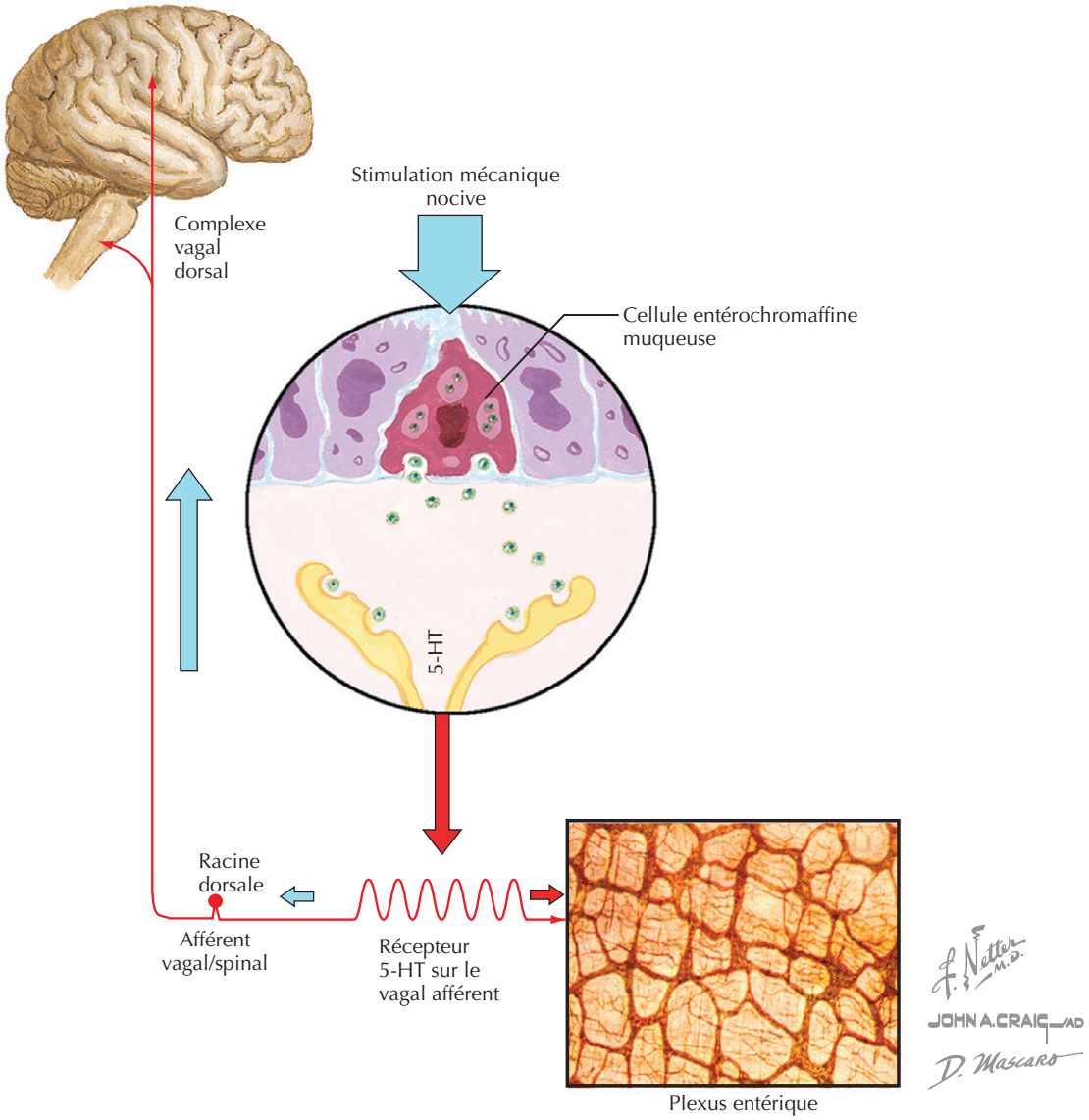
Étiologie et pathogénie

Il n'existe aucun mécanisme physiopathologique unique qui explique les symptômes du SCI. Pour mieux l'appréhender, il faudrait intégrer plusieurs facteurs étiopathogéniques. Les patients peuvent avoir une activité motrice intestinale exagérée en réponse à des stimulus intrinsèques (par exemple les repas, une distension intraluminale par ballonnet) ou environnementaux (par exemple le stress psychologique). Toutefois, bien que certaines anomalies de la motilité aient été décrites, elles ne sont pas uniques ou bien corrélées avec la douleur ou les malaises qui caractérisent le SCI. Les patients pourraient également être plus sensibles à la douleur lors de la distension rectale ou intestinale (par exemple hypersensibilité viscérale et perception altérée de la douleur).

Les mécanismes physiopathologiques par lesquels l'hypersensibilité viscérale et la perception altérée sont induites ou modulées ne sont que partiellement compris. Selon des études récentes, le système nerveux végétatif, le système neuroendocrinien et le système nerveux central (SNC) jouent un rôle majeur dans la transformation et la modulation de l'information viscérale afférente de l'intestin et influencent l'expérience consciente des sensations viscérales et de la douleur par l'activation des récepteurs afférents 5-HT (figure 59.1). Ainsi, l'expérience des symptômes du SCI peut résulter d'un dysfonctionnement intestinal (par exemple des anomalies des fonctions sensorielles ou motrices) ou d'un dysfonctionnement à n'importe quel niveau du contrôle nerveux intestinal, notamment le système nerveux autonome, les voies spinales et le SNC (c'est-à-dire l'axe cérébro-entérique). La figure 59.2 décrit les interactions physiologiques entre le cerveau et l'intestin ainsi que le système de modulation de la douleur viscérale.

Une attention considérable a été accordée aux liens potentiels entre le SCI, plusieurs facteurs de prédisposition génétique et l'environnement. Des études génétiques récentes ont montré que le SCI est 2 fois plus fréquent chez les jumeaux monozygotes que chez les dizygotes, ce qui suggère une association entre le SCI et plusieurs pléomorphismes géniques possibles (par exemple, le transporteur de recapture

Figure 59.1 Syndrome du côlon irritable : récepteurs de la sérotonine (5-HT) sur les nerfs afférents sensoriels.



de la sérotonine, l'interleukine-10 et la protéine GNb3). Le rôle de l'inflammation intestinale et de l'activation du système immunitaire des muqueuses dans la physiopathologie du SCI ainsi que dans les mécanismes responsables des troubles de la motilité intestinale et de l'hypersensibilité viscérale a également été étudié. Des études épidémiologiques ont montré que le SCI peut survenir chez jusqu'à 30 % des patients qui se remettent d'une gastro-entérite bactérienne aiguë, ce qui a conduit à l'identification des infections GI aiguës comme le facteur de risque le plus important pour le SCI. D'autres études ont rapporté une association clinique entre le SCI et les affections inflammatoires (par exemple les maladies inflammatoires intestinales) et ont mis en évidence une augmentation de l'infiltration par des cellules inflammatoires et immunitaires activées (par exemple des lymphocytes intraépithéliaux et des mastocytes) dans la muqueuse intestinale des patients atteints du SCI, ce qui expliquerait les changements structurels ou fonctionnels qui surviennent à la suite d'une inflammation aiguë ou d'une inflammation modérée infraclinique et leur rôle dans la physiopathologie de la maladie.

Les facteurs psychologiques, par leurs effets sur le SNC (par exemple, le cerveau cognitif et les centres affectifs) ou par le système nerveux autonome et les voies neuroendocrines (par exemple, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien), influencent aussi la perception des symptômes ainsi que les réponses comportementales et émotionnelles. La détresse psychologique affecte la fonction motrice intestinale et réduit le seuil de sensibilité intestinale, conduisant à une augmentation de la perception GI.

Figure 59.2 Syndrome du côlon irritable : axe cérébro-intestinal.

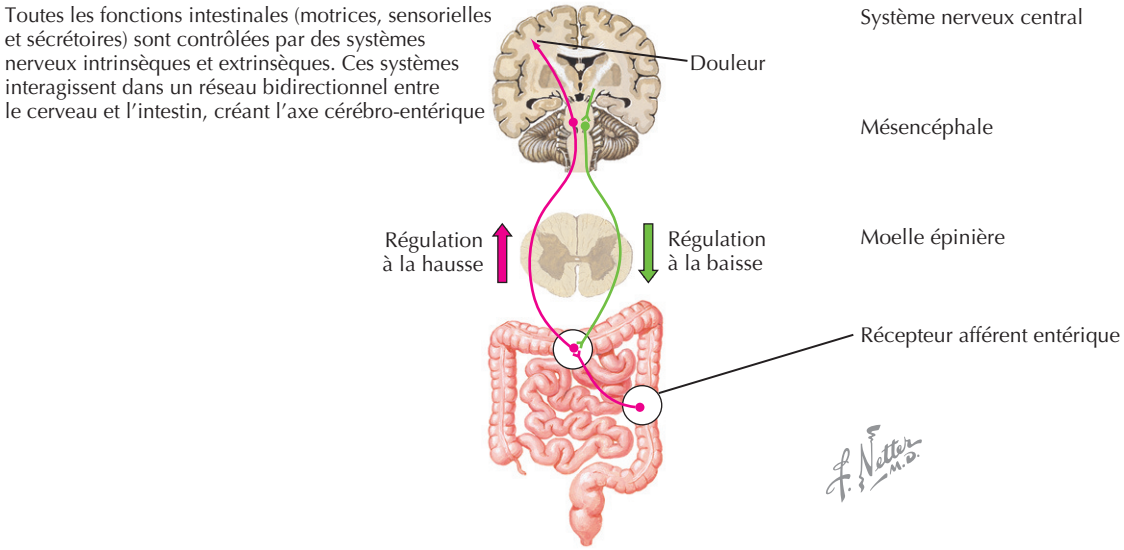
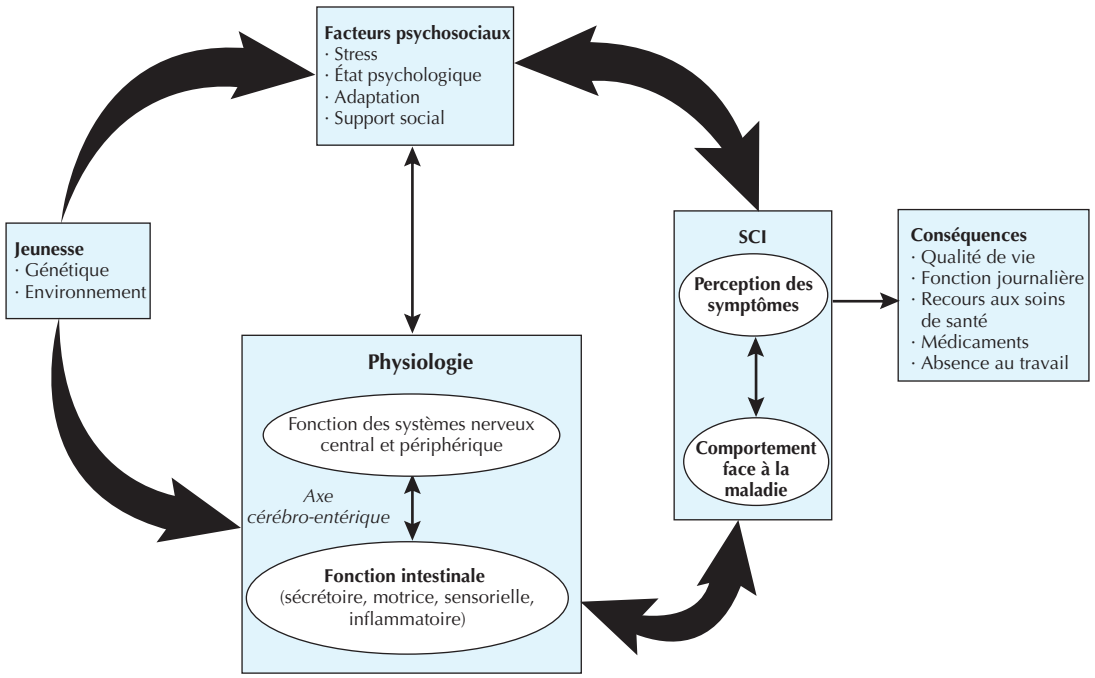


Figure 59.3 Modèle conceptuel (biopsychosocial) pour le syndrome du côlon irritable.



Puisque des facteurs physiologiques et psychologiques contribuent aux symptômes et au malaise du patient, un modèle biopsychosocial a été conçu pour expliquer le SCI (figure 59.3). Ce modèle biopsychosocial du malaise et de la maladie intègre les facteurs physiologiques, psychologiques, comportementaux et environnementaux qui contribuent au tableau clinique. Conformément à ce modèle, tous ces facteurs interagissent simultanément à de multiples niveaux pour définir ce qu'éprouve le malade et les conséquences. La contribution relative et l'importance de chaque facteur varient entre les patients et avec le temps chez un même patient. Ainsi, le tableau clinique, la gravité des symptômes et les conséquences sont déterminées par l'interaction de tous ces facteurs. En raison de cette complexité, il est difficile de poser un diagnostic complet et efficace ainsi qu'un plan thérapeutique pour les patients souffrant du SCI.

Tableau clinique

La douleur ou la gêne abdominale est le symptôme le plus fréquemment rapporté en cas de SCI (figure 59.4). Sa localisation est imprécise, sa nature est variable et elle est habituellement soulagée par la défécation. La douleur ou la gêne est associée à des altérations du transit intestinal, se manifestant par de la diarrhée, de la constipation ou une combinaison des deux et par des changements dans la consistance ou la fréquence des selles. D'autres symptômes associés sont notamment des ballonnements, des besoins urgents et une sensation d'évacuation incomplète. Bien que les symptômes aient tendance à se manifester ensemble, les symptômes individuels peuvent également survenir de façon séquentielle sous des formes, des localisations et des degrés de gravité variables dans le temps. En outre, certains patients peuvent se plaindre d'autres symptômes GI (par exemple, non coliques), comme des brûlures d'estomac et de la dyspepsie, notamment des nausées et une satiété précoce, ou de symptômes non GI (extra-intestinaux), comme des troubles musculosquelettiques (par exemple la fibromyalgie), des maux de tête, des symptômes génito-urinaires avec dysfonction sexuelle, des troubles du sommeil et une fatigue chronique. En outre, les patients atteints d'un SCI plus grave sont susceptibles de souffrir de troubles psychosociaux concomitants, comme l'anxiété et la dépression ; souvent ils ont été confrontés à des agents stressants, à un traumatisme psychologique ou à des antécédents de harcèlement. Ces troubles psychosociaux sont habituellement associés à une augmentation des plaintes, à la sensation d'être en moins bonne santé et à une évolution défavorable.

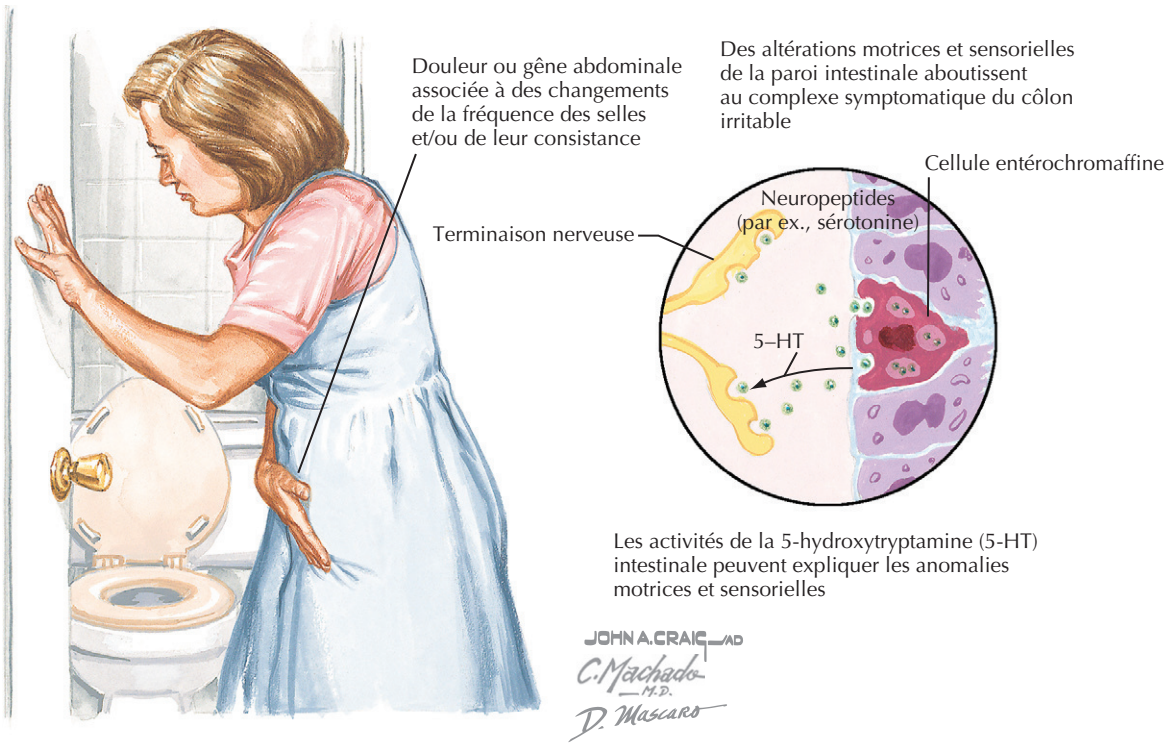
Selon la classification la plus répandue, on distingue trois types de SCI : l'un est associé surtout à de la diarrhée, le second à de la constipation et le troisième aux deux (forme mixte). Les différences portent donc sur la fréquence des selles, leur consistance et la facilité de leur passage. Cependant, puisque le symptôme prédominant change souvent au fil du temps, il n'est pas rare pour un patient de passer d'un sous-groupe à l'autre ou même entre différents troubles fonctionnels comme le SCI et la dyspepsie.

Comme indiqué, les symptômes du SCI sont hétérogènes dans leur expression, peuvent s'ajouter à d'autres troubles GI fonctionnels (par exemple dyspepsie, brûlures d'estomac), ou coexister avec d'autres affections, comme la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn. Chez ces patients, le traitement des deux types de perturbation est nécessaire pour le contrôle des symptômes et la prévention des effets néfastes à long terme. Bien que les symptômes puissent aider à la prise en charge diagnostique et thérapeutique, ils ne sont pas suffisants pour qu'un diagnostic soit posé.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est vaste pour le SCI (encadré 59.1). Il porte sur les affections suivantes : déficit en lactase ; prolifération bactérienne ; tumeur GI (par exemple

Figure 59.4 Syndrome du côlon irritable.



Encadré 59.1 Diagnostic différentiel du syndrome du côlon irritable

- Déficit en lactase
- Médicaments
  - Laxatifs cathartiques
  - Antiacides contenant du magnésium
- Infection
  - Infection bactérienne : *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*
  - Infections parasitaires : *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*
  - Infections opportunistes chez les immunodéprimés
- Maladies inflammatoires de l'intestin
  - Maladie de Crohn
  - Colite ulcéreuse
- Malabsorption
  - Pancréatite chronique
  - Sprue cœliaque
- Troubles métaboliques
  - Diabète sucré

du côlon ou du rectum); prise de laxatifs cathartiques ou d'antiacides contenant du magnésium; infection due à *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* et infections opportunistes chez les sujets immunodéprimés. Le SCI peut mimer une maladie inflammatoire de l'intestin (par exemple, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse); une pancréatite chronique; la sprue cœliaque; des maladies métaboliques comme le diabète sucré et l'hyperthyroïdie; des tumeurs endocrines, comme un gastrinome, une tumeur carcinoïde et un vipome; des maladies psychiatriques comme la dépression et les troubles de somatisation; une pseudo-obstruction intestinale due à une myopathie et neuropathie viscérale primaire ou secondaire à une myopathie et neuropathie (par exemple, sclérodermie, diabète sucré). D'autres maladies coliques à prendre en considération dans le diagnostic différentiel sont la colite microscopique et la colite collagène, ainsi que l'adénome villeux.

Démarche diagnostique

Parce qu'il n'y a pas de marqueurs biologiques pour le SCI, il est diagnostiqué par l'identification d'un ensemble de symptômes cliniques compatibles avec le syndrome, à l'exclusion d'autres affections, par la recherche de signes cliniques d'alerte (encadré 59.2) et la réalisation d'un nombre limité de tests diagnostiques.

L'utilisation de critères diagnostiques basés sur les plaintes est habituelle pour le SCI. Un large ensemble de critères reconnus a été développé par des équipes multinationales dites «comités de Rome». En utilisant les critères de diagnostic clinique, le médecin peut poser un diagnostic positif de SCI, réduisant ainsi le nombre de tests diagnostiques nécessaires à l'exclusion d'autres affections.

Pour répondre aux critères de Rome III, les patients doivent ressentir des douleurs ou gênes abdominales associées à des symptômes intestinaux. Ceux-ci peuvent comprendre le soulagement à la défécation, des changements dans la fréquence ou la consistance des selles. Les comités de Rome III suggèrent une subdivision du SCI sur base de l'aspect particulier des selles (dures ou grumeleuses, molles/pâteuses ou liquides). Une défécation anormale (requérant des efforts, avec sensation d'urgence ou d'évacuation incomplète), la présence de mucus et des ballonnements ou distension abdominale ne sont pas des symptômes indispensables, mais lorsqu'ils sont présents, ils augmentent la confiance dans le diagnostic et peuvent être utilisés pour l'identification de sous-groupes supplémentaires du SCI.

Encadré 59.2 Symptômes évocateurs de diagnostics autres qu'une maladie intestinale fonctionnelle

- Anémie
- Fièvre
- Saignement rectal
- Perte de poids
- Symptômes gastro-intestinaux nocturnes
- Antécédents familiaux de cancer gastro-intestinal, de maladies inflammatoires de l'intestin ou de maladie cœliaque
- Apparition des symptômes après l'âge de 50 ans

Obtenir l'histoire des symptômes du patient implique une anamnèse minutieuse sur la douleur ou la gêne et sa relation avec les habitudes de défécation et les caractéristiques des selles. Pour répondre aux critères du SCI, la douleur ou la gêne doit avoir commencé au moins 6 mois plus tôt et répondre aux critères suivants pendant au moins 3 j par mois pendant les 3 derniers mois; elle doit être associée à au moins deux des trois critères qui relient la douleur à un changement des habitudes de défécation (encadré 59.3). Le dépistage initial devrait comprendre des analyses de sang (numération sanguine, vitesse de sédimentation et dosages chimiques), des analyses de selles pour la recherche de sang ou de parasites ou de leurs ovules, ainsi qu'une sigmoïdoscopie pour l'élimination d'autres diagnostics possibles. La justification de divers examens comme une coloscopie, un lavement baryté, une échographie, une tomodensitométrie (TDM) dépend de la présence de signes d'alarme tels que des symptômes qui réveillent le patient, le début de l'affection à un âge dépassant 50 ans; des saignements GI, une perte de poids, de la fièvre

Encadré 59.3 Critères diagnostiques Rome III* pour le syndrome du côlon irritable

- Douleur ou gêne abdominale récurrente au moins 3 j par mois dans les 3 derniers mois avec deux, ou plus, des symptômes suivants :
  - soulagement à la défécation;
  - apparition associée à un changement dans la fréquence des selles;
  - apparition associée à un changement de consistance (aspect) des selles.

*Critères remplis pour les 3 derniers mois avec l'apparition des symptômes au moins 6 mois avant le diagnostic.

ou des antécédents familiaux de cancer du côlon ou de maladie inflammatoire intestinale; un signe anormal à l'examen physique ou des résultats anomaux des premiers tests de laboratoire. En outre, des études spécifiques pour exclure d'autres affections telles que l'intolérance au lactose, des proliférations bactériennes intestinales modérées, un dysfonctionnement thyroïdien ou une sprue cœliaque devraient être envisagées en fonction des caractéristiques de l'histoire ou des résultats des examens de dépistage susceptibles d'orienter vers d'autres diagnostics. Si le dépistage initial est normal, on peut s'abstenir d'autres démarches diagnostiques, et le traitement peut être instauré avec une visite de suivi après 4 à 6 semaines. Tout changement dans l'état clinique peut conduire à plus d'investigations.

Puisque des facteurs physiologiques et psychologiques ont une influence sur la présentation du SCI, il est important de considérer les deux dans la planification de la démarche diagnostique. Les cliniciens doivent rechercher chez les patients des perturbations psychologiques comme de l'anxiété, des troubles paniques, dépressifs, post-traumatiques ou de somatisation, mais également des troubles de la personnalité, une histoire d'abus sexuel ou physique, des événements stressants récents, des expériences malheureuses dans l'enfance, des dysfonctionnements familiaux et des modes d'adaptation inadéquats. En comprenant l'état psychologique du patient, on peut mettre au point un plan diagnostique approprié tout en minimisant les examens complémentaires.

Soins et traitement

Traitement optimal

Une relation efficace entre le médecin et son patient est essentielle à tout plan de traitement, qui doit comprendre une attitude rassurante, des explications appropriées sur l'affection, son histoire naturelle et ses conséquences. Il est souhaitable que le patient comprenne la contribution des facteurs physiologiques et psychosociaux aux symptômes et qu'il accepte la nécessité de prendre en considération les deux types de facteurs en vue du diagnostic et du traitement, mais ces objectifs sont parfois difficiles à atteindre.

Compte tenu de la compréhension limitée et de la complexité des déterminants physiopathologiques, le traitement actuel vise principalement à soulager les plaintes du patient et à améliorer son bien-être global plutôt qu'un mécanisme étiologique particulier. L'approche thérapeutique dépend du type de symptômes, de la gravité du trouble, de la présence d'autres conditions aggravantes (par exemple, dyschésie, incontinence fécale, hémorroïdes) et de l'impact des symptômes sur le bien-être général et l'état psychologique du patient. Le traitement des symptômes varie selon que la douleur, la diarrhée ou la constipation prédomine. La gravité des symptômes est déterminée par leur intensité et leur constance, le degré de difficultés psychosociales et la fréquence des recours aux soins de santé. La plupart des patients avec des symptômes de SCI ne consultent pas et sont qualifiés en anglais de *nonpatients*; la plupart des patients (environ 70 %) qui vont chez le médecin ont des symptômes légers et peu fréquents entraînant peu d'inconfort. Généralement, ces patients doivent seulement être rassurés, recevoir des explications et des recommandations pour l'alimentation et le mode de vie; il faut encourager chez eux les comportements favorisant la santé. Des médicaments peuvent être prescrits temporairement lors d'exacerbations. Un autre groupe de patients (25 %) présente des symptômes modérés qui interfèrent parfois avec les activités quotidiennes (par exemple absences à l'école, au travail ou à des activités sociales). Ces patients peuvent nécessiter des traitements pharmacologiques ou comportementaux supplémentaires. Seule une petite proportion des patients atteints du SCI (environ 5 %) ont des symptômes graves qui affectent considérablement leurs activités quotidiennes et leur qualité de vie. Ces patients nécessitent habituellement des mesures psychopharmacologiques (par exemple, des antidépresseurs) ou psychologiques (par exemple, une thérapie cognitivocomportementale). Dans de rares cas, l'orientation vers un centre de soins tertiaires peut être nécessaire.

Médicaments

Des médicaments agissant sur le tube digestif peuvent être utilisés pour soulager les symptômes GI spécifiques, par exemple des agents anticholinergiques contre la douleur et la diarrhée, le lopéramide contre la diarrhée, et des laxatifs tels que des solutions de sorbitol ou de polyéthylène glycol (PEG) contre la constipation. De nouveaux agents agissant sur les récepteurs de la sérotonine ont été récemment introduits pour le traitement du SCI. Ces médicaments sérotoninergiques réduisent la sensibilité intestinale et améliorent la fonction intestinale. L'alosétron, un antagoniste de la 5-hydroxytryptamine-3 (5HT3), conviendrait aux patients souffrant de SCI grave avec diarrhée prédominante qui n'ont pas répondu aux autres traitements; un agoniste 5HT3 (tégasérod) est suggéré pour les patients souffrant de SCI avec constipation prédominante. Ces deux médicaments sérotoninergiques sont actuellement d'usage limité aux États-Unis en raison d'accidents indésirables graves (colite ischémique et forte constipation avec l'alosétron, effets cardiovasculaires avec le tégasérod). D'autres médicaments (par exemple les κ-opioïdes, des agents actifs sur la douleur) sont en essai clinique.

Les médicaments ayant des effets centraux ou psychotropes (par exemple les antidépresseurs) peuvent être utilisés pour traiter des comorbidités comme des troubles affectifs ou psychiatriques (dépression, anxiété). Cependant, de faibles doses d'antidépresseurs ont aussi des propriétés analgésiques qui sont indépendantes de leurs effets psychotropes. Des agents tricycliques comme la désipramine (50 à 150 mg) ou l'amitriptyline (25 à 100 mg) semblent être efficaces contre les symptômes du SCI. Les inhibiteurs

de la recapture de la sérotonine sont utilisés principalement pour réduire l'anxiété et la dépression, mais ne sont pas aussi efficaces pour contrôler la douleur. De nouveaux inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, comme la duloxétine, peuvent soulager la douleur sans les effets secondaires des agents tricycliques. Conformément au modèle biopsychosocial, il est important de considérer la thérapie médicamenteuse dans le cadre d'un plan thérapeutique plus complet. Plus récemment, l'utilisation des probiotiques suscite un intérêt croissant, car ils semblent réduire l'inflammation intestinale, qui peut être en partie responsable de l'hypersensibilité viscérale.

Traitements psychologiques

Plusieurs traitements psychologiques sont utilisés pour le SCI, notamment la thérapie cognitivocomportementale, la thérapie dynamique ou interpersonnelle et des traitements plus passifs (par exemple la relaxation musculaire progressive ou l'hypnose). Les traitements psychologiques semblent supérieurs au traitement médical conventionnel dans la réduction de la détresse psychologique, l'amélioration de l'adaptation et l'atténuation de certains symptômes intestinaux. Cependant, aucun traitement spécifique n'est jugé supérieur. Les traitements psychologiques sont recommandés pour les patients présentant des symptômes fréquents ou invalidants, des troubles psychiatriques associés, des antécédents de violence avec mauvaise adaptation à la maladie en cours et la somatisation entraînant des consultations multiples chez divers spécialistes.

Éviter les erreurs de traitement

L'usage chronique d'analgésiques opioïdes doit être évité chez les patients atteints du SCI. Les effets bénéfiques de ces agents sont généralement de courte durée, et les patients développent souvent de la tolérance et parfois une toxicomanie. L'utilisation chronique de médicaments opiacés modifie également la fonction intestinale et peut conduire à l'aggravation de la constipation, à des ballonnements, à des nausées et des vomissements. En outre, le syndrome intestinal lié aux narcotiques *(narcotic bowel syndrome)* peut se développer en cas de consommation chronique de stupéfiants prescrits contre la douleur; paradoxalement, le narcotique amplifie la douleur, ce qui peut conduire le patient à augmenter progressivement les doses dans un effort pour l'atténuer. Le traitement de cette maladie exige le retrait des stupéfiants. La prescription d'agents anticholinergiques, antispasmodiques (par exemple hyoscyamine, dicyclomine) ou de médicaments ayant des effets anticholinergiques (par exemple les antidépresseurs tricycliques) devra être appliquée avec prudence; il importe de suivre le cycle habituel des défécations car ces agents diminuent la motilité intestinale et peuvent aggraver la constipation. Des précautions similaires doivent être prises avec les inhibiteurs de recapture de la sérotonine, parce que beaucoup d'entre eux favorisent la diarrhée; ils peuvent donc aggraver les symptômes chez les patients qui en souffrent déjà.

Futures directions

Notre compréhension des troubles fonctionnels GI et du SCI a fortement progressé au cours de la dernière décennie; toutefois, le diagnostic et le traitement de ces affections fréquentes, mais de prise en charge difficile, constituent encore un défi en pratique clinique. Espérons que l'intérêt croissant et les progrès récents dans la recherche multidisciplinaire contribueront au développement de nouveaux moyens diagnostiques et thérapeutiques plus efficaces.

Ressources supplémentaires

Andresen V, Camilleri M. Irritable bowel syndrome : recent and novel therapeutic approaches. Drugs 2006; 66 (8) : 1073-88. PMID : 16789793.

Les auteurs proposent une mise à jour récente qui met l'accent sur les traitements pharmacologiques ciblés vers le SCI et ses sous-ensembles cliniques.

Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. In : Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al. Rome III : the functional gastrointestinal disorders. 3e éd McLean, VA : Degnon Associates; 2006.

Ce chapitre porte sur la physiopathologie des troubles fonctionnels GI, en particulier sur les mécanismes normaux et pathologiques liés à la motilité, à l'hypersensibilité viscérale, à la flore bactérienne et à la sécrétion, et présente les principes de base sur lesquels reposent les traitements pharmacologiques visant chacune de ces cibles.

Tack J, Fried M, Houghton LA, et al. Systematic review : the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome – a European perspective. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24 (2) : 183-205. PMID : 16842448.

Cette revue concerne certains traitements du SCI qui ne sont pas disponibles aux États-Unis.

Données probantes

1. American Gastroenterological Association. The burden of gastrointestinal diseases. 2001. Available at : http://www.gastro.org/wmspage.cfm?parm1=3234. Consulté le 26 février 2007.

   Il s'agit d'une bonne source d'informations sur la charge que représentent, pour les soins de santé, les diverses maladies GI, y compris les troubles fonctionnels.

2. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002; 123 (6) : 2108-31. PMID : 12454866.

   Les auteurs présentent une étude détaillée et exhaustive sur l'étiologie, la pathophysiologie et le traitement du SCI.

3. Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome : a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006; 101 : 1894-99. PMID : 16928253.

   Cette méta-analyse fournit des données probantes montrant que le SCI peut être une séquelle d'une infection intestinale et qu'une gastro-entérite infectieuse aiguë multiplie par 7 le risque de développer un SCI.

4. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome : an international survey of 40 000 subjects. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17 : 643-50. PMID : 12641512.

   Cette vaste étude épidémiologique concerne la prévalence, les symptômes et l'impact du SCI dans huit pays européens.

5. Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2006 ; 130 (5) : 1447-58. PMID : 16678558.

Les auteurs présentent une revue détaillée et exhaustive sur l'importance et la prise en charge des facteurs psychosociaux dans le SCI.

6. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006 ; 130 : 1480-91. PMID : 16678561.

Les auteurs présentent une étude détaillée et exhaustive sur l'étiologie, la pathophysiologie et le traitement du SCI.

7. Palsson OS, Drossman DA. Psychiatric and psychological dysfunction in irritable bowel syndrome and the role of psychological treatments. Gastroenterol Clin North Am 2005 ; 34 (2) : 281-303. PMID : 15862936.

Cette revue du rôle important des facteurs psychosociaux dans le SCI fournit des indications sur la manière d'atteindre des résultats cliniques satisfaisants et la façon dont il faut tenir compte de ces facteurs dans le travail clinique.

8. Ringel Y, Drossman DA. Irritable bowel syndrome : classification and conceptualization. J Clin Gastroenterol 2002 ; 35 (1 Suppl) : S7-S10.

Cet article résume les connaissances actuelles sur le SCI en tant que trouble biopsychosocial d'origines multiples dans lequel des facteurs physiologiques, psychologiques, comportementaux et environnementaux contribuent au tableau clinique de la maladie.

9. Saito YA, Petersen GM, Locke GR III, Talley NJ. The genetics of irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2005 ; 3 (11) : 1057-65. PMID : 16271334.

L'étiologie du SCI et sa réponse au traitement ont une composante génétique. Le présent document passe en revue la littérature sur les facteurs génétiques qui pourraient expliquer la prédisposition familiale au SCI.

10. Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR III. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America : a systematic review. Am J Gastroenterol 2002 ; 97 (8) : 1910-5. PMID : 12190153.

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature sur la prévalence, l'incidence et l'histoire naturelle du SCI en Amérique du Nord.

Kim L. Isaacs

60

Maladies inflammatoires du tube digestif

Introduction

Une inflammation du tractus gastro-intestinal (GI) peut survenir à la suite d'une infection, de dommages physiques (exposition aux rayonnements, ischémie) ou d'un processus idiopathique chronique et à rechutes, communément appelé maladie inflammatoire de l'intestin (MII) et qui comprend la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. La pathogénie, les signes cliniques et les traitements se chevauchent. La colite à *Clostridium difficile* est une infection nosocomiale importante du côlon qui touche de plus en plus les patients hospitalisés. Le présent chapitre passe en revue la pathogénie, le tableau clinique, les tests diagnostiques et le traitement de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse et de la colite à *C. difficile*.

Maladie inflammatoire de l'intestin

La colite ulcéreuse et la maladie de Crohn sont plus fréquentes chez les personnes d'origine nord-européenne, avec des taux d'incidence de 5 à 12 pour 100 000. L'incidence de la colite ulcéreuse est restée assez constante au cours des 50 dernières années. En revanche, l'incidence de la maladie de Crohn croît au niveau mondial, avec les changements les plus marqués de 1960 à 1987, qui ont été suivis d'un plateau ces dernières années. La répartition par sexe est égale dans la colite ulcéreuse, alors que la maladie de Crohn a une légère prédominance féminine. Ces maladies sont plus fréquentes chez les Blancs et les Juifs que dans d'autres groupes. Les deux maladies montrent une prédisposition familiale, 6 à 20 % des patients ayant des antécédents familiaux de MII; la concordance entre jumeaux monozygotes est élevée. Par rapport à une population non malade, les patients atteints de maladie de Crohn ont une prévalence plus élevée de fumeurs, alors que ceux souffrant de colite ulcéreuse sont plus susceptibles d'être non fumeurs. Des facteurs environnementaux comme des infections, une exposition à une toxine ou à un médicament ainsi que le régime alimentaire peuvent jouer un rôle permissif dans le développement de la maladie. Des agents spécifiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les contraceptifs oraux ont été impliqués dans la maladie de Crohn.

Étiologie et pathogénie

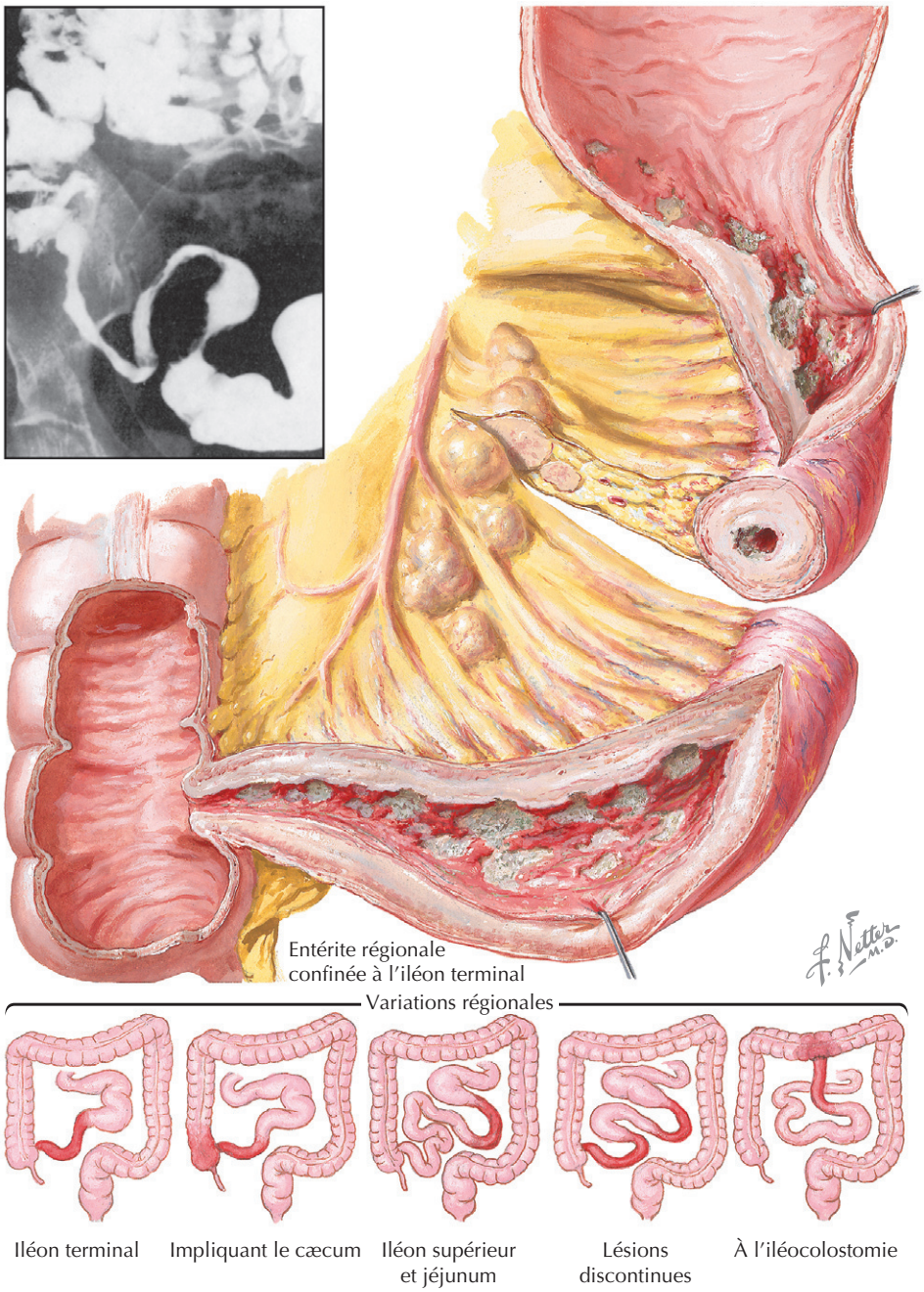
L'étiologie de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn est inconnue. Des études indiquent une interaction entre susceptibilité génétique, réponse immunitaire et environnement. Une fois que l'inflammation est lancée, la réponse immunitaire ne peut plus être régulée à la baisse et ce sont des cellules T qui seraient responsables en partie de l'immunorégulation désordonnée. Les bactéries et les produits de cellules bactériennes pourraient intervenir dans la pathogénie. On a trouvé des variantes génétiques en association avec la maladie de Crohn comme des mutations de *NOD2* et de *TLR4 (Toll-Like Receptor 4)*; ces gènes codent des protéines qui jouent un rôle important dans le système immunitaire inné et les réponses aux bactéries. Certains phénotypes de la maladie sont plus fréquemment associés à ces mutations, comme la maladie de l'intestin grêle d'apparition précoce, avec le variant *NOD2* dans la maladie de Crohn. Actuellement, des recherches intenses sont en cours pour identifier les gènes qui pourraient jouer un rôle à la fois dans la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn, ainsi que des associations phénotypiques.

La colite ulcéreuse est une maladie limitée à la muqueuse du côlon; elle commence dans le rectum et s'étend de manière continue au long du gros intestin. Dans le côlon distal, la limite entre les zones normale et anormale de la muqueuse peut être nette, ou le côlon peut être entrepris

sur toute sa longueur (pancolite). L'iléon est impliqué chez 10 % des patients atteints de pancolite (iléite de reflux). Les lésions sont continues, bien que l'on trouve parfois un foyer inflammatoire isolé dans le cæcum chez des patients atteints de colite ulcéreuse du côté gauche. Histologiquement, la muqueuse est infiltrée par des neutrophiles et des abcès se forment dans les cryptes, qui sont distordues. L'inflammation est limitée à la surface muqueuse. Au cours de la cicatrisation, l'intestin se raccourcit et des pseudopolypes se développent.

Dans la maladie de Crohn, le processus inflammatoire peut toucher n'importe quelle partie du tractus GI de la bouche à l'anus (figure 60.1). L'iléon terminal est affecté chez 70 à 80 % des patients, seul ou avec la participation du côlon. L'inflammation est transmurale et caractérisée par une infiltration de la paroi intestinale par des neutrophiles, suivie par les cellules de type mononucléaire et du tissu fibreux. En raison du caractère chronique de l'affection, des distorsions architecturales apparaissent. Dans 60 % des cas, des granulomes caséeux peuvent être observés. De petites ulcérations

Figure 60.1 Entérite régionale (maladie de Crohn).



aphteuses évoluent en ulcérations et fissures linéaires et profondes. Une fibrose muqueuse et sous-muqueuse peut conduire à la formation de sténose. La maladie est caractérisée par des lésions discontinues avec des zones intermédiaires de muqueuse normale. La séreuse et le mésentère montrent également des changements réactionnels comme un épaississement et de la fibrose. Sur la surface séreuse, on voit se développer une prolifération grossière sclérolipomateuse («*creeping fat*»). La nature transmurale de la maladie ainsi que les ulcérations profondes et les fissures conduisent à la formation d'abcès, de fistules et à l'obstruction.

Tableau clinique

Colite ulcéreuse

Généralement, les patients consultent pour diarrhée sanglante et ténesme, l'inflammation rectale expliquant les hémorragies et la constipation. Les symptômes systémiques ne sont pas rares : anorexie, perte de poids et fièvre ; des crampes abdominales localisées peuvent survenir lors de la défécation. Une douleur constante associée à de la constipation suggère que la maladie est grave. En cas de dilatation toxique, les bruits intestinaux sont assourdis et l'abdomen est distendu. Une maladie évoluant depuis longtemps peut aboutir à un cancer du côlon. Après 10 ans de maladie pancolique, l'incidence du cancer du côlon augmente d'environ 0,5 à 1 % par an.

Maladie de Crohn

Les symptômes de la maladie de Crohn dépendent du site affecté. La forme gastroduodénale se manifeste par des signes et des symptômes qui imitent la maladie ulcéreuse gastroduodénale, notamment la douleur épigastrique et des nausées. Lorsque l'affection touche l'intestin grêle, la douleur est fréquente ; le rétrécissement de la lumière peut conduire à des symptômes d'obstruction tels que nausées, vomissements, distension abdominale et douleur. La maladie iléale se caractérise par de la diarrhée non sanglante ; les patients gravement atteints peuvent être carencés en vitamine B12 ou souffrir de diarrhée de cause biliaire. Une perte de poids et une malabsorption des éléments nutritifs sont fréquentes. Les symptômes systémiques comme l'amaigrissement et la fièvre ainsi que des anomalies de l'hémogramme telles qu'une anémie et une thrombocytose sont plus fréquentes que dans la colite ulcéreuse. Un retard de croissance chez les enfants peut être la raison de la consultation.

Les complications comprennent la formation d'abcès, de fistules entérocutanées et l'obstruction. Les manifestations extra-intestinales sont variées : arthrite axiale ou centrale et périphérique, pyoderma gangrenosum, érythème noueux, iritis, épisclérite, cholangite sclérosante, stomatite aphteuse, amylose, calculs biliaires et calculs rénaux (figures 60.2 et 60.3). Les manifestations extra-intestinales sont observées à la fois dans la maladie de Crohn et dans la colite ulcéreuse.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel (encadré 60.1) de la colite ulcéreuse couvre un large éventail d'infections coliques bactériennes ou parasitaires ainsi que des dommages intestinaux causés directement par une irradiation ou une ischémie. L'anamnèse est très importante pour raccourcir la liste de diagnostics potentiels. Une exposition à des pathogènes, à des facteurs de risque vasculaire, une histoire d'exposition à des rayonnements et des antécédents de prise de médicaments sont des éléments importants de l'anamnèse. Si le patient ne se plaint que d'un saignement GI inférieur, le diagnostic différentiel se fera entre hémorroïdes, polypes du côlon, malformation artérioveineuse et néoplasie.

Le diagnostic différentiel de la maladie de Crohn du côlon est similaire à celui de la colite ulcéreuse. Chez les patients qui présentent des symptômes de l'intestin grêle, les processus qui affectent l'intestin grêle doivent être envisagés. Il s'agit notamment d'infections, d'inflammations d'autres organes intra-abdominaux et d'affections inflammatoires idiopathiques de l'intestin grêle (voir l'encadré 60.1).

Encadré 60.1 Diagnostic différentiel d'une maladie inflammatoire de l'intestin

Colite

1 Maladies inflammatoire de l'intestin
- Colite ulcéreuse
- Colite de Crohn
- Colite d'origine indéterminée

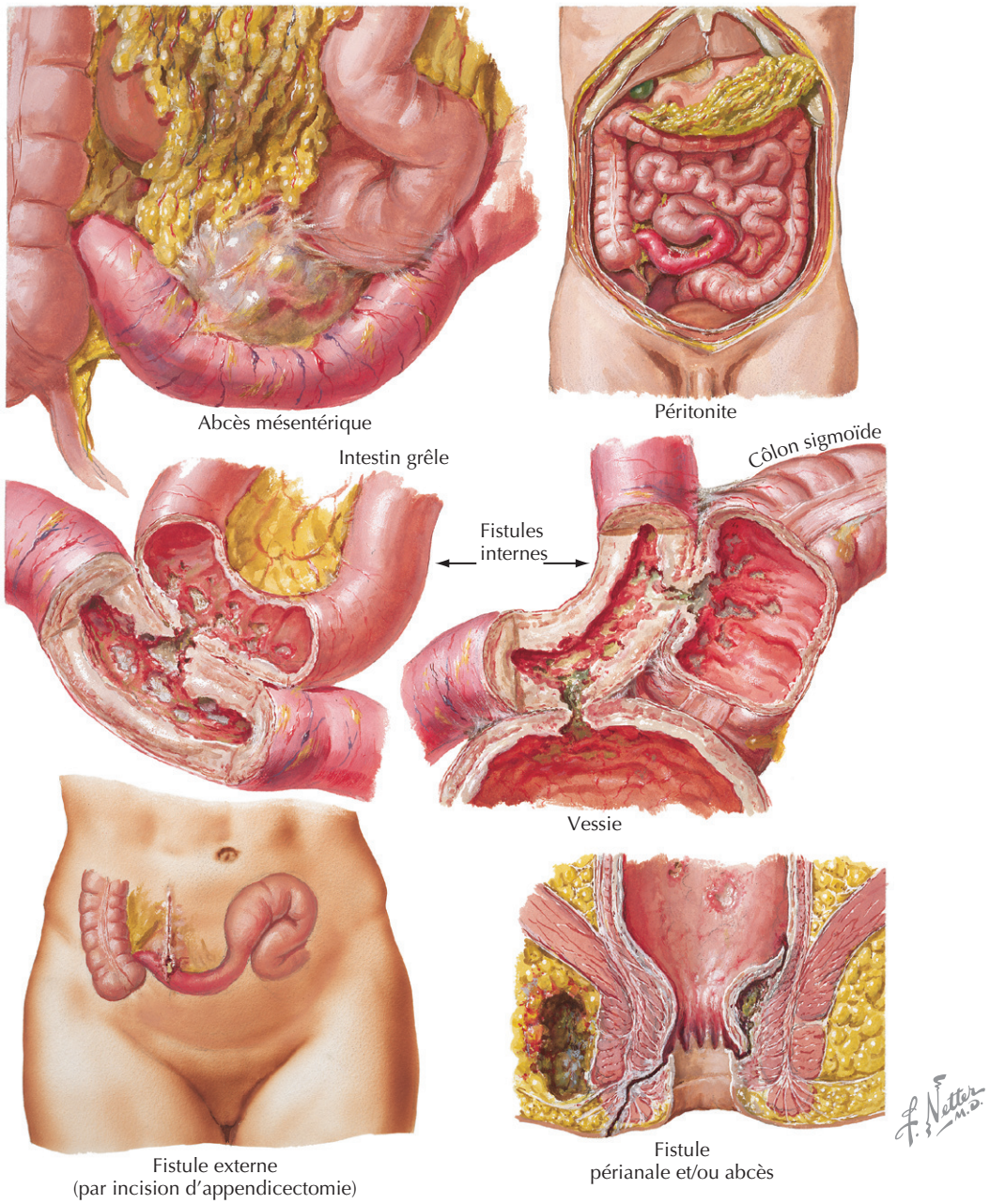
2 Infection
- *Salmonella* spp.
- *Campylobacter* spp.
- *Shigella* spp.
- Colite à *Clostridium difficile*
- *Escherichia coli* entérotoxique
- *Entamoeba histolytica*

3 Autre
- Colite radique
- Colite induite par des médicaments
- Colite ischémique
- Diverticulite

Entérite

- Maladie inflammatoire de l'intestin
- Maladie de Crohn
- Infection
- Tuberculose
- *Yersinia enterocolitica*
- Malignité
- Lymphome
- Autre
- Jéjuno-iléite ulcéreuse
- Appendicite
- Syndrome de Behçet
- Maladie granulomateuse chronique
- Sarcoïdose
- Abcès tubo-ovarien
- Endométriose

Figure 60.2 Entérite régionale (maladie de Crohn).

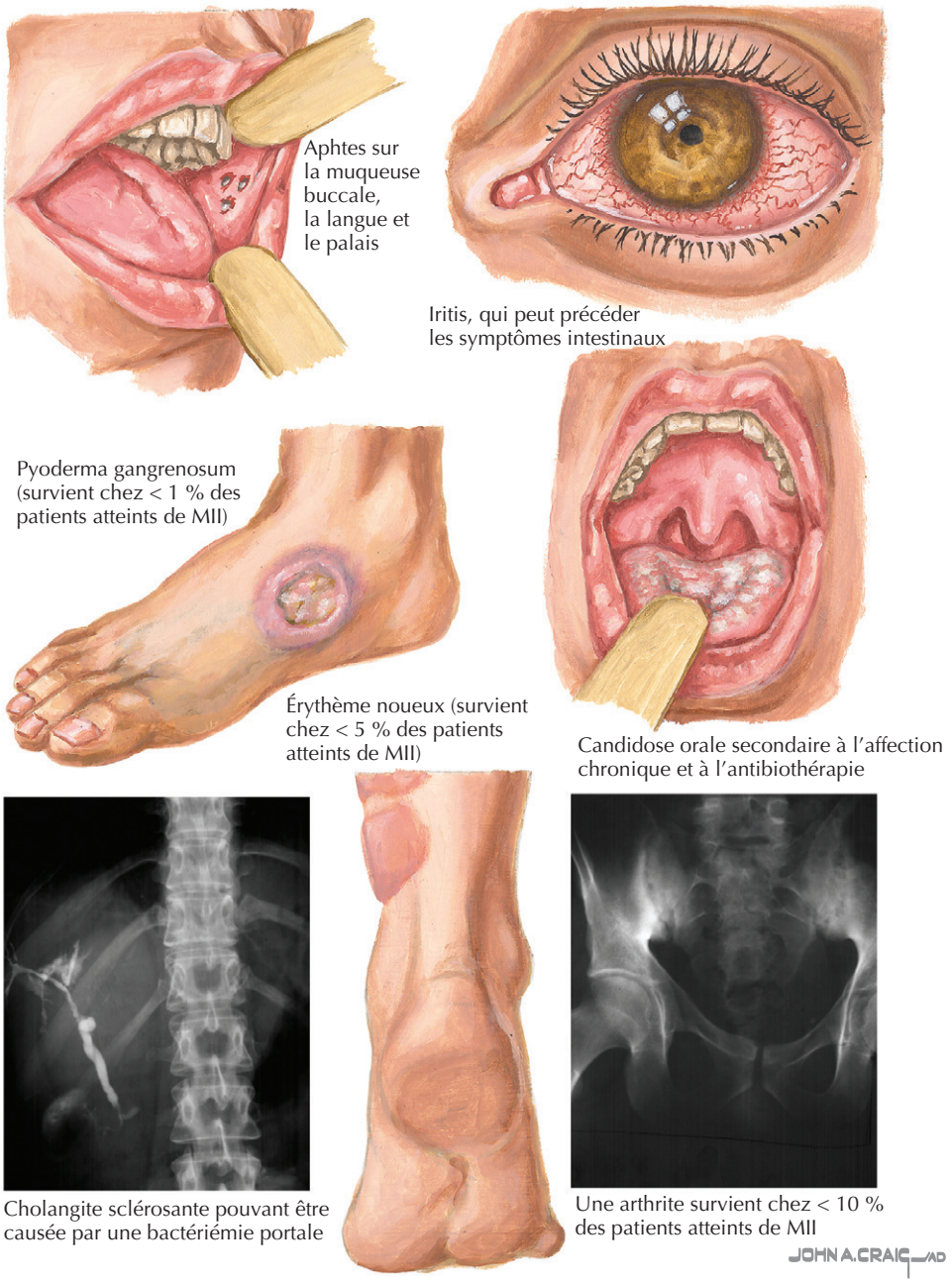


Démarche diagnostique

Le tableau clinique dicte le type de tests diagnostiques et leur planification. Un échantillon de selles doit être examiné lorsque le patient est atteint de maladie diarrhéique. On trouve des globules blancs et du sang dans la colite ulcéreuse et la colite infectieuse. Une coproculture pour la détection de bactéries pathogènes, une recherche de la toxine de *C. difficile* et la préparation d'un échantillon de selles pour la mise en évidence de parasites aideront à éliminer les étiologies infectieuses. Fait à noter, on a montré que l'infection à *C. difficile* précipitait les poussées de colite ulcéreuse. Des tests complets de dépistage d'une parasitose sont nécessaires chez tout patient qui a des antécédents de voyages ou d'exposition potentielle à des parasites. Un test qualitatif pour la présence de graisses dans les selles permet l'identification d'une diarrhée de malabsorption.

Les analyses de laboratoire devraient comprendre un dosage de l'hémoglobine, une numération des globules blancs, une vitesse de sédimentation, un dosage de la protéine C réactive et de l'albumine pour l'évaluation de la gravité de la maladie. Les tests sérologiques pour la détection d'anticorps anticytoplasme des neutrophiles et des anticorps dirigés contre *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) ont

Figure 60.3 Manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires de l'intestin.



une utilité diagnostique limitée. D'autres marqueurs sérologiques, comme les anticorps contre des glycans comme le laminaribioside et le chitobioside, peuvent avoir une spécificité plus élevée pour la maladie de Crohn mais, en ce moment, ils restent avant tout des outils de recherche.

La sigmoïdoscopie, la coloscopie ou les deux sont utiles dans le diagnostic de colite (figure 60.4). L'exploration endoscopique peut aider à évaluer l'étendue et la gravité de la maladie. L'examen radiologique de l'intestin grêle contribue au diagnostic de la maladie de Crohn lorsqu'elle touche cette partie du tractus digestif; il peut mettre en évidence un rétrécissement de la lumière, des irrégularités de la muqueuse et une maladie fistuleuse interne; il montre également l'étendue des lésions touchant l'intestin grêle. Dans la rectocolite, un lavement baryté peut révéler un intestin contracté et raccourci avec une perte du marquage de la paroi intestinale.

Soins et traitement

Principes du traitement

Le traitement de la colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn dépend de la localisation de la maladie, de son

étendue et de sa gravité. Des exacerbations sérieuses de la maladie peuvent nécessiter une hospitalisation. Le traitement symptomatique et de soutien comprend des agents antidiarrhéiques et des antispasmodiques, ainsi qu'une hydratation et un apport nutritif adéquats. L'anamnèse et l'examen physique devraient déterminer s'il existe des symptômes et des signes de toxicité ou de développement de complications, comme une dilatation toxique, une perforation ou une formation d'abcès.

Traitement optimal

Les objectifs du traitement médicamenteux sont d'induire une rémission par le recours, au départ, à des médicaments les moins toxiques possibles afin de réduire l'utilisation à long terme des stéroïdes. Au cours des dernières années, des stratégies alternatives ont été proposées qui consistent en une thérapie immunitaire active et agressive dès le diagnostic des maladies dans le but d'empêcher le développement à long terme des complications de la maladie. C'est ce que l'on a appelé l'approche de haut en bas *(top-down)*. On ignore encore si l'une ou l'autre manière d'agir est bénéfique pour tous les patients, et l'on cherche actuellement à identifier les patients qui devraient recevoir un traitement initial plus agressif.

Les 5-aminosalicylates (5-ASA) constituent le traitement de première ligne de la colite ulcéreuse, mais leur efficacité dans la maladie de Crohn est controversée; on dispose de peu de données contrôlées et cohérentes montrant des effets bénéfiques sur l'induction et le maintien de rémission dans la maladie de Crohn. Les 5-ASA sont utiles au maintien de la rémission de la colite ulcéreuse. Ils diffèrent par leur site et leur mécanisme de libération. Leur activité dépend de la dose, et l'escalade posologique peut améliorer la réponse.

La sulfasalazine est un 5-ASA liée à la sulfapyridine par une liaison diazo. La sulfapyridine sert de molécule porteuse qui empêche l'absorption du médicament dans l'intestin grêle. La liaison diazo est rompue par des bactéries dans le côlon, libérant le 5-ASA et la sulfapyridine. Les effets secondaires sont : nausées, vomissements, malaise général, sensibilité au soleil avec éruptions cutanées, qui peuvent être causées par le composant sulfamidé. Les patients peuvent être désensibilisés à certains de ces effets secondaires. Chez les hommes, une réduction du nombre de spermatozoïdes peut diminuer la fécondité. L'agranulocytose est une autre complication possible. Malgré ces problèmes potentiels, la sulfasalazine est un médicament très utile, qui peut également soulager l'arthrite chez les patients souffrant des deux affections, intestinale et articulaire.

L'olsalazine est un 5-ASA dimère dans lequel les deux molécules sont connectées par une liaison diazo, qui est décomposée par les bactéries dans le côlon, ce qui libère les 5-ASA. Chez près de 20 % des patients, l'olsalazine peut provoquer une diarrhée sécrétoire, ce qui limite son utilité dans le traitement de la colite.

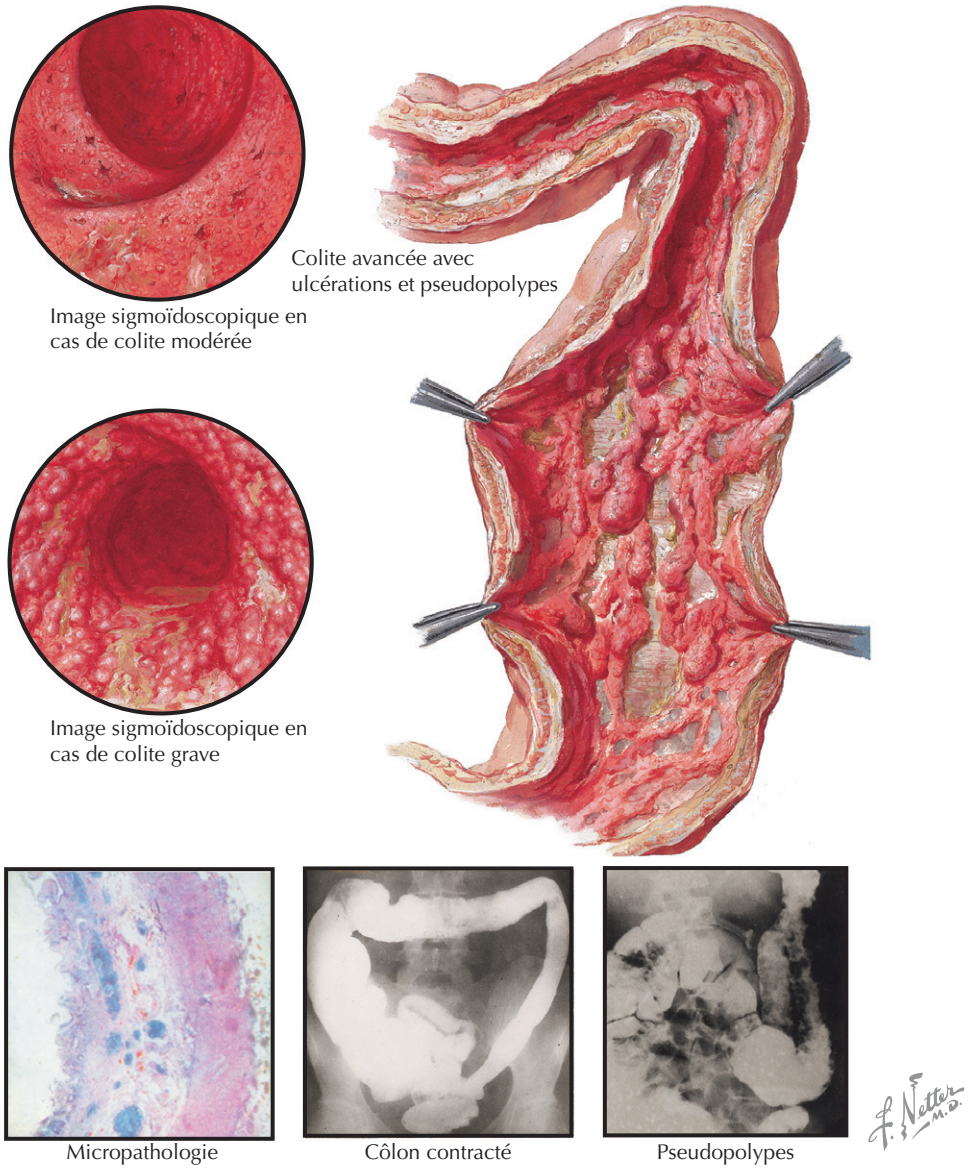
Le balsalazide est un 5-ASA associé par une liaison diazo à un porteur inerte, la 4-aminobenzoyl-β-alanine. La livraison au côlon est similaire à celle de la sulfasalazine, mais sans les effets secondaires des sulfamidés. La dose ordinaire est de 6,75 g/j.

La mésalamine orale est disponible sous deux formes : dans l'une, le médicament est libéré sous l'effet du pH et dans l'autre, il l'est de manière retardée. Pour cette libération tardive, on utilise des capsules qui ne s'ouvrent que dans l'iléon terminal où le côlon. La dose ordinaire varie de 2,4 à 4,8 g/j. Dans la forme dépendant du pH, le médicament est contenu dans des granules d'éthyle cellulose; il en est expulsé par la diffusion de l'eau dans les granules. Le médicament, qui est libéré dans le duodénum, peut être utilisé pour les maladies impliquant l'intestin grêle ou le côlon. La dose ordinaire est de 4 g/j.

La mésalamine topique est disponible en lavement et en suppositoires. Les suppositoires (500 et 1000 mg) sont utiles pour le traitement topique de la maladie par voie rectale. La préparation pour lavement, dosée à 4 g, peut être utilisée pour la maladie du côlon s'étendant jusqu'à l'angle colique gauche; contrairement aux agents oraux, elle ne nécessite pas la libération à partir d'un transporteur.

Les stéroïdes sont utilisés dans les cas plus sévères de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn. Ils peuvent être administrés par voie topique, orale ou intraveineuse. La prednisone est le stéroïde oral le plus couramment utilisé. Il existe une préparation de budésonide à libération iléale. Ce qui offre l'avantage d'un métabolisme rapide du stéroïde lors de son premier passage dans le foie; les effets secondaires propres aux stéroïdes devraient donc être plus faibles. Par voie orale, la fourchette des doses de prednisone est habituellement de 40 à 60 mg/j pendant 3 semaines avec, en cas de réponse, une diminution lente, mais variable; des doses plus élevées n'offrent aucun avantage. Les stéroïdes peuvent être administrés par voie intraveineuse sous forme de bolus ou de perfusion continue. Des rapports anecdotiques suggèrent que l'infusion continue de corticoïdes serait meilleure que la perfusion de bolus. Le budésonide est disponible en gélules de 3 mg. Le traitement habituel commence par 9 mg/j et est ajusté à raison de 3 mg/j à intervalles variables. Les effets secondaires à court terme des stéroïdes systémiques sont l'intolérance au glucose, l'acné, les sautes d'humeur, les troubles du sommeil et le gain de poids. À long terme, ils provoquent de l'ostéoporose et des cataractes. Le maintien de ces agents n'offre pas d'avantage et devrait être réservé au traitement des maladies aiguës. Des stéroïdes topiques sont disponibles en suppositoires, sous forme de mousse et de lavements. Les mousses et suppositoires sont utilisés dans les maladies du rectum. Les lavements conviennent pour traiter la maladie de la partie gauche du côlon. Il faut suivre de près tous les patients sous stéroïdes qui sont exposés au risque d'ostéopénie. Des suppléments de calcium et de vitamine D peuvent devenir

Figure 60.4 Maladie inflammatoire de l'intestin : colite.



indispensables, mais en cas d'ostéopénie ou d'ostéoporose, il faudra recourir à des traitements plus agressifs contre la décalcification.

Les antibiotiques se révèlent utiles dans la maladie du côlon et du périnée, en cas de pullulation bactérienne dans l'intestin grêle et lors de complications infectieuses comme la formation d'abcès et les pochites. Le métronidazole à 10 à 20 mg/kg est l'antibiotique de première ligne. Malheureusement, il est mal toléré par de nombreux patients en raison de nausées et de troubles gustatifs. Une neuropathie périphérique peut survenir lors d'une utilisation prolongée, les paresthésies étant souvent un signe précoce de cet effet secondaire. Le métronidazole doit être arrêté en cas de paresthésie car la neuropathie est progressive et peut être irréversible. D'autres antibiotiques, comme la ciprofloxacine et la clarithromycine, ont été utilisés avec un certain succès. La rifaximine, un antibiotique qui n'est pas absorbé, offre l'avantage théorique de limiter son activité à la lumière du tractus GI. Elle est actuellement testée dans la maladie de Crohn.

Les immunosuppresseurs tels que l'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont utilisés pour traiter une maladie intestinale réfractaire aux médicaments, lorsque l'affection devient dépendante des stéroïdes ou s'étend au périnée. Ces agents sont le plus souvent utilisés dans la maladie de Crohn, mais ils le sont de plus en plus dans la colite ulcéreuse. Il faut surveiller attentivement le nombre de globules blancs afin de détecter à temps les premiers signes d'aplasie de la moelle osseuse. Le dosage des métabolites peut servir à l'ajustement de la posologie et à l'évaluation

du risque de toxicité. Le début d'activité de ces agents est souvent tardif; ils doivent donc être administrés pendant 3 à 6 mois avant que l'on puisse juger de leur efficacité. Parmi leurs effets secondaires, on cite également le risque de pancréatite et de cholostase. Le risque de néoplasie à long terme n'est pas clair.

Le méthotrexate par voie parentérale a montré des effets bénéfiques dans la maladie de Crohn active et convient également comme traitement d'entretien. Les doses sont de 15 à 25 mg par voie intramusculaire ou sous-cutanée 1 fois par semaine. Parmi les effets toxiques, on retient surtout des anomalies hépatiques et la fibrose pulmonaire. Il est absolument contre-indiqué pendant la grossesse; il faut donc être très prudent lors du traitement de femmes en âge de procréer.

La ciclosporine est utilisée en cas de colite aiguë sévère. Elle a un effet limité dans le traitement de la maladie de Crohn. On a montré que, lors d'une colite fulminante, l'administration intraveineuse empêchait ou retardait la colectomie. La fenêtre thérapeutique de la ciclosporine est étroite; elle peut altérer la fonction rénale et causer de l'hypertension, de l'hirsutisme et des convulsions. Un chirurgien doit être étroitement associé et suivre l'évolution du patient, en repérant les symptômes et signes qui indiquent la nécessité d'une colectomie d'urgence. Malgré les succès encourageants à court terme de la ciclosporine, à long terme, de nombreux patients qui ont répondu au début font une rechute nécessitant une colectomie.

L'infliximab, un anticorps chimérique contre le facteur de nécrose tumorale α, est utilisé pour traiter la maladie de Crohn fistuleuse ainsi que pour induire la rémission et la diminution des besoins en stéroïdes chez les patients atteints de la maladie luminale. Il a également été approuvé pour l'induction et le maintien de la rémission de la colite ulcéreuse. Le médicament est perfusé en intraveineuse durant 2 h à la dose de 5 mg/kg. La durée moyenne de réponse est de 8 semaines. Une cure initiale à 0, 2 et 6 semaines est d'application courante, avec maintien ultérieur du dosage toutes les 8 semaines. Les effets secondaires possibles sont des réactions à la perfusion, des infections, une arthrite ou des arthralgies et des tumeurs malignes. La production d'anticorps anti-infliximab peut conduire à une augmentation des réactions à la perfusion et à une diminution de l'efficacité. La prémédication par l'hydrocortisone par voie intraveineuse et l'immunosuppression concomitante avec des antimétabolites ou le méthotrexate sont des stratégies qui ont été essayées pour diminuer la production d'anticorps. L'adalimumab (anticorps monoclonal 100 % humain) et le certolizumab (fragment Fab d'anticorps monoclonal humanisé couplé au polyéthylène glycol) sont d'autres agents anti-facteur de nécrose tumorale qui peuvent être utilisés chez les patients ayant développé des anticorps anti-infliximab.

Éviter les erreurs de traitement

Dans le traitement des MII, plusieurs erreurs thérapeutiques peuvent être prévues et évitées. La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse sont caractérisées par des poussées et rémissions. Lors du traitement d'une exacerbation, il est important de s'assurer que les symptômes sont bien dus à la récurrence d'une MII. Des infections entériques, une ischémie intestinale et une maladie intestinale fonctionnelle peuvent imiter les symptômes de la maladie intestinale inflammatoire. Intensifier le traitement de la MII peut être nocif si les symptômes du côlon ne sont pas dus à l'aggravation de la MII. À chaque changement de traitement de la MII, il faut reprendre le diagnostic différentiel, c'est-à-dire refaire l'examen physique, l'évaluation endoscopique, l'examen des selles et les tests de laboratoire appropriés.

Tous les traitements des MII peuvent avoir des effets secondaires, ce qui nécessite de la vigilance afin que toute complication puisse être détectée de manière précoce. Le clinicien doit se familiariser avec les effets secondaires communs de ces médicaments et assurer un suivi par des mesures adéquates.

Ceci est particulièrement important avec les agents actifs sur le système immunitaire, puisque des infections peuvent compliquer une immunosuppression trop profonde. En cas de traitement par la 6-mercaptopurine et l'azathioprine, les contrôles suivants s'imposent : hémogramme complet et dosages de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de l'alanine transaminase (ALAT), de la phosphatase alcaline, de la bilirubine totale et, le cas échéant, de la lipase et de l'amylase. Avant de commencer le traitement à la 6-mercaptopurine et à l'azathioprine, il faut vérifier le phénotype et le génotype de la thiopurine méthyltransférase (TPMT) afin de détecter les patients ayant une activité enzymatique faible. En effet, ces personnes courent un plus grand risque d'immunosuppression profonde et précoce; elles doivent donc commencer leur traitement par des doses plus faibles de 6-mercaptopurine et d'azathioprine et elles requièrent au début des tests de suivi plus fréquents.

Le suivi proposé pour une cure au méthotrexate comprend l'hémogramme, les dosages de l'ASAT, de l'ALAT, de la phosphatase alcaline, de la bilirubine totale, ainsi qu'une surveillance de la fonction respiratoire. Pour la ciclosporine, outre l'hémogramme, on demandera des dosages de la créatinine, de l'ASAT, de l'ALAT, de la phosphatase alcaline, de la bilirubine totale, et l'on sera attentif à la pression artérielle.

Futures directions

Les connaissances concernant des facteurs importants dans la physiopathologie de la maladie intestinale inflammatoire

ont véritablement explosé. Cela se reflète dans notre façon de considérer et de traiter la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Alors que nous avançons vers une nouvelle ère thérapeutique, le phénotypage clinique et génétique de la maladie conduira à des schémas thérapeutiques plus spécifiques. Des progrès sont accomplis dans l'utilisation thérapeutique des agents biologiques dans le traitement des MII, et nous disposerons probablement de traitements combinant des facteurs de croissance, des anticorps dirigés contre différents facteurs des cellules immunitaires, ainsi que des médicaments qui stimulent certaines catégories de globules blancs. La mise en évidence du rôle joué par la flore intestinale bactérienne dans l'activité de la maladie conduira probablement à une manipulation accrue de la flore intestinale à la fois par des probiotiques et par des antibiotiques. Avec ces nouvelles thérapies, des efforts seront déployés en vue de l'élaboration de schémas thérapeutiques qui évitent l'exposition aux stéroïdes et qui permettent une intervention précoce susceptible de changer le cours de la maladie.

Colite à *Clostridium difficile*

En 1978, on a montré que *C. difficile* intervenait dans le développement de la colite pseudomembraneuse associée à l'utilisation d'antibiotiques. Puis, il est devenu un pathogène nosocomial de plus en plus important, compliquant les séjours hospitaliers, déclenchant une maladie inflammatoire intestinale et causant une importante morbidité et une mortalité croissante. Le taux de colonisation asymptomatique des patients hospitalisés par *C. difficile* peut atteindre 20 %, alors que le taux dans la communauté est inférieur à 5 %. Une toxine responsable de diarrhée est produite chez environ un tiers des patients colonisés.

Étiologie et pathogénie

C. difficile est une bactérie sporulée, à Gram positif et anaérobie. Elle se propage par voie féco-orale, souvent par des spores contaminant les surfaces. Le lavage des mains contribue à prévenir la propagation. Chez les patients colonisés qui reçoivent des antibiotiques, *C. difficile*, qui résiste à beaucoup d'entre eux, prolifère dans la niche laissée libre par la flore normale du côlon. *C. difficile* produit des toxines qui causent la diarrhée chez les patients atteints. Si le micro-organisme est porteur des gènes codant les toxines, la maladie se développe. On distingue deux toxines majeures : les toxines A et B, la B étant plus cytotoxique que la A. La toxine se lie à un récepteur du colonocyte et est intégrée dans la cellule, ce qui conduit alors à une perte de polarité et finalement à la mort cellulaire. Ce processus conduit à une colite et souvent à la formation de pseudomembranes. Une souche de *C. difficile* particulièrement virulente, la souche NAP1/027, a été récemment associée à des flambées au Canada et aux États-Unis. Cette souche produit des quantités beaucoup plus importantes de toxine que les souches précédemment isolées.

Tableau clinique

Typiquement, une diarrhée survient pendant ou immédiatement après l'antibiothérapie. Les facteurs qui augmentent le risque d'infection sont : l'âge, les maladies sévères concomitantes, la prise d'un médicament antisécrétoire comme les inhibiteurs de la pompe à protons, de multiples antibiotiques, l'hospitalisation (en particulier dans l'unité de soins intensifs), les tubes nasogastriques et une longue durée du traitement antibiotique. Les selles sont généralement liquides, parfois sanglantes. Les patients peuvent se plaindre de douleurs abdominales. Dans les cas plus graves, les patients ont des symptômes systémiques : fièvre, malaises généraux, déshydratation et délire.

Diagnostic différentiel et démarche diagnostique

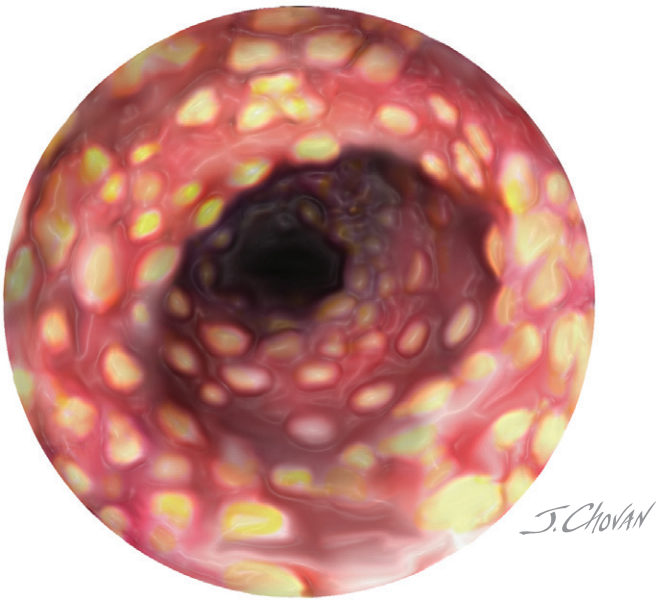
La démarche diagnostique est semblable chez tous les patients présentant une diarrhée. Des antécédents d'exposition aux antibiotiques devraient placer l'infection à *C.difficile* haut dans la liste des diagnostics différentiels. Ceux-ci sont à peu près les mêmes que ceux de la colite ulcéreuse (voir l'encadré 60.1). Les tests diagnostiques sont la culture de selles et leur analyse pour la recherche des toxines de *C. difficile*. Un hémogramme complet et un dosage de l'albumine permettront une évaluation de la gravité de l'infection. Une sigmoïdoscopie avec biopsie pourra mettre en évidence des pseudomembranes (figure 60.5).

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement de première ligne de la colite à *C. difficile* est le métronidazole, 500 mg 3 fois par jour, sur la base du coût et de l'efficacité. Lors des premières études, jusqu'à 90 % des patients ont été guéris par le métronidazole, mais le taux de réponses semble diminuer, une étude récente rapportant un taux de réponses sans rechute de 50 %. Le métronidazole par voie intraveineuse est excrété dans la bile et peut être utilisé dans le traitement des patients qui ne tolèrent pas un traitement oral. La vancomycine par voie orale est également efficace pour le traitement de la colite à *C. difficile*, avec une dose initiale de 125 mg 4 fois par jour, passant à 250 mg 4 fois par jour pour une maladie plus grave. Un traitement à la vancomycine avec réduction lente de la posologie est appliqué en cas de maladie

Figure 60.5 Colite pseudomembraneuse.



récurrente. Administrée par voie intraveineuse, la vancomycine n'étant pas excrétée dans la lumière GI est inefficace. Le nitazoxanide à 500 mg 2 fois par jour pendant 7 j semble être aussi efficace que le métronidazole dans le traitement de cette pathologie. Repeupler le côlon par des bactéries non pathogènes (probiotiques) est une option thérapeutique proposée pour la colite à *C. difficile*. *Saccharomyces boulardii* semble diminuer la fréquence des rechutes de colite à *C. difficile*. La dose ordinaire est une capsule de 500 mg 2 fois par jour pendant 4 semaines. Pour le contrôle symptomatique de la diarrhée, la cholestyramine a été utilisée pour lier la toxine produite par *C. difficile*. En cas de toxicose progressive, malgré un traitement médical, une colectomie doit être envisagée.

La prévention doit également être considérée comme une démarche thérapeutique importante dans la colite liée à *C. difficile*. Les soins aux patients hospitalisés atteints d'une infection à *C. difficile* requièrent des précautions comme le lavage des mains, le port de gants et d'une blouse; il faut réserver au patient un stéthoscope et un thermomètre, qui doivent rester disponibles dans la chambre. Le service d'hygiène doit assurer une surveillance minutieuse des différents services hospitaliers et des unités de soins intensifs.

Éviter les erreurs de traitement

Avant de traiter une colite à *C. difficile*, il faut se rappeler que les antibiotiques, pour être efficaces, doivent parvenir dans la lumière GI. La vancomycine par voie orale est efficace, alors que par voie intraveineuse, elle ne l'est pas. Pour le métronidazole, les deux voies, orale et intraveineuse, conviennent. *C. difficile* peut compliquer d'autres formes de maladie inflammatoire intestinale. Si le patient ne répond pas au traitement, il importe de réévaluer la situation nosologique et de traiter la maladie associée de manière appropriée.

Futures directions

De nombreux nouveaux antibiotiques sont disponibles; ils sont censés être efficaces dans le traitement de la colite à *C. difficile*. En plus du nitazoxanide comme mentionné, d'autres antibiotiques comprennent la ramoplanine, la rifaximine, le rifalazil et l'OPT-80. Des immunisations passives et actives sont en cours d'évaluation pour la prévention de la maladie. Les vaccins en cours d'évaluation sont dirigés contre les toxines A et B (immunisation active); le MDX-066 est un anticorps monoclonal dirigé contre la toxine A.

Ressources supplémentaires

Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2004; 53 (Suppl 5) : V1-16.

Le présent document résume les directives thérapeutiques actuelles pour les patients souffrant de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn.

Crohn's and Colitis Foundation of America. Accessible à http://www.ccfa.org. Consulté le 21 novembre 2006.

Ce site web fournit aux patients des informations complètes sur la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Des brochures d'éducation des patients sont également disponibles sur ce site.

Crohn's and Colitis Foundation of Canada. Accessible à http://www.ccfc.ca. Consulté le 21 novembre 2006.

Ce site web propose des renseignements sur la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, ainsi que sur des programmes en cours, sur des événements et sur la recherche au Canada.

Itzkowitz SH, Present DH. Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group. Consensus conference : colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005; 11 (3) : 314-21. PMID : 15735438.

Ces directives de pratique clinique reprennent les recommandations actuelles pour le dépistage du cancer colorectal chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire intestinale.

Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update) : American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2004; 99 (7) : 1371-85. PMID : 15233681.

Les auteurs présentent des directives pratiques pour le traitement des patients souffrant de colite ulcéreuse.

Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2006; 130 (3) : 935-9.

Ce résumé des options thérapeutiques actuelles des MII recommande des mesures de surveillance et appuie ces recommandations sur le caractère probant des données fournies.

Thorpe CM, Gorbach SL. Update on Clostridium difficile. Curr Treat Options Gastroenterol 2006; 9 (3) : 265-71. PMID : 16901390.

Les auteurs donnent un résumé du diagnostic et du traitement de la colite à C. difficile.

Données probantes

1. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 1 : CD003574, 2004.

Cette revue et résumé de tous les résultats des essais cliniques disponibles porte sur l'utilisation des antagonistes du TNF-α pour l'induction de la rémission dans la maladie de Crohn.

2. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 3 : CD005112, 2006.

Cette revue et résumé de tous les résultats des essais cliniques disponibles porte sur l'utilisation des antagonistes du TNF α pour l'induction de la rémission de la colite ulcéreuse.

3. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. Gastroenterology 2005 ; 128 (7) : 1812-8. PMID : 15940616.

Cet essai clinique évaluait l'efficacité du traitement d'entretien par l'azathioprine chez des patients atteints de maladie de Crohn.

4. Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2 : CD000543, 2006.

Il s'agit d'une revue et résumé de tous les essais cliniques disponibles qui ont testé les 5-aminosalicylates dans l'induction de la rémission de la colite ulcéreuse.

D. Ryan Madanick ▪ Nicholas J. Shaheen

61

Affections œsophagiennes : dysphagie

Introduction

La dysphagie, ou difficulté d'avaler, est une des plaintes gastro-intestinales les plus fréquemment exprimées par la population générale. Plus d'un quart des patients âgés ont souffert de dysphagie au moins de façon intermittente. Les causes de ce symptôme sont diverses, allant des tumeurs bénignes à des tumeurs malignes redoutables comme le cancer œsophagien. Le présent chapitre passe en revue les étiologies, le tableau clinique, la démarche diagnostique et le traitement de cette affection.

Étiologie et pathogénie

La dysphagie a une multitude de causes qui nécessitent une évaluation attentive. Pour comprendre l'étiologie et la pathogénie, il faut tenir compte du site anatomique de la sensation de dysphagie. Les patients qui éprouvent des difficultés dès le début de la déglutition, avec des sensations fréquentes d'étouffement ou de suffocation, ont ce que l'on appelle une *dysphagie de transfert*, c'est-à-dire qu'ils ont de la peine à transférer le bol alimentaire de l'oropharynx dans l'œsophage supérieur. Les sujets qui localisent la sensation de dysphagie dans la région du cou présentent une *dysphagie cervicale*, alors que ceux qui ont l'impression que ce qu'ils ingèrent – nourriture, pilules ou liquides – se bloque dans la poitrine ont une *dysphagie thoracique*.

L'étiologie de la dysphagie diffère selon la localisation des symptômes (encadré 61.1). Les sujets qui se plaignent de dysphagie de transfert peuvent avoir des lésions neurologiques sous-jacentes secondaires à un accident vasculaire cérébral (AVC) ou à la sclérose en plaques. Il faut également penser à un cancer oropharyngé. La dysphagie cervicale est due surtout à des ostéophytes du rachis cervical et à des pathologies œsophagiennes comme la présence de membranes muqueuses, d'un carcinome épidermoïde ou d'une sténose. En cas de dysphagie thoracique, les causes les plus fréquentes sont la maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO), une sténose œsophagienne (figure 61.1), un anneau de Schatzki (un anneau de nature bénigne à la jonction gastro-œsophagienne), des troubles de la motilité comme l'achalasie et un cancer de l'œsophage épidermoïde ou adénomateux (figure 61.2). Des symptômes localisés dans ces trois sites peuvent être liés à une pression extrinsèque de l'œsophage par toute autre structure cervicale ou thoracique.

La pathogénie des cancers des voies aérodigestives fréquemment responsables d'une dysphagie diffère selon le site et l'histologie. Les principaux facteurs de risque pour les cancers de la langue, du pharynx et du larynx, ainsi que des cancers épidermoïdes de l'œsophage, sont le tabagisme, la consommation d'alcool et la race afro-américaine. Inversement, la pathogénie de l'adénocarcinome de l'œsophage semble impliquer une inflammation chronique de l'œsophage distal par le reflux acide (voir le chapitre 50) ; ce cancer survient plus souvent chez les hommes et dans la race blanche.

Tableau clinique

La caractéristique déterminante de la dysphagie est la sensation de blocage lors de l'ingestion de matières solides ou liquides, ou des deux. Les sujets peuvent décrire une aggravation progressive des symptômes. Au début, les difficultés d'avaler se limitent à de gros morceaux de nourriture solide comme de la viande ou du pain ; puis, ce sont des aliments ayant la consistance du pudding qui ne passent plus et, finalement, le patient devient incapable d'ingérer le moindre solide. Une telle évolution des symptômes est évocatrice

Encadré 61.1 Étiologie de la dysphagie

Dysphagie de transfert
- Troubles neuromusculaires
  - Accident vasculaire cérébral
  - Maladie de Parkinson
  - Sclérose en plaques
  - Traumatismes crâniens
  - Sclérose latérale amyotrophique
  - Neuropathie périphérique
  - Tumeurs du SNC
  - Myasthénie
  - Myopathie inflammatoire (polymyosite)
- Cancers oropharyngés
- Xérostomie
- Dépression

Dysphagie cervicale
- Dysfonction du sphincter œsophagien supérieur
  - Barre (ou indentation) cricopharyngée
  - Spasme cricopharyngé
- Sténose de l'œsophage proximal
  - Irradiation
  - Ingestion d'un agent caustique
- Membranes œsophagiennes
- Carcinome épidermoïde du larynx/œsophage proximal
- Diverticule de Zenker
- Ostéophyte cervical
- Compression extrinsèque (goitre)

Dysphagie thoracique
- Troubles de la motilité
  - Achalasie
  - Spasme œsophagien diffus
  - Mobilité œsophagienne inefficace
  - Sclérodermie systémique
- Cancer œsophagien
  - Adénocarcinome
  - Carcinome épidermoïde
- Sténose de l'œsophage distal
  - Peptique/RGO
  - Induit par une pilule
  - Irradiation
  - Ingestion d'un caustique
- Anneaux de Schatzki
- Œsophagite à éosinophiles
- Artère sous-clavière aberrante (dysphagia lusoria)

SNC : système nerveux central ; RGO : reflux gastro-œsophagien.

d'une obstruction mécanique comme un cancer ou une sténose peptique de l'œsophage. Par ailleurs, le patient peut décrire une dysphagie tant aux liquides qu'aux solides, sans tendance à l'aggravation, ce qui évoque davantage une anomalie motrice comme une achalasie ou un spasme œsophagien diffus. Si des aliments très chauds ou très froids déclenchent les symptômes, il faut penser au spasme diffus. Une dysphagie aux solides, de caractère intermittent et prolongé, mais sans aggravation, doit faire penser à un anneau de Schatzki (figure 61.3).

Un amaigrissement important peut survenir quelle que soit la cause de la dysphagie (encadré 61.1) mais, chez les patients âgés, ce signe d'alarme est particulièrement inquiétant car il présage un cancer de l'œsophage. Un examen attentif des patients atteints de dysphagie peut fournir des indices supplémentaires quant à la pathogénie des symptômes. Par exemple, les patients souffrant de troubles du transit en raison d'une sclérodermie systémique peuvent montrer des altérations caractéristiques de la peau des doigts (sclérodactylie) [voir le chapitre 154]. Un examen dermatologique approfondi s'impose également chez les malades susceptibles d'être atteints du syndrome de CREST (calcinose, phénomène de Raynaud, dysfonction œsophagienne, sclérodactylie et télangiectasies), qui se manifeste par diverses lésions cutanées.

Diagnostic différentiel

Comme indiqué dans l'encadré 61.1, les diagnostics différentiels de la dysphagie sont nombreux. Il importe tout d'abord de bien comprendre les plaintes du patient, qui peut se plaindre de difficulté d'avaler alors qu'il souffre en réalité d'odynophagie, c'est-à-dire de douleur à la déglutition. En outre, en cas d'œsophagite érosive grave, le tableau clinique peut comprendre un certain degré de dysphagie en raison de l'œdème inflammatoire de la paroi œsophagienne.

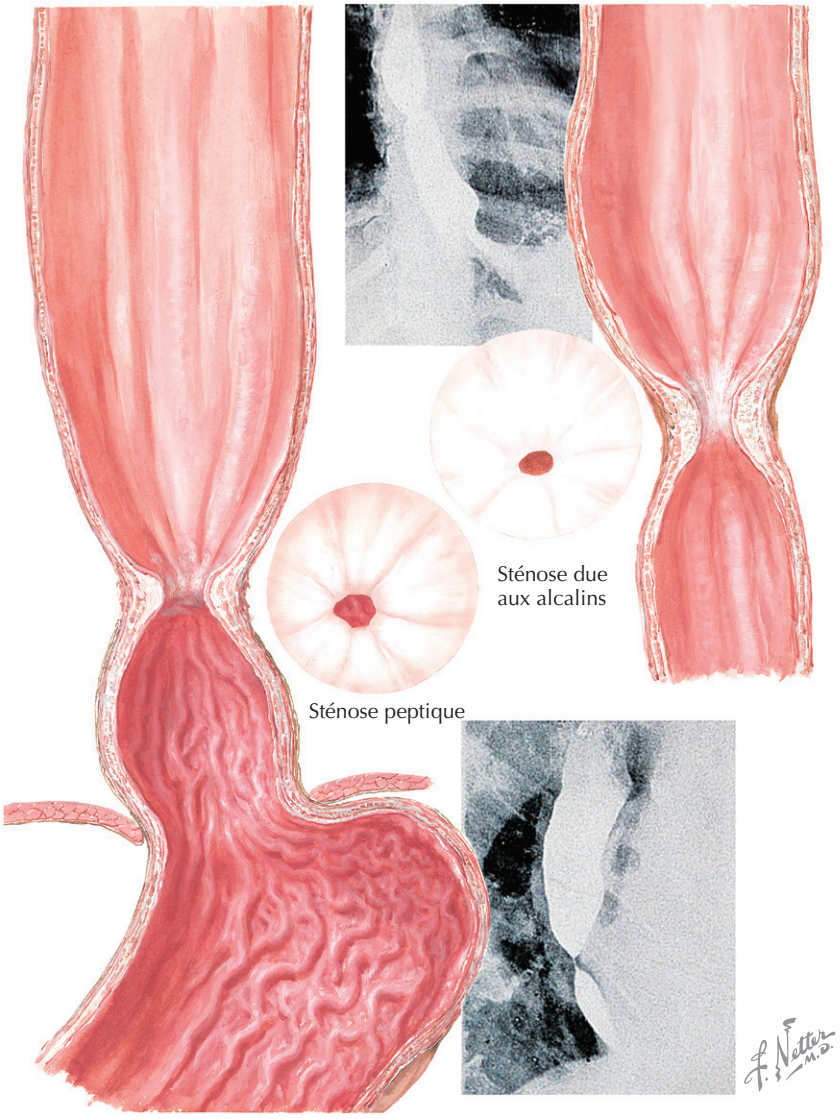
Démarche diagnostique

En raison d'un cancer potentiel ainsi que de la nature destructrice progressive de la plupart des étiologies, la dysphagie exige habituellement une attention immédiate et un bilan rapide. La dysphagie est un des signes d'alarme du RGO, et une dysphagie dans le cadre des brûlures d'estomac requiert des investigations diagnostiques.

Le choix des mesures diagnostiques dépendra du caractère de la dysphagie. Les sujets atteints de dysphagie de transfert devront subir un examen approfondi de l'oropharynx et du cou. En fonction du profil du patient, si cet examen s'avère négatif, il faudra étudier le mécanisme de la déglutition et se concentrer sur l'œsophage proximal au moyen soit de radiographies de contraste au baryum (gorgée barytée), soit d'une fibroscopie. Pour cet examen, on fait avaler des aliments de consistance variée, pendant qu'un orthophoniste observe le mécanisme de déglutition par un fibroscope passant par le nez et positionné dans le nasopharynx, au-dessus des cordes vocales. Les études par ingestion de baryum ou par fibroscopie permettent de visualiser la formation du bol alimentaire, les mouvements de l'épiglotte, et de détecter l'aspiration de quantités, même minimes, de nourriture. Le choix entre les deux modalités dépendra de l'expertise et des disponibilités locales. Des investigations supplémentaires, comme une imagerie cérébrale pour rechercher des lésions de sclérose en plaques ou d'un AVC, dépendent du profil du patient et des résultats des premiers examens.

Le bilan d'une vraie dysphagie cervicale est similaire à celui de la dysphagie de transfert. Toutefois, l'absence de

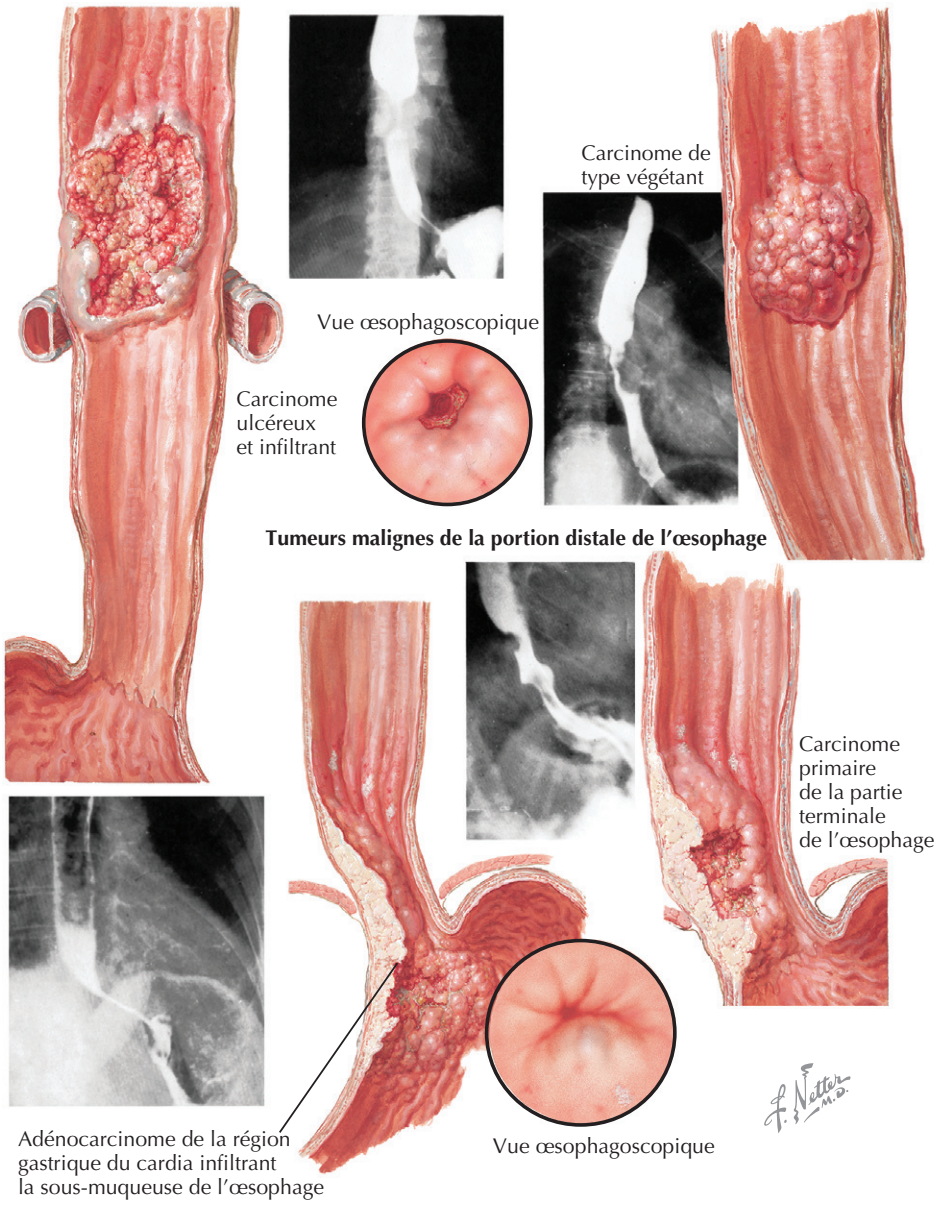
Figure 61.1 Deux types de sténose œsophagienne bénigne.



facteur de risque évident, comme un accident vasculaire cérébral, est une indication pour une tomodensitométrie (TDM) ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) de la nuque afin d'exclure une lésion extrinsèque comprimant l'œsophage cervical. Si l'évaluation du mécanisme de transfert et de l'œsophage proximal est négative, le patient doit subir des examens capables de révéler une pathologie œsophagienne distale. Dans les affections œsophagiennes thoraciques, la sensation de blocage de la nourriture peut être projetée à l'incisure jugulaire ou au-dessus.

Plusieurs procédés existent pour l'identification de la cause d'une dysphagie thoracique. Un examen au baryum est utile pour l'évaluation de la structure anatomique générale de l'œsophage, notamment pour la recherche d'une lésion intrinsèque ou d'une compression extrinsèque. Il peut également contribuer au diagnostic de l'achalasie. Dans ce cas, le produit de contraste montrera un œsophage dilaté sans contractions péristaltiques et une jonction gastro-œsophagienne étroite et conique, qui a l'aspect d'un bec d'oiseau. Lorsque l'emplacement de la dysphagie est incertain, un œsophagogramme avec un comprimé baryté peut aider à la localisation de la région pathologique. Finalement, chez de nombreux patients, la dysphagie thoracique nécessitera une endoscopie haute. Celle-ci permet au médecin d'examiner la muqueuse œsophagienne et de détecter une inflammation, de réaliser des biopsies des tumeurs, de dilater les régions contractées et d'écarter d'éventuelles lésions subtiles qui peuvent avoir échappé à l'examen baryté. En outre, chez les patients suspectés d'achalasie, l'endoscopie haute permet l'exclusion de la forme secondaire, ou pseudoachalasie, dans laquelle une tumeur du cardia gastrique imite le tableau clinique de l'achalasie. En l'absence d'anomalie structurelle évidente à l'endoscopie haute, des biopsies œsophagiennes sont recommandées afin que l'œsophagite à éosinophiles puisse être exclue. Si les études de structure

Figure 61.2 Tumeurs malignes des parties moyenne et distale de l'œsophage.



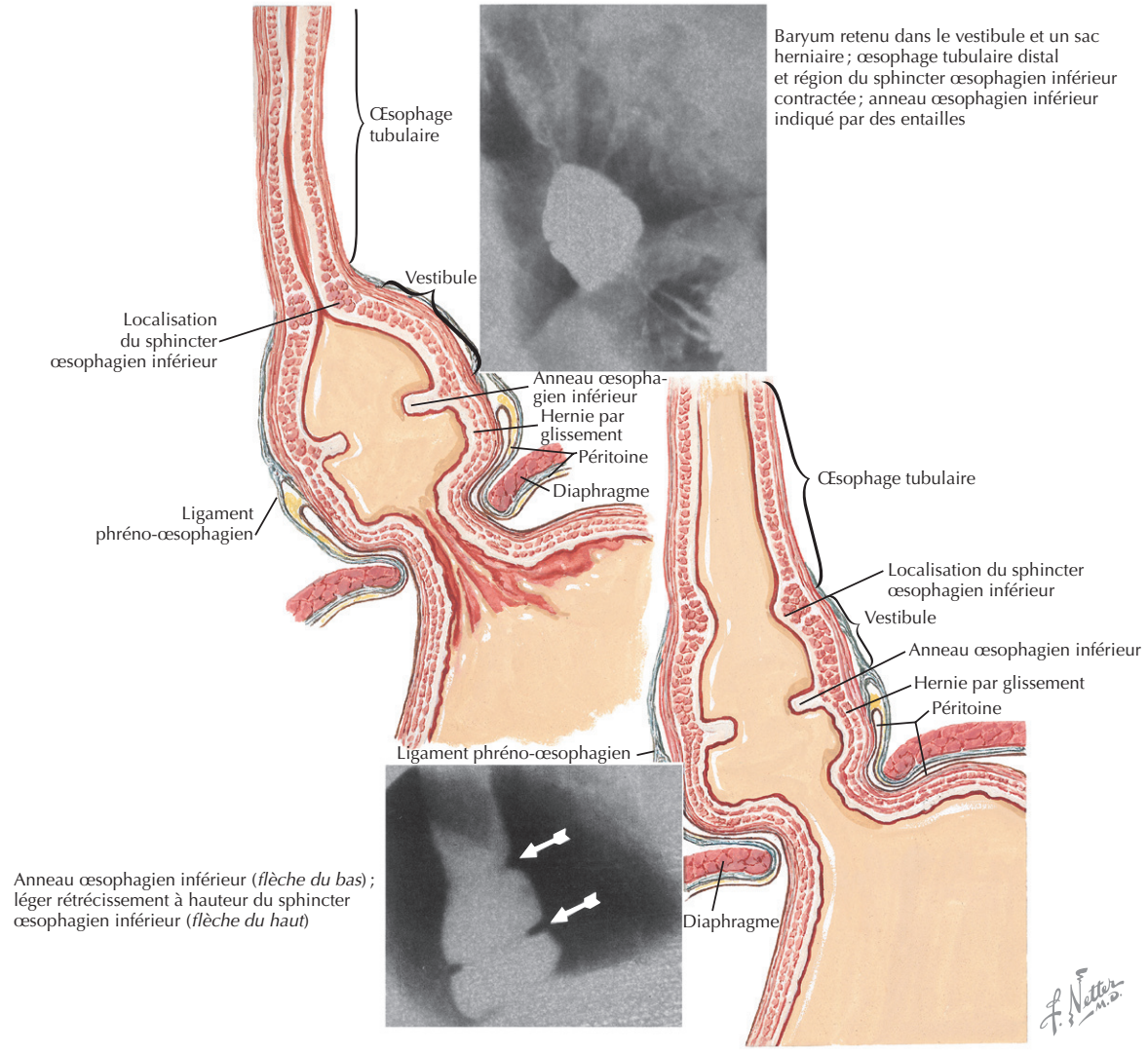
ne révèlent pas une étiologie évidente, la manométrie œsophagienne est alors justifiée pour la détection de troubles de motricité.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement de la dysphagie dépend en dernier ressort du type de l'affection (tableau 61.1). Pour les patients atteints de dysphagie oropharyngée, le traitement vise à améliorer le transfert du bol alimentaire et l'apport nutritif, ce qui réduit l'aspiration pulmonaire et améliore la qualité de vie. Si des anomalies structurelles, comme des membranes ou des sténoses, sont en cause, elles devraient être traitées, en général, par dilatation endoscopique. Toutefois, pour la plupart des causes sous-jacentes à la dysphagie oropharyngée, le traitement repose avant tout sur l'intervention d'un orthophoniste. Diverses manœuvres sont enseignées ; elles visent à augmenter la propulsion du bol alimentaire de la bouche vers le pharynx et ensuite à travers le sphincter œsophagien supérieur, et consistent à rentrer le menton ou incliner la tête vers le côté le plus fort. Accroître la cohérence du bol alimentaire avec des produits épaississants est utile, car les liquides sont souvent la principale cause de difficultés. Chez des patients sélectionnés, principalement ceux dont le dysfonctionnement est dû uniquement à l'hypertension ou à une diminution de la relaxation du muscle cricopharyngien, on peut envisager une myotomie chirurgicale. Enfin, si les patients ne peuvent pas subvenir à leurs besoins nutritionnels par

Figure 61.3 Anneau de l'œsophage inférieur, dit de Schatzki.



voie orale, ou si l'aspiration pulmonaire est importante, l'alimentation entérale par gastrostomie ou jéjunostomie sera nécessaire.

Le traitement de la dysphagie œsophagienne est davantage orienté vers la pathologie sous-jacente. L'achalasie peut être traitée, en fonction des compétences locales et de la préférence du patient, soit par une myotomie chirurgicale soit par dilatation pneumatique par ballonnet sous endoscopie. Chez les sujets atteints d'achalasie et qui refusent l'intervention chirurgicale, l'injection de toxine botulique A dans le sphincter œsophagien inférieur est un traitement utile, mais temporaire. Le traitement des sténoses œsophagiennes vise à augmenter le diamètre luminal par des moyens endoscopiques. Les sténoses bénignes peuvent être dilatées au moyen de différents types de ballonnet ou de *bougies*, qui sont de minces tiges, flexibles et coniques, qui permettent d'élargir doucement le segment rétréci. Le choix du mode de dilatateur dépend de la longueur et de la nature du rétrécissement, de l'étiologie sous-jacente, ainsi que des préférences de l'endoscopiste. De nombreuses sténoses bénignes, ainsi que les anneaux de Schatzki, peuvent être traitées par une seule dilatation. Toutefois, si la sténose est d'emblée très serrée, ou est la conséquence d'agressions telles qu'une irradiation, l'ingestion d'un caustique ou d'un RGO de longue durée, les séances peuvent devoir être répétées pendant des mois ou des années afin de donner des résultats optimaux. Si la cause est une tumeur maligne, une résection curative doit être tentée. Si elle est impossible ou si le patient ne peut supporter l'intervention, les soins palliatifs consisteront en dilatations répétées, en la pose endoscopique d'une endoprothèse ou en une thérapie ablative endoluminale.

Si les troubles de la motricité œsophagienne ont une autre origine que l'achalasie, le traitement peut être beaucoup plus difficile. On manque d'essais cliniques contrôlés et randomisés pour ces troubles, en particulier parce que les critères manométriques pour les diagnostiquer sont en

Tableau 61.1 Traitement de la dysphagie

Trouble	Options thérapeutiques
Dysphagie oropharyngée	Thérapie de la déglutition Gastrostomie ou jéjunostomie Myotomie cricopharyngienne ou injection de toxine botulique*
Rétrécissement, anneau ou voile œsophagien	Dilatation endoscopique Inhibition de l'acidité gastrique (IPP)
Tumeur œsophagienne non résécable	Dilatation endoscopique répétée Ablation endoluminale Endoprothèse endoscopique
Achalasie	Myotomie chirurgicale (Heller) Dilatation pneumatique endoscopique Injection de toxine botulique Relaxants des muscles lisses (dinitrate d'isosorbide, nifédipine)
Autres troubles de la motricité œsophagienne	Inhibition de l'acidité gastrique (IPP) Relaxants des muscles lisses Antidépresseurs tricycliques
Œsophagite à éosinophiles	Fluticasone en aérosol à déglutir Corticostéroïdes systémiques Cromoglycate de sodium Dilatation endoscopique (avec prudence)

IPP : inhibiteur de la pompe à protons.
*Pour certains patients atteints de dysfonction isolée du sphincter œsophagien supérieur.

constante évolution. Un traitement intensif du RGO avec des inhibiteurs de la pompe à protons peut améliorer, dans une certaine mesure, la motricité œsophagienne ou les symptômes de la dysphagie, mais il est peu probable que l'on puisse aboutir à une résolution complète. Pour les patients dont les symptômes sont associés à un spasme œsophagien diffus, des relaxants des muscles lisses, comme des inhibiteurs calciques ou des nitrates à action prolongée, sont souvent prescrits. Aussi bien pour améliorer les symptômes secondaires aux effets centraux de ces agents, on peut essayer les antidépresseurs, en particulier les tricycliques.

Éviter les erreurs de traitement

Le premier grand principe dans l'évaluation d'une dysphagie est de reconnaître que sa présence est un signe d'alarme qui requiert une évaluation supplémentaire et non un essai empirique de traitement du RGO ou d'une dyspepsie. Une fois qu'une étiologie néoplasique a pu être écartée, des stratégies thérapeutiques peuvent être orientées vers les affections identifiées par les tests diagnostiques. Comme l'œsophagite à éosinophiles n'a été progressivement reconnue que dans les dernières années, il faut garder à l'esprit ce diagnostic, face à des patients dysphagiques, en particulier avec des obstructions alimentaires récurrentes, mais aucune maladie évidente à l'endoscopie, à la radiologie ou à la manométrie. Si aucune lésion structurelle n'est détectée, il faut envisager d'effectuer des biopsies œsophagiennes au hasard. L'œsophagite à éosinophiles se traite principalement par du fluticasone en aérosol à déglutir, du cromoglycate de sodium ou des stéroïdes systémiques ; la dilatation endoscopique ne doit être entreprise que très prudemment, le malade étant prévenu des risques et ayant donné son consentement.

Futures directions

Le diagnostic et la classification des troubles de la motilité œsophagienne ont fait l'objet de recherches intensives dans les laboratoires de la motilité. Récemment, une nouvelle technologie appelée impédance intraluminale à multicanaux (IIM) a été développée. Elle complète la manométrie œsophagienne ordinaire par une évaluation du transit du bol alimentaire et la quantification de la fonction œsophagienne chez les patients souffrant de dysphagie. Il reste à voir quelle incidence cette nouvelle technologie aura sur les soins aux patients et si les recherches actuelles, comme nous l'espérons, confirmeront son utilité. La base du traitement de la dysphagie oropharyngée et de l'œsophage ne sera probablement pas modifiée dans un avenir proche ; cependant, l'injection de toxine botulique de type A a été utilisée pour traiter, avec un certain succès, les troubles cricopharyngeaux et les autres troubles moteurs non achalasiques de l'œsophage. Enfin, le développement continu d'agents favorisant la motilité gastro-intestinale devrait conduire, dans les années à venir, à un traitement amélioré pour les patients atteints de dysfonction motrice œsophagienne.

Ressources supplémentaires

Cook IJ, Kahrilas PJ. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia. Gastroenterology 1999; 116 (2) : 455-78. PMID : 9922328.

Cet article passe en revue de manière exhaustive la littérature consacrée à la démarche diagnostique et au traitement des patients souffrant de dysphagie oropharyngée.

Ferguson DD. Evaluation and management of benign esophageal strictures. Dis Esophagus 2005 ; 18 (6) : 359-64. PMID : 16336604.

Cet article passe en revue les traitements disponibles pour les patients atteints de sténose bénigne, allant des techniques de dilatation simple aux procédés plus complexes pour les sténoses réfractaires.

Richter JE. Œsophageal motility disorders. Lancet 2001 ; 358 (9284) : 823-8. PMID : 11564508.

L'auteur discute du diagnostic manométrique des troubles de la motilité œsophagienne et des options disponibles pour traiter ces affections.

Données probantes

1. Lopushinsky SR, Urbach DR. Pneumatic dilatation and surgical myotomy for achalasia. JAMA 2006 ; 296 (18) : 2227-33. PMID : 17090769.

Cette étude rétrospective a montré que les patients avec achalasie qui avaient subi une dilatation pneumatique ou une myotomie chirurgicale nécessitaient souvent une intervention ultérieure (chirurgicale ou endoscopique) lorsqu'ils étaient suivis depuis de nombreuses années après leur premier traitement. Le risque de nécessiter une intervention subséquente était plus élevé dans le groupe de la dilatation pneumatique.

2. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults : clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. Gastrointest Endosc 2006 ; 63 (1) : 3-12. PMID : 16377308.

Les auteurs rapportent que tous leurs patients traités par du fluticasone en aérosol à déglutir se sont améliorés cliniquement et histologiquement, mais que les récidives ont été fréquentes chez beaucoup d'entre eux.

3. Tutuian R, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance and manometry clarifies esophageal function abnormalities : study in 350 patients. Am J Gastroenterol 2004 ; 99 (6) : 1011-9. PMID : 15180718.

Cette enquête a mis en évidence l'utilité de l'impédance intraluminale à multicanaux pour montrer le transit normal et anormal du bol alimentaire dans plusieurs troubles de la motricité œsophagienne.

Mark Russo ▪ Steven Zacks

62

Maladies du foie : tests fonctionnels hépatiques anormaux, stéatose hépatique non alcoolique, atteinte hépatique d'origine médicamenteuse

Introduction

Chez 1 à 4 % de la population, les tests hépatiques s'avèrent anormaux pour de nombreuses raisons. Une stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) et des atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse (hépatite médicamenteuse ou HM) sont parmi les étiologies les plus fréquentes. Plus de 30 % de la population répondent aux critères de l'obésité, et bon nombre de ces personnes ont une SHNA sous-jacente, ce qui explique que les cliniciens rencontrent de nombreux patients dont le bilan hépatique est anormal. Le tableau clinique est souvent compliqué davantage par les anomalies des tests hépatiques induites par des médicaments comme les statines utilisées pour traiter les complications de l'obésité.

Tests biochimiques hépatiques anormaux

Étiologie et pathogénie

La fonction hépatique est testée par des analyses biochimiques du sérum dans de nombreuses circonstances : lors de contrôles périodiques de santé, avant les dons de sang, dans le cadre des assurances, à l'occasion d'examens physiques d'embauche et durant les hospitalisations. Une interprétation correcte des anomalies de la chimie hépatique dans le contexte des facteurs de risque et des antécédents du patient est essentielle pour sa prise en charge. Puisque les normes des tests de laboratoire sont les moyennes des valeurs obtenues dans une population normale avec 2 écarts types au-dessus ou au-dessous, 2,5 % de la population, par définition, auront un ou plusieurs tests hépatiques inférieurs ou supérieurs à la norme. Les valeurs normales des tests hépatiques peuvent varier selon l'âge, la race et le sexe.

Les dosages de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la phosphatase alcaline et de la bilirubine totale constituent les tests sanguins les plus communs dans un bilan hépatique. Ceux de la γ-glutamyl transférase (GGT) et de la 5'-nucléotidase sont généralement utilisés pour vérifier si, en cas d'augmentation de la phosphatase alcaline, celle-ci provient du foie ou des os. Ces dosages sont appelés à tort « tests de fonction hépatique ». En effet, les ALAT, ASAT, GGT et phosphatases alcalines sont des enzymes et non des marqueurs de la fonction synthétique du foie. Les taux d'albumine et de prothrombine, qui sont des

protéines produites par le foie, peuvent fournir une estimation de la fonction hépatique de synthèse.

Les ASAT et ALAT sont des enzymes hépatiques abondantes qui catalysent le transfert de groupes aminés pour former les métabolites hépatiques, le pyruvate et l'oxalate. L'ALAT se trouve dans le cytosol des hépatocytes, alors que l'ASAT se trouve à la fois dans le cytosol et les mitochondries des hépatocytes. Les deux sont libérées dans le sang en cas de lésion ou de mort des hépatocytes. L'ASAT est présente aussi dans le cœur, le muscle squelettique et le sang. La bilirubine est un produit de dégradation de l'hémoglobine. Elle est insoluble et nécessite la conjugaison, la glucuronidation, avant d'être sécrétée. La bilirubine est conjuguée par l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase de sorte qu'elle puisse être sécrétée dans les canalicules biliaires. La phosphatase alcaline est une enzyme présente dans de nombreux tissus, y compris le foie, les os, l'intestin et le placenta. La phosphatase alcaline peut s'élever pendant la grossesse.

Tableau clinique

Une augmentation des enzymes hépatiques est généralement détectée chez des sujets asymptomatiques à l'occasion d'examens physiques de routine ou d'un don de sang. Les patients dont les tests hépatiques sont anormaux à la suite d'une hépatite virale aiguë ou d'un ictère obstructif peuvent se plaindre d'un malaise général, de nausées, de vomissements ou de douleurs abdominales. Les tests hépatiques ne détectent pas toutes les maladies hépatiques; des patients atteints d'hépatite virale chronique B ou C, ou même de cirrhose, peuvent avoir des tests hépatiques normaux.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des tests hépatiques est large (encadré 62.1). Une démarche systématique dans l'évaluation peut aider à minimiser les tests et réduire les coûts. Chez les patients présentant des symptômes de jaunisse, les diagnostics possibles sont : une hépatite virale aiguë, une lithiase biliaire, une hépatite alcoolique et des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse. Chez les patients asymptomatiques qui ont des tests hépatiques perturbés, il faut penser à une hépatite virale chronique, une stéatose hépatique ou une hémochromatose.

Encadré 62.1 Diagnostic différentiel des tests hépatiques perturbés

Fréquent
- Alcool
- Médicaments
- Stéatose
- Lithiase biliaire
- Hémochromatose
- Hépatite chronique B ou C

Rare
- Maladie auto-immune du foie
- Cholangite sclérosante primitive
- Cirrhose biliaire primitive
- α-1-antitrypsine

Très rare
- Maladie de Wilson
- Syndrome de Budd-Chiari

Démarche diagnostique

Des tests hépatiques anormaux devraient être répétés avec les patients à jeun, s'étant abstenus d'alcool et en dehors de la prise médicaments non essentiels, y compris les médicaments en vente libre ou prescrits dans le cadre des médecines douces. Des perturbations des tests établies à deux ou plusieurs reprises exigent une évaluation plus approfondie.

L'évaluation des patients avec des tests hépatiques anormaux doit prendre en considération les causes les plus courantes de maladie chronique du foie : la consommation d'alcool, les médicaments, l'hémochromatose, l'hépatite chronique C et la SHNA. L'hépatite B est relativement rare aux États-Unis; elle est devenue moins fréquente après la mise en œuvre de la vaccination universelle. Les autres affections hépatiques sont relativement rares et ne doivent pas être envisagées lors d'une première évaluation, à moins qu'un facteur de risque ou une affection prédisposante ne soit connue. Une échographie abdominale est utile pour détecter les calculs biliaires, même si elle peut ne pas mettre en évidence une lithiase du conduit biliaire ou une infiltration graisseuse du foie. Une biopsie du foie identifie rarement l'étiologie d'une maladie hépatique non détectée par des tests sanguins, mais peut être utile pour l'évaluation du degré de fibrose hépatique.

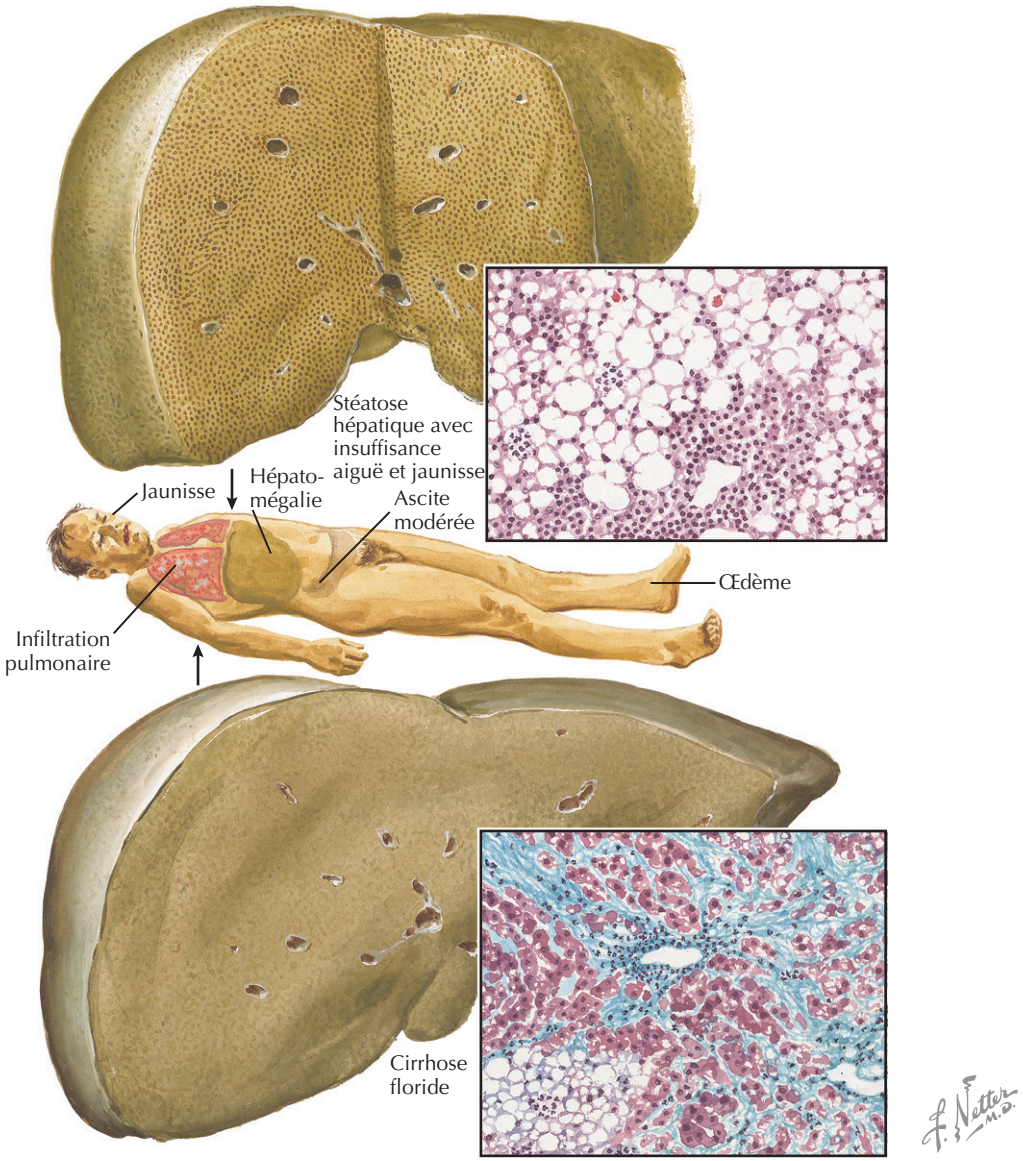
Le profil des perturbations du bilan hépatique peut servir à l'identification de la maladie sous-jacente. Des élévations de la bilirubine totale ou de la phosphatase alcaline suggèrent une maladie hépatique cholestatique ou une obstruction, comme une cholangite sclérosante primitive, une cirrhose biliaire, une tumeur de la tête du pancréas ou une lithiase du cholédoque. Des augmentations des taux d'ASAT et d'ALAT évoquent une maladie hépatocellulaire. Le profil des perturbations peut être mixte avec élévation des ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, bilirubine totale en cas de lésions hépatiques induites par des médicaments. La SHNA et les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, deux causes courantes d'anomalies des tests hépatiques, font l'objet du présent chapitre.

Stéatose hépatique non alcoolique

Étiologie et pathogénie

La SHNA a été décrite par Ludwig chez des patients dont les tests hépatiques étaient perturbés, qui étaient atteints

Figure 62.1 Maladies hépatiques nutritionnelles : stéatose hépatique non alcoolique.



de stéatose hépatique à la biopsie, mais qui n'avaient pas d'antécédents de consommation importante d'alcool. L'hypothèse actuelle est que deux mécanismes sont en cause. Le premier serait la résistance à l'insuline, qui conduit à la rétention dans les hépatocytes des lipides, en particulier des triglycérides. Le mécanisme sous-jacent est une diminution de l'élimination des acides gras en raison de la faible activité β-oxydative des mitochondries. La stéatose macrovésiculaire dans les hépatocytes, qui est la conséquence de ce premier mécanisme, donne un aspect grillagé à la biopsie du foie (figure 62.1). Le second mécanisme, le stress oxydatif, provoque la peroxydation des lipides membranaires des hépatocytes et la production de cytokines. Le stress oxydatif peut être responsable du passage de la stéatose à la stéatohépatite avec ou sans fibrose ou cirrhose (voir la figure 62.1). Les adipokines, cytokines produites par les adipocytes, jouent également un rôle. Une augmentation de la leptine sérique et une diminution de l'adiponectine peuvent faciliter la stéatose hépatique et la stéatohépatite.

Les facteurs étiologiques fréquents pour la SHNA sont l'obésité viscérale, le diabète de type II, un taux faible de cholestérol des lipoprotéines de haute densité et l'hypertriglycéridémie. Le dysfonctionnement mitochondrial est lié à l'insulinorésistance et à la stéatose hépatique. Toutefois, des données récentes donnent à penser qu'une proportion importante de patients atteints de SHNA n'ont pas ces facteurs de risque. L'augmentation de l'âge est associée à une fibrose plus grave, probablement à cause de la durée plus longue de la SHNA ou de l'augmentation de la dysfonction mitochondriale des hépatocytes chez les personnes âgées.

La stéatose hépatique secondaire ou stéatohépatite s'observe dans les cas d'erreurs innées du métabolisme et comme effets secondaires de certains médicaments. L'amiodarone, le méthotrexate, le tamoxifène, les glucocorticoïdes, les analogues nucléosidiques, les inhibiteurs calciques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antibiotiques de type tétracycline ont été associés à une stéatose hépatique. Une forme secondaire a également été associée à une nutrition parentérale totale, à une diverticulose jéjunale avec prolifération bactérienne, mais aussi aux interventions chirurgicales qui, pour faire perdre du poids, court-circuitent une longue portion de l'intestin grêle.

Tableau clinique

Le tableau clinique de la SHNA est variable. Le plus souvent, cela commence par l'observation fortuite d'une augmentation asymptomatique des transaminases, pouvant atteindre en général 5 fois les valeurs normales, avec un taux d'ALAT habituellement supérieur à celui de l'ASAT. Une SHNA est généralement suspectée en cas de bilan hépatique anormal, après exclusion des autres maladies du foie, d'une hépatomégalie inexpliquée ou d'une infiltration graisseuse du foie détectée par imagerie médicale. Les enzymes hépatiques peuvent fluctuer et peuvent même baisser en cas d'amaigrissement. Une SHNA peut être détectée par échographie, souvent effectuée pour des raisons non liées, par exemple une douleur dans le quadrant supérieur droit. Certains patients peuvent présenter une cirrhose cryptogénique. En effet, la SHNA serait la cause la plus fréquente de cirrhose cryptogénique.

Les signes les plus communs de la SHNA sont l'obésité viscérale et une hépatomégalie. En cas de cirrhose, les patients peuvent avoir une splénomégalie, des angiomes stellaires et de l'érythème palmaire. Une augmentation légère à modérée de l'ALAT et de l'ASAT est l'anomalie biologique la plus courante et souvent la seule. Le rapport ALAT/ASAT est généralement supérieur à 1, mais diminue à mesure que se développe une cirrhose. Il n'existe aucune corrélation entre le degré d'augmentation de l'ASAT ou de l'ALAT et la sévérité histologique. Une hypoalbuminémie, une hyperbilirubinémie et un temps de prothrombine prolongé s'observent dans la cirrhose décompensée. Le taux de ferritine sérique est souvent élevé, et dans 6 à 11 % des cas, le degré de saturation de la transferrine l'est également.

Le diagnostic de la SHNA est suggéré par la présence des facteurs étiologiques. Comme indiqué précédemment, l'imagerie médicale peut révéler des anomalies suggestives d'infiltration graisseuse. La biopsie du foie est le test de référence pour confirmer le diagnostic de SHNA et distinguer la stéatohépatite d'une stéatose simple. En outre, une biopsie hépatique permettra l'évaluation de l'étendue de la fibrose dans la stéatohépatite et fournira des informations pronostiques. La stéatohépatite liée à la SHNA a les caractéristiques histologiques suivantes : stéatose, dégénérescence hépatocytaire spumeuse, inflammation lobulaire avec leucocytes polynucléaires, nécrose lobulaire, corps de Mallory et fibrose périsinusoïdale.

Diagnostic différentiel et démarche diagnostique

Pour diagnostiquer la SHNA, les causes secondaires de stéatose hépatique doivent être exclues. L'hépatite C et la maladie alcoolique du foie sont particulièrement importantes en raison de leur forte prévalence. On croit généralement que la stéatose hépatique ne se développe pas lorsque la consommation d'alcool est inférieure à 20 g/j chez les femmes et à 30 g/j chez les hommes.

L'échographie, la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique peuvent identifier une stéatose hépatique et ont été préconisées comme tests diagnostiques de la SHNA. Aucun n'est suffisamment sensible pour détecter une inflammation hépatique, une fibrose ou une cirrhose. Comme il est impossible de distinguer une stéatose simple d'une stéatohépatite et d'évaluer la gravité des lésions, la biopsie hépatique reste le meilleur test diagnostique de la stéatohépatite. Toutefois, l'absence de traitement médical efficace de la SHNA et les risques associés à la biopsie requièrent une grande prudence dans la prise de décision.

Soins et traitement

Traitement optimal

Il n'existe actuellement aucun traitement défini pour la SHNA. En l'absence de traitements éprouvés, l'accent est mis sur la correction des facteurs étiologiques. Une perte de poids soutenue, progressive et modérée (10 % ou moins) grâce à l'exercice et à un régime peut améliorer le bilan des enzymes hépatiques et l'histologie. Pour la perte de poids, l'opération de pontage gastrique proximal donnerait de meilleurs résultats que la gastroplastie en bandes verticales et pourrait être bénéfique dans la SHNA, pourvu que la perte de poids soit graduelle et maintenue. Des agents qui sensibilisent à l'insuline et qui diminuent la stéatose hépatique et la fibrose sont à l'étude. Dans des études pilotes basées sur la rosiglitazone et la pioglitazone administrées pendant 48 semaines, une amélioration de la sensibilité à l'insuline, de l'histologie hépatique et du bilan enzymatique a été constatée. Dans une petite étude, la metformine pendant 4 mois a été associée à une amélioration des enzymes hépatiques. Les sujets avaient également fortement maigri. Par conséquent, on ignore si l'amélioration était secondaire à la perte de poids ou à la metformine. La vitamine E, 400 à 1200 UI par jour, a, semble-t-il, amélioré le taux d'ALAT chez des enfants atteints de SHNA, mais l'étude ne comportait aucune étude histologique. La bétaïne, un précurseur du facteur hépatoprotecteur, la S-adénosyl méthionine,

s'est révélée prometteuse. Toutefois, la SHNA peut récidiver et évoluer rapidement. Les résultats d'essais à petite échelle de fibrates pour une hypertriglycéridémie sont discutables, les études les plus rigoureuses ne montrant aucun bénéfice histologique. On ne dispose pas actuellement de données sur l'utilisation des inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthyl-CoA réductase (c'est-à-dire les statines) dans le traitement de la SHNA. Pour les patients atteints de cirrhose décompensée à la suite d'un SHNA, la transplantation hépatique est la seule thérapeutique possible.

Éviter les erreurs de traitement

Dans le traitement des patients atteints de SHNA, certaines classes de médicaments sont évitées parce qu'elles ont été associées à une augmentation des aminotransférases. Par exemple, les statines peuvent augmenter le taux des transaminases. Les cliniciens hésitent alors à prescrire des statines aux patients atteints de SHNA et d'hyperlipidémie. Ce qui est une erreur : les patients atteints de SHNA et chez qui les statines sont indiquées, en particulier en cas d'hypertriglycéridémie, doivent continuer à les prendre ainsi que les autres agents hypolipémiants. Il n'existe en effet aucune preuve suggérant un risque accru de lésions hépatiques graves chez les patients atteints de SHNA et traités par les statines. Le même raisonnement vaut pour les patients atteints de SHNA et de diabète ; s'ils sont traités par la metformine ou des glitazones, ils doivent continuer à prendre ces médicaments.

Futures directions

Puisque la SHNA est assez fréquente, de plus grands essais cliniques, bien conçus et avec histologie hépatique, sont nécessaires. Les médicaments les plus prometteurs sont les thiazolidinediones ou les statines. Des études de la pathogénie de la maladie aideront à identifier les patients les plus à risque de progression et nécessitant un traitement. Le réseau de recherche clinique sur la SHNA financé par les National Institutes of Health (NIH) devrait répondre aux nombreuses questions concernant l'histoire naturelle de la SHNA et son traitement.

Atteinte hépatique d'origine médicamenteuse

Étiologie et pathogénie

Une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse (hépatite médicamenteuse [HM]) se caractérise par sa dépendance de la dose et sa nature idiosyncrasique. La plupart des médicaments sont associés à ce type d'affection, définie comme une altération des tests hépatiques, imprévisible, qui survient à n'importe quelle dose ou durée d'utilisation (figure 62.2). L'acétaminophène est un exemple d'hépatotoxine dépendant de la dose ; chez la plupart des individus qui prennent une dose unique de plus de 10 g, on observe une augmentation de l'ASAT ou de l'ALAT.

L'hépatotoxicité de la plupart des médicaments est censée dépendre d'un métabolite, qui peut se lier de manière covalente à des protéines et perturber ainsi leur fonction, ce qui entraîne une nécrose cellulaire. Les métabolites peuvent se comporter comme des haptènes et les lésions cellulaires sont alors la conséquence de réactions immunitaires. L'histologie hépatique montre une nécrose focale ou massive, une cholestase, une hépatite chronique ou une stéatose micro- ou macrovésiculaire (voir la figure 62.2). Plus rarement, on trouve de la fibrose, une maladie veino-occlusive, une phospholipidose et une péliose hépatique.

Les facteurs qui prédisposent une personne au développement d'une HM sont largement inconnus. Des études ont décrit des différences génétiques dans le métabolisme des médicaments ou dans les haplotypes HLA (*Human Leucocyte Antigen*) entre les individus chez qui un médicament particulier déclenche, ou ne déclenche pas, de lésion hépatique. Des polymorphismes de la glutathion S-transférase ont été associés aux atteintes hépatiques dues à la tacrine et à la troglitazone. Les polymorphismes des haplotypes HLA-DR sont associés à des atteintes cholestatiques causées par l'amoxicilline-acide clavulanique. Les tests génétiques pourraient, finalement, s'avérer utiles pour identifier les personnes à risque accru d'atteinte hépatique par un médicament spécifique.

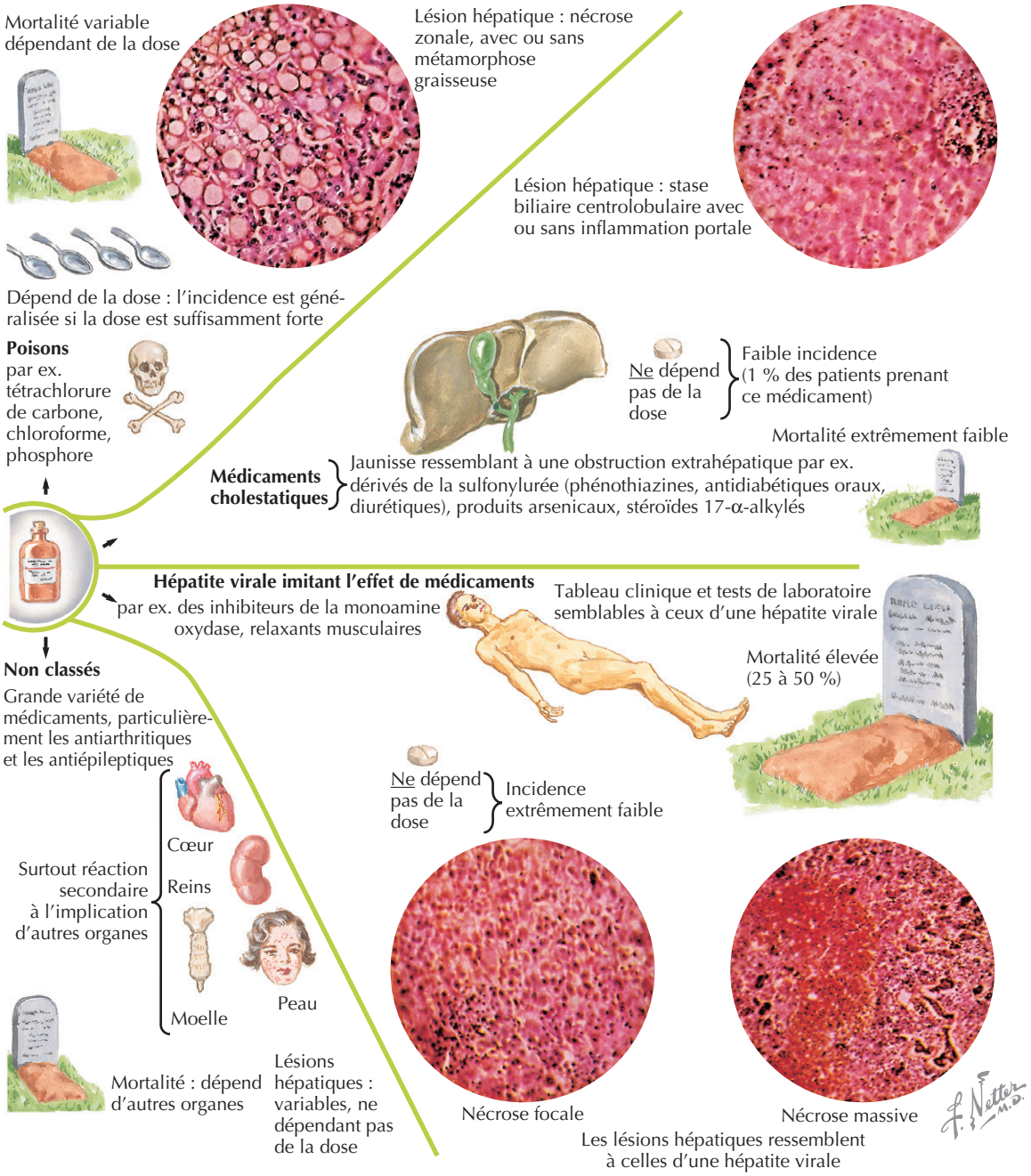
Tableau clinique

La fatigue, de légères douleurs abdominales et la jaunisse sont les symptômes les plus fréquents rapportés par les patients atteints d'HM. La plupart peuvent ne présenter aucun symptôme, et le premier signe de réaction à un médicament peut être détecté par un ami ou un clinicien qui a remarqué un ictère scléral. Des médicaments associés à des réactions d'hypersensibilité peuvent déclencher une éruption cutanée ou une éosinophilie périphérique. Un prurit généralisé, avec ou sans éruption cutanée, est caractéristique des réactions cholestatiques. L'examen physique est généralement peu révélateur, mais une légère sensibilité est souvent perçue à la palpation du quadrant supérieur droit. L'hépatosplénomégalie n'est pas un signe fréquent d'HM.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des HM est large, mais le plus souvent il faut pouvoir exclure une hépatite virale aiguë, une lithiase biliaire et une maladie hépatique auto-immune (encadré 62.2). Le diagnostic d'HM peut être difficile, car il n'existe aucun test qui puisse définitivement mettre en cause un médicament. Le test de référence est celui d'une nouvelle provocation ; le patient exposé au médicament suspect montre à nouveau des signes d'hépatotoxicité.

Figure 62.2 Atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse.



Mais, comme le traitement ne peut être repris que par inadvertance, le test est rarement applicable.

Démarche diagnostique

L'association dans le temps entre les altérations des tests hépatiques et le début de la prise du médicament ainsi que l'exclusion des autres causes de lésions hépatiques sont des éléments importants pour le diagnostic. Les dosages des anticorps IgM anti-virus de l'hépatite A et de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B permettront d'exclure une hépatite virale aiguë A ou B. L'imagerie abdominale est indiquée chez les patients dont la bilirubine totale ou la phosphatase alcaline sont augmentées, car ils pourraient être atteints de cholangite ou de lithiase du cholédoque. Une HM peut être difficile à distinguer d'une maladie du foie auto-immune. Les deux peuvent occasionner des lésions hépatocellulaires, cholestatiques ou mixtes. Des autoanticorps ne sont pas pathognomoniques de la maladie auto-immune du foie, les patients atteints d'HM peuvent produire des anticorps antinucléaires. Une biopsie du foie peut être utile. L'image caractéristique d'une HM est la

Encadré 62.2 Diagnostic différentiel de l'HM

- Hépatite A aiguë
- Hépatite B aiguë
- Hépatite due au virus d'Epstein-Barr
- Hépatite à cytomégalovirus
- Maladie auto-immunes du foie
- Cholangite ou lithiase du cholédoque
- Trouble vasculaire (ischémique ou thrombotique)
- Hépatite alcoolique

présence d'éosinophiles. Afin d'évaluer la probabilité qu'un médicament suspect est impliqué dans une altération hépatique, on a mis au point des critères fournissant un score quantitatif, mais leur application est fastidieuse et peu utilisée en pratique clinique.

Les lésions médicamenteuses peuvent être hépatocellulaires, cholestatiques ou mixtes (encadré 62.3). Un rapport ALAT/phosphatase alcaline supérieur à 5 indique que la lésion est hépatocellulaire ; un rapport inférieur à 2 correspond à une lésion cholestatique, alors qu'un rapport intermédiaire est associé à une lésion mixte. Les lésions cholestatiques prennent généralement plus de temps à guérir que les lésions hépatocellulaires.

Encadré 62.3 Types d'atteinte hépatique due à certains médicaments, classes des médicaments, plantes utilisées en médecine douce

Hépatocellulaire
- Isoniazide
- Statines
- Acétaminophène
- Halothane
- Méthyldopa
- Champignons amanites
- Chaparral

Cholestatiques
- Amoxicilline-acide clavulanique
- Azathioprine
- Barbituriques
- Érythromycine
- Méthyltestostérone
- Chélidoine

Mixte
- Phénytoïne
- Triméthoprime-sulfaméthoxazole
- Kétoconazole
- Allopurinol
- Valériane
- Germandrée
- Kava

Soins et traitement

Traitement optimal

La prise en charge d'une HM commence par la reconnaissance précoce de l'hépatotoxicité et l'arrêt rapide de l'agent toxique potentiel. À l'exception de la *N*-acétylcystéine pour l'hépatotoxicité de l'acétaminophène et de la déféroxamine en cas de surcharge en fer, on ne dispose pas d'antidotes contre l'HM. La *N*-acétylcystéine doit être administrée lorsque l'on suspecte que l'acétaminophène est en cause, même si le médicament est indétectable. Bien qu'un traitement aux corticostéroïdes soit souvent envisagé en cas d'HM, il n'existe pas de données probantes à l'appui de leur utilisation.

La plupart des patients atteints d'HM guérissent sans séquelles importantes. Toutefois, si un ictère se développe (bilirubine totale > 3 mg/dl), les patients doivent être suivis de plus près. Le taux de mortalité est estimé à 10 % chez les patients qui développent une jaunisse à la suite d'une lésion hépatocellulaire (ictère hépatocellulaire) causée par un médicament.

Prescrire des médicaments à des patients dont les tests hépatiques sont perturbés

Un scénario clinique auquel on est fréquemment confronté est la prescription d'un médicament connu pour être associé à des altérations des tests hépatiques, comme les statines, à des patients ayant un bilan hépatique anormal. Dans la plupart des cas, l'indication et les avantages du médicament l'emportent de loin sur le risque rare d'HM. Les statines n'ont pas été associées à un risque accru d'HM chez les patients dont les enzymes hépatiques sont élevées et peuvent être prescrites en cas d'hypercholestérolémie chez des patients atteints de SHNA. Avant de prescrire un médicament associé à des perturbations des tests hépatiques, il faut demander un bilan hépatique afin que le nouveau médicament ne soit pas impliqué à tort dans la hausse des enzymes hépatiques chez un patient atteint par ailleurs d'une maladie hépatique chronique. Une manière d'agir est de poursuivre le traitement aussi longtemps que l'ASAT ou l'ALAT ne dépasse pas de 3 fois la valeur de référence et que le taux de bilirubine ne dépasse pas la limite supérieure de la normale.

Éviter les erreurs de traitement

Reconnaître tôt l'HM, arrêter la prise de l'agent causal, éviter la réexposition sont les trois piliers de la thérapie. Chez un patient qui généralement ne se plaint pas et qui commence à ressentir une gêne abdominale ou des nausées après avoir commencé à prendre un nouveau médicament, en particulier un agent hépatotoxique connu, comme l'isoniazide, il est raisonnable d'arrêter le médicament et de contrôler les tests hépatiques. Des stéroïdes peuvent être prescrits dans certaines situations, comme

une réaction d'hypersensibilité, bien qu'il n'y ait aucune donnée probante à l'appui de l'utilisation de stéroïdes en cas d'HM.

Futures directions

Puisque l'HM fait partie des arguments les plus fréquents pour une intervention administrative à l'encontre d'un médicament, le développement de tests précliniques précis permettant l'identification de médicaments potentiellement hépatotoxiques suscite énormément d'intérêt. Les recherches les plus actives dans ce domaine portent sur le développement de cultures d'hépatocytes et sur l'identification des polymorphismes génétiques associés à l'HM. Le Drug Induced Liver Injury Network recueille de manière prospective les cas d'HM afin d'étudier les associations génétiques potentielles.

Ressources supplémentaires

Drug Induced Liver Injury Network. Accessible à http://dilin.dcri.duke.edu/index.html. Consulté le 29 août 2006.

Ce site web fournit des renseignements au sujet de l'étude multicentrique des lésions hépatiques induites par des médicaments, parrainée par le NIH. On y trouve des références utiles ainsi qu'une liste des médicaments considérés comme gravement toxiques pour le foie.

Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology 2002 ; 123 : 1367-84.

Cette directive propose une démarche structurée pour l'évaluation des patients avec des tests hépatiques perturbés.

Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease : from steatosis to cirrhosis. Hepatology 2006 ; 43 (2 Suppl 1) : S99-112.

Cette revue exhaustive sur la pathogénie et le traitement des stéatoses hépatiques fournit un aperçu prospectif sur les traitements potentiels.

Novak D, Lewis JH. Drug-induced liver disease. Curr Opin Gastroenterol 2003 ; 3 : 203-15.

Cette revue est une ressource utile, car elle décrit la présentation clinique des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse associées à des médicaments particuliers. Elle comprend des informations sur l'hépatotoxicité de certaines plantes.

Sanyal AJ ; American Gastrointestinal Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002 ; 123 (5) : 1705-25. PMID : 12404245.

Cet article fournit une étude détaillée de l'évolution naturelle, de la pathogénie et du traitement de la stéatose hépatique.

Données probantes

1. Andrade RJ, Jucena ML, Fernandez MC, et al. Drug induced liver injury : an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology 2005 ; 129 : 512-21. PMID : 16083708.

   Les auteurs décrivent l'une des plus grandes séries de patients atteints de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et fournissent une description des données cliniques et de laboratoire, ainsi que la liste des médicaments qui causent une HM.

2. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2006 ; 255 : 2297-307.

   Cet important essai clinique randomisé a démontré une amélioration biochimique et histologique chez les patients atteints de SHNA et traités par la pioglitazone, en comparaison à un groupe placebo.

3. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease : a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999 ; 116 (6) : 1413-19. PMID : 10348825.

   Les auteurs fournissent une série complète d'observations pathologiques chez des patients atteints de stéatose hépatique. L'étude est particulièrement utile, car elle décrit des modifications pathologiques particulières associées à la fibrose.

4. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. Hepatology 2003 ; 38 (4) : 1008-17.

   Les auteurs décrivent l'un des premiers essais démontrant une amélioration histologique à la biopsie hépatique obtenue par des médicaments. Les données de cette étude ont suscité de plus vastes études des glitazones chez des patients atteints de SHNA.

5. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2004 ; 2 (12) : 1107-15. PMID : 15625656.

   Cet essai randomisé sur 20 patients seulement a démontré que la vitamine E seule a eu un effet biochimique mais sans bénéfice sur l'histologie hépatique. La combinaison de vitamine E et de la pioglitazone a entraîné une réponse biochimique, histologique et métabolique.

6. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. J Hepatol 1997 ; 27 (1) : 103-7. PMID : 9252081.

   Les données de cette étude ont démontré que, chez les patients atteints de stéatose hépatique, la perte de poids et l'exercice ont été bénéfiques, ce qui donne des arguments aux cliniciens qui incitent leurs patients à changer de mode de vie.

A. Sidney Barritt ▪ Michael W. Fried

63

Hépatite virale : maladie aiguë et chronique

Introduction

L'hépatite virale aiguë et l'hépatite virale chronique sont des causes majeures de morbidité et de mortalité dans le monde. On dénombre environ 1,5 million de nouveaux cas d'hépatite A chaque année. Plus de 2 milliards de personnes dans le monde ont été exposées à l'hépatite B à un moment donné de leur vie, et 350 millions d'entre elles sont infectées chroniquement. Près de 3 % de la population mondiale sont infectés par l'hépatite C, ce qui représente environ 170 millions de personnes.

L'infection par l'un de ces virus (hépatite A, B, C, D, E) [tableau 63.1] peut causer une maladie aiguë, chronique ou aiguë et chronique. Les manifestations cliniques de ces infections vont d'un prodrome viral à l'insuffisance hépatique fulminante ou à une maladie chronique du foie et à une cirrhose. D'autres virus, tels que le cytomégalovirus, le virus d'Epstein-Barr, le virus de l'herpès et le virus de la varicelle et du zona peuvent aussi causer une hépatite aiguë, mais généralement dans le contexte d'une maladie systémique. Dans de tels cas, le foie n'est pas la cible primaire de l'infection.

Hépatite A

Étiologie et pathogénie

Le virus de l'hépatite A (VHA) se transmet de manière féco-orale, le plus souvent par des aliments ou de l'eau contaminée. L'infection est endémique dans les régions en développement. La période d'incubation est imprécise ; elle peut aller de 1 à 6 semaines (figure 63.1). Le VHA cause une maladie aiguë, qui immunise le patient pour toute la vie contre ce virus. Cette infection n'évolue pas vers la chronicité.

Tableau clinique

Les symptômes de l'infection par le VHA ne sont pas spécifiques et peuvent ressembler à un syndrome grippal. Habituellement, les personnes infectées souffrent d'un malaise général, de fatigue, de nausées et vomissements ; elles ont un peu de fièvre et ressentent une légère douleur dans le quadrant abdominal supérieur droit. Elles peuvent aussi avoir de la diarrhée, qui, incidemment, facilite la transmission du VHA. La phase ictérique se manifeste d'abord par une coloration plus sombre des urines. À l'examen physique, on remarque les sclérotiques ictériques, puis un ictère généralisé et, parfois, on palpe un foie sensible. Cependant, les signes cliniques, comme les plaintes du patient, ne sont pas spécifiques d'une infection par le VHA.

Diagnostic différentiel

Dans le diagnostic différentiel de l'hépatite aiguë A, il faut prendre en compte les affections suivantes : une hépatite aiguë causée par tout autre virus hépatotrope, une infection virale systémique aiguë, l'hépatotoxicité d'un médicament et une cholangite.

Démarche diagnostique

Les analyses de laboratoire d'un patient infecté par le VHA montrent des anomalies des enzymes hépatiques du type lésion hépatocellulaire aiguë. Au début, les taux des transaminases sériques, l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT) peuvent s'élever à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale. La bilirubine sérique augmente également, mais généralement à moins de 10 mg/dl ; elle est plus lente à croître et à décroître que

Tableau 63.1 Les virus hépatotropes

	Mode de transmission	Période d'incubation	Zones endémiques	Risque de chronicité
Hépatite A	Féco-orale; Épidémies d'origine alimentaire ou hydrique	1–6 semaines	Pays en développement	Non
Hépatite E	Féco-orale; Épidémies d'origine alimentaire ou hydrique	1–6 semaines	Mexique, Asie du Sud-Est	Non
Hépatite B	Voie parentérale, sexuelle, périnatale	1–6 moisis	Asie, Afrique	Oui
Hépatite D	Parentérale, sexuelle	1–6 mois	Méditerranée	Oui
Hépatite C	Parentérale	1–6 mois	Égypte	Oui

les transaminases sériques. Dans les zones endémiques, l'infection infraclinique est fréquente chez les enfants, et la probabilité d'une infection ictérique aiguë symptomatique s'élève avec l'âge du patient. Le test de laboratoire qui fournit le diagnostic définitif d'hépatite A est la mise en évidence d'anticorps sériques IgM anti-VHA. Une exposition antérieure ou une vaccination, qui assure à la personne une immunité spécifique, est confirmée par la présence d'anticorps IgG anti-VHA.

Soins et traitement

Traitement optimal

Il n'y a pas d'interventions thérapeutiques spécifiques, à l'exception des soins de soutien et d'un suivi régulier au cas où surviendrait une insuffisance hépatique fulminante, bien que cette complication soit rare lors d'une infection par le VHA (figures 63.2 et 63.3). L'attitude à prendre en ce qui concerne une hospitalisation ou le recours à un hépatologue dépendra de l'état fonctionnel du foie, du caractère évolutif des taux d'enzymes hépatiques et des troubles de synthèse protéique. Les patients dont l'entourage peut assurer un certain contrôle de leur état, qui sont suffisamment fiables pour respecter les rendez-vous nécessaires au suivi et qui sont capables de se nourrir normalement peuvent passer leur convalescence à domicile. En revanche, ceux qui présentent des signes de dysfonction progressive de la synthèse hépatique (temps de prothrombine prolongé, altération des facultés mentales) devraient être hospitalisés jusqu'à ce qu'une amélioration clinique soit observée. Si une insuffisance hépatique progressive se développait, il faudrait alors envisager de prendre les mesures nécessaires à une éventuelle transplantation hépatique.

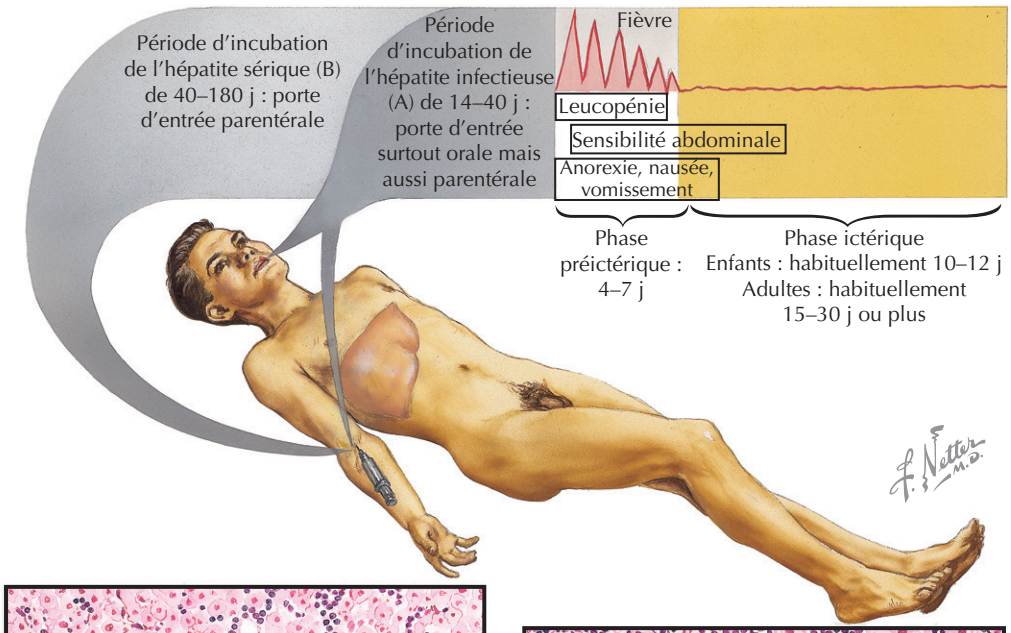
Une infection aiguë par le VHA doit être signalée aux responsables de la santé publique afin qu'ils puissent surveiller la concentration des cas et peut-être reconnaître le début d'une épidémie. Le cas index dans une épidémie d'hépatite A est plus contagieux avant la phase ictérique de la maladie. L'excrétion fécale du VHA est maximale alors que le patient souffre de symptômes grippaux non spécifiques : malaise général, nausées et diarrhée. Les proches et la famille courent le risque de contracter l'hépatite à partir du cas index. Les gens en contact étroit avec lui devraient recevoir des immunoglobulines contre l'hépatite A dans les 2 semaines de l'exposition, ce qui offre les meilleures chances de prévenir l'infection.

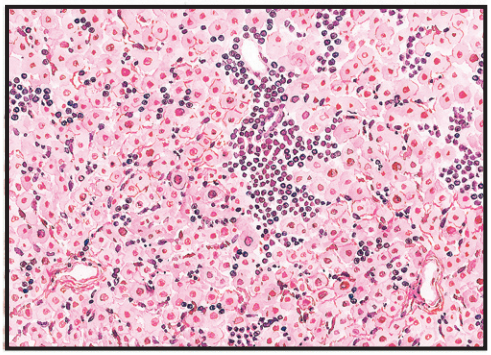
Les plus récentes recommandations conseillent qu'à l'âge de 1 an, tous les enfants soient vaccinés contre l'hépatite A dans le cadre de la vaccination infantile systématique. Une vaccination de rattrapage devrait également être envisagée pour les enfants non vaccinés et âgés de 2 à 18 ans. Les adultes à risque d'infection par le VHA, notamment les voyageurs dans les pays en développement où le VHA est endémique, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse, les résidents et les employés d'institutions comme des homes ou asiles ainsi que le personnel des centres de jour doivent également être vaccinés contre le VHA. Les patients atteints d'une maladie chronique du foie nécessitent également une vaccination contre le VHA, compte tenu du risque plus élevé de décompensation hépatique s'ils venaient à être infectés par le virus.

Hépatite E

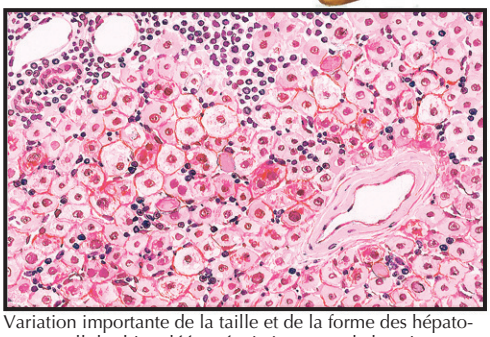
Le virus de l'hépatite E (VHE) est un autre virus hépatotrope qui se propage par voie féco-orale. Cette hépatite est endémique dans les pays en développement, notamment en Amérique centrale et en Asie du Sud et du Sud-Est. Comme le VHA, sa période d'incubation est de 1 à 6 semaines. Le VHE n'est pas capable d'induire une maladie chronique du foie. Les femmes enceintes semblent particulièrement à risque de développer une insuffisance hépatique fulminante, mais la proportion globale d'hépatite grave est faible. Les tests sérologiques pour la détection des anticorps anti-VHE sont maintenant disponibles et doivent être envisagés si le patient a voyagé dans une région d'endémie avant le début d'une hépatite aiguë. Tout comme pour l'hépatite A, ce sont les soins de soutien qui constituent la base du traitement de l'hépatite E. La plupart des patients guérissent spontanément; cependant, en cas d'encéphalopathie ou de coagulopathie, il faut envoyer le patient immédiatement dans un centre de transplantation.

Figure 63.1 Hépatite virale : forme aiguë.

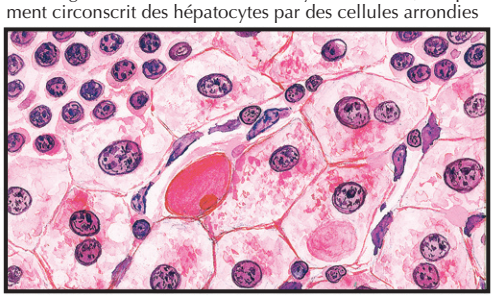




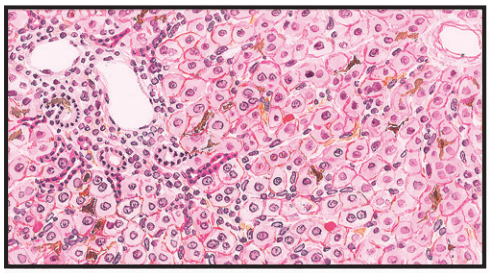
Coupe de foie : désorganisation lobulaire modérée ; rétraction ou gonflement des cellules et noyaux rétractés, remplacement circonscrit des hépatocytes par des cellules arrondies



Variation importante de la taille et de la forme des hépatocytes ; cellules binucléées ; épaississement de la veine centrale : infiltrations inflammatoires circonscrites



Très fort grossissement : changements dans les hépatocytes : cellules binucléées, infiltration, corps de Councilman



Stade de guérison : dépôts de lipofuscine dans les cellules de Kupffer ; thrombus biliaires dans les capillaires ; augmentation des cellules binucléées ; cellules trinucléées occasionnelles

Hépatite B

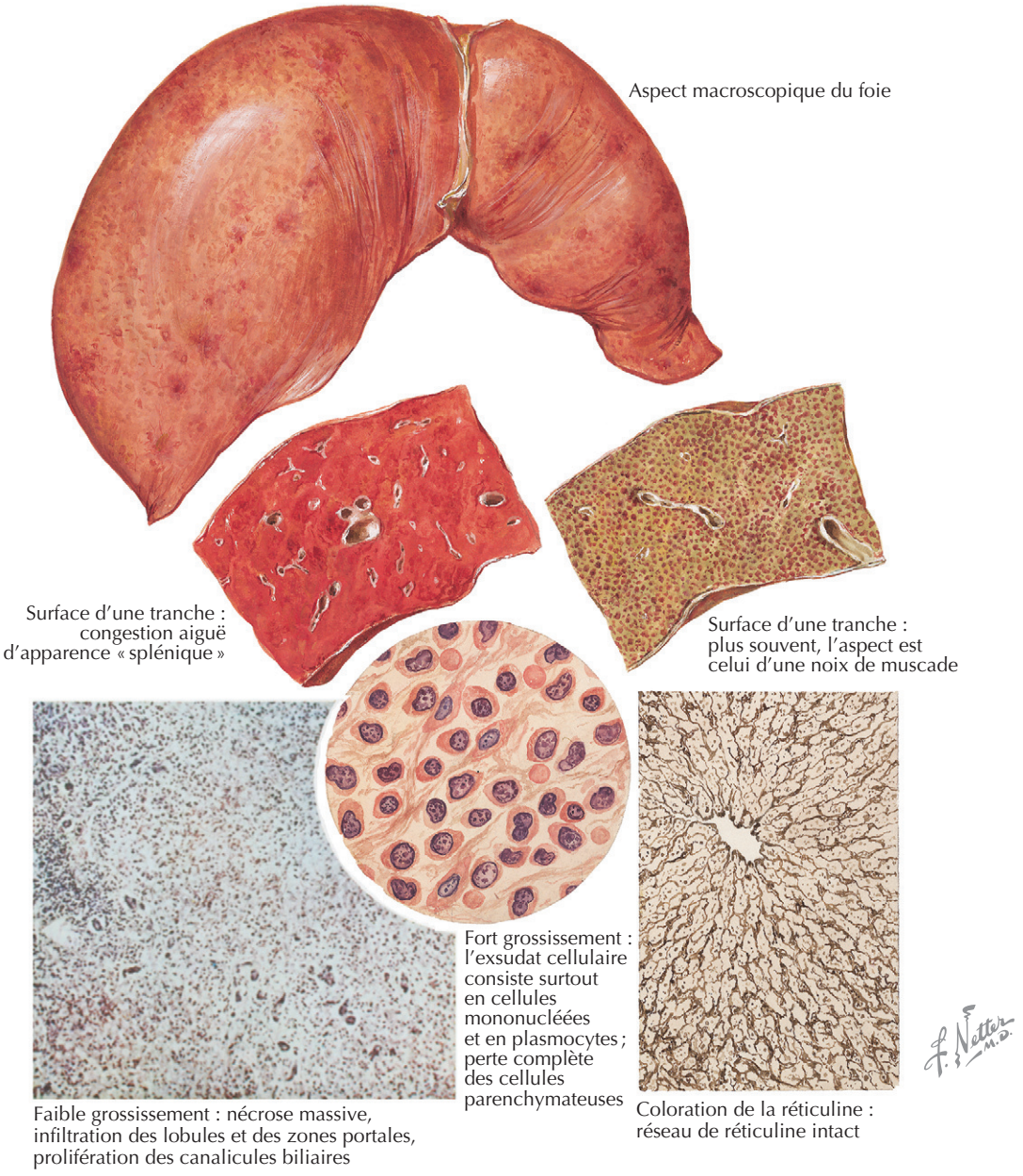
Étiologie et pathogénie

Le virus de l'hépatite B (VHB) peut provoquer une hépatite aiguë susceptible d'évoluer vers la chronicité. L'infection aiguë peut aller d'un syndrome grippal ictérique à l'insuffisance hépatique fulminante. L'infection chronique par le VHB peut rester asymptomatique ou conduire à une cirrhose, une hypertension portale, un carcinome hépatocellulaire et au stade terminal de la maladie (figure 63.4). Ce virus à ADN est transmis par voie sexuelle, parentérale ou périnatale. Près de la moitié de la population mondiale vit dans des régions où l'hépatite B est endémique, en particulier dans certaines régions d'Asie et d'Afrique (figure 63.5).

Tableau clinique

L'infection aiguë se manifeste d'abord par de la fièvre, de l'anorexie, des nausées, des vomissements et une

Figure 63.2 Hépatite virale : forme fulminante (nécrose massive aiguë).



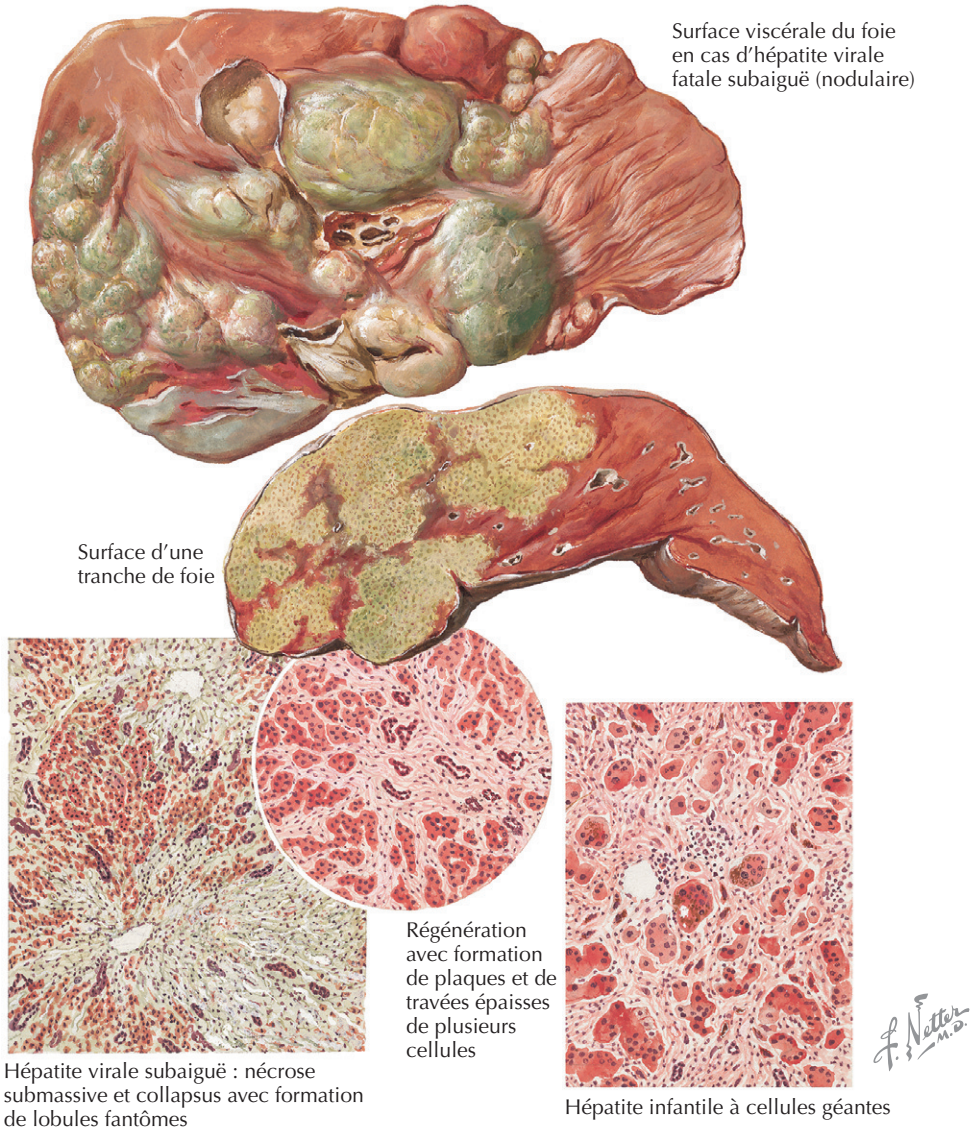
sensibilité abdominale, ensuite par une phase ictérique qui, chez les adultes, peut durer plus de 1 mois. Près de 95 % des adultes guérissent et acquièrent une immunité naturelle après l'infection aiguë. Environ 5 % développeront une infection chronique par le VHB, alors qu'une insuffisance hépatique fulminante survient chez moins de 1 %. Les nouveau-nés qui sont infectés par leur mère ont un risque de 90 % de développer une hépatite B chronique.

Les manifestations extrahépatiques de l'hépatite B comprennent des poussées d'urticaire, une périartérite noueuse et une maladie rénale chronique du type glomérulonéphrite membraneuse et membranoproliférative.

Démarche diagnostique

L'hépatite aiguë B entraîne une augmentation marquée des activités des ALAT et ASAT, ce qui suggère des lésions hépatocellulaires. En général, ces enzymes s'élèveront rapidement, souvent à des taux atteignant 10 à 15 fois la limite supérieure de la normale. Ensuite viendra l'augmentation plus progressive, mais soutenue, de la bilirubine sérique. La confirmation sérologique de l'infection est indispensable, tout comme l'identification correcte des cas de maladie aiguë, des porteurs chroniques, des sujets vaccinés, et ceux dont l'infection est guérie et qui sont dès lors immunisés. Ces différents états cliniques sont définis dans

Figure 63.3 Hépatite virale : forme fatale subaiguë.



le tableau 63.2. Un patient peut passer par plusieurs de ces stades au cours de l'évolution naturelle de l'infection à VHB (figure 63.4).

Soins et traitement

Hépatite B aiguë : traitement optimal

Comme pour l'infection par le VHA, l'infection aiguë par le VHB se traite essentiellement par des soins de soutien avec maintien d'un suivi attentif à tout signe et symptôme de dysfonction hépatique. Le développement d'une encéphalopathie ou d'une coagulopathie est de mauvais augure, et les patients doivent être immédiatement adressés dans un centre de transplantation. Il semble que la thérapie antivirale directe ne soit pas justifiée chez les patients atteints d'hépatite B aiguë, l'utilisation de ce traitement dans les formes graves demeurant controversée. Chez les personnes qui ont souffert d'une hépatite B aiguë, il faut répéter les tests sérologiques 6 mois après l'infection initiale afin de vérifier si l'antigène de surface de l'hépatite B (Ag HBs) a disparu et si le patient est bien immunisé ou si, au contraire, l'infection est devenue chronique.

Les cas d'infection aiguë par le VHB doivent être signalés aux autorités locales de santé publique. Les personnes sensibles qui ont eu un contact sexuel avec le cas index dans les 2 semaines suivant le début des symptômes devraient recevoir des immunoglobulines anti-VHB et le vaccin spécifique.

Hépatite B chronique : traitement optimal

L'infection chronique par le VHB peut évoluer vers une cirrhose, une hypertension portale, une insuffisance hépatique de stade terminal et un carcinome hépatocellulaire. Certains de ces patients peuvent être candidats à un

Figure 63.4 Histoire naturelle de l'infection à VHB.

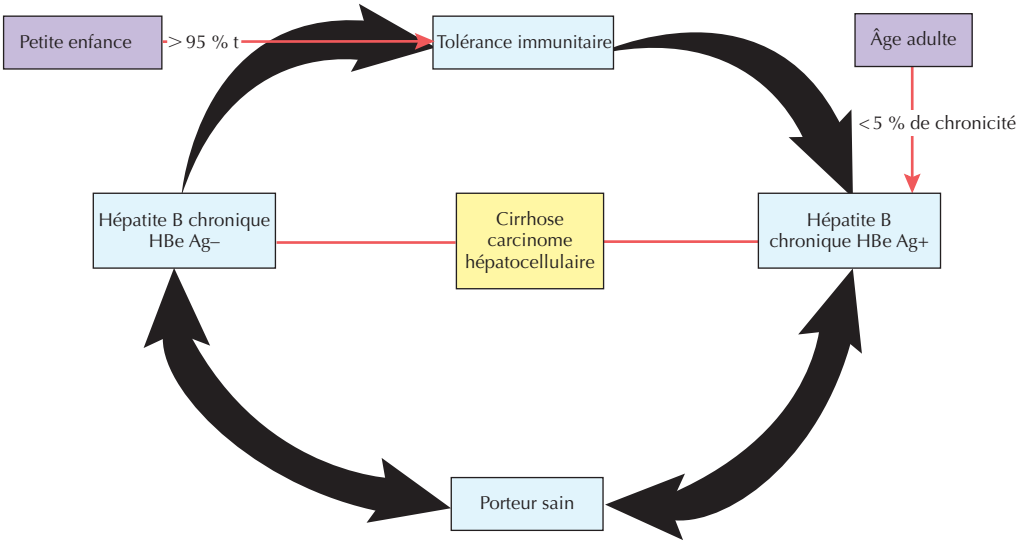


Figure 63.5 Hépatite B aiguë : facteurs de risque 1991–1996.

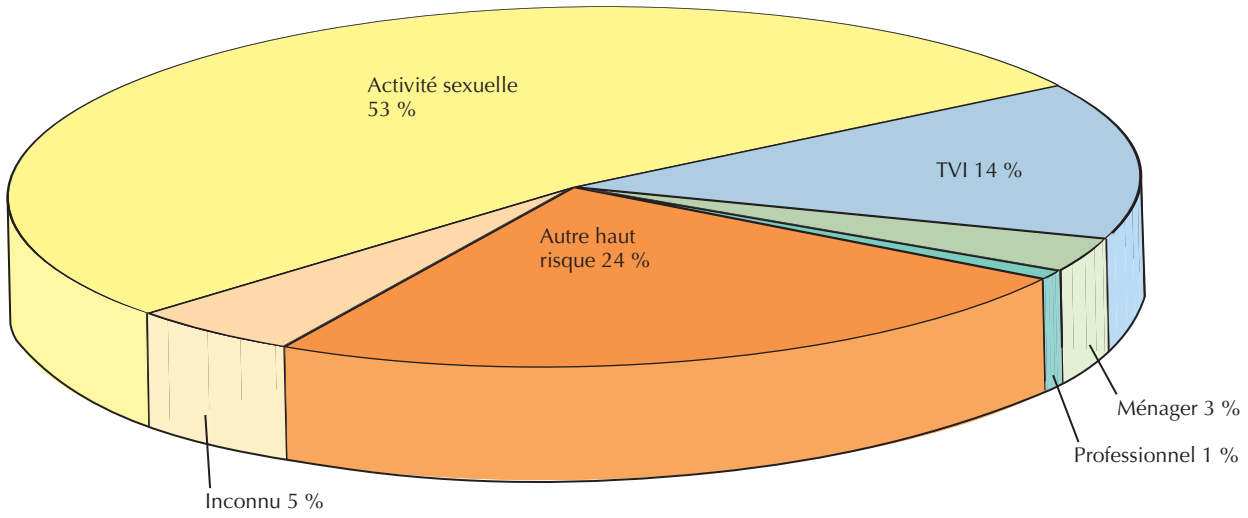


Tableau 63.2 Profil sérologique de l'hépatite B

	ALAT sérique	Ag HBs	Anti-HBs	Anti-HBc	Ag HBe	Anti-HBe	ADN du VHB
Aiguë	++++	+	–	+ IgM	±	±	±
Guérie	Normale	–	+	+ (Total)		+	–
Chronique (type sauvage)	++	+	–	+	+	–	> 20000 UI/ml
Chronique (mutant pré-core)	++	+	–	+	–	+	> 2000 UI/ml
Porteur sain	Normale	+	–	+	–	+	< 20000 UI/ml
Vacciné	Normale	–	+	–	–	–	–

Ag HBc : antigène de la nucléocapside du VHB; Ag HBe : antigène d'enveloppe du VHB; Ag HBs : antigène de surface du VHB; ALAT : alanine aminotransférase; Anti-HBc : anticorps anti-Ag HBc; Anti-HBe : anticorps anti-Ag HBe; anti-HBs : anticorps anti-Ag HBs; UI : unités internationales.

traitement antiviral, si l'on obtient la preuve de la réplication active de l'ADN du VHB dans leur sérum. Plusieurs agents, y compris les immunomodulateurs comme l'interféron et le peginterféron et des antiviraux directs tels que la lamivudine, l'adéfovir, l'entecavir et la telbivudine, ont démontré leur efficacité dans le traitement de l'hépatite chronique B. Les décisions concernant le traitement de l'hépatite B chronique et sa surveillance sont complexes; aussi, il est recommandé de consulter un spécialiste. Les patients atteints d'hépatite B chronique devraient être vaccinés contre l'hépatite A. En raison de la forte incidence de carcinome hépatocellulaire chez des patients atteints d'hépatite B chronique, les personnes à haut risque, notamment les patients cirrhotiques, asiatiques (hommes > 40 ans et femmes > 50 ans), africains (> 20 ans) ou les personnes ayant des antécédents familiaux de carcinome hépatocellulaire, devraient subir une échographie hépatique de contrôle tous les 6 à 12 mois.

Prévention

La prévention est essentielle pour la diminution de l'incidence de l'infection par le VHB. Le vaccin contre l'hépatite B est fortement immunogène et induit des anticorps protecteurs chez la plupart des personnes qui reçoivent le vaccin. Ceux qui sont immunodéprimés ou qui ont déjà une maladie hépatique avancée sont les exceptions à cette règle. Actuellement, la vaccination contre l'hépatite B est recommandée pour tous les nouveau-nés, le personnel des soins de santé et les patients atteints d'une autre maladie du foie. Aux États-Unis, grâce à la vaccination des nouveau-nés et à des programmes de rattrapage de vaccination pour les enfants plus âgés, l'incidence et la prévalence de l'infection par le VHB devraient diminuer de façon spectaculaire en une génération. Dans d'autres pays où le VHB est endémique, la vaccination des nouveau-nés a réduit les taux de transmission verticale, d'hépatite B chronique et de carcinome hépatocellulaire.

Hépatite D

Le virus de l'hépatite D (VHD) est un virus défectif à ARN (acide ribonucléique) qui requiert l'antigène de surface du VHB pour sa réplication. Ainsi, seules les personnes atteintes d'infection aiguë par le VHB (co-infection) ou des porteurs chroniques du VHB (surinfection) risquent une infection par le VHD. Aussi appelé « virus delta », le VHD est endémique dans les pays riverains de la Méditerranée, en particulier l'Italie et la Turquie. Ce diagnostic doit être envisagé chez les patients atteints d'hépatite B aiguë dont l'évolution clinique est défavorable ou chez des malades atteints d'hépatite B chronique qui souffrent d'une aggravation. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'Ag HBs dans le sérum ainsi que d'anticorps dirigés contre le virus delta. Le traitement est celui de l'hépatite B sous-jacente, c'est-à-dire essentiellement des soins de soutien continus.

Hépatite C

Étiologie et pathogénie

Le virus de l'hépatite C (VHC) infecte près de 2 % de la population des États-Unis et 3 % de la population mondiale. Le VHC diffère des autres virus hépatotropes parce qu'il est beaucoup plus susceptible de provoquer une hépatite chronique. L'hépatite C peut évoluer vers un carcinome hépatocellulaire, une cirrhose ou une insuffisance hépatique terminale; par conséquent, elle constitue un problème majeur de santé publique. Le VHC est la principale cause de décès par maladie du foie aux États-Unis. Une forme aiguë existe, mais elle est rarement rencontrée; en effet, près de 75 % des cas sont asymptomatiques.

Le VHC est un virus à ARN simple brin avec six génotypes principaux. Le génotype 1 est le type le plus fréquent aux États-Unis (70 % des cas), les génotypes 2 et 3 étant responsables des 30 % restants. Le génotype 4 est endémique en Égypte et au Moyen-Orient. Les génotypes 5 et 6 sont rarement rencontrés en dehors de l'Afrique australe. Bien que le génotype n'ait pas d'impact sur la gravité de la maladie, le génotype 1 résiste plus souvent au traitement.

L'histoire naturelle de l'infection par le VHC est controversée. Certains patients auront une maladie modérée et stable, alors que d'autres auront une maladie progressant au cours des décennies et développeront une cirrhose. Les facteurs associés à une aggravation rapide sont : la consommation d'alcool, le sexe masculin, une co-infection avec le VIH et une stéatose hépatique.

Tableau clinique

Souvent, l'hépatite C est diagnostiquée à l'occasion de tests de routine de la fonction hépatique effectués pour une autre indication. La plupart des infections aiguës sont asymptomatiques; les patients ayant une infection chronique se plaignent de fatigue, de malaise général et d'autres symptômes non spécifiques. Chez certains patients, les manifestations initiales sont celles d'une maladie chronique du foie : ictère, ascite et confusion, souvent après qu'ils ont été infectés, sans le savoir, pendant des décennies.

Les facteurs de risque pour l'infection incluent l'utilisation de drogues intraveineuses (70 %), la transfusion sanguine avant 1992 (6 %) et les expositions professionnelles (3 %). La transmission par contact sexuel est possible, mais le taux est faible. Les risques associés aux tatouages, au perçage corporel et à la consommation de cocaïne par voie nasale ne sont pas bien connus. Près de 10 % des personnes infectées par le VHC n'ont pas de facteur de risque identifiable.

Les manifestations extrahépatiques de l'infection par le VHC comprennent la cryoglobulinémie, la glomérulonéphrite, la porphyrie cutanée tardive et une maladie thyroïdienne. Il existe des associations entre le VHC, le diabète sucré, le lichen plan et le lymphome à cellules B.

Démarche diagnostique

Parce que chronique, l'hépatite C est généralement asymptomatique ; son dépistage par la détection d'anticorps anti-VHC est recommandé pour tous les patients avec un taux d'ALAT anormal, des antécédents de consommation de drogues par voie intraveineuse, de transfusion sanguine ou de transplantation d'organe avant 1992, d'hémophilie ou d'hémodialyse. Les professionnels de la santé qui ont été manifestement exposés à du sang infecté par le VHC et les enfants nés de mère infectée par le VHC devraient également être examinés.

En cas de facteur de risque ou d'une augmentation des ALAT, la présence d'anticorps anti-VHC permet un diagnostic quasi certain d'infection par le VHC. Avant de planifier le traitement, il faut évaluer la charge virale (virémie) et identifier le génotype du VHC. La charge virale ne reflète pas la gravité de l'infection, mais est utile pour le suivi des effets du traitement.

Soins et traitement

Traitement optimal

Si elle peut être identifiée tôt, comme dans le cas d'une exposition professionnelle, l'infection aiguë au VHC se prête à un traitement par l'interféron. On prévient ainsi la chronicité chez 98 % des patients si le traitement débute dans les 3 à 6 mois après l'infection.

Les patients atteints d'infection chronique par le VHC requièrent les mêmes soins que tous les autres patients souffrant d'une maladie chronique du foie, c'est-à-dire une vaccination contre les hépatites A et B et, en présence d'une cirrhose, le dépistage du cancer hépatocellulaire.

Une biopsie hépatique est généralement sans risque et, bien que non obligatoire, elle s'avère utile pour la stadification de l'hépatite C. Un traitement est généralement recommandé pour les malades qui présentent des signes d'un certain degré de fibrose hépatique, bien que tous les patients atteints d'hépatite C chronique soient des candidats potentiels à un traitement antiviral, pour autant qu'ils n'aient pas de contre-indications.

Le traitement actuel de l'hépatite C est une injection sous-cutanée hebdomadaire de peginterféron avec de la ribavirine 2 fois par jour pendant 6 mois à 1 an.

Le succès du traitement du VHC est défini comme l'absence d'ARN du VHC dans le sérum 6 mois après la fin du traitement. C'est ce qu'on appelle une *réponse virologique soutenue* (RVS) ; elle est synonyme de « guérison ». Les patients infectés par le VHC de génotype 1 atteignent une RVS dans 40 à 50 % des cas, alors que chez les porteurs du virus de génotype 2 et 3, le succès est de l'ordre de 75 à 80 %. Les patients doivent être soigneusement contrôlés avant le traitement. L'interféron peut exacerber des maladies psychiatriques et est donc contre-indiqué pour les patients souffrant de dépression mal contrôlée ou d'un trouble bipolaire. D'autres effets secondaires du traitement sont : neutropénie, anémie hémolytique, thrombocytopénie et dysfonctionnement thyroïdien. Le traitement est également contre-indiqué chez les patients présentant une maladie cardiaque importante ou une cirrhose décompensée.

Il faut expliquer aux patients qu'il n'y a pas de risque de transmission de l'hépatite C par contact occasionnel, par le partage de nourriture ou d'ustensiles, par des baisers ou des étreintes. Des précautions doivent être prises pour éviter de partager des objets qui peuvent avoir été contaminés par du sang, comme les rasoirs ou les brosses à dents. Le risque de transmission sexuelle est faible, mais pas nul ; les partenaires sexuels devraient subir un dépistage pour le VHC, mais l'usage de préservatifs n'est pas systématiquement recommandé en cas de relations monogames. Le risque de transmission verticale est également faible. Actuellement, il n'existe pas de recommandations de changements dans les pratiques d'accouchement ou d'allaitement chez les femmes porteuses du VHC.

Éviter les erreurs de traitement

L'erreur la plus commune dans tous les cas d'infection par des virus hépatotropes concerne le diagnostic et la détermination de la chronicité. La sérologie de l'hépatite A doit être interprétée correctement, sinon on risque de retarder un diagnostic et un traitement efficace. Les anticorps IgM anti-VHA sont signes de maladie aiguë, alors que des anticorps IgG anti-VHA confirment l'immunisation du patient. La sérologie de l'hépatite B peut être plus difficile à interpréter car il existe des différences subtiles entre les profils sérologiques de la maladie aiguë, d'une infection guérie, de la maladie chronique active, des porteurs chroniques sains et des sujets vaccinés (voir le tableau 63.2). En outre, au cours d'une période durant de 2 semaines à 4 mois après l'infection, lorsque l'Ag HBs a disparu, mais que les anticorps contre l'antigène de surface ne sont pas encore détectables, le diagnostic peut être particulièrement difficile. Chez les individus très suspects d'infection aiguë, le titre d'anticorps IgM contre la nucléocapside du VHB peut résoudre ce problème.

Traiter le VHC se heurte à des complications possibles, surtout en raison des effets secondaires de l'interféron pégylé et de la ribavirine. Anémie, leucopénie, dysfonction thyroïdienne et problèmes psychiatriques peuvent compliquer le traitement. Aussi, consulter un spécialiste doit être envisagé. Le médecin de première ligne peut jouer un rôle important dans le dépistage des personnes exposées au risque d'infection par le VHC, dans les conseils des individus récemment diagnostiqués, et en aidant à l'identification des candidats à un traitement antiviral qui sera géré avec le spécialiste.

Futures directions

Le traitement de l'hépatite B est en pleine mutation grâce aux innovations apportées par les analogues nucléosidiques utilisés contre le VIH. Comme pour le traitement

du VIH, l'accent sera mis, dans les années à venir, sur les associations de médicaments : interféron, lamivudine, entecavir, adéfovir et telbivudine. Le but de ces combinaisons sera la prévention de la résistance et l'éradication progressive du VHB.

Comprendre les caractéristiques du virus et de l'hôte qui influencent la progression de la maladie et la réponse au traitement sera important pour faire progresser le traitement de l'hépatite C. Des antiviraux directs qui inhibent les enzymes clés dans la réplication du VHC sont en développement.

Bien que la thérapie des hépatites chroniques B et C soit appelée à évoluer encore, la prévention de l'hépatite virale reste cruciale. Il est peu probable qu'un vaccin contre le VHC devienne disponible dans un proche avenir, mais une vaccination intensive contre le VHA et le VHB pourrait fortement réduire, sinon éliminer, ces infections en quelques générations et diminuer ainsi sensiblement l'incidence de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire.

Ressources supplémentaires

Up-To-Date. Accessible à http://www.uptodate.com.

Ce site web propose des revues continuellement mises à jour de divers sujets de médecine interne, de gynécologie-obstétrique et de pédiatrie, y compris les hépatites virales aiguës et chroniques ainsi que les séquelles de l'infection.

Centers for Disease Control and Prevention. Accessible à http://www.cdc.gov.

Le site Internet des CDC fournit des informations sur les pratiques de vaccination, l'épidémiologie des maladies et leur prévention.

Données probantes

1. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization : recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006; 55 : 1-23. PMID : 16708058.

   Cet article préconise la vaccination universelle contre l'hépatite A dans un effort visant à éradiquer la maladie.
2. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States : an update. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4 : 926-62.

   Keeffe et ses collègues ont mis à jour un algorithme pour la prise en charge de l'hépatite B chronique.
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45 : 507-39. PMID : 17256718.

   Cet article inclut les directives de l'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) concernant l'hépatite B chronique.
4. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part II : Immunization of adults. MMWR Recomm Rep 2006; 55 : 1-33. PMID : 17159833.

   Mast et al. discutent des vaccinations de rattrapage chez les adultes et des effets de la vaccination universelle des enfants, ainsi que de l'histoire naturelle de l'hépatite B.
5. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; the Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004; 39 : 1147-71. PMID : 15057920.

   Cet article reprend les directives de l'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) concernant la prise en charge de l'hépatite C.

Roshan Shrestha

64

Cirrhose

Introduction

La cirrhose et ses complications constituent l'une des 10 principales causes de mortalité aux États-Unis. La cirrhose du foie est une altération irréversible de l'architecture hépatique, caractérisée par une fibrose diffuse et des zones de régénération nodulaire. Ces nodules peuvent être micronodulaires (<3 mm) ou macronodulaires (>3 mm), ces deux types de structure étant fréquemment présents dans le même foie. Déterminer l'étiologie n'est souvent pas possible sur base de l'aspect macro- et microscopique du foie cirrhotique. Pour y parvenir, il faut une démarche minutieuse basée sur l'anamnèse, l'examen physique, des tests biochimiques et sérologiques et des examens histochimiques avec colorations spéciales.

Étiologie et pathogénie

La relation entre l'abus d'alcool et la cirrhose est bien établie. L'éthanol est hépatotoxique et conduit à la stéatose hépatique, à l'hépatite alcoolique et finalement à la cirrhose (figure 64.1). La pathogénie peut différer selon les causes sous-jacentes de la maladie du foie. En général, une inflammation chronique est en cours, soit en raison d'agents toxiques (alcool et drogue), d'infections (virus de l'hépatite, parasites), de réactions auto-immunes (hépatite chronique active, cirrhose biliaire primitive) ou d'une obstruction des voies biliaires (lithiase du cholédoque, cholangite sclérosante primitive [CSP]) et de l'inflammation chronique caractérisée récemment causée par une stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) avec développement ultérieur d'une fibrose diffuse et d'une cirrhose (encadré 64.1).

Tableau clinique

Les patients peuvent être tout à fait asymptomatiques ou présenter des signes généraux non spécifiques, des symptômes d'insuffisance hépatique, des complications de l'hypertension portale ou les deux.

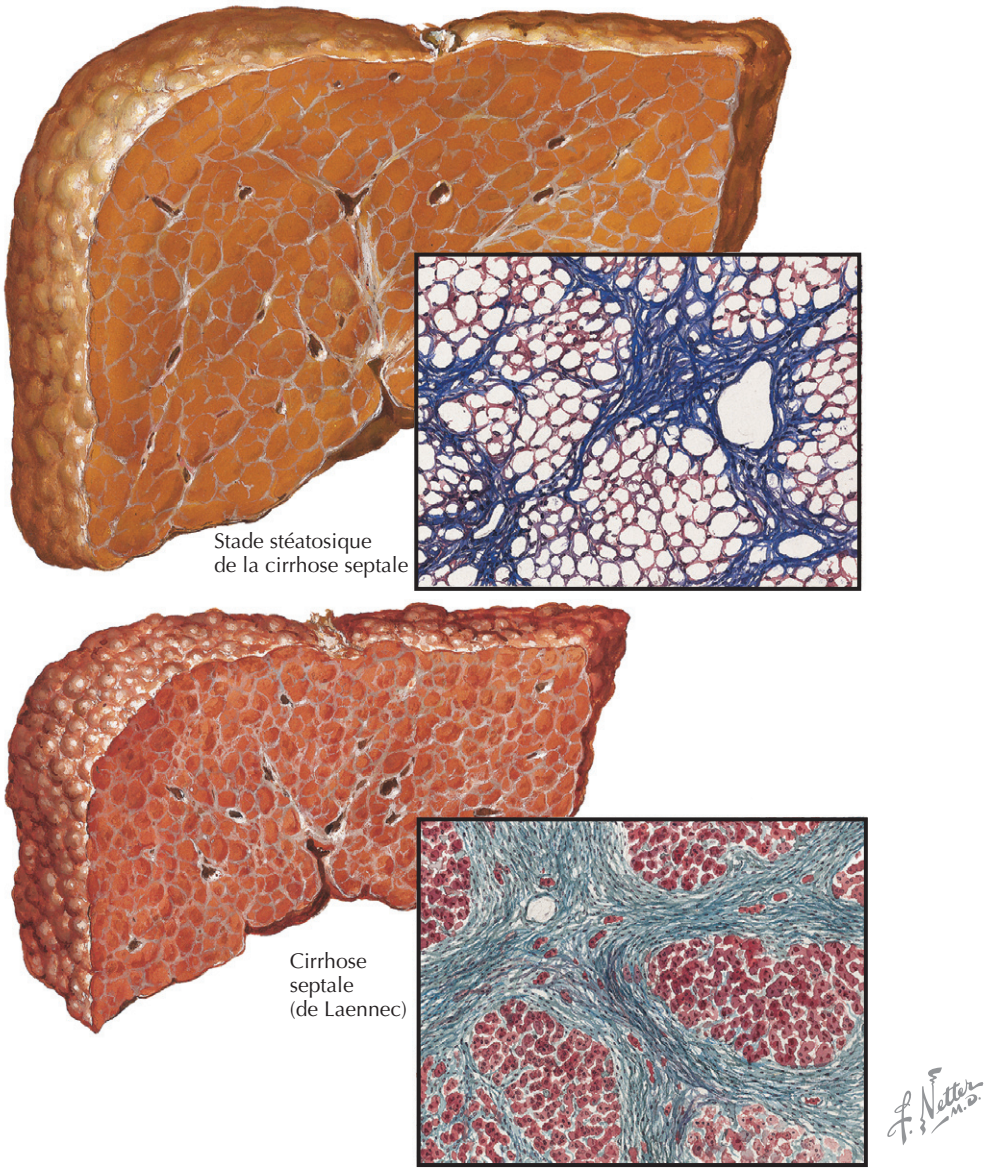
Les symptômes non spécifiques sont : faiblesse, léthargie, anorexie, perte de poids, douleurs abdominales, perte de libido, troubles du rythme veille-sommeil, nausées ou vomissements. Les symptômes spécifiques dus à un dysfonctionnement de la synthèse hépatique et de l'hypertension portale sont : ictère, prurit, coagulopathie entraînant une tendance aux ecchymoses, rétention hydrique avec œdème des chevilles, ascite, saignement des varices gastro-œsophagiennes responsables d'hématémèse ou de méléna et symptômes d'encéphalopathie hépatique allant de la confusion légère au coma.

À l'examen physique, les patients peuvent avoir des stigmates de maladie chronique du foie comme les contractures de Dupuytren, l'érythème palmaire, des angiomes stellaires, une hypertrophie de la parotide et des contusions. L'examen de l'abdomen peut révéler un foie hypertrophié ou atrophié, une splénomégalie, une ascite ou des veines superficielles dilatées de la paroi abdominale. Les patients peuvent montrer des signes de féminisation (gynécomastie), une atrophie des testicules et une perte des poils. En cas d'encéphalopathie hépatique, on peut voir survenir un mouvement de la main comparable à un battement d'ailes, appelé astérixis.

Diagnostic différentiel

L'apparition d'ascite sans antécédents ni stigmates de maladie chronique du foie peut ne pas être secondaire à une cirrhose ni à une hypertension portale. D'autres causes sont l'occlusion de la veine porte, un syndrome néphrotique, une entéropathie exsudative, une malnutrition sévère, un myxœdème, des maladies ovariennes (syndrome de Meig, goitre ovarien), une ascite pancréatique, une ascite chyleuse, une ascite néphrogénique, une péritonite tuberculeuse ou un cancer secondaire.

Figure 64.1 Cirrhose septale.



Le diagnostic différentiel pour une hématémèse et un méléna comprend l'ulcère duodénal, l'ulcère gastrique, une œsophagite, une gastrite, le syndrome de Mallory-Weiss, une hémobilie, un ulcère anastomotique et la maladie de Ménétrier.

Démarche diagnostique

Après une anamnèse et un examen physique complets, après l'obtention de tous les résultats des analyses de laboratoire et de la radiologie, des études histologiques peuvent être nécessaires pour établir le diagnostic de la cause la plus probable de la cirrhose.

L'hémogramme peut montrer une anémie, une leucopénie ou une thrombopénie. L'hypersplénisme cause à la fois une leucopénie et une thrombocytopénie. Des pertes sanguines chroniques et une carence en vitamine A peuvent causer une anémie. L'allongement du temps de prothrombine est secondaire à une carence en vitamine K ou à une synthèse déficiente des facteurs de coagulation.

La biochimie sérique montre souvent un taux élevé de bilirubine et un taux bas d'albumine. Certains patients atteints de cirrhose peuvent avoir des concentrations normales d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT). Les ASAT et ALAT sont augmentées chez les patients atteints d'hépatite auto-immune, d'hépatite virale, d'hépatite alcoolique et d'hépatite médicamenteuse. Chez les patients souffrant d'une maladie hépatique cholestatique, la phosphatase alcaline,

Encadré 64.1 Causes de cirrhose

- **Infections :** hépatite B, hépatite C, éventuellement d'autres virus, schistosomiase
- **Médicaments et toxines :** alcool, méthyldopa, méthotrexate, isoniazide, amiodarone
- **Obstruction des voies biliaires :** cholangite sclérosante primaire et secondaire, fibrose kystique, atrésie des voies biliaires, lithiase dans le cholédoque
- **Troubles métaboliques :** hémochromatose héréditaire, maladie de Wilson, déficit en α-1-antitrypsine, fibrose kystique, glycogénose
- **Maladies auto-immunes :** hépatite chronique active, cirrhose biliaire primitive
- **Système cardiovasculaire :** insuffisance cardiaque droite chronique, syndrome de Budd-Chiari, maladie veino-occlusive
- **Divers :** stéatose hépatique non alcoolique, sarcoïdose, pontage jéjuno-iléal, hépatite néonatale
- **Cryptogénique :** cause inconnue

la γ-glutamyltransférase et la bilirubine conjuguée sont habituellement élevées.

Plusieurs autres tests sérologiques sont nécessaires pour déterminer la cause : sérologie virale de l'hépatite B (Ag HBs), C (anticorps anti-VHC) et mesures quantitatives de l'ADN et de l'ARN, respectivement, pour évaluer le degré d'activité ; dosage du fer sérique et analyse du gène *HFE*, marqueur de l'hémochromatose héréditaire ; dosages du cuivre dans le sérum et dans l'urine de 24 h ainsi que de la céruloplasmine pour la détection d'une éventuelle maladie de Wilson ; dosage et génotypage de l'α-1-antitrypsine pour la recherche d'un déficit en cette protéine. La mise en évidence d'autoanticorps sériques (anticorps antinucléaires, anti-muscles lisses, anti-mitochondries et anti-microsomes hépatiques et rénaux) et d'une augmentation du taux d'immunoglobulines sériques peut contribuer au diagnostic des maladies hépatiques auto-immunes. Des dosages périodiques des marqueurs tumoraux sont indiqués pour le dépistage précoce d'un carcinome hépatocellulaire primitif pouvant compliquer la cirrhose ; ces marqueurs sont l'α-fœtoprotéine et la combinaison des antigènes carcino-embryonnaire et CA 19-9. Un suivi pour le dépistage d'un cholangiocarcinome est recommandé chez les patients atteints d'une cirrhose compliquant une CSP.

L'imagerie médicale par échographie avec ou sans effet Doppler, par tomodensitométrie ou par résonance magnétique fournit des informations diagnostiques supplémentaires. Bien que ces examens ne soient pas toujours nécessaires, ils sont utiles au dépistage du carcinome hépatocellulaire primitif et du cholangiocarcinome. Ils fournissent des informations communément associées à la cirrhose, quelle qu'en soit la cause, et différentes de celles fournies par les marqueurs tumoraux sériques.

L'examen histologique d'une biopsie hépatique offre souvent la clé du diagnostic. Dans une cirrhose alcoolique, on observe des micronodules, une infiltration graisseuse et les corps hyalins de Mallory. La cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante primaire et secondaire et l'hépatite auto-immune ont des caractéristiques histologiques typiques. Des colorations spéciales comme le bleu de Prusse pour le fer et l'acide périodique Schiff avant et après diastase pour les globules caractéristiques de déficience en α-1-antitrypsine peuvent confirmer le diagnostic. La biopsie hépatique est nécessaire pour la stadification de la maladie, pour le pronostic et pour le choix du traitement optimal. On dispose de diverses méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique par dosage de marqueurs de tissu conjonctif. Cependant, la sensibilité et la spécificité des marqueurs sériques (acide hyaluronique, peptide du procollagène de type III, etc.) pour le dépistage de la fibrose extensive ne sont pas acceptables. La mesure de la rigidité du foie par élastographie transitoire et sa corrélation avec la fibrose ont été validées dans l'hépatite virale et les maladies cholestatiques. On disposerait donc d'un moyen simple et fiable non invasif et prometteur pour évaluer le degré de fibrose hépatique. Cependant, son utilité en pratique clinique en remplacement de la biopsie hépatique reste à prouver.

Soins et traitement

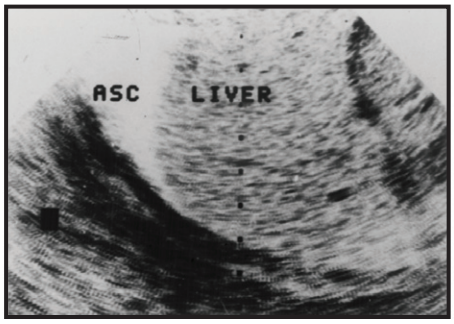
En général, la prise en charge de la cirrhose comprend les éléments suivants :

- retrait de l'agent causal (par exemple alcool, médicaments) ;
- traitement de la cause spécifique sous-jacente (par exemple traitement antiviral de l'hépatite virale, prednisone ou azathioprine pour l'hépatite auto-immune, saignées pour l'hémochromatose, D-pénicillamine ou trientine pour la maladie de Wilson) ;
- traitement des risques sous-jacents de SHNA (obésité, diabète, hyperlipidémie, médicaments) ;
- traitement de la cirrhose décompensée : ascite, infection, hémorragie digestive, encéphalopathie hépatique, syndrome hépatorénal ;
- transplantation hépatique orthotopique de foie pour cirrhose décompensée, si le patient est un candidat approprié.

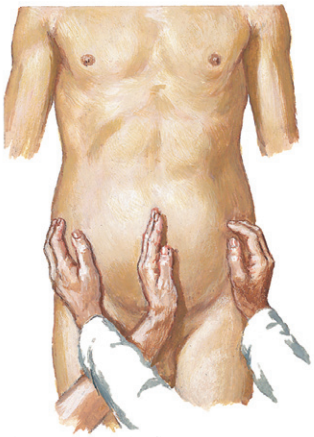
Ascite

Les patients atteints de cirrhose chez lesquels se développe une ascite doivent subir une paracentèse abdominale diagnostique (10 à 20 ml). Les indications sont une ascite d'apparition récente, une aggravation clinique avec de la fièvre, des douleurs abdominales et des changements dans l'état mental. Les facteurs de production d'ascite dans la cirrhose sont : un taux protéique sérique trop faible, un blocage de la sortie hépatique de la lymphe et l'hypertension veineuse portale. L'ascite peut être légère, modérée ou sévère selon le volume de liquide accumulé dans la cavité péritonéale (figures 64.2 et 64.3).

Figure 64.2 Ascite.



Stade I : démontrable par échographie



Stade II : signe du flot



Stade IV : distension tendue et douloureuse avec amaigrissement marqué



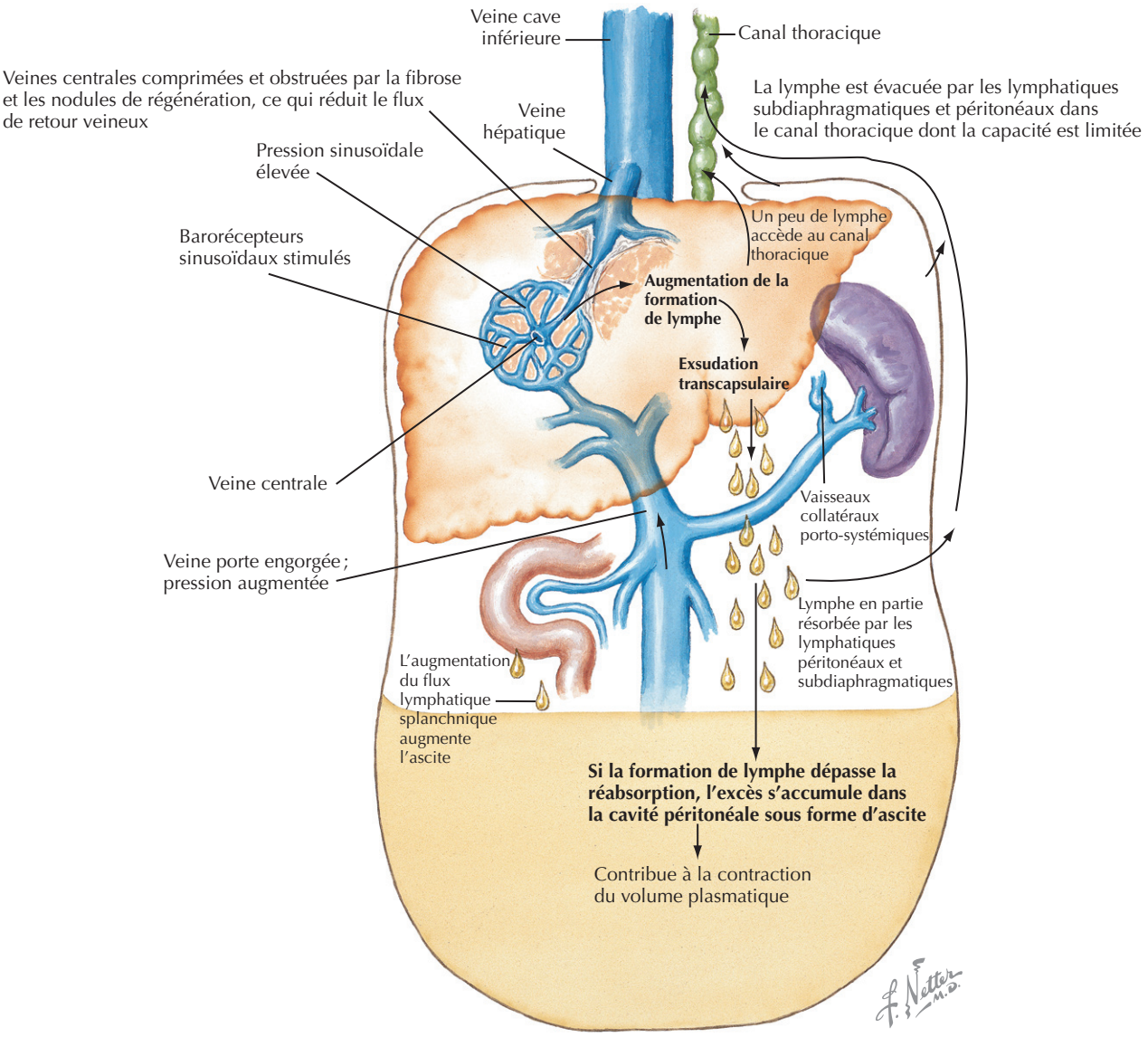
Stade III : distension marquée, angiomes stellaires, tête de méduse, émaciation

Traitement optimal

Le traitement initial comporte une restriction de l'apport de sodium alimentaire et l'utilisation de diurétiques oraux. Environ 20 % des patients réagissent à la restriction sodique seule. Le sodium est généralement limité à 2 g (90 mEq) par jour. Les diurétiques incluent la spironolactone et le furosémide. Plus de 90 % des patients répondent à ce traitement combiné. La dose de spironolactone maximale est de 400 mg/j, et pour le furosémide, 160 mg/j. L'amiloride, 10 à 20 mg/j, est une alternative à la spironolactone s'il ya des effets secondaires comme une gynécomastie sensible.

Environ 10 % des patients atteints de cirrhose ont une ascite réfractaire au traitement médical de routine, comportant la restriction sodée et le traitement diurétique. Une paracentèse thérapeutique peut être utilisée avant les traitements alternatifs comme l'anastomose portosystémique intrahépatique transjugulaire (APIT ou TIPS, *Transjugular Intrahepatic Portal Systemic Shunt*) ou l'anastomose péritonéoveineuse. L'APIT est un procédé non chirurgical relativement sûr qui est efficace dans la réduction de l'hypertension portale. Ce traitement est indiqué chez les patients cirrhotiques avec ascite réfractaire qui ont besoin d'une paracentèse thérapeutique plus de 2 ou

Figure 64.3 Physiopathologie de la formation d'ascite.



3 fois par mois. Comparé aux paracentèses répétées, l'APIT avec placement d'une endoprothèse non couverte s'avère plus efficace pour empêcher la reconstitution de l'ascite ; toutefois, une augmentation de l'incidence de l'encéphalopathie hépatique et de la fréquence de dysfonctionnement de l'anastomose est une complication sérieuse. Une nouvelle prothèse couverte de polytétrafluoroéthylène pourrait réduire la fréquence des dysfonctionnements et améliorer la survie des patients. L'APIT a trouvé sa place dans le traitement des patients atteints de cirrhose avancée en permettant l'attente d'une transplantation hépatique. Si l'APIT est contre-indiquée, on peut avoir recours à une anastomose péritonéoveineuse (LeVeen/Denver).

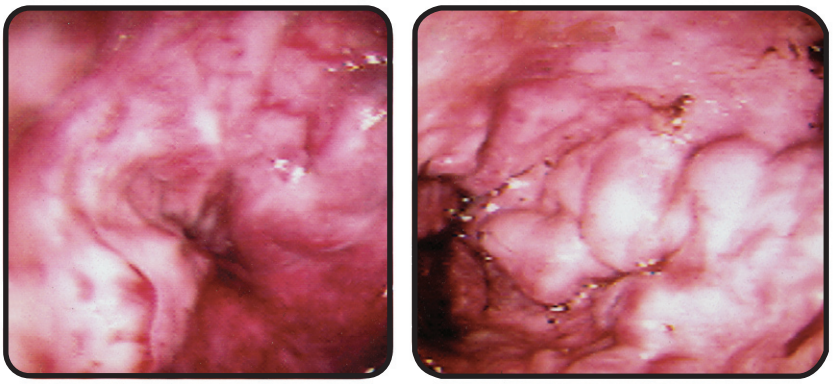
Éviter les erreurs de traitement

Poser un diagnostic approprié avant de lancer le traitement est essentiel. On devra utiliser les diurétiques avec prudence et de façon graduelle afin d'éviter un grave déséquilibre électrolytique et hydrique potentiel ainsi qu'une dysfonction rénale. Pour les patients avec ascite réfractaire, il faudra peser de manière approfondie les risques et les avantages d'une anastomose péritonéoveineuse ou d'une APIT.

Hémorragie gastro-intestinale

Le saignement des varices gastro-œsophagiennes est la complication la plus grave de la cirrhose (voir la figure 64.4).

Figure 64.4 Aspect endoscopique de varices œsophagiennes montrant des signes d'hémorragie récente.



Traitement optimal

Si l'on suspecte une hémorragie variqueuse, la prise en charge nécessite une hospitalisation immédiate afin que le volume sanguin puisse être restauré et les voies respiratoires protégées d'une hémorragie massive. Si le diagnostic est raisonnablement certain, un traitement à la somatostatine ou son analogue, l'octréotide, peut être lancé. Si l'endoscopie confirme la présence de varices œsophagiennes, le traitement endoscopique avec ligature ou sclérose des varices est indiqué. On peut ainsi contrôler le saignement aigu des varices chez 80 à 95 % des patients, un taux de réussite supérieur aux agents pharmacologiques ou à la tamponnade par ballonnet. Le risque d'hémorragie variqueuse récurrente est de 50 à 80 %. Les options pour prévenir l'hémorragie variqueuse récurrente comprennent la ligature ou sclérose endoscopique, des β-bloquants non sélectifs (propranolol, nadolol), des anastomoses chirurgicales, une APIT et une transplantation hépatique.

L'APIT est une des thérapies les plus prometteuses pour le contrôle d'une hémorragie variqueuse aiguë. Son objectif est de ramener le gradient veineux hépatique à moins de 12 mm Hg et de diminuer ou de faire disparaître l'opacification des varices par le produit de contraste. L'APIT est réservée aux patients qui résistent à un traitement endoscopique combiné à la pharmacothérapie ou qui ont une hémorragie grave et aiguë des varices gastriques. Le taux de réussite technique et de contrôle de l'hémorragie variqueuse aiguë excède 90 % (figure 64.4).

Éviter les erreurs de traitement

En cas d'hémorragie gastro-œsophagienne, la morbidité et la mortalité sont élevées ; ces patients à haut risque requièrent une prise en charge urgente permettant une réanimation énergique et les interventions thérapeutiques adéquates. Il faut notamment protéger les poumons par une assistance respiratoire afin d'éviter la pneumonie d'aspiration chez des patients agités et victimes d'une hémorragie massive.

Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique se manifeste par une constellation de signes et symptômes neurologiques réversibles compliquant une insuffisance hépatique grave ou une anastomose portosystémique importante. La pathogénie de l'encéphalopathie hépatique reste floue. Elle est partiellement imputable à des composés toxiques qui dérivent du métabolisme de substrats azotés intestinaux et qui contournent le foie par une anastomose anatomique et fonctionnelle. Les quatre stades de l'encéphalopathie hépatique sont définis sur base de l'état mental et des signes neurologiques :

- stade 1 : légère confusion et incoordination ;
- stade 2 : astérixis avec changements évidents de personnalité ;
- stade 3 : somnolence et désorientation au réveil ;
- étape 4 : coma.

Les facteurs précipitants sont le plus souvent la détérioration de la fonction hépatique, une hémorragie gastro-intestinale, une consommation excessive de protéines ou d'alcool, la prise d'un sédatif ou d'un hypnotique, une intervention chirurgicale, un hépatome, une infection, la déshydratation, un déséquilibre électrolytique (hypokaliémie), la constipation et la réalisation d'une anastomose chirurgicale ou d'une APIT.

Traitement optimal

La prise en charge commence par l'identification et la correction de tout facteur déclenchant, la restriction alimentaire en protéines à 40 g/j et l'administration de lactulose. Des antibiotiques pour décontaminer l'intestin, comme la néomycine, le métronidazole, l'amoxicilline et la rifaximine, peuvent être ajoutés, si le régime alimentaire et le lactulose n'ont pas suffi ou si le patient est intolérant au lactulose. La rifaximine, un antibiotique non aminoglycoside dérivé de la rifamycine, est de plus en plus utilisée, car elle n'est pas absorbée par l'intestin, ce qui élimine la toxicité potentielle propre aux autres antibiotiques (insuffisance rénale, ototoxicité et neuropathie périphérique), et elle est active sur

un large spectre de bactéries. Les patients atteints d'encéphalopathie hépatique grave et qui résiste au traitement nécessitent une transplantation hépatique d'urgence.

Éviter les erreurs de traitement

L'identification correcte des facteurs déclenchants est la clé du traitement de l'encéphalopathie hépatique. Afin d'assurer une efficacité optimale du lactulose, il faut expliquer au patient et aux membres de sa famille comment bien l'utiliser. Si les consignes thérapeutiques sont respectées, les effets secondaires potentiels seront évités. Si l'on recourt à des antibiotiques résorbables, il faut les administrer avec prudence afin de prévenir leurs effets toxiques potentiels.

Syndrome hépatorénal

Le syndrome hépatorénal est une forme distincte d'insuffisance rénale aiguë progressive qui se développe chez un patient atteint de cirrhose et chez lequel toutes les autres causes de dysfonctionnement rénal ont été exclues. Il s'agit d'un type fonctionnel d'insuffisance rénale. Si la maladie du foie s'améliore, la fonction rénale redevient normale. La pathogénie du syndrome hépatorénal est inconnue. Sa probabilité en cas de cirrhose est d'environ 20 % en 1 an et de 40 % en 5 ans. L'hyponatrémie et l'urémie sont caractéristiques. La concentration urinaire de sodium est inférieure à 10 mEq/l. Le sédiment urinaire est sans particularité. D'autres constatations importantes sont, d'une part, un rapport des taux de créatinine dans l'urine et le plasma supérieur à 30 et, d'autre part, un rapport d'osmolalité dans l'urine et le plasma supérieur à 1.

Traitement optimal

Lors de la prise en charge d'un syndrome hépatorénal, il faut d'abord exclure les causes spécifiques d'insuffisance rénale (par exemple une nécrose tubulaire aiguë, une azotémie extrarénale par déplétion du volume intravasculaire, une néphrotoxicité médicamenteuse ou une maladie rénale chronique préexistante). Un traitement de substitution rénale doit être envisagé chez les candidats potentiels à une transplantation hépatique. Parmi les thérapies expérimentales, on peut citer la prostaglandine E1, la dopamine, la terlipressine, l'anastomose péritonéoveineuse et l'APIT.

Éviter les erreurs de traitement

Le syndrome hépatorénal a une mortalité élevée, et la transplantation hépatique peut inverser le syndrome. Par conséquent, une évaluation rapide et complète du patient afin de planifier une transplantation hépatique est importante lors de sa prise en charge.

Transplantation hépatique

Traitement optimal

La transplantation hépatique n'est plus expérimentale ; elle est considérée comme le traitement optimal pour les patients atteint de cirrhose avancée. Avec une technique chirurgicale améliorée et de meilleurs médicaments immunosuppresseurs, cette thérapie a un taux de succès remarquable en cas d'insuffisance hépatique terminale ; la survie à long terme atteint près de 90 % et procure une excellente qualité de vie. Malheureusement, l'écart entre le nombre des donneurs décédés et celui des bénéficiaires continue à se creuser.

La transplantation hépatique à partir d'un donneur vivant (THDV) est pratiquée par de nombreux centres de transplantation dans le monde. D'abord utilisée chez un enfant en 1989, la THDV est devenue une alternative viable pour les receveurs pédiatriques. Au cours des 10 dernières années, la THDV a été appliquée avec succès chez les adultes, avec des survies du greffon et du patient similaires à celles de la greffe de foie de donneur décédé. Le facteur limitant est la disponibilité des donneurs adéquats. Avec une sélection appropriée du donneur et du receveur, le perfectionnement de la technique chirurgicale et une expérience accrue, la THDV pourrait donner des résultats supérieurs. Environ 5 à 10 % des greffes hépatiques aux États-Unis ont fait appel à des donneurs vivants.

Éviter les erreurs de traitement

La transplantation hépatique est le seul traitement définitif dans la cirrhose décompensée. Environ 18 000 patients aux États-Unis sont sur la liste d'attente du United Network of Organ Sharing et le nombre augmente de 25 % par an, alors que, chaque année aux États-Unis, l'on ne peut effectuer que 5000 à 6000 transplantations de foie à partir de donneurs décédés en raison de la longueur de la liste d'attente ; il est donc capital de choisir minutieusement les receveurs.

Futures directions

D'importantes améliorations dans les techniques de diagnostic permettent maintenant un diagnostic plus précoce des maladies chroniques du foie. L'amélioration des agents pharmacologiques, notamment des médicaments antiviraux (hépatites B et C), contribuera à prévenir la progression vers la cirrhose.

La transplantation hépatique est une option très efficace dans le traitement d'une cirrhose avancée. Les hépatocytes, les cellules souches et la xénotransplantation pourraient fournir d'autres options thérapeutiques dans le traitement de la maladie hépatique au stade terminal.

Ressources supplémentaires

Rossle M, Haag K, Ochs A, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. N Engl J Med 1994; 330 : 165-71. PMID : 8264738.

C'est l'un des premiers articles publiés sur l'usage de l'APIT pour le traitement de l'hémorragie variqueuse. Il décrit la technique et montre le succès du procédé.

Runyon BA. Care of patients with ascites. N Engl J Med 1994; 330 : 337-42. PMID : 8277955.

L'auteur propose une revue exhaustive des traitements subis par les patients avec ascite.

Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation (1). N Engl J Med 1989; 321 : 1014-22. PMID : 2674716.

Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation (2). N Engl J Med 1989; 321 : 1092-9. PMID : 2677722.

Ces deux articles fournissent la documentation originale sur les succès de la transplantation hépatique chez les patients atteints de maladie du foie à un stade terminal.

Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. N Engl J Med 1992; 326 : 1527-32. PMID : 1579136.

Ceci est l'un des principaux articles décrivant deux techniques endoscopiques différentes dans le traitement des hémorragies des varices œsophagiennes. Les auteurs démontrent la supériorité de la ligature endoscopique, qui permet également de diminuer les complications possibles du traitement endoscopique.

Données probantes

1. Garcia-Tsao G. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of cirrhotic refractory ascites. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006 ; 3 : 380-9.

   Cette revue décrit la physiopathologie et l'utilité de l'APIT chez les patients ayant une ascite réfractaire. Elle rassemble toutes les études cliniques pertinentes.

2. Rector WG Jr. Complications of liver disease. Saint Louis : Mosby-Year ; 1992.

   Ce livre décrit toutes les complications potentielles des maladies hépatiques ; il s'avère très accessible.

3. The Organ Procurement and Transplantation Network Website. Accessible à http://www.optn.org. Consulté le 14 août 2006.

   Ce site fournit des informations sur toutes les activités liées à la transplantation, y compris les données provenant des centres de transplantation, des régions et du pays tout entier.

William D. Heizer

65

Maladie cœliaque

Introduction

La maladie cœliaque, ou cœliaquie, se rencontre partout dans le monde ; sa prévalence serait de 1 sur 500 à 1 sur 67, sauf au Japon où elle est très faible ; aux États-Unis, selon une vaste étude, elle serait de 1 sur 133 pour les individus sans facteurs de risque, 1 sur 56 parmi les individus présentant des symptômes gastro-intestinaux associés à la maladie, 1 sur 39 chez les parents au deuxième degré de patients atteints de maladie cœliaque et de 1 sur 22 chez les parents au premier degré. Par conséquent, environ 3 millions de personnes aux États-Unis sont atteints. Toutefois, il est estimé que moins de 5 % des individus touchés ont été diagnostiqués.

La maladie cœliaque est l'une des maladies de l'intestin grêle qui peuvent provoquer un syndrome de malabsorption, par exemple la maladie de Whipple, des tumeurs malignes diffuses de la muqueuse, le syndrome de prolifération bactérienne et le syndrome de l'intestin court (figure 65.1).

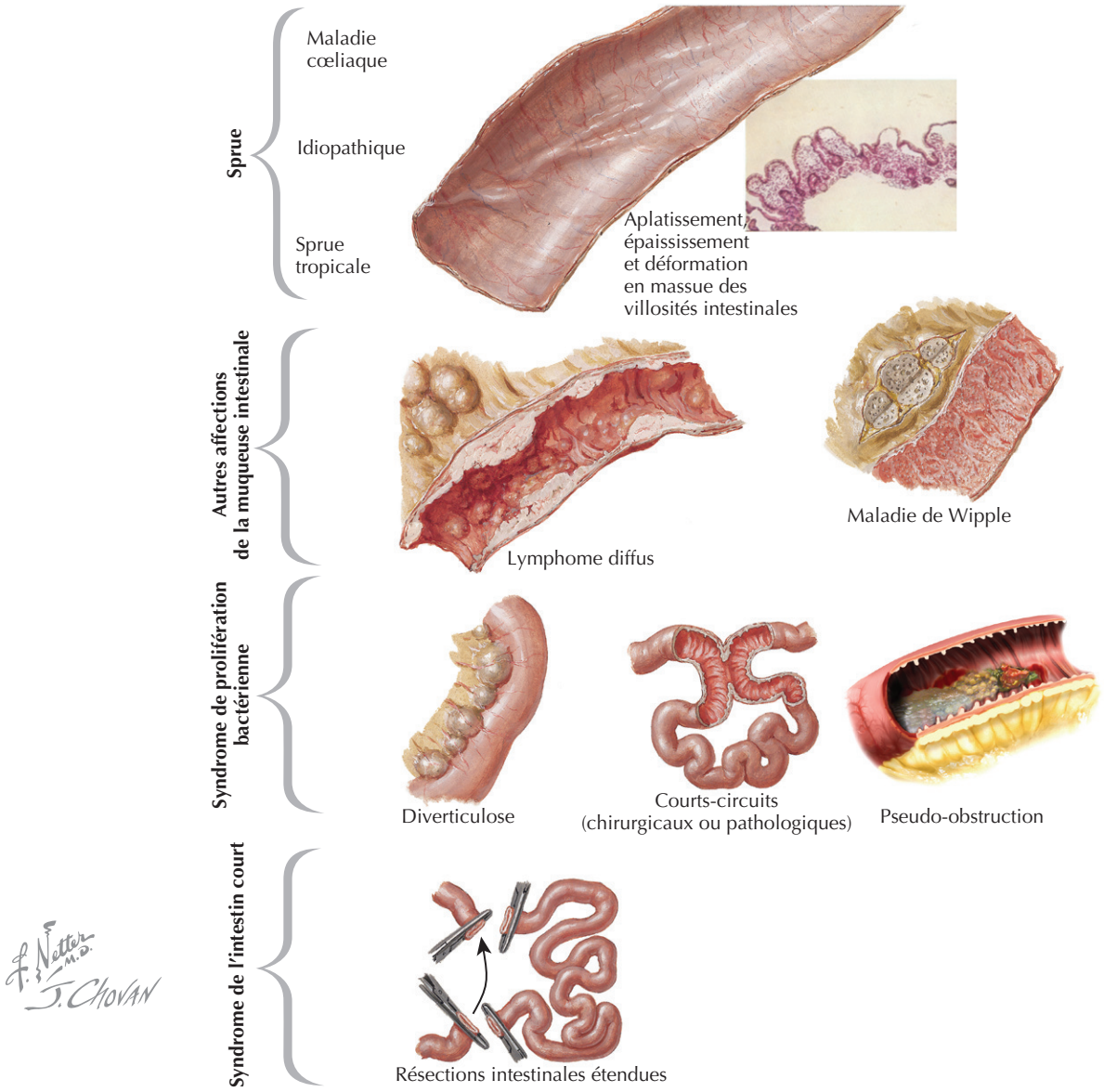
Étiologie et pathogénie

La maladie cœliaque est la conséquence d'une réaction immunitaire à des peptides présents dans le gluten, une protéine du blé, et dans des protéines similaires du seigle et de l'orge. Les peptides toxiques résistent à la protéolyse intraluminale et de la bordure en brosse ; ils entrent alors dans la sous-muqueuse soit à travers, soit entre les cellules épithéliales, et se transforment en des formes plus antigéniques par l'activité enzymatique de la transglutaminase tissulaire. Il s'ensuit une réaction auto-immune qui consiste en une attaque de la muqueuse de l'intestin grêle par des lymphocytes T, ce qui provoque un stress épithélial et la mort des entérocytes. Seuls les individus génétiquement prédisposés développent la maladie, plusieurs gènes étant impliqués. La présence de l'une des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme, HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, est pratiquement indispensable; on la trouve, en effet, dans environ 98 % des cas. Outre l'exposition au gluten alimentaires et la prédisposition génétique, un événement déclenchant peut être nécessaire pour que la maladie débute. Les dommages à la muqueuse de l'intestin grêle se manifestent histologiquement par des changements progressifs : migration des lymphocytes dans des sites intraépithéliaux, hyperplasie des cryptes, épaississement et raccourcissement des villosités et atrophie des cellules épithéliales cylindriques. La transglutaminase tissulaire favorise la réponse immunitaire par la conversion des chaînes latérales des glutamines des peptides toxiques en glutamates, et aussi en interconnectant ces résidus à la lysine dans d'autres protéines, y compris dans l'enzyme elle-même. Les anticorps sériques contre la transglutaminase tissulaire (anti-TGT) sont utiles sur le plan diagnostique et sont les mêmes que les anticorps anti-endomysium (anti-EM), bien que les caractéristiques des deux tests de détection des anticorps soient telles qu'ils peuvent occasionnellement donner des résultats différents.

Tableau clinique

Les symptômes et les signes conduisant à un diagnostic peuvent être intestinaux (par exemple la diarrhée) ou non intestinaux (par exemple anémie ou perte osseuse). Le diagnostic est de plus en plus souvent posé chez des proches de patients atteints de cœliaquie et chez des personnes atteintes d'affections associées à cette maladie à l'occasion de tests sanguins de dépistage ou de biopsies duodénales endoscopiques, malgré l'absence de symptômes attribuables directement à la maladie. Le tableau clinique a changé au fil du temps avec l'avènement des tests sérologiques, des biopsies duodénales endoscopiques, et avec une plus grande prise de conscience de la fréquence de la maladie. Dans un centre médical important, entre

Figure 65.1 Syndrome de malabsorption lié à des affections de l'intestin grêle.



2000 et 2004, voici ce qui a conduit au diagnostic de cœliaquie : diarrhée dans 37 % des cas, anémie dans 13 %, dépistage dans 12 %, maladie osseuse dans 8 %, constatation fortuite dans 5 % et d'autres manifestations dans 26 %. Le diagnostic fortuit était en général l'observation inattendue d'une muqueuse duodénale anormale au cours d'une endoscopie haute pratiquée en raison de symptômes de reflux ou de dyspepsie. Parmi les autres signes ayant mené au diagnostic, on peut citer : douleurs abdominales, constipation, perte de poids, symptômes neurologiques (neuropathie périphérique, convulsions, ataxie), dermatite herpétiforme, macroamylasémie, hypoprotéinémie, vitesse de sédimentation élevée, besoin de quantités croissantes de médicaments par voie orale et anomalies des tests hépatiques. D'autres auteurs ont rapporté diverses plaintes et signes additionnels : syndrome du côlon irritable, nausées, vomissements, dyspepsie, ballonnement, distension abdominale, glossite, crampes musculaires, saignements, fausses couches, stérilité, retard de croissance, paresthésies, faiblesse, lassitude, hyposplénisme et invagination de l'intestin grêle. Le diagnostic est le plus souvent posé chez des personnes âgées de 40 à 60 ans, même si la prévalence de la maladie semble être la même chez les enfants et les adultes. Les femmes sont trois fois plus souvent touchées que les hommes. La maladie peut être diagnostiquée chez des personnes obèses, et même dans des cas d'obésité morbide. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est de 4 à 5 ans.

Le tableau classique de la maladie cœliaque, dominé par des signes et symptômes de malabsorption, est aujourd'hui

très rare dans les pays développés, mais peut encore s'observer. Un syndrome avancé de malabsorption est caractérisé par de la diarrhée, un amaigrissement ou un gain de poids insuffisant et des selles volumineuses, grasses et particulièrement nauséabondes (figure 65.2). Les carences en vitamines ou minéraux peuvent entraîner les syndromes suivants : une glossite par manque de vitamines B et de fer, une ostéomalacie par manque de vitamine D et de calcium, la tétanie par manque de calcium et de magnésium et des ecchymoses par manque de vitamine K. De l'œdème peut être la conséquence d'une hypoalbuminémie causée par une diminution de l'absorption protéique, une synthèse hépatique insuffisante et une entéropathie exsudative. Les médicaments et les nutriments sont mal absorbés. L'anémie peut être soit macrocytaire, en raison d'une malabsorption de l'acide folique et, occasionnellement, de la vitamine B_{12}, soit microcytaire, en raison d'une malabsorption du fer, des protéines ou des deux.

Plusieurs cancers sont associés à la maladie cœliaque, notamment un lymphome non hodgkinien, un adénocarcinome de l'intestin grêle et un carcinome épidermoïde de l'œsophage et de la tête et du cou. Ils peuvent être découverts avant, pendant ou après le diagnostic de la maladie cœliaque, mais l'incidence de tumeurs malignes, à l'exception possible du lymphome, diminue depuis plusieurs années après le début des régimes sans gluten.

Diagnostic différentiel

La grande variété des modes d'expression de la maladie cœliaque a comme conséquence que le diagnostic différentiel concerne de nombreuse affections. En cas de diarrhée, il faut distinguer le syndrome du côlon irritable, un déficit en lactase, une maladie inflammatoire de l'intestin, une giardiose, une prolifération bactérienne de l'intestin grêle, une insuffisance pancréatique, l'entéropathie liée au virus de l'immunodéficience humaine, une entéropathie par irradiation et une allergie alimentaire. Les patients atteints de cœliaquie sont souvent intolérants au lactose en raison d'une diminution de l'activité lactasique dans la muqueuse lésée. Ce déficit secondaire ne doit pas être confondu avec le déficit lactasique primaire et acquis. Pour le diagnostic différentiel de l'anémie, il faut penser à un cancer du côlon ou de l'estomac, ou encore à une anémie pernicieuse. Les causes possibles de diminution de la densité minérale osseuse sont l'ostéoporose liée à l'âge, l'hypogonadisme, une maladie thyroïdienne ou un cancer métastatique ou primaire des os.

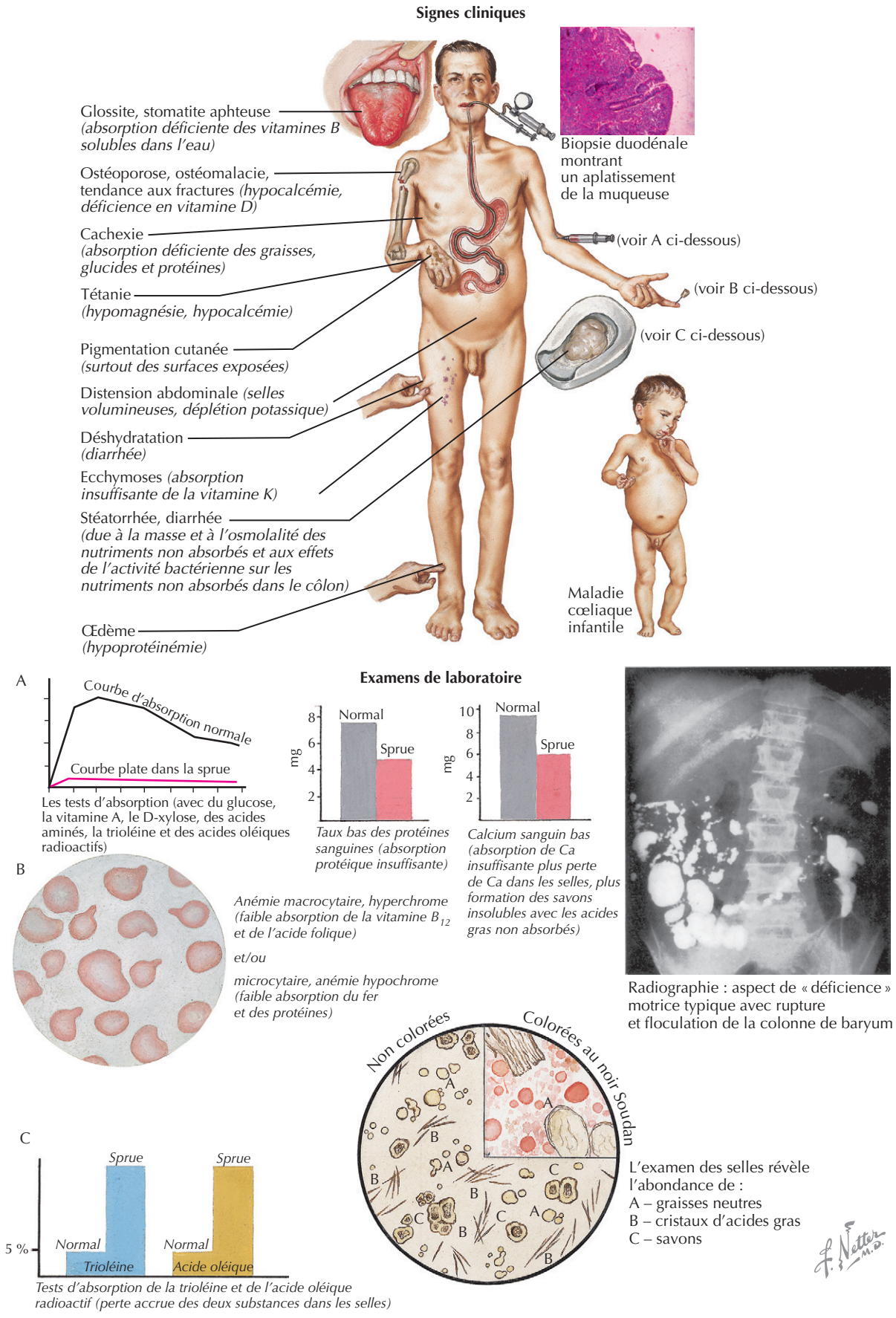
Démarche diagnostique

Sachant que la maladie cœliaque peut se manifester de manière très variée, il importe d'avoir toujours à l'esprit cette hypothèse diagnostique. La disponibilité d'un test de diagnostic non invasif et hautement sensible et spécifique, à savoir la détection d'anticorps anti-transglutaminase tissulaire, a constitué un progrès important. Le diagnostic devrait être confirmé, dans presque tous les cas, par endoscopie haute et biopsie de la muqueuse de l'intestin grêle, mais la preuve définitive sera fournie par la disparition sans équivoque des signes ou symptômes cliniques ou des anomalies histologiques de la muqueuse sous l'effet du retrait du gluten de l'alimentation.

Des anticorps sériques de la classe des immunoglobulines G (IgG) et des immunoglobulines A (IgA) contre la transglutaminase tissulaire (TGT) peuvent être détectés par réaction avec l'endomysium (EM) ou la TGT. Les anticorps IgA sont plus sensibles et plus spécifiques que les anticorps IgG. Cependant, environ 2 % des patients atteints de maladie cœliaque sont déficients en IgA, par conséquent, il faut d'abord connaître le taux sérique d'IgA pour interpréter correctement le test sérologique. On ignore le rapport coût-efficacité d'un dosage d'IgA sérique lors d'une demande de sérologie de cœliaquie. Il est probablement plus rentable de ne demander un dosage d'IgA que si les anticorps IgA anti-EM ou anti-TGT ne sont que faiblement positifs ou si les anticorps IgG anti-EM ou anti-TGT sont élevés. Dans le test des anti-EM, les anticorps se lient au tissu conjonctif de l'œsophage de singe ou du cordon ombilical humain et sont détectés par immunofluorescence ; un dosage immunoenzymatique a également été décrit. Une sensibilité de 90 à 97 % et une spécificité de 98 à 99 % pour les IgA anti-EM ont été rapportées. Le test des IgA anti-TGT est un dosage immunoenzymatique. Quand il est pratiqué au moyen de la transglutaminase recombinante ou purifiée à partir de tissus humains, par comparaison à des tests anciens utilisant l'antigène de cobaye, la sensibilité est de 94 à 95 % et la spécificité de 95 à 97 %. La sensibilité des deux tests est moindre lorsque les altérations des muqueuses sont faibles ; ils peuvent même donner des résultats négatifs si les lésions sont minimes. Les taux d'anticorps baissent et disparaissent 6 à 12 mois après le retrait du gluten. Chacun de ces tests est plus précis que la recherche des anticorps anti-gliadine et anti-réticuline, qui ne devrait plus être utilisée pour le diagnostic de la maladie cœliaque. D'aucuns croient que la détection d'anticorps anti-gliadine et anti-réticuline contribue à l'identification des patients avec une maladie cœliaque qui s'accompagne d'un minimum d'altérations histologiques et qu'un régime pauvre en gluten semble améliorer. On peut cependant se demander si l'amélioration en question n'est pas simplement un effet placebo. D'autres chercheurs rapportent que le test des anticorps anti-gliadine serait plus sensible que celui des anti-EM ou des anti-TGT pour le diagnostic de la maladie neurologique associée au gluten.

En règle générale, une biopsie de la muqueuse devrait être prélevée chez tous les patients avant le début du régime alimentaire. On peut en exempter les patients atteints de dermatite herpétiforme prouvée par biopsie cutanée et les patients présentant des titres élevés d'anticorps anti-TGT et anti-EM et qui ont un parent atteint de cœliaquie ou chez qui les symptômes sont caractéristiques. On pensait que les modifications de la muqueuse commençaient dans le duodénum et progressaient lentement vers le

Figure 65.2 Syndrome avancé de malabsorption.



bas, atteignant très rarement l'iléon terminal. Toutefois, des études ont révélé, chez certains patients, des lésions localisées et, chez d'autres, des résultats biopsiques positifs uniquement dans le duodénum distal ou le jéjunum, mais ces observations n'ont pas été confirmées par d'autres études. Pour minimiser le risque de manquer une anomalie de la muqueuse, au moins deux biopsies devraient être prélevées, si possible, dans chacun des segments (2e, 3e et 4e) du duodénum. L'examen des biopsies doit être confié à un pathologiste expérimenté, qui décrira les anomalies histologiques en les classant selon Marsh :

- type I (augmentation des lymphocytes intraépithéliaux [LIE]) ;
- II (augmentation des LIE et hyperplasie des cryptes) ;
- IIIa (atrophie villositaire partielle) ;
- IIIb (atrophie villositaire subtotale) ;
- IIIc (atrophie villositaire totale).

Des études montrent que la maladie cœliaque est finalement confirmée chez 95 % des patients avec des lésions Marsh III, chez la plupart avec Marsh II, mais chez seulement 10 % en cas de Marsh I.

Presque tous les patients atteints de maladie cœliaque ont l'un ou l'autre des antigènes HLA, DQ2 et DQ8. Par conséquent, leur absence exclut essentiellement le diagnostic avec une valeur prédictive négative de 99,9 %. Cependant, ces antigènes sont présents dans 30 à 40 % de la population générale ; aussi la présence de l'un ou l'autre de ces antigènes n'a-t-elle une valeur prédictive positive que de 1,7 %. Le typage HLA peut s'avérer utile :

1. chez des personnes ayant une sérologie faiblement positive et des biopsies équivoques ;
2. chez celles qui ont commencé un régime alimentaire restrictif depuis plusieurs mois et qui se demandent si elles ont réellement la maladie, mais ne veulent pas suspendre leur régime pendant une période prolongée ;
3. chez les enfants des personnes atteintes de maladie cœliaque confirmée et qui espèrent éviter les essais sérologiques périodiques dans les années à venir.

Les radiographies de l'intestin grêle, le dosage des matières grasses dans les selles et le test d'absorption du D-xylose ne sont ni assez sensibles ni assez spécifiques pour être utiles au diagnostic de la maladie, cœliaque. L'endoscopie par capsule est prometteuse, mais n'a pas encore été suffisamment étudiée.

Un essai thérapeutique de régime sans gluten n'est pas approprié pour plusieurs raisons. Le régime alimentaire de la maladie cœliaque est difficile et doit être maintenu tout au long de la vie, et il ne devrait pas être commencé sans un diagnostic confirmé. Le régime alimentaire peut s'accompagner d'une certaine amélioration des symptômes chez des personnes qui n'ont pas la maladie, ce qui peut entraîner un diagnostic faussement positif. Le régime alimentaire peut ne pas être bien suivi et, même s'il l'est, pour jusqu'à 30 % des patients atteints de maladie cœliaque, il faudra plus de 1 mois pour répondre, et pour 5 %, il faudra plus de 6 mois.

Par conséquent, les patients peuvent ne pas suivre le régime alimentaire suffisamment bien ou de manière assez prolongée, ce qui peut mener à un diagnostic faussement négatif. Enfin, une fois qu'ils sont sous régime alimentaire, les patients cherchent souvent une aide médicale pour connaître un diagnostic définitif, afin de décider s'ils doivent respecter un régime strict ou si leurs proches doivent être considérés comme étant à risque. Puisque les tests sérologiques et les biopsies peuvent se normaliser avec le temps sous l'effet du régime alimentaire, le patient doit avoir eu une alimentation normale avec gluten pendant au moins 6 semaines, et de préférence 3 mois, avant les tests diagnostiques.

Les individus avec une des nombreuses manifestations énumérées sous la rubrique « Tableau clinique » pour lesquelles il n'existe aucune autre explication raisonnable devront être testés. Cependant, la décision de tester les nombreuses personnes qui répondent aux critères de Rome pour le syndrome du côlon irritable ou celles qui ont une diminution objective de la densité minérale osseuse reste controversée. Chez les personnes ayant une densité minérale osseuse réduite par rapport à des sujets témoins avec une densité osseuse dans les normes, l'incidence de la maladie cœliaque serait la même, alors que dans d'autres rapports, elle serait 10 fois plus élevée.

Une prévalence accrue de la maladie cœliaque a été observée dans un certain nombre d'affections. La prévalence dans la population générale est de 0,5 à 1 %, mais elle est de 100 % dans la dermatite herpétiforme, de 2,5 à 10 % dans le diabète de type I, de 10 % dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, de 8 % dans la maladie d'Addison, de 1 à 5 % dans les maladies auto-immunes thyroïdiennes, de 2 à 18 % dans les maladies inflammatoires intestinales, de 1 à 10 % dans le syndrome de Down, de 6 % dans l'hépatite auto-immune, de 5 à 10 % dans la cirrhose biliaire primitive, de 4 % dans la myocardite auto-immune, de 2 % dans le déficit en IgA et la colite microscopique. Un dépistage systématique de la maladie cœliaque chez tous ces patients n'est pas recommandé, car les données actuelles n'indiquent pas que la détection précoce et le traitement des personnes asymptomatiques offrent un réel avantage. Au lieu de cela, les médecins chargés de patients atteints d'une de ces affections doivent être conscients de l'association et doivent être prêts à tester ceux présentant des symptômes qui pourraient être dus à une maladie cœliaque. Puisque des lésions focalisées et modérées affectent souvent la muqueuse de l'intestin grêle chez 100 % des patients atteints de dermatite herpétiforme prouvée par biopsie cutanée et que la lésion cutanée s'améliore sous un régime sans gluten indépendamment de la gravité des lésions de la muqueuse, des biopsies de l'intestin grêle ne sont pas nécessaires dans ces cas-là.

En pratique, le diagnostic de la maladie cœliaque représente souvent un dilemme. En effet, chez de nombreux patients, la sérologie, l'histologie, les symptômes ou la réponse à la suppression du gluten sont discordants. Puisque les experts ne se sont pas mis complètement d'accord sur la définition de ces syndromes ou la prise en charge de ces personnes, nous émettrons un bref avis, même s'il n'a pas fait l'objet d'un consensus.

Le diagnostic de *maladie cœliaque* requiert la mise en évidence d'une lésion histologique typique de la muqueuse de l'intestin grêle qui s'améliore sous un régime pauvre en gluten. Toutefois, si le patient a des symptômes compatibles avec la maladie cœliaque qui répondent à la diète, la réponse symptomatique peut être acceptée comme preuve indirecte suffisante de l'amélioration histologique, de sorte que des biopsies répétées de la muqueuse ne sont pas nécessaires au diagnostic.

On qualifie la *maladie cœliaque* de *silencieuse* ou d'*asymptomatique* lorsque les patients ont une sérologie et une histologie positives, mais n'expriment aucune plainte. Ces patients doivent-ils s'astreindre à un régime pauvre en gluten ? Il n'y a pas d'accord à ce sujet. La décision devra être prise après un entretien avec le patient auquel les risques et les avantages de la thérapie seront exposés en détail.

Les patients dont la sérologie est positive, mais dont l'histologie de la muqueuse est normale ou ne montre qu'une augmentation des LIE (Marsh I) sont classés comme ayant une *maladie cœliaque latente* ou *potentielle*, dans la mesure, bien sûr, où l'on peut exclure que le test sérologique ait été faussement positif. La même appellation s'applique aux patients chez qui une maladie cœliaque a été diagnostiquée, mais qui gardent une histologie normale malgré la réintroduction du gluten dans leur alimentation. À long terme, certains patients atteints de maladie cœliaque latente développent une maladie cœliaque avérée, alors que, chez d'autres, la sérologie et l'histologie redeviennent normales. Dans ces cas, le régime est facultatif.

Les patients dont la sérologie est négative et dont la muqueuse ne montre qu'une augmentation des LIE (Marsh I) peuvent avoir une maladie cœliaque latente ou même symptomatique, mais en fait, la plupart n'en ont pas. De nombreuses autres affections peuvent donner cette image histologique, notamment le syndrome de prolifération bactérienne, les allergies alimentaires, les parasites entériques, les maladies inflammatoires de l'intestin, des médicaments, entre autres les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs de la pompe à protons, et l'infection gastrique à *Helicobacter* spp. Des études sur les informations que pourraient fournir le nombre, la distribution et le type de LIE dans ces diverses affections sont en cours. Le régime sans gluten n'est pas recommandé.

Chez certains patients qui ont une muqueuse intestinale aplatie et une sérologie positive et qui ont suivi strictement un régime sans gluten, aucune amélioration symptomatique ou histologique ne survient après 1 an ; chez d'autres, une réponse initiale favorable est suivie de rechute. Dans ces deux cas, la *maladie cœliaque* est qualifiée de *réfractaire* (MCR). Ce type d'affection répond en général au régime combiné à des immunosuppresseurs. L'affection dont souffrent des patients qui ont une muqueuse aplatie et, en général, une sérologie négative et qui sont insensibles au gluten est appelée *sprue idiopathique*. Son étiologie est inconnue, bien que l'état de certains de ces patients s'améliore avec la suppression, dans leur régime alimentaire, de certaines protéines autres que le gluten. Dans ces cas, l'immunosuppression peut également s'avérer utile.

Contrairement aux patients qui présentent les altérations intestinales typiques de cœliaquie, certains, avec ou sans sérologie positive, peuvent avoir une muqueuse intestinale normale, et souffrir de symptômes qui répondent à l'abstention de gluten, par exemple une ataxie, une neuropathie périphérique, une stomatite aphteuse ou une diarrhée. Il reste à préciser la physiopathologie et la nomenclature de ces affections. Certains de ces patients peuvent effectivement avoir une anomalie des muqueuses, mais qui a échappé aux examens parce qu'elle est inégalement distribuée ou parce qu'elle est submicroscopique ; elle ne peut être mise en évidence que par microscopie électronique. Pour d'autres, les expressions *sensibilité au gluten* ou *syndrome de sensibilité au gluten* paraissent justifiées. La sensibilité au gluten a été définie comme une maladie systémique causée par réactivité immunologique accrue au gluten ingéré par des personnes génétiquement prédisposées, plusieurs organes pouvant être touchés : l'intestin (maladie cœliaque), la peau (dermatite herpétiforme), le système nerveux central (ataxie liée au gluten, convulsions), des nerfs périphériques (neuropathie périphérique), des muscles ou d'autres tissus. Dans certains de ces cas, des dépôts de complexes IgA-TGT ou d'IgA avec d'autres antigènes ont été trouvés dans la muqueuse intestinale histologiquement normale et dans d'autres tissus, notamment le cerveau. La prévalence de la sensibilité au gluten en l'absence de la maladie cœliaque est inconnue.

Soins et traitement

Traitement optimal

La base du traitement est l'élimination du gluten de l'alimentation, ce qui est loin d'être facile. Le gluten, ou une protéine toxique similaire, est présent dans le blé, le seigle et l'orge. En moyenne, un Américain ingère 9000 à 15 000 mg de gluten, une tranche de pain en contenant 1500 à 2000 mg. La dose toxique minimale pour les patients atteints de maladie cœliaque n'est pas connue et n'est probablement pas la même pour tous les patients. On a montré qu'une quantité quotidienne de 100 mg de gluten, l'équivalent d'environ 1/20 de tranche de pain, produisait des changements histologiques chez des patients atteints de la maladie. Idéalement, la limite doit probablement se situer

entre 10 et 50 mg par jour. Un patient, particulièrement bien étudié, était sensible à 1 mg de gluten par jour. Toutefois, en pratique, de nombreux patients soumis à un régime pauvre en gluten en ingèrent quotidiennement 1000 mg ou plus. Il est possible, mais pas certain, que de nombreux patients atteints de cœliaquie puissent tolérer de 200 à 1000 mg par jour avec un minimum de symptômes ou de risque. L'avoine pure est tolérée, mais les préparations commerciales sont généralement contaminées par d'autres céréales ; c'est pourquoi même les produits de l'avoine doivent être évités, au moins jusqu'à ce que le patient ne présente plus de symptômes de cœliaquie et seulement si le produit de l'avoine est considéré comme non contaminé. La plupart des patients signalent des symptômes dans les 24 h de l'ingestion accidentelle de gluten, mais l'absence de symptômes aussi précoces ne signifie pas que le régime alimentaire est sans gluten.

Initialement, les restrictions diététiques peuvent sembler éprouvantes. Les conseils d'un diététicien expérimenté dans le traitement de la maladie cœliaque sont essentiels. Beaucoup d'informations utiles sont disponibles sur Internet (voir « Ressources supplémentaires »). Parler avec quelqu'un atteint de maladie cœliaque depuis plusieurs années et qui se porte bien peut être d'une grande aide pour le patient dont la maladie vient d'être diagnostiquée.

Un supplément de multivitamines et de multiminéraux fournissant environ la quantité recommandée par jour doit être pris 2 fois par jour pendant les 6 premiers mois du traitement diététique et 1 fois par jour par la suite. Toute anémie doit être caractérisée. Une carence en fer ou en acide folique devra être traitée par des suppléments oraux appropriés. Il faut doser dans le sérum la 25-hydroxyvitamine D chez tous les nouveaux patients. Si le taux est inférieur à la normale, on prescrira 50 000 UI de vitamine D_2, ou de préférence D_3, par voie orale, 1 à 7 fois par semaine, en fonction du taux, et l'on refera un dosage après 1 à 3 mois. La dose sera ajustée pour garder le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D dans la partie supérieure de la norme. Il faut mesurer la densité minérale osseuse ; si elle est faible, il faudra la répéter après 1 an de régime alimentaire et d'apport vitaminé. En l'absence d'amélioration, il faudra envisager la prescription de bisphosphonate ou de calcitonine.

Des visites à la clinique, associées à un entretien avec le diététicien, tous les 1 à 2 mois permettront au médecin de veiller à ce que le patient comprenne et respecte le régime alimentaire ; plus tard, des visites tous les 6 à 12 mois suffiront. Chaque consultation devra inclure une révision du régime alimentaire, des symptômes et du moral du patient. Il faudra vérifier les taux sériques de l'acide folique, du carotène, de la 25 hydroxyvitamine D et de la ferritine, s'ils étaient faibles au départ. Un dosage annuel des anticorps sériques anti-TGT est recommandé. Leur titre diminue habituellement et s'annule après 6 à 12 mois de régime alimentaire approprié. Une augmentation du titre est une présomption de non-respect du régime. Des biopsies duodénales pour suivre l'évolution ne sont pas recommandées. Si des douleurs abdominales surviennent avec amaigrissement, hémorragie ou réapparition de la diarrhée, il faudra procéder à un interrogatoire minutieux et, si nécessaire, pratiquer des biopsies de l'intestin grêle et du côlon et demander une tomodensitométrie abdominale et pelvienne ou une endoscopie par capsule.

La disparition des symptômes sous l'effet du régime prend souvent plus de 1 mois et peut prendre jusqu'à 1 an. Dans un groupe de 161 patients souffrant de diarrhée comme symptôme majeur, la réponse cumulée (cessation de la diarrhée) après le début du régime a été de 3 % en 1 j, 32 % en 1 semaine, 69 % en 1 mois et 87 % en 6 mois.

Les raisons d'un échec du régime sont, en pourcentages approximatifs, une ingestion accidentelle ou délibérée du gluten (47 %) ; un diagnostic erroné (10 %), une complication de la maladie cœliaque comme un lymphome, un cancer de l'intestin grêle ou une jéjunite ulcéreuse (10 %); des maladies coexistantes comme la prolifération bactérienne dans l'intestin grêle, une colite lymphocytaire, une colite collagène, une insuffisance pancréatique, une giardiose, une carence en lactase ou un syndrome du côlon irritable (17 %) ; une MCR (16 %).

La définition d'une MCR évolue ; selon la définition stricte, il s'agit d'une entéropathie qui est histologiquement compatible avec la maladie cœliaque, qui soit répond initialement à un régime pauvre en gluten, mais cesse de répondre, soit n'a pas répondu histologiquement ou symptomatiquement après 12 mois de régime, mais qui répond ensuite à un traitement immunosuppresseur. On distingue deux formes de MCR. Les patients avec une MCR I ont une population normale de LIE, réagissent bien au régime alimentaire et à l'immunosuppression, et ont un bon pronostic. Les patients avec une MCR II ont une population anormale (immature) de LIE, ne répondent pas bien au régime combiné à l'immunosuppression, et connaissent souvent une évolution dramatique ; beaucoup meurent d'entéropathie disséminée associée à un lymphome à cellules T dans l'année qui suit le début du traitement. Le traitement immunosuppresseur pour une MCR comprend des corticostéroïdes par voie orale ou de l'azathioprine et l'administration intraveineuse d'infliximab, un anticorps anti-TNF-α (*Tumor Necrosis Factor-α*). Chez certains patients avec une MCR, on trouve une épaisse bande de collagène sous-épithéliale, on parle alors de *sprue collagène*.

Éviter les erreurs de traitement

Peu de médecins connaissent bien les détails d'un régime sans gluten. Cependant, le clinicien peut et doit fournir les connaissances, les encouragements et les informations pour aider le

patient à commencer son régime, à le respecter et à devenir familier des règles à suivre. Le patient doit être prêt :

1. à lire les étiquettes, même sur des produits précédemment considérés comme exempts de gluten ;
2. à communiquer avec les sociétés pharmaceutiques afin de s'assurer que les médicaments, avec ou sans prescription, sont dépourvus du gluten ;
3. à lire les documents imprimés ou accessibles sur Internet écrits par des personnes bien informées ;
4. à planifier à l'avance un repas au restaurant en parlant avec le cuisinier ;
5. à adhérer, le cas échéant, à un groupe de soutien.

Les variétés de blé et les produits qui sont interdits et que le patient peut ne pas reconnaître comme étant du blé sont le durham, le kamut, l'épeautre, l'engrain, l'amidonnier, le farro, la semoule, le couscous, la farine, l'orzo, le boulgour, la farine de Graham et le triticale. Des produits qui contiennent du gluten sans que le patient ne le sache sont notamment : certains médicaments, le malt, l'amidon alimentaire modifié, le sirop de riz, la sauce de soja, des hydrolysats protéiques de plantes, des hydrolysats protéiques de légumes, des extraits, des épices, la crème glacée, les fruits en conserve, les soupes en conserve, de nombreuses friandises, les imitations de fruits de mer, le café aromatisé, la racinette *(root beer)*, la bière et bien d'autres boissons alcoolisées, l'adhésif d'enveloppe, le rouge à lèvres et le baume labial. L'amidon de blé contient des traces de gluten et est exclu du régime, du moins aux États-Unis.

Les produits qui sont exempts de gluten, si non contaminés, sont le riz, le maïs, le mil, le sorgho, la pomme de terre, la châtaigne, l'amande, le soja, l'amarante, l'arrow-root (dictame ou herbe aux flèches), le sarrasin, le quinoa, la patate douce et le teff. Les farines correspondantes sont généralement déficientes en vitamines B et en fer; des suppléments seront donc nécessaires.

Parfois, un patient, en raison de renseignements erronés ou de nature compulsive, devient trop prudent. Tant que la vaisselle et les nettoyages sont effectués, il n'est pas nécessaire, pour le patient, d'utiliser des couverts et des plats qui lui sont réservés ; pour un conjoint, de se laver le visage et se brosser les dents avant d'embrasser le patient ou, pour le patient, d'éviter l'utilisation de shampooings et de lotions corporelles contenant du gluten. Les peptides du gluten sont trop gros pour être absorbés par la peau intacte. Toutefois, une quantité significative de gluten peut être ingérée à partir de beurre, de beurre d'arachide ou de tout autre aliment à tartiner sur lequel reste du pain déposé par un utilisateur précédent. Un grille-pain peut aussi contenir des miettes de pain avec gluten, qui peuvent alors contaminer le pain sans gluten que le patient fait griller ; le grille-pain doit donc être préalablement bien nettoyé. Avec le temps et les informations appropriées, le patient peut s'habituer et se montrer prudent sans être compulsif.

Futures directions

Sur le plan clinique, il sera important de pouvoir évaluer le risque encouru par un patient atteint de maladie cœliaque asymptomatique ainsi que le bénéfice, contrebalancé par les inconvénients, d'un régime sans gluten. Un problème connexe concerne le dépistage ; qui faut-il soumettre au dépistage de la maladie et celui-ci est-il bien nécessaire ? Connaître la dose toxique minimale de gluten serait bien utile. Moins de produits intrusifs seront certainement bien accueillis ; à cette fin, un objectif très réalisable est l'identification de davantage (et plus claire) d'aliments et de médicaments sans gluten, l'objectif plus difficile à atteindre étant de réduire ou d'éliminer les restrictions alimentaires. On pourrait y parvenir par trois procédés différents :

1. produire du blé et d'autres céréales débarrassées des peptides toxiques par manipulation génétique ;
2. associer des endopeptidases bactériennes capables de digérer les peptides toxiques aux aliments contenant du gluten ;
3. développer des médicaments qui préviennent l'entrée des peptides toxiques dans la muqueuse ou l'activation du système immunitaire.

Ressources supplémentaires

Celiac.com. Accessible à http://www.celiac.com. Consulté le 7 octobre 2006.
Ce site contient des listes d'ingrédients, d'aliments et de boissons alcoolisées qui sont sans gluten et une liste d'aliments interdits dans un régime sans gluten.

Celiac Disease Awareness Campaign. Accessible à http://www.celiac.nih.gov. Consulté le 7 octobre 2006.
Il s'agit d'un site web des NIH destiné à mieux faire connaître la maladie cœliaque aux médecins et aux patients et à leur fournir des renseignements mis à jour régulièrement.

Celiac Disease Foundation. Accessible à http://www.celiac.org. Consulté le 7 octobre 2006.
Ce site est géré par la Celiac Disease Foundation.

Celiac Sprue Association. Accessible à http://www.csaceliacs.org. Consulté le 7 octobre 2006.
Ce site est géré par la Celiac Sprue Association/USA, Inc.

Clan Thompson's Celiac Site. Accessible à http://www.clanthompson.com/index.php3. Consulté le 7 octobre 2006.
Clan Thompson a établi une liste, constamment mise à jour, de centaines d'aliments avec leur contenu en gluten ainsi que leur statut végétarien.

Gluten-Free Restaurant Program. Accessible à http://www.glutenfreerestaurants.org. Consulté le 7 octobre 2006.
Ce site répertorie les restaurants qui proposent des menus sans gluten, mais pour certains États, la liste est courte.

Gluten Intolerance Group. Accessible à http://www.gluten.net. Consulté le 7 octobre 2006.
Ce site est maintenu par le Gluten Intolerance Group of North America. Les patients qui s'inscrivent, moyennant une cotisation annuelle, à cet organisme sans but lucratif reçoivent un bulletin d'information trimestriel et une fiche qui, lorsqu'ils mangent au restaurant, peut aider le cuisinier à identifier dans le menu les aliments qui sont sans gluten.

Lowell JP. The gluten-free bible. New York : Henry Holt; 2005.
Il s'agit d'un guide complet et divertissant.

Données probantes

1. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States : a large multicenter study. Arch Intern Med 2003 ; 163 (3) : 286-92. PMID : 12578508.

   Les auteurs présentent les résultats d'une étude de dépistage sur plus de 13 000 sujets américains qui a établi la prévalence de la maladie cœliaque dans divers groupes à risque et non à risque.
2. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease : results of a systematic approach. Am J Gastroenterol 2002 ; 97 (8) : 2016-21. PMID : 12190170.

   Dans cette étude, on a cherché à identifier les causes d'inefficacité du régime sans gluten chez 55 patients atteints de maladie cœliaque.
3. Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, et al. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 2003 ; 18 (5) : 487-94. PMID : 12950421.

   Cet article présente les résultats obtenus chez 18 patients atteints de MCR traités par la prednisone et l'azathioprine, dont 10 avec une MCR I et 8 avec une MCR II.
4. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, et al. Risk of malignancy in patients with celiac disease. Am J Med 2003 ; 115 (3) : 191-5. PMID : 12935825.

   Cette étude présente l'incidence de tumeurs malignes chez 381 patients atteints de maladie cœliaque de 1981 à 2000.
5. Green PH, Jabri B. Celiac disease. Annu Rev Med 2006 ; 57 : 207-21. PMID : 16409146.

   Ceci est un résumé récent par l'un des leaders dans ce domaine.
6. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. Am J Clin Nutr 2004 ; 79 (4) : 669-73. PMID : 15051613.

   Cette étude rapporte la proportion de patients atteints de maladie cœliaque dont la diarrhée a cessé après le début d'un régime sans gluten.
7. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. Gastroenterology 2005 ; 128 (4) : S1-S9.

   Cette déclaration résume les informations disponibles en 2004 sur la pathogénie, le diagnostic et le traitement.
8. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). Gastroenterology 1992 ; 102 : 330-54. PMID : 1727768.

   L'auteur présente une classification largement acceptée des altérations histologiques\ de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque.

Stephan Moll

66

États d'hypercoagulabilité

Introduction

Les états d'hypercoagulabilité sont des affections qui prédisposent à une thrombose. Ils peuvent être héréditaires ou acquis. La thrombophilie est la tendance à développer des thromboses. Autrefois, par «thrombose idiopathique», on entendait une thrombose pour laquelle un état d'hypercoagulabilité sous-jacent n'avait pu être identifié. Il vaut mieux éviter cette terminologie, car de nombreux cas de thrombose dite idiopathique peuvent maintenant être attribués à une ou plusieurs thrombophilies connues et ne sont donc plus inexpliqués. On distingue les thromboses liées à des facteurs de risque transitoires de celles qui sont associées à une thrombophilie permanente.

Étiologie et pathogénie

Présentation

Dans les états d'hypercoagulabilité, un déséquilibre entre les mécanismes de coagulation et de fibrinolyse peut aboutir à une thrombose. Plusieurs perturbations connues de la coagulation plasmatique ont pour conséquence principale une thrombo-embolie veineuse (encadré 66.1). Les causes de l'hypercoagulabilité liée à la paroi des vaisseaux sanguins et à la fonction plaquettaire sont relativement peu connues. Environ la moitié des patients atteints de maladie thrombo-embolique veineuse sans facteurs de risque transitoires ont une thrombophilie héréditaire ou acquise (tableau 66.1). Les patients atteints de maladie thrombo-embolique artérielle n'ont généralement pas une cause d'hypercoagulabilité identifiable (encadré 66.2). La thrombo-se est un processus multifactoriel, avec des facteurs liés à l'environnement et au mode de vie, ainsi qu'à une thrombo-philie héréditaire ou acquise.

Les thrombo-philies individuelles

Facteur V Leiden

Une mutation ponctuelle du gène du facteur V de la coagulation, découverte en 1994 et portant le nom de la ville de Leiden, aux Pays-Bas, est responsable de ce que l'on appelle le facteur V de Leiden. La mutation protéique protéine (Arg506/Gln) rend le facteur V résistant à son inactivateur physiologique, la protéine C activée (PCA). Il est le facteur de risque héréditaire de thrombo-embolisme veineux le plus fréquent (figure 66.1). La prédisposition aux thromboses veineuses est multipliée par trois chez les hétérozygotes, mais par 18 chez les homozygotes. Le facteur V de Leiden ne favorise pas les thromboses artérielles, sauf chez les jeunes femmes qui fument. Présente essentiellement chez les Blancs, la mutation ne touche pas les Africains ni les Asiatiques. Dans la population générale, 5 % environ des Américains sont hétérozygotes, alors que, dans la population afro-américaine, en raison du mélange des races, 1,2 % sont hétérozygotes pour le facteur V de Leiden.

Mutation 20210 de la prothrombine

Une mutation ponctuelle dans la séquence non codante du gène de la prothrombine (G20210A) est associée à une augmentation du taux de prothrombine (facteur II). Découverte en 1996, elle constitue le deuxième facteur de risque héréditaire de thrombo-embolisme veineux le plus courant (voir le tableau 66.1). La prédisposition à la thrombo-embolie veineuse est augmentée de 2 à 4,8 fois chez les hétérozygotes, mais n'est pas un facteur de risque de thrombose artérielle. La mutation se trouve dans la même population que la mutation du facteur V de Leiden : 2,3 % de la population totale des États-Unis et 0,5 % de la population afro-américaine sont hétérozygotes pour cette mutation.

Déficit en protéine C

Le déficit en protéine C augmente le risque de thrombo-embolisme veineux de 7 à 15 fois par rapport à une population témoin. Il est lié à une multitude de mutations.

Toutefois, la pénétrance clinique est variable, et certaines familles sont plus à risque. La thrombose artérielle est moins fréquente chez les individus déficients en protéine C que les accidents veineux.

Déficit en protéine S

Le déficit en protéine S est un facteur de risque de thrombo-embolisme veineux léger; il double la fréquence de thrombose veineuse. Toutefois, le tableau clinique varie entre les familles. Chez les individus déficients en protéine S, la thrombose artérielle est moins fréquente que les accidents veineux. Un grand nombre de mutations différentes sont en cause.

Encadré 66.1 États d'hypercoagulabilité prédisposant à la thrombo-embolie veineuse

Acquis

- Chirurgie, traumatisme, immobilisation prolongée
- Âge avancé
- Obésité, tabagisme
- Hormones (contraceptifs oraux, grossesse, traitement hormonal substitutif)
- Tumeur maligne, chimiothérapie
- Thrombo-embolie veineuse antérieure
- Maladies inflammatoires (maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
- Syndromes myéloprolifératifs
- Hyperhomocystéinémie (héritée ou acquise)
- Anticorps antiphospholipides (voir la figure 66.2)
  - Anticorps anticardiolipines
  - Anticoagulant lupique
  - Anticorps anti-β_2-glycoprotéine I
- Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Hérités

- Facteur V de Leiden (mutation G1691A)
- Mutation de la prothrombine G20210A
- Déficit en protéine C
- Déficit en protéine S
- Déficit en antithrombine
- Causes rares (par ex., dysfibrinogénémie, taux élevés de PAI1)
- Taux élevés de facteur VIII, de facteur IX, de facteur XI ou du fibrinogène (hérités ou acquis)
- Polymorphisme Val34/leu du facteur XIII (protection contre le thrombo-embolisme veineux)

Antithrombine

Un déficit en antithrombine est associé à un thrombo-embolisme veineux, plus rarement à des événements artériels; il a une pénétrance clinique variable. Certaines familles sont à risque élevé, et la moitié des membres de ces familles ont des thromboses avant l'âge de 30 ans. En général, le facteur de risque peut être qualifié de modéré à important, mais comme cette maladie est peu fréquente, des estimations précises ne sont pas disponibles. Diverses mutations différentes sont responsables du déficit.

Homocystéinurie et homocystéinémie

L'homocystéinurie est un trouble rare du métabolisme de l'homocystéine chez les enfants, aboutissant à des taux extrêmement élevés d'homocystéine sérique. Cinquante pour cent de ces patients présentent des thromboses artérielles ou veineuses avant l'âge de 30 ans. Dans l'homocystéinémie, les taux sériques d'homocystéine sont légèrement à modérément aug-

Encadré 66.2 États d'hypercoagulabilité prédisposant aux thrombo-embolies artérielles

Acquis

- Artériosclérose
- Vasculite
- Thrombocytopénie induite par l'héparine
- Purpura thrombotique thrombopénique (acquis ou héréditaires)
- Syndrome hémolytique et urémique (généralement acquis)
- Hyperhomocystéinémie (acquise ou héréditaire)
- Anticorps antiphospholipides (voir la figure 66.2)
  - Anticoagulant lupique
  - Anticorps anticardiolipines
  - Anticorps anti-β_2-glycoprotéine I

Hérités

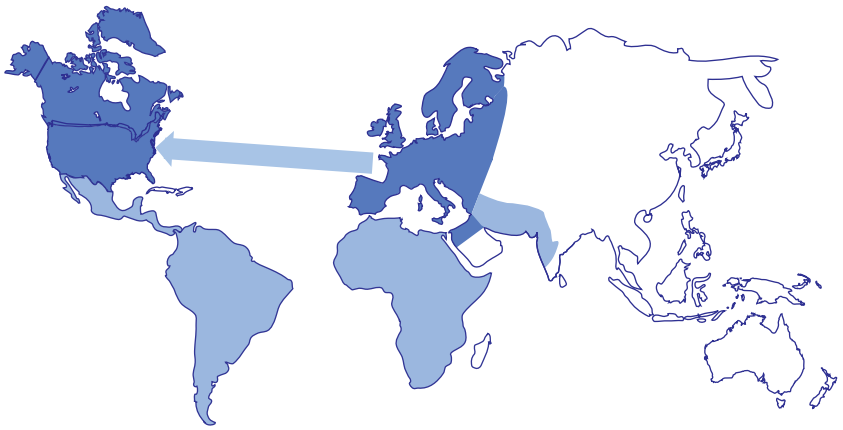
- Déficit en protéine C, protéine S, antithrombine
- Causes rares (dysfibrinogénémie)
- Taux élevés de fibrinogène, de facteur VIII et de facteur von Willebrand (hérités ou acquis)
- Polymorphisme Val34/leu du facteur XIII (protection contre le thrombo-embolisme artériel)

Tableau 66.1 Prévalence des états d'hypercoagulabilité dans le thrombo-embolisme veineuse

État d'hypercoagulabilité	Prévalence chez les patients non sélectionnés avec thrombo-embolisme veineux (%)	Prévalence chez les patients avec thrombo-embolisme veineux sans facteurs de risque transitoires* (%)
Déficit en protéine C	3	1–9
Déficit en protéine S	1–2	1–13
Déficit en antithrombine III	1	0,5–7
Facteur V de Leiden	12–21	52
Mutation 20210 de la prothrombine	6	16–19
Hyperhomocystéinémie	10–14	18,8
Anticorps antiphospholipides	8,5–14	Aucune étude fiable disponible

* Facteurs de risque transitoire : chirurgie, traumatisme et immobilisation.

Figure 66.1 Facteur V de Leiden et mutation 20210 de la prothrombine.



Âge des mutations : 20 000–30 000 ans
Origine : Europe

Facteur V de Leiden
- 5 % de la population blanche des États-Unis
- 1,2 % de la population afro-américaine

Mutation 20210 de la prothrombine
- 2 % de la population blanche des États-Unis
- 0,5 % de la population afro-américaine

mentés; elle est associée à un risque accru de thrombo-embolisme veineux, d'artériosclérose et de thrombo-embolisme artériel. Des taux élevés peuvent également être constatés chez les patients porteurs d'une mutation homozygote du gène de la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR thermolabile C677T) et chez des individus hétérozygotes à la fois pour les polymorphismes C677T et A1298C de la MTHFR, mais ces mutations ne sont pas des facteurs de risque de maladie thrombo-embolique par eux-mêmes si les taux d'homocystéine sont normaux. Des taux élevés d'homocystéine peuvent être diminués chez de nombreux individus par l'acide folique ou une combinaison d'acide folique, de vitamine B6 et de vitamine B12. Toutefois, l'abaissement du taux d'homocystéine ne conduit pas à une diminution du risque de thrombose artérielle ou veineuse.

Le syndrome des anticorps antiphospholipides

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (AAP) se caractérise par des thromboses, artérielles ou veineuses, ou des fausses couches récurrentes associées à des tests de dosage des AAP trouvés positifs à plusieurs reprises (voir la figure 66.2). Il survient comme un syndrome primaire en l'absence de toute autre maladie, ou comme un syndrome secondaire, accompagnant des maladies auto-immunes, un cancer ou la prise de certains médicaments (voir le chapitre 152).

Démarche diagnostique

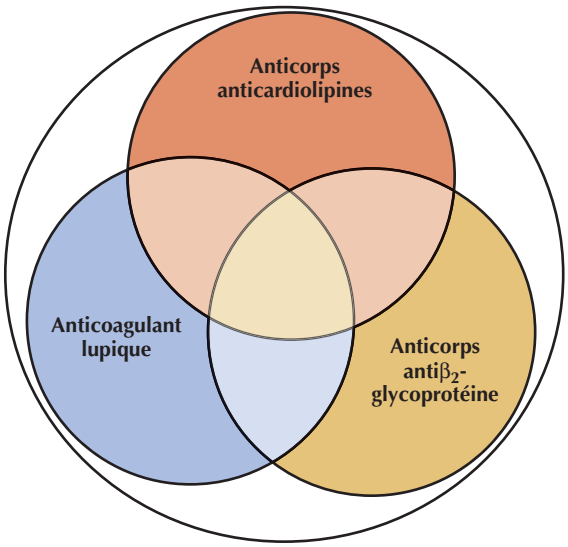
Les opinions varient sur ce qui constitue une démarche appropriée et sur la sélection des personnes devant subir des tests. Si les tests sont effectués, leur planification temporelle adéquate et l'interprétation correcte de leurs résultats sont essentielles, comme l'est aussi l'éducation du patient et de sa famille à propos d'une thrombo-philie héréditaire.

Dans le thrombo-embolisme veineux non associé à la chirurgie, à un traumatisme ou à une immobilisation prolongée, les tests suivants peuvent être utiles : recherche du facteur V de Leiden et de la mutation 20210 de la prothrombine; mesures des activités de la protéine C, de la protéine S et de l'antithrombine; dosages des taux d'homocystéine et des anticorps antiphospholipides (anticoagulant lupique, anticorps IgG [immunoglobuline G] et IgM [immunoglobuline M] anticardiolipines et anticorps anti-β_2-glycoprotéine I). Un cancer comme facteur sous-jacent au thrombo-embolisme mérite des investigations poussées commençant par une anamnèse complète, un examen physique soigneux et les tests de dépistage appropriés.

Lors d'accidents thrombo-emboliques artériels inexpliqués, les tests de thrombophilie peuvent comprendre les mesures d'activité de la protéine C, de la protéine S et de l'antithrombine, le dosage des taux d'homocystéine et des anticorps antiphospholipides (anticoagulant lupique, anticorps IgG et IgM anticardiolipines et anticorps anti-β_2-glycoprotéine I). Un profil lipidique (lipoprotéine de basse densité, cholestérol, triglycérides, lipoprotéine-a) peut également servir à l'évaluation des facteurs de risque d'artériosclérose prématurée. En outre, une recherche approfondie de toutes les causes de thrombo-embolisme artériel (par exemple artériosclérose, thrombus intracardiaque, fibrillation auriculaire, foramen ovale perméable) est importante.

Le syndrome lié au facteur V de Leiden peut être diagnostiqué par analyse génétique (réaction en chaîne à la polymérase) ou par un test de coagulation (résistance à la PCA). Une résistance à la PCA ne veut cependant pas dire qu'un facteur V de Leiden est en cause; 5 à 10 % des patients présentant une résistance à la PCA n'ont pas de facteur V de Leiden, mais une autre anomalie, comme un anticoagulant lupique, qui interfère avec le test de résistance

Figure 66.2 Anticorps antiphospholipides.



à la PCA. Une anomalie du test de résistance à la PCA doit être suivie par la recherche du facteur V de Leiden au moyen de l'analyse génétique. Si le test de résistance à la PCA est normal, le facteur V de Leiden peut être exclu et ne doit pas être suivi par une analyse génétique.

Le diagnostic de la mutation 20210 de la prothrombine repose sur un test génétique (réaction en chaîne à la polymérase). La mesure de l'activité du facteur II n'est pas utile.

La recherche d'un déficit de la protéine C nécessite une mesure de l'activité de la protéine C, aussi appelée *protéine C fonctionnelle*. En effet, le déficit peut n'être que fonctionnel et, dans ce cas, le dosage immunologique de la protéine C sera inutile. L'activité de la protéine C est faible chez les patients prenant des antagonistes de la vitamine K (par exemple la warfarine, la phenprocoumone); elle se normalise jusqu'à 2 semaines après l'arrêt de la warfarine. L'activité est également diminuée dans les maladies hépatiques.

La protéine S circule dans le plasma sous deux formes : l'une est associée à la protéine liant C4b, et l'autre est libre. Seule la protéine libre est enzymatiquement active. Les tests mesurent soit son activité *(protéine fonctionnelle S)* soit la protéine S, libre ou totale, en tant qu'antigène. Obtenir le taux d'antigène libre ou total est insuffisant pour exclure un déficit en protéine S, car un patient peut avoir des concentrations normales de protéine S, mais une déficience fonctionnelle. L'activité de protéine S peut diminuer dans les situations suivantes : contraceptifs oraux, traitements hormonaux de substitution, grossesse, traitement anticoagulant par voie orale, dysfonction de la synthèse hépatique, événement thrombo-tique aigu. Un déficit congénital en protéine S ne peut pas être diagnostiqué dans ces circonstances. L'activité se normalise jusqu'à 3 semaines après l'arrêt des anticoagulants oraux.

L'activité de l'antithrombine peut être atténuée en cas de thrombo-embolisme aigu, pendant un traitement par l'héparine, chez les patients dont la synthèse hépatique est déficiente et dans le syndrome néphrotique. Un déficit congénital en antithrombine ne pourra être envisagé qu'en dehors de ces circonstances.

Les taux d'homocystéine plasmatique augmentent après un régime riche en protéines, mais le changement est généralement inférieur à 10 % par rapport au niveau initial, une augmentation qui, pour des raisons pratiques en dehors des aspects cliniques, n'est pas pertinente. Puisque les polymorphismes de la MTHFR ne semblent pas être associés à un thrombo-embolisme artériel ou veineux, ni à des complications de la grossesse, il n'y a aucune raison clinique de les rechercher si les taux d'homocystéine sont normaux.

Les AAP constituent un groupe hétérogène d'anticorps (figure 66.2) qui peuvent être détectés en laboratoire par des tests de coagulation fonctionnels *(anticoagulant lupique)* ou par ELISA *(Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)* [par exemple anticorps anticardiolipines et anti-β_2-glycoprotéine I]. Ces tests sont décrits en détail dans le chapitre 152.

Les tests pour la détection des causes rares de thrombophilie, comme la dysfibrinogénémie, le déficit en plasminogène, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et les syndromes myéloprolifératifs seront sélectionnés en accord avec un spécialiste de la thrombo-philie.

Soins et traitement

Traitement optimal

La présence ou l'absence de certains facteurs de risque thrombo-tique peuvent avoir une incidence sur la durée du traitement anticoagulant après un thrombo-embolisme veineux et sur la précision du suivi d'un traitement anticoagulant (dans le cas de la présence d'anticorps antiphospholipides), et peuvent avoir des implications pour les membres de la famille. La prise en charge et le traitement de divers syndromes thrombo-emboliques artériels et veineux sont examinés dans les autres chapitres de ce livre (voir les chapitres 29, 31, 67 et 125). Pour les patients avec des manifestations thrombo-tiques spontanées ou inhabituelles et pour les personnes asymptomatiques ayant une thrombophilie connue, il ne faut pas hésiter à recourir à un centre spécialisé thrombo-philie. La décision d'effectuer des tests de thrombo-philie implique de conseiller les patients et leurs familles sur les implications des résultats positifs ou négatifs et de leur fournir les informations utiles au sujet de la thrombo-philie du patient. Certains outils d'éducation des patients sont disponibles sur Internet.

Éviter les erreurs de traitement

On doit bien connaître les facteurs qui faussent les tests (tableau 66.2 ; encadré 66.3) afin d'éviter de diagnostiquer faussement une thrombo-philie ou, à l'inverse, de ne pas la détecter.

Tableau 66.2 Influence d'une thrombose aiguë, de l'héparine et de la warfarine sur la thrombophilie : résultats des tests

Test	Thrombose aiguë	Héparine non fractionnée	Héparine de faible poids moléculaire	Antagonistes de la vitamine K
Test génétique pour le facteur V de Leiden	Fiable	Fiable	Fiable	Fiable
Test de résistance à la PCA	Fiable[1]	Mise en garde[2]	Mise en garde[2]	Fiable[1]
Test génétique pour la prothrombine 20210	Fiable	Fiable	Fiable	Fiable
Activité de la protéine C ou antigène	Mise en garde[3]	Fiable	Fiable	Faible
Protéine S antigène ou activité	Peut être faible	Fiable	Fiable	Faible
Activité de l'antithrombine	Peut être faible	Peut être faible	Peut être faible	Peut être élevée
Anticoagulant lupique	Fiable[4]	Mise en garde[5]	Mise en garde[5]	Mise en garde[5]
Anticorps anticardiolipines	Fiable[4]	Fiable	Fiable	Fiable
Homocystéine	Fiable	Fiable	Fiable	Fiable
Facteur VIII antigène ou activité	Élevé[6]	Fiable	Fiable	Fiable
Facteur IX antigène ou activité	Fiable[6]	Fiable	Fiable	Faible
Facteur XI antigène ou activité	Fiable[6]	Fiable	Fiable	Fiable

[1] Fiable si le test est effectué avec du plasma appauvri en facteur V : aussi, le clinicien doit demander comment le laboratoire effectue le dosage.
[2] En fonction de la méthode, les résultats peuvent ne pas être fiables, le prestataire de soins de santé doit prendre contact avec le laboratoire et demander comment se déroule le test spécifique sous héparine.
[3] Probablement fiable, mais peu de données dans la littérature.
[4] Test souvent positif ou élevé au moment de la thrombose aiguë, mais par la suite négatif.
Données provenant de Paramthosy K. Prevalence of antiphospholipid antibodies in idiopathic venous thromboembolism. Blood 2004 ; 104 : 153a.
[5] Bien que de nombreuses trousses de dosage de l'anticoagulant lupique contiennent un neutralisant de l'héparine qui inactive l'héparine non fractionnée (HNF) et peut-être l'héparine de faible poids moléculaire (HFPM), rendant ainsi ces tests fiables sous HNF et HFPM, les cliniciens doivent demander à leur laboratoire si leurs trousses de dosage peuvent être utilisées pour des échantillons contenant de l'HNF ou de l'HFPM.
[6] Aucune indication de test dans les cas aigus.
D'après Moll S. Thrombophilias : practical implications and testing caveats. J Thromb Thrombolysis 2006 ; 21 (1) : 7–15.

Encadré 66.3 Affections conduisant à des déficits acquis en facteur de coagulation

- Maladie du foie : diminution de la protéine C, de la protéine S et de l'antithrombine
- Warfarine : diminution des protéines C et S
- Estrogènes (contraceptifs oraux, grossesse, post-partum, thérapie hormonale de substitution) : diminution de la protéine S
- Maladies inflammatoires : diminution de la protéine S
- Thrombose aiguë : diminution de l'antithrombine et de la protéine S
- Traitement à l'héparine : diminution de l'antithrombine

D'après Moll S. Thrombophilias : practical implications and testing caveats. J Thromb Thrombolysis 2006 ; 21 (1) : 7–15.

Futures directions

Les faits nouveaux importants dans la thrombo-philie concernent, d'une part, l'identification de polymorphismes génétiques et de nouveaux haplotypes qui prédisposent au thrombo-embolisme veineux ou artériel et, d'autre part, la réalisation d'études cliniques qui évaluent le risque de thrombose chez les patients atteints de thrombo-philies diverses. Ces études devraient également contribuer à déterminer la durée optimale et l'intensité du traitement anticoagulant oral. Les patients pourront aussi bénéficier de la formation de centres de traitement de la thrombophilie et d'un groupe national actif de sensibilisation, comme la National Alliance for Thrombosis and Thrombophilia (Alliance nationale pour la thrombose et la thrombophilie).

Ressources supplémentaires

National Alliance for Thrombo-sis and Thrombo-philia (NATT). Accessible à : http://www.nattinfo.org. Consulté le 22 mai 2007.

Le site web NATT est principalement destiné aux patients et au public, mais a aussi une section pour les prestataires de soins de santé ; elle leur permet d'imprimer des documents éducatifs revus par des experts sur des sujets entourant le diagnostic et la gestion de la thrombo-se et de la thrombo-philie ; ces fichiers peuvent être utilisés comme prospectus à distribuer dans les hôpitaux et les cliniques.

Thrombo-philia Support Page. Accessible à : http://www.fvleiden.org/. Consulté le 22 mai 2007.

Ce site éducatif est principalement destiné aux patients atteints d'une thrombose ou de thrombo-philie, mais il fournit également des informations utiles aux prestataires de soins de santé. Il offre une section de questions-réponses qui traite de sujets cliniques pertinents.

Données probantes

1. Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Quere I, et al. Prophylaxis and treatment of thrombophilia in pregnancy. Curr Opin Hematol 2006; 13 (5) : 376-81. PMID : 16888444.

Cet article fournit un résumé utile des données sur les complications liées à la thrombophilie survenant durant la grossesse et l'utilisation des anticoagulants pour les prévenir ou les traiter.

2. Moll S. Thrombophilias : practical implications and testing caveats. J Thromb Thrombolysis 2006; 21 (1) : 7-15. PMID : 16475036

Ce résumé à orientation clinique concerne les thrombophilies les plus courantes, leur pertinence clinique, et les aspects pratiques relatifs aux tests de laboratoire : quand les demander, lesquels il faut choisir, mais aussi quelles sont les causes des résultats faussement positifs ou faussement négatifs.

3. Varga E. Inherited thrombophilia : key points for genetic counseling. J Genet Couns 2007; 16 (3) : 261-77. PMID : 17473965.

Cette revue détaillée et cliniquement utile informe le conseiller en génétique sur l'évaluation des risques et le conseil génétique d'une thrombophilie héréditaire.

4. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations : systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Health Technol Assess 2006; 10 (11) : 1-110. PMID : 16595080.

Il s'agit d'une présentation exhaustive des données publiées sur le risque thrombo-embolique associé à diverses thrombophilies, notamment les évaluations et conclusions sur les populations à soumettre au dépistage.

Darren A. DeWalt ▪ Marschall S. Runge

67

Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire

Introduction

La thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) sont les deux manifestations cliniques les plus graves qui surviennent chez des personnes atteintes de thrombose veineuse. Environ 0,1 % de la population souffrira d'une TVP, l'EP étant la troisième cause de mortalité cardiovasculaire. Un diagnostic et un traitement précoce de la TVP et de l'EP réduisent sensiblement la mortalité et la morbidité, mais les autopsies montrent que la TVP et l'EP passent encore souvent inaperçues. Les nombreuses publications d'algorithmes visant à améliorer la précision du diagnostic et à optimiser le traitement illustrent la fréquence avec laquelle la TVP et l'EP échappent au diagnostic. Dans ce chapitre, nous examinons les différentes manifestations de ces syndromes et nous donnons un aperçu des modalités les plus prometteuses pour un diagnostic et un traitement précoces.

Étiologie et pathogénie

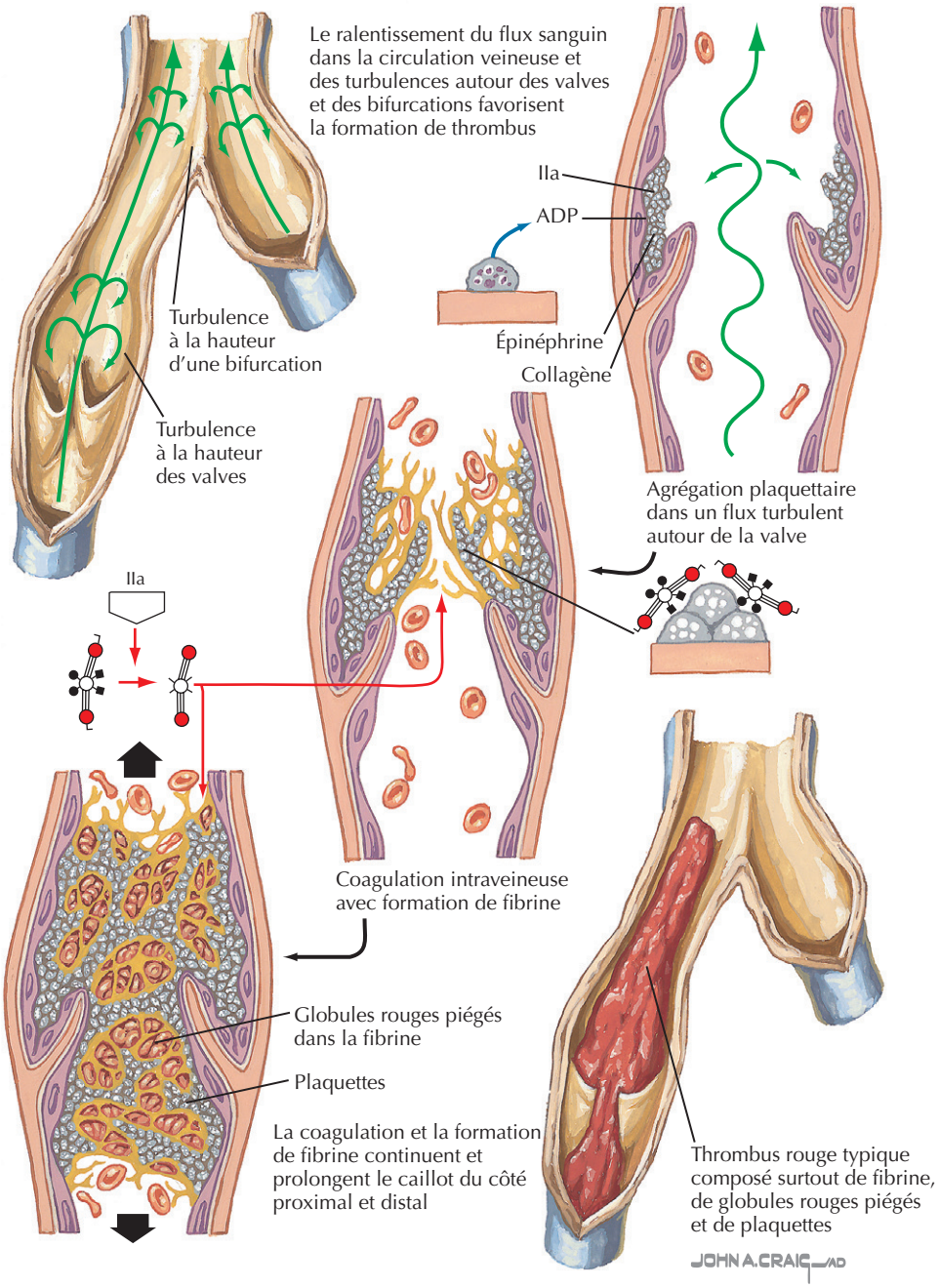
Des TVP peuvent se former n'importe où dans le système veineux, mais la plupart commencent dans les extrémités inférieures, entre la partie basse de la jambe et le bassin. La triade classique de Virchow – lésion de la paroi vasculaire, stase et hypercoagulabilité – est aussi pertinente aujourd'hui que lorsqu'elle a été proposée pour la compréhension de la pathogénie et des facteurs de risque de thrombose. La stase et une lésion de la paroi vasculaire entraînent l'agrégation plaquettaire, ce qui déclenche la cascade menant à la formation d'un caillot, qui contient des cellules et des protéines. Il peut en résulter un déséquilibre dans les protéines coagulantes et anticoagulantes et la formation d'un thrombus intravasculaire. Le chapitre 66 décrit ce système complexe plus en détail.

Bien que les EP résultent généralement de l'embolisation de thrombus dans le système veineux des membres inférieurs ou du bassin, il faut également envisager la veine cave inférieure (VCI) ou les veines rénales et des extrémités supérieures, et même le côté droit du cœur en tant qu'origines potentielles d'un embole pulmonaire (figure 67.1). Les thrombus peuvent également se former dans des veines plus petites, sous la veine poplitée, mais ces thrombus embolisent rarement, et présentent donc un risque faible.

Plusieurs facteurs de risque classiques d'une TVP ou d'une EP comportent un élément de la triade de Virchow (figure 67.2). L'immobilité après une intervention chirurgicale, un traumatisme ou une paralysie peuvent conduire à une stase veineuse, car le flux dans les membres inférieurs dépend en partie des contractions musculaires. Par des mécanismes entièrement différents, la chirurgie, un traumatisme ou une infection peuvent endommager une paroi vasculaire. En outre, la plupart des cancers sont accompagnés d'un certain degré d'hypercoagulabilité, une complication particulièrement bien documentée dans les adénocarcinomes mucineux et appelée *syndrome de Trousseau*.

Une autre cause fréquente de TVP est la grossesse, la combinaison d'un état d'hypercoagulabilité, d'une stase veineuse locale (l'utérus comprime la VCI), et de l'immobilité (par exemple lors d'un voyage) est une situation courante prédisposant à une TVP chez les personnes qui n'ont aucun des facteurs de risque décrits plus haut. Bien sûr, le nombre

Figure 67.1 Thrombose veineuse profonde.

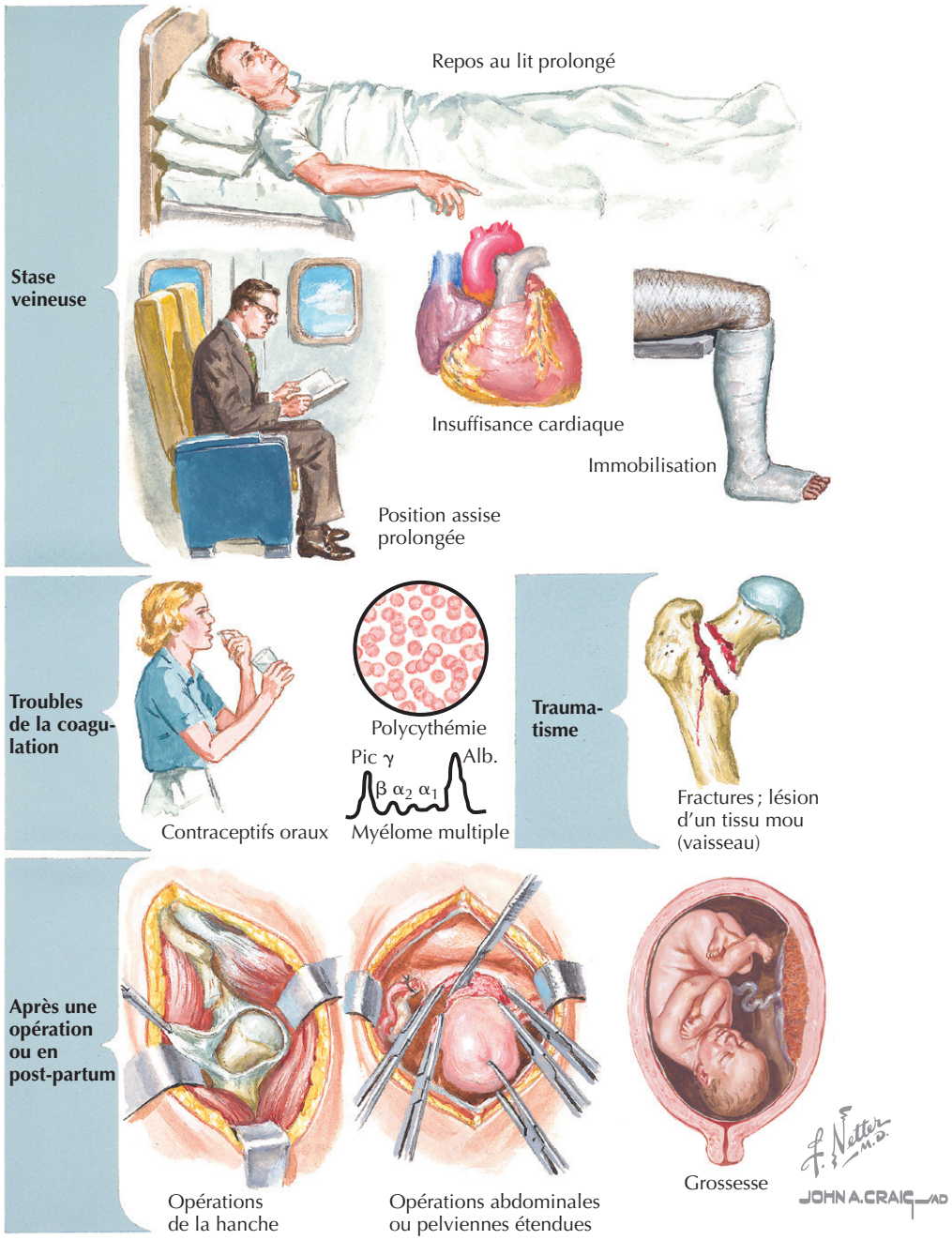


d'autres états d'hypercoagulabilité augmente; ils sont décrits au chapitre 66. Comprendre les contextes dans lesquels un TVP et une EP se produisent peut offrir au clinicien un indice vers le diagnostic. Toutefois, il est important de considérer les signes cliniques (tableaux 67.1 et 67.2), en particulier pour les patients sans facteurs déclenchants connus.

Tableau clinique

Les patients souffrant de TVP ou d'EP se présentent avec une gamme de symptômes allant d'une légère sensibilité ou enflure au niveau du mollet jusqu'à une crise de dyspnée et une syncope. Un interrogatoire minutieux peut révéler un ou plusieurs des facteurs de risque énumérés dans les tableaux 67.1 et 67.2. La constellation classique des symptômes d'une TVP isolée comprend des symptômes unilatéraux comme un gonflement de la jambe, de la sensibilité et des veines collatérales dilatées. Comme indiqué précédemment, la plupart des patients ne présentent pas l'ensemble complet des signes cliniques, ce qui rend le diagnostic précoce plus difficile. Il est important de se rappeler, cependant, que, chez près de 40 % des patients souffrant de TVP isolée, la scintigraphie ventilation/perfusion détectera une

Figure 67.2 Facteurs de prédisposition à l'embolie pulmonaire.



EP asymptomatique. Pour cette raison, jusqu'à preuve du contraire, les patients avec une TVP ou une EP devraient être considérés comme ayant les deux à la fois.

Le tableau clinique le plus menaçant d'une EP (mais ce n'est pas toujours le cas) comprend les symptômes de la TVP et reflète en plus l'effet de l'interruption soudaine de la perfusion dans certaines parties du poumon. L'apparition subite de dyspnée et de tachycardie peut être le premier indice (figure 67.3). Les autres symptômes et signes comprennent la douleur thoracique (pleurale ou non), une hémoptysie, un frottement pleural, une hypoxémie ou de la fièvre (moins de 38,9 °C). Un patient qui a en plus une syncope, de l'hypotension ou des signes d'insuffisance cardiaque droite d'apparition récente tombe dans la catégorie des EP graves. Les plus exposés sont les patients qui présentent une instabilité hémodynamique. Chez les patients en choc cardiogénique, on devrait toujours inclure une EP dans le diagnostic différentiel en attendant qu'une autre cause soit prouvée.

Diagnostic différentiel

De nombreuses affections peuvent passer pour une TVP ou une EP ; on doit dès lors les garder à l'esprit tout en

Tableau 67.1 Modèle clinique de prédiction de la probabilité pré-test d'une TVP

Entité clinique	Score
Cancer actif (traitement en cours ou dans les 6 mois précédents ou palliatif)	1
Paralysie, parésie, ou immobilisation récente dans le plâtre des extrémités inférieures	1
Alitement récent pendant > 3 j ou intervention chirurgicale lourde dans les 4 semaines	1
Sensibilité localisée le long de la distribution du système veineux profond	1
Gonflement de toute la jambe	1
Gonflement du mollet; la circonférence mesurée à 10 cm au-dessous de la tubérosité tibiale excède, de plus de 3 cm, celle du côté asymptomatique	1
Signe du godet (œdème) limité à la jambe symptomatique	1
Veines superficielles collatérales (non variqueuses)	1
Autre diagnostic de probabilité similaire ou plus grande que celle de la TVP	–2

Chez les patients avec des symptômes aux deux jambes, la jambe la plus symptomatique est utilisée. La probabilité pré-test correspond au score total : forte ≥ 3; modérée 1 ou 2; faible ≤ 0.
Adapté de Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997; 350 (9094) : 1795–8.

Tableau 67.2 Algorithme pour déterminer la probabilité pré-test de l'embolie pulmonaire

Entité clinique	Score
Symptômes cliniques de TVP	3
Fréquence cardiaque > 100 battements/min	1,5
Immobilisation ou intervention chirurgicale au cours des 4 semaines précédentes	1,5
TVP ou EP antérieure objectivement diagnostiquée	1,5
Hémoptysie	1
Cancer	1
EP aussi probable ou plus probable qu'un autre diagnostic	3

Probabilité : élevée > 6 pts, moyenne de 2 à 6 pts, basse < 2 pts.
Adapté de Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging : management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. Ann Intern Med 2001; 135 (2) : 98–107.

recourant aux algorithmes diagnostiques. L'un des facteurs les plus importants pour déterminer la probabilité d'une TVP ou d'une EP est la plausibilité d'un diagnostic concurrent. Pour la TVP, les autres diagnostics différentiels les plus courants sont : un claquage musculaire ou une blessure à la jambe, une insuffisance veineuse, une obstruction lymphatique, un kyste poplité, de l'œdème induit par le médicament et de la cellulite. La liste des diagnostics différentiels de la dyspnée et de la tachycardie est également assez longue et comprend : une pneumonie, une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde, une maladie pulmonaire obstructive chronique, une hémorragie pulmonaire et une pneumopathie de déglutition. Une des premières étapes dans le diagnostic d'une TVP ou d'une EP est d'évaluer la vraisemblance que l'un des diagnostics concurrents puisse expliquer les symptômes et les résultats de l'examen physique.

Démarche diagnostique

La démarche la plus précise et la meilleure sur le plan coût-efficacité pour le diagnostic d'une TVP et d'une EP reste un domaine de recherche active et un défi pour les cliniciens. Actuellement, la plupart des auteurs recommandent des algorithmes qui combinent la probabilité pré-test avec une sélection rigoureuse de tests diagnostiques. Puisque la TVP et l'EP sont fréquemment oubliées, ces diagnostics doivent être gardés à l'esprit jusqu'à preuve du contraire. Cela ne requiert pas une batterie complète de tests pour un patient donné, mais la probabilité pré-test de TVP et d'EP augmente dans des circonstances où d'autres diagnostics importants sont exclus au cours de l'évaluation initiale.

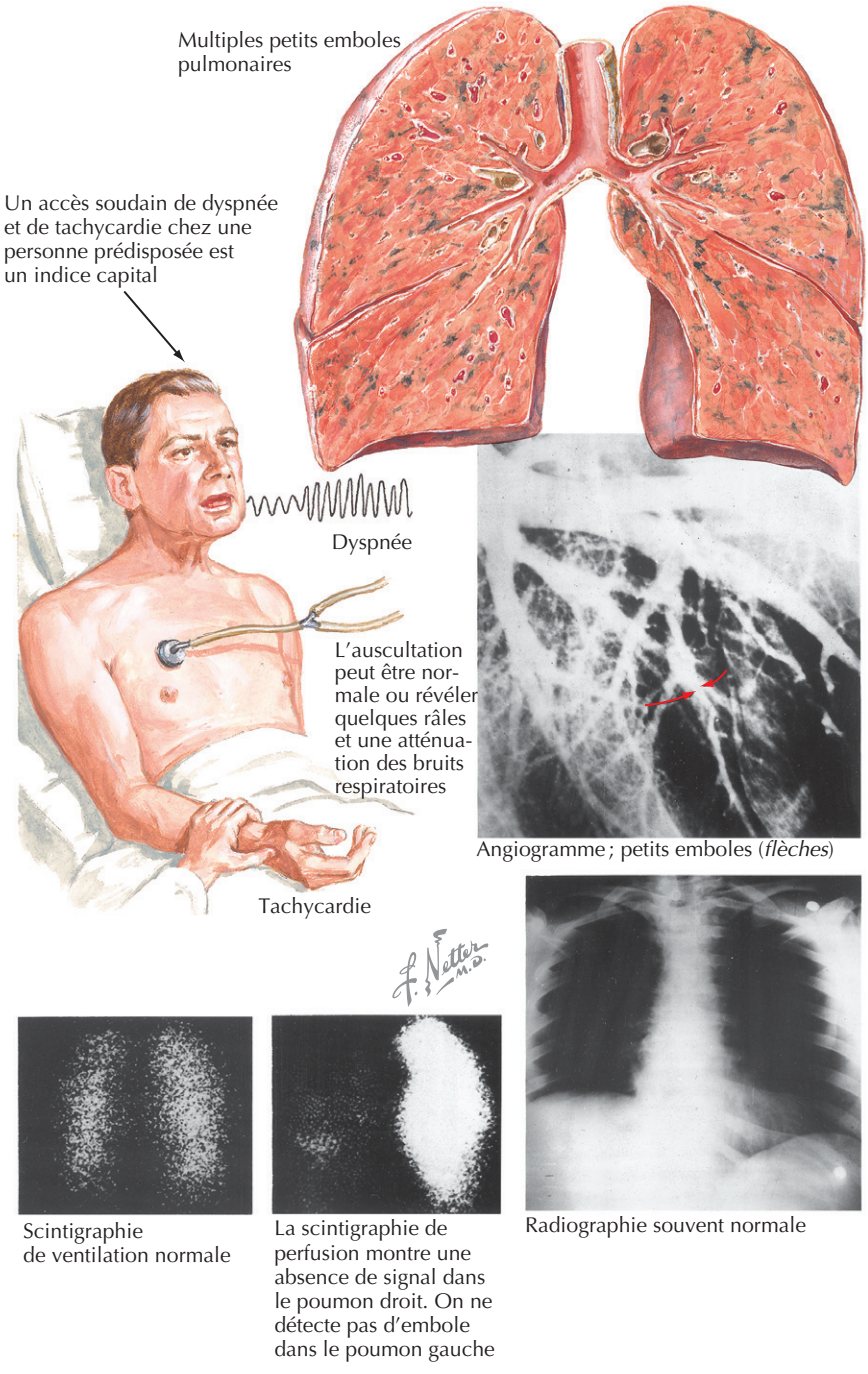
La thrombose veineuse profonde

Face à une TVP présumée, la démarche diagnostique doit commencer par une estimation de la probabilité pré-test. De nombreux modèles ont été proposés. Le modèle le plus largement utilisé a été développé par Wells et associés (voir le tableau 67.1). Malheureusement, en raison de tableaux cliniques très variés, le diagnostic de TVP est très imprécis, ce qui rend difficile l'estimation précise de la probabilité pré-test. Ce problème est présenté plus en détail au chapitre 3. Comme nous le verrons plus loin, la probabilité pré-test est cependant extrêmement importante pour l'interprétation des résultats des tests non invasifs pour la TVP comme d'ailleurs pour d'autres syndromes cliniques.

Comme tests objectifs, on dispose des options suivantes : le dosage des D-dimères, l'échographie avec compression veineuse, la pléthysmographie d'impédance et la phlébographie. La phlébographie reste la référence pour le diagnostic de TVP, et l'échographie avec compression veineuse a largement remplacé la pléthysmographie d'impédance comme test diagnostique non invasif de choix. La précision de l'échographie avec compression veineuse a considérablement réduit la nécessité de la phlébographie.

Les D-dimères proviennent de la dégradation de la fibrine et sont dosés couramment dans le cadre du diagnostic de TVP. Théoriquement, en cas de coagulation active, le taux de D-dimères augmente, ce qui suggère qu'un résultat négatif permet l'exclusion d'une TVP.

Figure 67.3 Embolie de faible degré sans infarctus.



Cliniquement, dans le groupe à faible risque, le dosage des D-dimères peut diminuer la probabilité d'une TVP suffisamment pour rendre l'échographie inutile. Pour les cas à risque modéré ou élevé, la proportion de faux négatifs du dosage des D-dimères est trop grande pour rendre ce test utile. Pour ces patients, les cliniciens devraient procéder directement à l'échographie. En outre, un résultat positif des D-dimères n'est malheureusement pas spécifique et ne peut pas être utilisé pour diagnostiquer une TVP. Dans certains groupes de patients, on sait que la proportion de résultats faussement positifs est importante, notamment chez les patients hospitalisés et chez ceux qui ont subi une opération chirurgicale récente ou en cas de cancer.

L'échographie avec compression veineuse conduit la liste des tests non invasifs pour le diagnostic de TVP. Un résultat est positif lorsque la veine fémorale ou poplitée est incompressible sous visualisation échographique. La nécessité d'effectuer ce test dans de bonnes conditions est l'obstacle le plus difficile, puisque cet examen doit être

effectué pendant les heures normales de travail. On a rapporté que la sensibilité et la spécificité de ce test atteignaient respectivement 95 et 96 % pour une TVP symptomatique proximale, mais de telles performances dépendent clairement de la compétence et de l'expérience du technicien et du médecin chargé de l'interprétation. Pour le diagnostic de thrombose isolée dans une veine du mollet, la sensibilité et la spécificité sont de 60 à 70 % mais, comme dit précédemment, chez les patients avec une thrombose distale, le risque d'EP est très faible. Lorsque le résultat de l'échographie confirme la suspicion clinique, on peut se passer des tests supplémentaires et commencer le traitement. Un autre test est nécessaire uniquement si la suspicion clinique et le résultat de l'échographie sont contradictoires.

Une phlébographie est parfois nécessaire lorsque les résultats entre le modèle prédictif clinique et l'échographie initiale sont discordants. Si un patient est considéré comme étant à risque faible, mais avec une échographie positive, la phlébographie est utilisée pour confirmer le résultat. Lorsque la phlébographie est négative, l'anticoagulation à long terme peut être exclue. Par ailleurs, si la suspicion clinique est élevée, mais le résultat de l'échographie est négatif, la plupart des cliniciens demanderont une phlébographie pour être certains que l'échographie n'a pas donné un résultat faussement négatif. Le recours à des échographies répétées au lieu de la phlébographie a été proposé, mais l'opinion des experts varie sur l'efficacité de cette approche, et les comparaisons entre les deux sont limitées. Certes, cette approche est préférable chez les sujets chez qui le produit de contraste pourrait causer une néphropathie ou une réaction allergique. On pourra envisager de répéter l'examen 7 j après le bilan initial.

Embolie pulmonaire

Le diagnostic de l'EP commence, comme pour une TVP, avec une évaluation de la probabilité clinique de la maladie (voir la figure 67.3). Le tableau 67.2 reprend un ensemble de critères cliniques utiles pour l'estimation de la probabilité pré-test de l'EP. À cette fin, le médecin doit rassembler toutes les données cliniques disponibles, y compris les antécédents, l'examen physique, un électrocardiogramme (ECG) et une radiographie thoracique. Dans l'étude initiale de cet outil, les patients du groupe à haut risque avaient une incidence de 41 %, le groupe à risque modéré, de 16 %, et le groupe à faible risque, de 1,3 %.

L'ECG n'est pas fiable pour le diagnostic d'une EP, mais il peut offrir des indices de sa présence. L'anomalie classique du tracé dite S1Q3T3 est rarement présente, des changements non spécifiques du segment ST ou de l'onde T sont plus fréquents (figure 67.4). Une indication d'une élévation de la pression dans le ventricule droit ou une déviation axiale droite peut être un signe précoce d'une EP massive. L'ECG permet également de vérifier si d'autres pathologies relevant du diagnostic différentiel, en particulier un infarctus du myocarde, sont présentes.

La radiographie thoracique est surtout utile pour établir d'autres diagnostics et pour diminuer la probabilité que le syndrome soit dû à une EP. Les images classiques d'un infarctus pulmonaire qui ont été décrites (la bosse de Hampton ou une artère pulmonaire proximale dilatée) sont rarement observées.

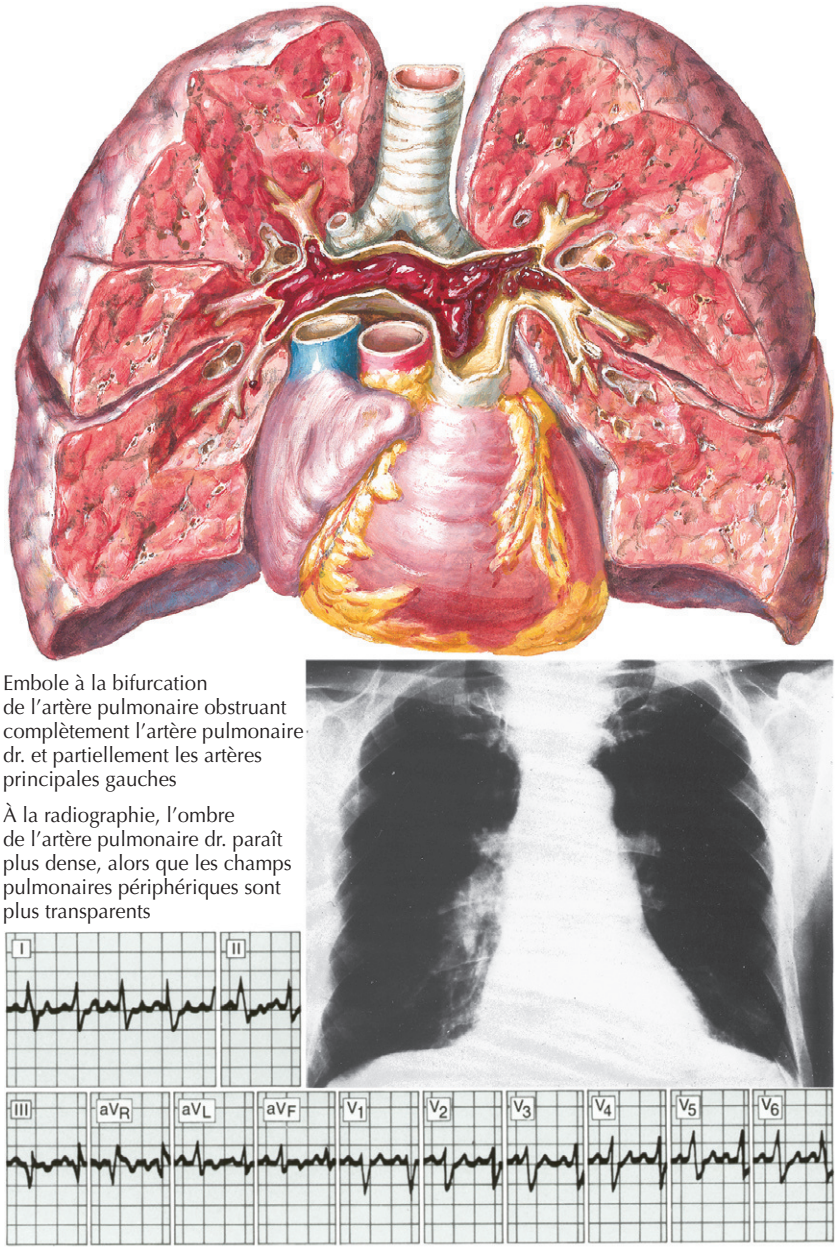
Comme dans le bilan d'une TVP, le dosage des D-dimères en cas de suspicion d'EP se révèle utile dans le groupe à plus faible risque ; des D-dimères négatifs rendent le diagnostic d'EP improbable. Dans les autres groupes, les D-dimères ne sont pas utiles.

Les techniques d'imagerie pour le diagnostic d'EP sont la tomodensitométrie (TDM), la scintigraphie ventilation/perfusion et l'angiographie pulmonaire.

La TDM avec contraste a été rapidement acceptée pour le diagnostic de l'EP et a diminué l'utilisation des scintigraphies ventilation/perfusion dans la plupart des groupes de patients. La spécificité et la sensibilité de la TDM pour les emboles dans les artères proximales pulmonaires et leurs grosses branches sont élevées, et la technique ne cesse de s'améliorer pour le diagnostic des embolies sous-segmentaires. Une récente méta-analyse suggère que la TDM est suffisamment sensible et spécifique pour le diagnostic de l'EP. Pour les patients très suspects d'EP, un résultat négatif à la TDM devrait être suivi de tests supplémentaires comme une échographie des membres inférieurs ou une angiographie pulmonaire. La TDM peut être utilisée dans des contextes où la pathologie pulmonaire sous-jacente rend la scintigraphie ventilation/perfusion difficile à interpréter et peut être utile pour poser d'autres diagnostics présumés. Une limitation importante de la TDM est qu'elle nécessite l'administration de produit de contraste veineux, qui peut être contre-indiquée dans certains groupes de patients. La TDM a largement remplacé la scintigraphie ventilation/perfusion en pratique clinique.

La scintigraphie ventilation/perfusion reste un test non invasif fiable pour le diagnostic de l'EP. Les résultats de ce test sont soit normaux, peu probables, de probabilité intermédiaire ou de forte probabilité. Une scintigraphie ventilation/perfusion normale permettra d'éliminer la possibilité d'EP, alors que celle-ci sera diagnostiquée en cas de résultat dit de forte probabilité. Une probabilité faible ou intermédiaire ne permettra pas de rejeter totalement le diagnostic d'EP ou de commencer le traitement, et en fonction du contexte clinique, il faudra recourir à d'autres tests. De nombreuses autres maladies peuvent compliquer l'interprétation, entre autres les tumeurs, les infections et l'insuffisance cardiaque. Une radiographie normale augmente les chances que la scintigraphie ventilation/perfusion donnera des résultats utiles. Dans notre institution, beaucoup de cas compliqués, pour qui un diagnostic est indispensable, seront placés dans la catégorie de probabi-

Figure 67.4 Embolisation massive.



Embole à la bifurcation de l'artère pulmonaire obstruant complètement l'artère pulmonaire dr. et partiellement les artères principales gauches

À la radiographie, l'ombre de l'artère pulmonaire dr. paraît plus dense, alors que les champs pulmonaires périphériques sont plus transparents

Tracé électrocardiographique caractéristique dans l'EP aiguë : S1 profond ; Q3 proéminent avec inversion de T3 ; dépression du segment ST dans la dérivation II (souvent aussi dans la dérivation I) avec ascension en marche d'escalier de ST2 ; T2 diphasique ou inversé ; déviation axiale dr. ; tachycardie

lité faible ou intermédiaire et, donc, exigeront des tests supplémentaires.

Comme pour la TVP, l'angiographie reste la technique de référence pour le diagnostic de l'EP. Ce procédé invasif exige le passage d'un cathéter dans les artères pulmonaires et l'injection de produit de contraste sous scopie. La mortalité due à l'angiographie pulmonaire est inférieure à 0,5 % dans des mains habiles, c'est-à-dire qu'elle est nettement moindre que le risque de complications liées à une erreur diagnostique. Retarder l'anticoagulation chez des patients avec thrombus peut être désastreux, et une anticoagulation chronique inutile doit être évitée. Ainsi, tout patient avec une suspicion clinique élevée d'EP, mais un diagnostic ambigu, doit subir une angiographie pulmonaire.

Chez le patient stable, une alternative souvent raisonnable est une échographie veineuse des membres inférieurs. Toutes les EP ne sont pas la conséquence d'une TVP, mais si l'on en trouve une, cela tendra à confirmer en présence de symptômes appropriés que le patient a eu un EP.

Soins et traitement

Traitement optimal

Les recommandations pour le traitement de la TVP et l'EP sont actuellement les mêmes, sauf pour les EP massives ou compliquées d'instabilité hémodynamique. L'efficacité du traitement anticoagulant est évidente, mais des controverses subsistent quant à la prise en charge urgente de la TVP et de l'EP et de la durée à long terme du traitement anticoagulant. L'American College of Chest Physicians (ACCP) aborde, dans ses directives, ces deux points plus en détail.

La phase aiguë de la TVP et l'EP exige l'administration d'héparine. De multiples études ont évalué l'efficacité de l'héparine non fractionnée (HNF) en perfusion continue et d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), qui sont toutes deux inhibitrices indirectes de la thrombine puisqu'elles requièrent la présence d'antithrombine III. La plupart des autorités considèrent les deux traitements efficaces contre la TVP et l'EP hémodynamiquement stable. De nombreux hôpitaux ont établi des protocoles standard pour l'administration de l'HNF, et nous appuyons fermement cette façon de faire. Dans notre hôpital, on commence par un traitement-minute de 80 UI d'HNF par kilo et une perfusion continue de 18 UI/kg/h. Le temps de céphaline activée (TCA) doit être contrôlé 6 h après le début et la dose d'héparine ajustée pour parvenir à un TCA de 1,5 à 2,3 fois la normale. Des études ont démontré qu'au lieu d'utiliser la voie intraveineuse, on pouvait injecter l'HNF par voie sous-cutanée 2 fois par jour. Selon la plupart des directives, notamment celles de l'ACCP, il est recommandé de donner un traitement-minute de 5000 unités par voie intraveineuse suivi de 17 500 unités par voie sous-cutanée 2 fois par jour.

De nombreux médecins préfèrent les HBPM en raison de leur facilité d'administration (sous-cutanée 1 ou 2 fois par jour) et parce qu'un suivi thérapeutique n'est généralement pas nécessaire. Plusieurs études indiquent que les HBPM sont au moins aussi efficaces que l'HNF pour le traitement de la TVP et de l'EP. Puisque les HBPM sont éliminées par les reins, elles ne sont pas recommandées chez les patients en insuffisance rénale. Chez les patients stables, les HBPM peuvent être administrées en ambulatoire. Notez que les différentes préparations d'HBPM varient dans leurs activités antithrombine et anti-Xa relatives, et qu'elles peuvent ne pas être facilement interchangeables. Au total, cependant, la seule raison pour laquelle les HBPM ne constituent pas un traitement de choix évident pour les patients souffrant de TVP et d'EP est leur coût, beaucoup plus élevé que celui de l'HNF.

Le fondaparinux est un agent antithrombotique plus récent qui peut être utile pour le traitement aigu de la TVP ou de l'EP. Les premières données suggèrent qu'il est une alternative raisonnable à l'HNF ou aux HBPM. Dans notre centre, le fondaparinux est envisagé si un patient développe une thrombopénie induite par l'héparine. Le fondaparinux est contre-indiqué pour les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Une anticoagulation à long terme est recommandée pour tout patient avec une TVP ou une EP, et à cette époque, la warfarine est le pilier de cette thérapie. La warfarine exerce son effet en inhibant la formation des protéines qui dépendent de la vitamine K et, par conséquent, requièrent plusieurs jours avant que l'effet thérapeutique ne se manifeste. Il est actuellement recommandé de commencer un traitement à la warfarine en concomitance avec l'héparine et de poursuivre l'administration d'héparine jusqu'à ce que le rapport international normalisé atteigne les limites thérapeutiques de 2,0 à 3,0.

La durée de l'anticoagulation dépend de la cause sous-jacente de la thrombose et fait toujours l'objet de nombreux débats et de recherche. Les directives actuelles de l'ACCP sont raisonnables (tableau 67.3), mais ces recommandations peuvent changer à mesure que nous en apprenons davantage sur les causes de la maladie thrombo-embolique veineuse idiopathique.

La plupart des patients peuvent être traités selon les directives précédentes. Cependant, les patients avec une EP massive ou une EP avec instabilité hémodynamique peuvent nécessiter un traitement plus énergique. La thrombolyse a été étudiée chez les patients avec EP massive, mais

Tableau 67.3 Durée du traitement anticoagulant pour la TVP et l'embolie pulmonaire

3 mois	Premier accident ou facteur de risque limité dans le temps
≥ 6 mois	Premier épisode de TVP/EP avec un déficit objectif de protéine C ou de protéine S ou mutations géniques comme le facteur V de Leiden et la prothrombine 20210, une homocystéinémie ou un taux élevé de facteur VIII
12 mois ou à vie	Premier événement avec : ▪ cancer (un traitement par HBPM pour les premiers 3–6 mois est plus sûr et plus efficace) ▪ anticorps antiphospholipides ▪ deux ou plusieurs affections thrombophiliques (par ex., combinaison de mutations géniques, facteur V de Leiden et prothrombine 20210) ▪ idiopathique Événement récurrent

De Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 2004 ; 126 (Suppl 3) : 401S.

une diminution de la mortalité n'a pas été prouvée de manière uniforme, probablement en raison des comorbidités qui surviennent chez les patients atteints d'EP massive. Toutefois, la plupart des experts s'accordent à dire qu'un traitement thrombolytique doit être envisagé pour les patients hémodynamiquement instables. On doit, cependant, être prudent ; le risque d'hémorragie (en particulier à partir d'une tumeur maligne sous-jacente) doit être soigneusement pesé. Une embolectomie chirurgicale devrait être envisagée chez les patients avec une EP massive et une instabilité hémodynamique avec contre-indication à la thrombolyse ou chez qui la thrombolyse a échoué.

D'autres patients requièrent une attention particulière, notamment ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué ou qui sont sujets à des TVP ou des EP récurrentes. Lorsque l'anticoagulation est contre-indiquée, le risque d'EP peut être diminué par l'insertion d'un filtre intraveineux dans la veine cave. On dispose actuellement de filtres temporaires qui peuvent être enlevés après normalisation de la situation. Parfois, chez les patients présentant une contre-indication à l'anticoagulation, on doit poser un filtre à long terme comme dernière option, bien que dans ce cas, une thrombose à hauteur du filtre puisse venir compliquer la situation.

Éviter les erreurs de traitement

Pour éviter les erreurs de traitement, le médecin traitant doit tenir compte de la clairance de la créatinine du patient (lorsque l'on envisage l'administration de HBPM), mais aussi de tout antécédent d'allergie à l'héparine ou de thrombopénie induite par l'héparine. Chez les patients en insuffisance rénale, l'HNF est un meilleur choix qu'une HBPM. Pour les patients ayant des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine, les cliniciens devraient recourir au fondaparinux et consulter un spécialiste de la coagulation.

Prophylaxie

La prévention de la TVP et de l'EP a été bien étudiée et s'est révélée efficace dans plusieurs cas. Les patients à risque élevé de TVP et d'EP comprennent (par ordre décroissant de risque) : ceux qui doivent subir une intervention chirurgicale (en particulier orthopédique ou neurochirurgicale) ; les victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ; les malades atteints de cancer, d'insuffisance cardiaque, de maladie pulmonaire grave ou d'infarctus du myocarde. Les personnes les plus à risque bénéficient manifestement des mesures plus énergiques prévenant la formation d'un thrombus. Un traitement par HBPM ou fondaparinux est recommandé en cas de pose d'une prothèse de hanche ou de genou. Pour les patients à faible risque (patients médicaux), le meilleur traitement reste incertain. Selon les directives actuelles, les injections sous-cutanées d'HNF ou d'une HBPM sont considérées comme des choix raisonnables pour la prophylaxie de la TVP et de l'EP chez les patients médicaux. En fin de compte, la prophylaxie de la TVP et de l'EP devrait être engagée pour tous les patients à risque. L'ACCP offre, dans ses directives sur la prévention de la thrombo-embolie veineuse, une analyse détaillée des recherches étendues dans ce domaine.

Futures directions

Les algorithmes diagnostiques de la TVP et de l'EP bénéficieront des progrès de l'imagerie, mais les développements les plus intéressants seront ceux d'anticoagulants avec moins d'effets secondaires et une fenêtre thérapeutique plus large.

Ressources supplémentaires

Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004 ; 126 (Suppl 3) : 401S–428S.

Cette revue reprend les conclusions d'une conférence internationale de consensus sur le traitement de la thromboembolie veineuse.

Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004 ; 126 (Suppl 3) : 338S–400S.

Cette revue reprend les conclusions d'une conférence internationale de consensus sur la prévention de la thromboembolie veineuse.

Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism. Part I : Epidemiology and diagnosis. Circulation 2006 ; 114 (2) : e28–e32.

Cette revue concise basée sur des cas d'EP aiguë fournit des informations pratiques pour le bilan diagnostique de l'EP.

Données probantes

1. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism : a systematic review. JAMA 2005 ; 293 (16) : 2012-7. PMID : 15855435.

   Cette revue systématique et exhaustive comprend plusieurs études sur la validité de la tomodensitométrie pour le diagnostic de l'EP.

2. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism : a systematic review. Ann Intern Med 2004 ; 140 (8) : 589-602. PMID : 15096330.

   Cette revue systématique résume les nombreuses études sur la place du dosage des D-dimères dans le diagnostic de la thromboembolie veineuse.

3. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997 ; 350 (9094) : 1795-8. PMID : 9428249.

   Cette étude prospective de cohorte a utilisé la probabilité pré-test et l'échographie dans le bilan des patients suspects de thromboembolie veineuse.

4. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging : management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. Ann Intern Med 2001 ; 135 (2) : 98-107. PMID : 11453709.

   Cette étude prospective de cohorte démontre la sûreté et l'utilité du recours à la probabilité pré-test pour la prise en charge des patients suspects d'EP.

Stephan Moll ▪ Nigel S. Key

68

Coagulation intravasculaire disséminée

Introduction

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un trouble complexe de la coagulation qui se caractérise par l'activation généralisée des systèmes de la coagulation et de la fibrinolyse, avec des complications thrombotiques et hémorragiques. La CIVD n'est pas une maladie, mais plutôt un syndrome lié à des affections diverses (encadré 68.1).

Étiologie et pathogénie

Une CIVD est la conséquence d'une activation excessive et inappropriée du processus hémostatique. Ses activateurs pathologiques ne sont que partiellement connus. Les mécanismes probables sont les suivants : synthèse de novo ou libération du facteur tissulaire dans la circulation systémique à la suite d'une lésion endothéliale (en cas de traumatisme étendu, de décollement placentaire prématuré ou de rétention d'un fœtus mort); production de substances de type facteur tissulaire par des cellules cancéreuses circulantes; contact avec du liquide amniotique; lésion de la paroi vasculaire entraînant une activation plaquettaire, suivie de l'activation du système hémostatique (en cas de septicémie, de brûlures étendues, d'hypothermie, d'hypoxémie et d'acidose et de carcinomatose étendue).

Une activation non contrôlée de la coagulation conduit à une génération excessive de thrombine aboutissant à la formation de fibrine. Celle-ci se dépose largement dans le système vasculaire, en particulier dans les vaisseaux de petit calibre, ce qui entraîne une dysfonction organique. Des protéines régulatrices naturelles, telles que l'antithrombine III (AT) et la protéine C, sont consommées au cours du processus. En outre, le système fibrinolytique est en général activé secondairement, ce qui entraîne la génération de produits de fractionnement du fibrinogène et de la fibrine. Toutefois, dans de nombreuses formes de CIVD, notamment la septicémie, la synthèse et la libération excessives d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène par les cellules endothéliales sont contre-productives et aboutissent à une fibrinolyse insuffisante pour éliminer les dépôts omniprésents de fibrine.

En cas de CIVD, les facteurs procoagulants, anticoagulants et fibrinolytiques sont consommés (figure 68.1). La thrombine circulante entraîne également l'activation plaquettaire, ce qui aggrave encore l'état prothrombotique. La consommation de plaquettes conduit à une thrombopénie. Lorsque l'activité procoagulante domine (comme dans le cancer et la septicémie), les thrombus formés dans la microvascularisation entraînent une défaillance multiviscérale. Toutefois, si l'activation fibrinolytique ou la consommation de facteurs de coagulation et de plaquettes dominent, des saignements peuvent survenir. Cette conséquence s'observe, par exemple, dans la leucémie promyélocytaire aiguë due à la synthèse des activateurs du plasminogène par les cellules leucémiques et dans la CIVD associée à la chirurgie ou à des accidents obstétricaux. Lorsque les thrombus réduisent la lumière de la microcirculation, les érythrocytes, dans leur tentative de traverser, se fragmentent; il s'ensuit une anémie hémolytique dite microangiopathique (AHMA), l'hémolyse s'accompagnant de globules rouges circulants fragmentés (cellules en casque ou schizocytes).

Encadré 68.1 Affections cliniques associées à la coagulation intravasculaire disséminée

- Septicémie et infections graves
- Traumatisme (par ex., polytraumatisme, traumatismes neurologiques, embolie graisseuse)
- Destruction d'organe (par ex., pancréatite grave)
- Cancer
  - Tumeurs solides
  - Cancers myéloprolifératifs ou lymphoprolifératifs
- Accidents obstétricaux
  - Embolie de liquide amniotique
  - Décollement prématuré du placenta
  - Prééclampsie, éclampsie, syndrome HELLP (hémolyse, élévation des enzymes hépatiques, numération plaquettaire basse)
  - Rétention de fœtus mort
- Troubles vasculaires
  - Grands anévrismes
  - Syndrome Kasabach-Merritt
- Insuffisance hépatique grave
- Réactions immunologiques ou toxiques graves
  - Morsure de serpent
  - Drogues douces
  - Réactions de transfusion
  - Rejet de greffe
- Traitement par des concentrés du complexe prothrombique

Tableau clinique

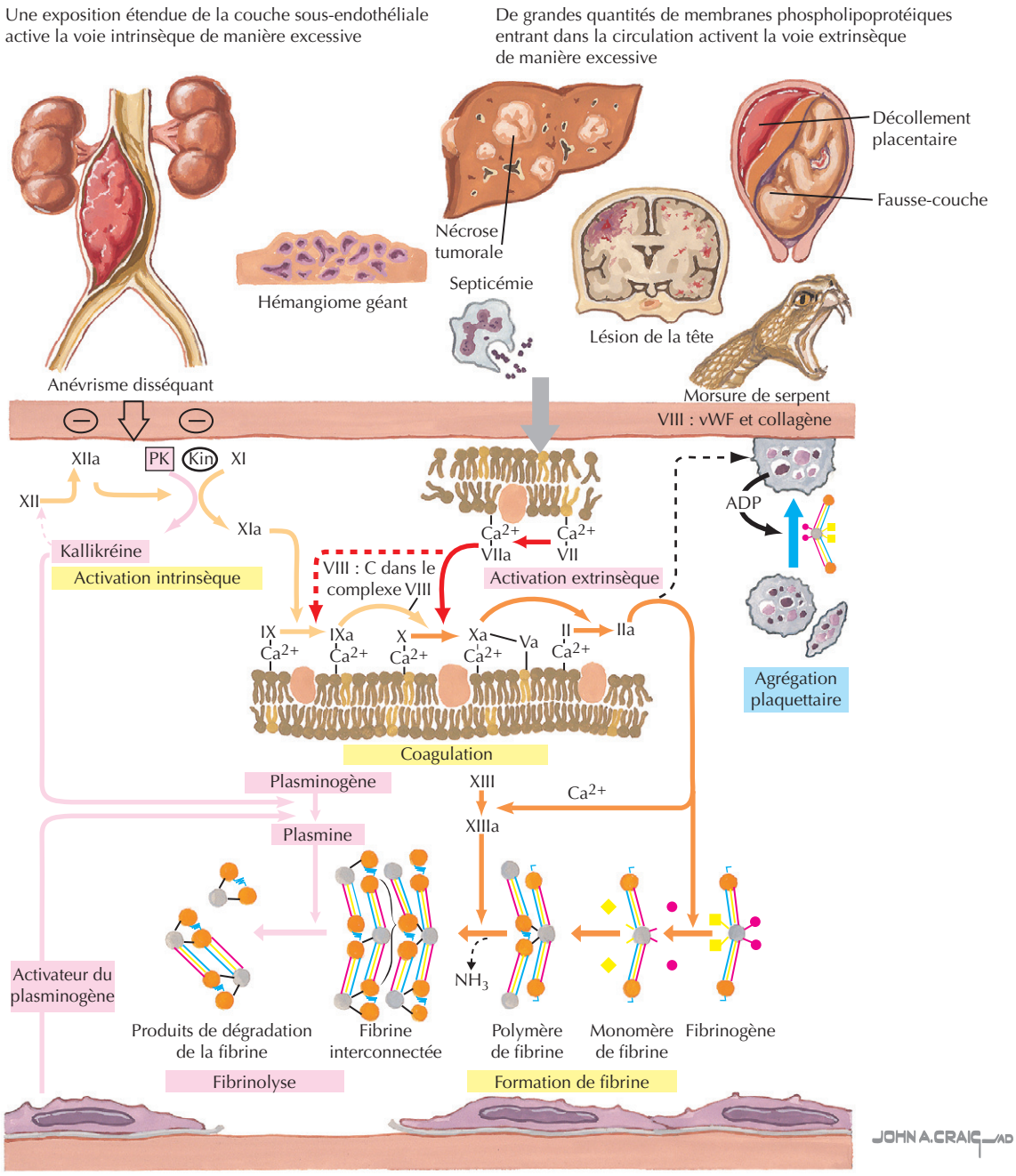
Le tableau clinique de la CIVD est très varié et dépend dans une large mesure de l'étiologie sous-jacente (encadré 68.1). Dans de nombreux cas, les complications cliniques peuvent être subtiles, voire absentes. Bien que les manifestations vaso-occlusives soient en général nettement plus répandues, certains sous-types de CIVD peuvent être associés à des saignements, généralement sous la forme d'un suintement microvasculaire généralisé des surfaces cutanéomuqueuses. Les manifestations sont alors des ecchymoses au moindre choc, une hématurie microscopique ou macroscopique, des saignements à un site de ponction veineuse ou d'insertion d'un cathéter intraveineux, dans une plaie chirurgicale ou un tube endotrachéal. La forme la plus extrême est la CIVD fulminante, comme on le voit par exemple en cas de grave septicémie, avec hémorragie massive et diffuse, résistant aux transfusions de produits sanguins (figure 68.2). Comme souligné plus haut, les saignements sont plus fréquents dans les formes suraiguës de CIVD, au cours desquelles les facteurs de coagulation et les plaquettes sont consommés rapidement à la suite de l'hyperfibrinolyse. Une CIVD de moindre gravité se rencontre le plus fréquemment chez les patients atteints de septicémie ou de cancer et, rarement, en cas d'accident obstétrical, par exemple une rétention fœtale. Puisque la fonction hépatique de synthèse est en mesure de compenser la consommation des protéines de la coagulation et qu'un état d'équilibre peut être atteint, les patients peuvent être asymptomatiques, et le diagnostic de CIVD est posé uniquement sur la base des tests de laboratoire.

La CIVD, dans un cas obstétrical, peut être particulièrement difficile à diagnostiquer et à traiter en raison du risque élevé à la fois pour la mère et le fœtus, et en partie parce que la CIVD peut se manifester de plusieurs manières différentes. Une embolie amniotique complique 1 accouchement sur 20000 à 30000, a un taux de mortalité maternelle de 26 à 86 % et intervient pour environ 10 % dans les décès maternels. Une embolie de liquide amniotique peut survenir durant l'accouchement, pendant une césarienne ou dans les 30 min post-partum. Une hémorragie diffuse se déclare de manière fulminante en raison de la consommation des facteurs de coagulation. Une hypotension aiguë, une hypoxémie et un arrêt cardiorespiratoire peuvent survenir à la suite des multiples microthrombus. Une grossesse antérieure, le sexe masculin du fœtus et des antécédents allergiques et atopiques sont des facteurs de risque, mais un travail prolongé et l'utilisation de l'ocytocine ne le sont pas. Une CIVD moins grave, allant de saignements vaginaux légers à un choc hémorragique maternel, peut se produire lors d'un décollement placentaire prématuré. L'étendue de la CIVD en cas d'avortement septique, d'infection intra-amniotique et d'endométrite post-partum est variable.

Démarche diagnostique

Le diagnostic de CIVD ne devrait être envisagé qu'au moment où une cause sous-jacente associée a été identifiée. Il n'existe aucun test de laboratoire unique pour le diagnostic de CIVD, mais bien un ensemble typique ; il comporte un temps de prothrombine (TP), un temps de céphaline activée (TCA), un test d'activité du fibrinogène, la numération plaquettaire et un dosage des D-dimères ou d'un produit de dégradation de la fibrine (PDF). En 2001, l'International Society of Thrombosis and Haemostasis a proposé un algorithme diagnostique basé sur l'utilisation de ces tests de coagulation, qui sont largement disponibles. La conception de ce système de scores repose sur une base physiopathologique, intégrant les concepts de CIVD non manifeste et manifeste comme des entités distinctes, chacune avec son propre système de cotation (tableau 68.1). Une CIVD manifeste peut être définie comme un état dans lequel l'endothélium vasculaire et les composants sanguins ont perdu la capacité de compenser et de rétablir l'homéostasie en réponse à une lésion. La conséquence est un état de décompensation progressive avec défaillance multiviscérale thrombotique, des saignements ou les deux. Une CIVD non manifeste peut être définie comme un état clinique de lésion vasculaire qui met sous tension le système hémostatique, dont la réponse, pour le moment, est suffisante pour prévenir la progression d'une activation inflammatoire et hémostatique. La cotation de la CIVD non manifeste repose sur la répétition des tests, car la tendance générale est une facette importante tant pour le diagnostic que pour le pronostic. Dans une certaine mesure,

Figure 68.1 Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

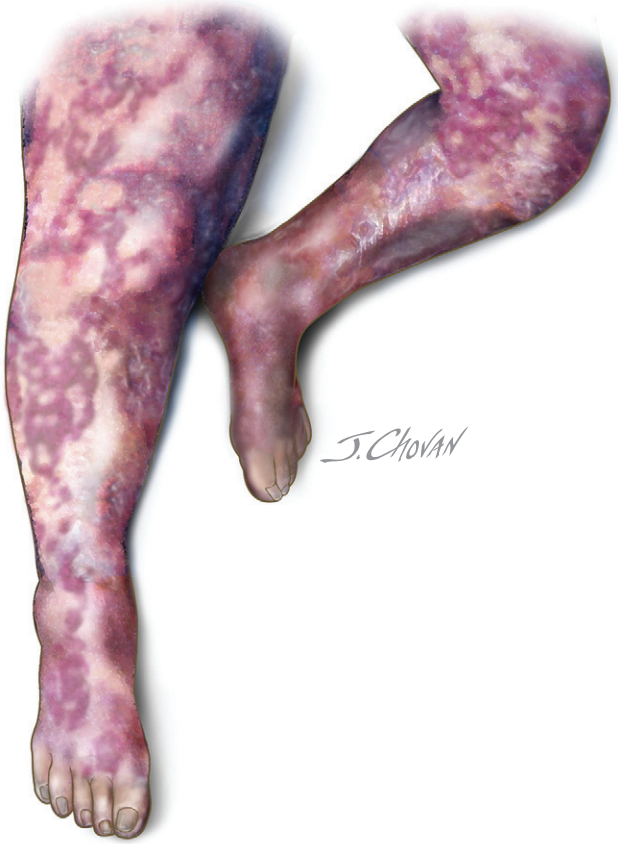


Physiologie et réactions moléculaires aboutissant à la CIVD

ces sous-ensembles reflètent les différents points d'un continuum, même s'il est clair que la CIVD non manifeste peut être associée à des conséquences indésirables chez des patients gravement malades, indépendamment de la progression vers une CIVD manifeste.

Ce système de cotation a été validé dans des études prospectives, en général dans les services de soins intensifs. En cas de CIVD manifeste, un score de 5 ou plus est considéré comme diagnostique, comme il l'est en cas de CIVD non manifeste (voir le tableau 68.1). Il convient de noter que les termes *produits liés à la fibrine* peuvent désigner les dosages directs de la fibrine (par exemple les monomères de la fibrine soluble) et des dosages indirects de la formation de fibrine (comme les D-dimères et les produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine). Le dosage des D-dimères est devenu la méthode la plus fréquemment utilisée en Amérique du Nord. Le système de cotation pour le diagnostic de la CIVD non manifeste (voir l'encadré 68.1) comprend, en plus des examens mentionnés plus haut, des tests plus spécifiques (mais moins

Figure 68.2 Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) dans un cas de septicémie fulminante.



largement disponibles), comme les dosages de l'antithrombine plasmatique et de la protéine C.

Il faut surtout noter qu'une diminution du taux de fibrinogène n'est pas un signe sensible de CIVD, et n'est pas considérée comme nécessaire au diagnostic. En fait, des taux plasmatiques élevés de fibrinogène sont beaucoup plus fréquemment rencontrés. En outre, même si un examen du frottis sanguin s'impose, une AHMA ne s'observe pas toujours dans la CIVD et n'est nullement requise pour que le diagnostic puisse être posé.

Diagnostic différentiel

Souvent, le tableau clinique et les résultats du laboratoire sont tels qu'une CIVD ne peut être diagnostiquée avec une certitude absolue. Bon nombre des patients chez lesquels on suspecte un diagnostic de CIVD sont en soins intensifs et souffrent de pathologies diverses. La coagulopathie et la thrombopénie, chez ces patients, sont souvent multifactorielles. Le diagnostic différentiel porte sur les affections suivantes : coagulopathie par dysfonction de la synthèse protéique due à une insuffisance hépatique chronique ou aiguë; thrombocytopénie causée par un hypersplénisme; carence en vitamine K chez le patient après intervention chirurgicale ou se trouvant en soins intensifs; coagulopathie de dilution et thrombopénie après de multiples transfusions de globules rouges; thrombopénie induite par l'héparine ou d'autres médicaments; purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT); syndrome hémolytique et urémique (SHU); AHMA d'autre origine; thrombopénie d'origine immunitaire déclenchée par une infection; endocardite infectieuse. Le dosage du facteur VIII peut servir à différencier une grave CIVD d'une dysfonction importante de la synthèse hépatique. Bien que le facteur VIII soit faible dans une grave CIVD, il est normal ou élevé dans la plupart des cas de dysfonction profonde de la synthèse hépatique. Pour distinguer une carence en vitamine K et une CIVD, on peut comparer l'activité des facteurs dépendant de la vitamine K (II, VII, IX, X) à celle des facteurs non dépendant de la

Tableau 68.1 Système de cotation de la coagulation intravasculaire disséminée proposé par l'International Society of Thrombosis and Haemostasis

1. Évaluation du risque : le patient est-il atteint d'un trouble sous-jacent connu pour être associé à une CIVD manifeste?
Si non : il ne faut pas utiliser cet algorithme
Si oui : il faut demander l'ensemble des tests de coagulation : numération plaquettaire, temps de prothrombine, fibrinogène et monomères de la fibrine soluble ou produits de dégradations de la fibrine (comme les D-dimères)

2. Coter les résultats des test de coagulation globale et calculer le score total

Résultats des tests	Score
Numération plaquettaire > 100 = 0 < 100 = 1 < 50 = 2	☐
Temps de prothrombine prolongé < 3 s = 0 > 3 s et < 6 s = 1 > 6 s = 2	☐
Fibrinogène > 100 mg/dl = 0 > 100 mg/dl = 1	☐
Marqueurs liés à la fibrine Pas d'augmentation = 0 Hausse modérée = 2 Forte hausse = 3	☐
Total	

3. Évaluation du score total :
Si le score total ≥5 : possibilité de CIVD manifeste, répéter la cotation tous les jours
Si le score total <5 : suggestion (pas d'affirmation) de CIVD non manifeste; répéter les tests dans les 1 à 2 j suivants

vitamine K (fibrinogène, AT, V, VIII, XI, XII). Chez une patiente enceinte ou en post-partum, le diagnostic différentiel comprend la prééclampsie, l'éclampsie, le syndrome HELLP (hémolyse, élévation des enzymes hépatiques, numération plaquettaire basse), le PTT et le SHU.

Soins et traitement

Traitement optimal

La prise en charge d'une CIVD devrait se concentrer sur le traitement du trouble sous-jacent, l'apport de produits sanguins chez le malade qui saigne et le recours éventuel à de l'héparine, à un concentré d'AT ou de protéine C activée (drotrécogine α [Xigris®]). Quelques rares essais cliniques prospectifs randomisés indiquent que l'héparine n'offre aucun avantage évident en cas de CIVD. Toutefois, l'activité anticoagulante de l'héparine est utile aux patients victimes d'une thrombo-embolie objectivée, d'une ischémie des extrémités ou d'un purpura fulminans. Les avis restent très variés sur le dosage le plus approprié.

Le patient atteint de CIVD et qui saigne a manifestement besoin d'un apport de produits sanguins. Ceux-ci pourront également être indiqués chez le patient avec CIVD qui ne saigne pas, mais chez qui le risque de saignements est accru (par exemple après intervention chirurgicale, en post-partum ou après intubation). Dans les autres cas de CIVD sans saignements, la transfusion de produits sanguins n'est probablement pas indiquée de façon systématique. Il a été proposé que des transfusions de produits sanguins, tels que le plasma et des plaquettes, pouvaient aggraver une CIVD, mais cette théorie n'a été ni prouvée ni réfutée. Cependant, il semble prudent d'éviter l'administration de produits transfusionnels chez les patients atteints de CIVD sans risque d'hémorragie. En l'absence d'essais randomisés (ou même de directives de consensus) sur l'utilisation de produits sanguins dans la CIVD, des objectifs raisonnables de transfusion pour un patient atteint de CIVD avec saignement, ou que l'on prépare à une intervention invasive, sont : une numération plaquettaire supérieure à 50×10^9/l, un fibrinogène à plus de 100 mg/dl et le maintien d'un TP et d'un TCA au plus près des limites de la normale.

Voici les différents produits sanguins et les médicaments utilisés dans la CIVD.

Plasma frais congelé

Le plasma frais congelé (PFC) contient tous les facteurs de coagulation, mais aucun sous forme concentrée. Aussi, pour que les objectifs mentionnés plus haut puissent être atteints, en cas de grave CIVD avec saignement, les volumes nécessaires de PFC exposeraient au risque de surcharge liquidienne. Afin d'éviter une coagulopathie de dilution chez les patients qui reçoivent de multiples transfusions d'unités de globules rouges concentrés (GRC), on doit leur perfuser une poche de PFC après 4 unités de GRC.

Cryoprécipité

Le cryoprécipité contient principalement du fibrinogène, du facteur VIII, du facteur von Willebrand et de la fibronectine. Dans certains pays, non compris les États-Unis, du fibrinogène purifié est disponible. Aux États-Unis, le cryoprécipité est le produit de choix pour le traitement de l'hypofibrinogénémie. Une dose de cryoprécipité (dérivé de 10 donneurs) augmente le taux de fibrinogène plasmatique d'environ 100 mg/dl chez un patient non atteint de CIVD, mais moins, en général, chez un patient avec une consommation accrue en raison d'une CIVD.

Transfusions de plaquettes et de globules rouges

Après transfusion d'une poche de plaquettes d'aphérèse d'un seul donneur ou de 5 à 6 unités de sang total, le nombre de plaquettes augmente généralement de 30 000 à 60 000/μL chez les patients non atteints de CIVD, mais moins, bien sûr, en cas de CIVD. Des GRC doivent être transfusés selon les besoins, même si l'on ignore quel est le taux optimal de l'hémoglobine chez les patients atteints de CIVD.

Drotrécogine α

On a montré que la drotrécogine α (concentré de protéine C activée recombinante humaine) diminuait la mortalité chez les adultes en septicémie grave. Elle a été approuvée par la US Food and Drug Administration (FDA) depuis 2001. Administré par voie intraveineuse, cet anticoagulant inactive par protéolyse les facteurs de coagulation V et VIII. En outre, il exercerait des activités anti-inflammatoire, profibrinolytique et anti-apoptotique in vivo. Une récente analyse post hoc de l'étude Pivotal Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) a démontré :

1. qu'une CIVD manifeste, définie sur base des critères de la International Society on Thrombosis and Haemostasis et qui représentait environ 30 % de la cohorte totale, était un fort prédicteur de mortalité en cas de septicémie grave ;
2. que des patients avec une CIVD manifeste étaient les plus susceptibles de bénéficier d'un concentré de la protéine C activée. Jusqu'à présent, l'utilité de ce médicament dans une CIVD non infectieuse n'a pas été étudiée.

Concentré d'antithrombine (III)

Les indications du concentré de l'AT se ne sont pas évidentes. Dans une grande étude de phase III randomisée prospective sur l'utilisation d'un concentré d'AT en cas de septicémie grave, aucune réduction significative de la mortalité à 90 j n'a pu être établie par rapport au placebo. Toutefois, les analyses post hoc ont suggéré qu'un bénéfice aurait pu être observé si l'usage de l'héparine concomitante avait été exclu, et si la randomisation avait été limitée à des patients avec CIVD à l'inclusion. Bien que cela suggère que les concentrés d'AT puissent encore s'avérer utiles dans la

CIVD, les preuves sont actuellement insuffisantes pour que l'on puisse recommander son utilisation en routine.

Éviter les erreurs de traitement

Lorsque l'on considère l'utilisation de produits sanguins et des médicaments anticoagulants dans la CIVD, les indications doivent être soigneusement évaluées, de même que les complications hémorragiques potentielles de l'héparine, de l'antithrombine et de la drotrécogine α.

Futures directions

Il est clair que le rôle des anticoagulants, établis et nouveaux, dans le traitement de la CIVD doit encore être étudié. En particulier, les activités démontrées pro-inflammatoires et procoagulantes de la thrombine en font une cible thérapeutique intéressante, si un saignement excessif peut être évité. Récemment, plusieurs essais thérapeutiques prospectifs ont mis en doute le rôle de la drotrécogine α dans la septicémie grave. L'agent pourrait être davantage bénéfique dans un sous-groupe de patients atteints d'une maladie plus menaçante associée à une CIVD. Malgré cela, il serait intéressant d'examiner l'efficacité et la sécurité de la drotrécogine α dans les CIVD non liées à une septicémie, et la thrombomoduline recombinante ou d'autres nouveaux anticoagulants en essais de phase II et III. Une approbation par la FDA du concentré de fibrinogène pour des patients atteints de CIVD et qui saignent est souhaitable, tout comme l'est une étude clinique du facteur VIIa recombinant.

Ressources supplémentaires

Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 1999 ; 341 (8) : 586-92. PMID : 10451465.

Il s'agit d'un article de synthèse sur la pathogénie et le traitement de la CIVD.

Données probantes

1. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med 2004; 32 (12) : 2416-21.

Cette étude prospective montre l'exactitude du simple système de cotation de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) de la CIVD pour diagnostiquer ou rejeter un diagnostic de CIVD chez les patients en soins intensifs avec suspicion clinique d'une CIVD.

2. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001 ; 344 (10) : 699-709. PMID : 11236773.

Ceci est l'étude clinique sentinelle sur l'utilisation de la drotrécogine α dans la septicémie.

3. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, et al. Treatment effects of drotrecogin α (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost 2004 ; 2 (11) : 1924-33. PMID : 15550023.

Cette analyse rétrospective de l'essai PROWESS démontre qu'un système de cotation ISTH modifié de la CIVD manifeste peut être utile comme moyen indépendant d'identification des patients atteints de septicémie grave à haut risque de mort, mais avec un profil risque/bénéfice favorable s'ils sont traités par la drotrécogine α.

4. Feinstein DI. Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation : the role of heparin therapy. Blood 1982 ; 60 (2) : 284-7. PMID : 7046845.

Cette revue de publications cliniques sur l'utilisation d'héparine dans la CIVD conclut que la majorité des études suggèrent que l'héparine n'est pas utile.

5. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost 2006; 4 (1) : 90-7. PMID : 16409457.

Cette analyse rétrospective d'un grand essai de phase III de l'antithrombine en cas de septicémie démontre qu'une adaptation de la cotation ISTH pour la CIVD peut identifier les patients en septicémie grave susceptibles de bénéficier d'un traitement à haute dose d'antithrombine.

6. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) : towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost 2001 ; 86 (5) : 1327-30. PMID : 11816725.

Les auteurs décrivent le système de cotation ISTH, cliniquement utile pour la CIVD.

7. Toh CH, Downey C. Performance and prognostic importance of a new clinical and laboratory scoring system for identifying non-overt disseminated intravascular coagulation. Blood Coagul Fibrinolysis 2005 ; 16 (1) : 69-74. PMID : 15650549.

Cette étude prospective confirme l'utilité clinique du système de cotation ISTH en démontrant sa pertinence pronostique.

8. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis : a randomized controlled trial. JAMA 2001; 286 (15) : 1869-78. PMID : 11597289.

Cet essai clinique prospectif démontre que des hautes doses d'antithrombine n'ont eu aucun effet sur la mortalité toutes causes confondues pendant 28 j chez des adultes septicémiques graves ou en choc septique, lorsqu'elles ont été administrées dans les 6 h après le début, mais certaines indications suggéraient un effet thérapeutique bénéfique de l'antithrombine dans le sous-groupe de patients ne recevant pas d'héparine en même temps.

Stephan Moll

69

Traitements anticoagulants

Introduction

Plusieurs anticoagulants sont utilisés en clinique, et des agents supplémentaires sont en développement (tableau 69.1). Bien que les anticoagulants puissent être très efficaces dans la prévention des événements thrombotiques, ils peuvent aussi entraîner des complications hémorragiques dévastatrices (figure 69.1). Ainsi, une connaissance approfondie de leurs posologie et surveillance optimales, de leur mécanisme d'élimination et de leurs interactions médicamenteuses, ainsi que des mesures à prendre en cas de surdosage et de complication hémorragique, est essentielle pour minimiser les risques et optimiser l'efficacité.

Héparine non fractionnée, les héparines de bas poids moléculaire et fondaparinux

Les héparines sont un mélange de polysaccharides de différentes longueurs. Les héparines non fractionnées ont une longueur moyenne de 40 unités de monosaccharides. Elles inactivent la thrombine et, dans une bien moindre mesure, le facteur Xa (figure 69.2). Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont dérivées de l'héparine non fractionnée par des procédés de fractionnement chimique et physique. Contrairement aux héparines non fractionnée, les HBPM ont une longueur moyenne de 15 unités de monosaccharides et inhibent préférentiellement le facteur Xa et, dans une moindre mesure, la thrombine. Le *fondaparinux* (Arixtra®) est un pentasaccharide synthétique de la région de l'héparine qui se lie à l'antithrombine et peut être considéré comme une héparine de très bas poids moléculaire. Il exerce une activité inhibitrice spécifique anti-Xa sans aucune activité contre la thrombine.

Posologie et suivi

Héparine

L'héparine non fractionnée aux doses thérapeutiques doit normalement être contrôlée par le temps de céphaline activée (TCA) [voir la figure 69.2]. Les valeurs thérapeutiques du TCA dépendent du réactif du test et de l'instrument de mesure; leur sensibilité à l'héparine peut varier d'un laboratoire à l'autre. On ne dispose pas de normalisation du TCA pour le traitement à l'héparine, comme celle fournie par le Rapport international normalisé (RIN) pour le temps de prothrombine (TP) servant au suivi du traitement antivitamine K. Idéalement, un laboratoire de coagulation devrait fournir aux cliniciens les valeurs optimales du TCA pour un traitement à l'héparine en fonction de la combinaison du réactif et de l'instrument, et les cliniciens devraient se référer à un nomogramme (abaque) pour la posologie de l'héparine. Si le laboratoire n'a pas précisé ces valeurs de référence, le rapport entre le TCA du patient et la moyenne des valeurs témoins devrait être d'environ 2,0 : 2,5. Il convient de noter, toutefois, qu'avec certains réactifs de TCA, un tel rapport est trop faible et pourrait entraîner un sous-dosage.

L'héparine est principalement éliminée par le système réticuloendothélial et, dans une moindre mesure, par les reins; les patients en insuffisance rénale peuvent nécessiter moins d'héparine pour atteindre des niveaux thérapeutiques de TCA. La demi-vie plasmatique de l'héparine dépend de la dose administrée : la demi-vie de l'héparine non fractionnée est d'environ 60 min après un traitement-minute de 100 U/kg par voie intraveineuse (IV). Chez un patient recevant des doses thérapeutiques d'héparine non fractionnée en perfusion IV, le retour aux valeurs de départ du TCA prendra 3 à 4 h après l'arrêt de l'héparine. Une

Tableau 69.1 Anticoagulants utilisés en clinique et en développement

Nom générique	Nom de marque*	Posologie**
Héparine		
Héparine non fractionnée	Divers noms	Nomogrammes variés; ajusté en fonction du TCA
Daltéparine	Fragmine®	*Prophylaxie* : diverses doses *Dose entière* : 100 U/kg SC toutes les 12 h ou 200 U/kg SC tous les jours
Énoxaparine	Lovenox® Clexane®	*Prophylaxie* : diverses doses *Dose entière* : 1,0 mg/kg SC toutes les 12 h ou 1,5 mg/kg SC tous les jours
Tinzaparine	Innohep®	*Prophylaxie* : diverses doses *Dose entière* : 175 U/kg SC tous les jours
Certoparine Nadroparine Reviparine	Monoembolex® Fraxiparine® Clivarine®	*Prophylaxie* : diverses doses Non approuvée pour le traitement anticoagulant à dose entière
Inhibiteurs anti-Xa		
Pentasaccharides		
Fondaparinux	Arixtra®	*Prophylaxie* : 2,5 mg SC tous les jours *Dose entière* : 7,5 mg SC tous les jours
*Idraparinux***	Pas encore	En développement
*Apixaban***	Pas encore	En développement
*Rivaroxaban***	Xarelto®	En développement
Inhibiteurs de la thrombine		
Argatroban	Acova® Novastan®	Pas de traitement-minute; perfusion continue : 2 µg/kg/min IV; ajusté en fonction du TCA
Bivalirudine	Angiomax®	*En interventions coronariennes percutanées :* traitement-minute : 0,75 mg/kg IV perfusion continue : 1,75 mg/kg/h IV jusqu'à 4 h après l'intervention; puis 0,2 mg/kg/h pendant jusqu'à 20 h
Désirudine	Iprivask® Revasc®	15 mg toutes les 12 h SC
Lépirudine	Refludan®	*Traitement-minute :* 0,4 mg/kg IV *Perfusion continue* : 0,15 mg/kg/h IV; ajusté en fonction du TCA
Danaparoïde	Orgaran®	*Prophylaxie* : 750 U SC toutes les 12 h ou toutes les 8 h *Dose entière* : Traitement-minute 2500 U IV, puis perfusion continue 150–400 U/h; ajusté en fonction du taux anti-Xa
Ximélagatran	Exanta®	Retiré du marché
*Dabigatran***	Rendix®	En développement
Antagonistes de la vitamine K		
Coumarines		
Warfarine Phenprocoumone Acénocoumarol Tioclomarol	Coumadine® Jantoven® Marcumar® Falithrom® Phenpro® Sintrom® Apegmone®	Variabilité interindividuelle; dosage ajusté en fonction du RIN
Indandiones		
Anisindione Fluindione Phenindione	Miradon® Previscan® Dindevan® Pindione®	Variabilité interindividuelle; dosage ajusté en fonction du RIN

*D'autres produits peuvent exister.
**Les schémas posologiques peuvent varier en fonction de l'indication, du pays d'utilisation, de la présence ou de l'absence d'une dysfonction rénale, hépatique et d'un recours concomitant à des médicaments antiagrégants plaquettaires ou à des anticoagulants.
***Les agents imprimés *en italiques* sont en développement.

dose de charge de 80 U/kg d'héparine IV suivie d'une perfusion continue de 18 U/kg/h est en général une dose de départ appropriée pour les patients à risque moyen de saignement. Pour les patients à risque accru, notamment ceux qui reçoivent un traitement thrombolytique concomitant ou qui sont atteints de thrombopénie, ce dosage devra être adapté. Le TCA doit être mesuré 6 h après le début du traitement à l'héparine et à chaque changement de dose, et une fois par jour après que le niveau thérapeutique du TCA a été atteint.

Figure 69.1 Hémorragie intracrânienne chez un patient prenant un antagoniste de la vitamine K.

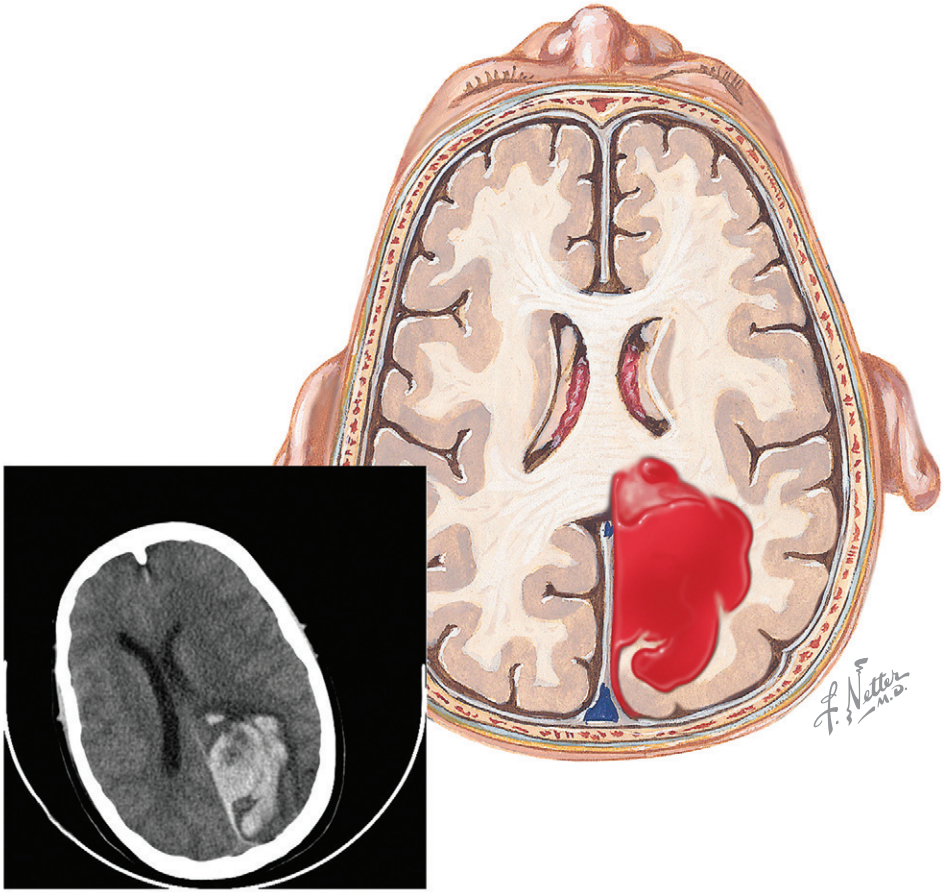
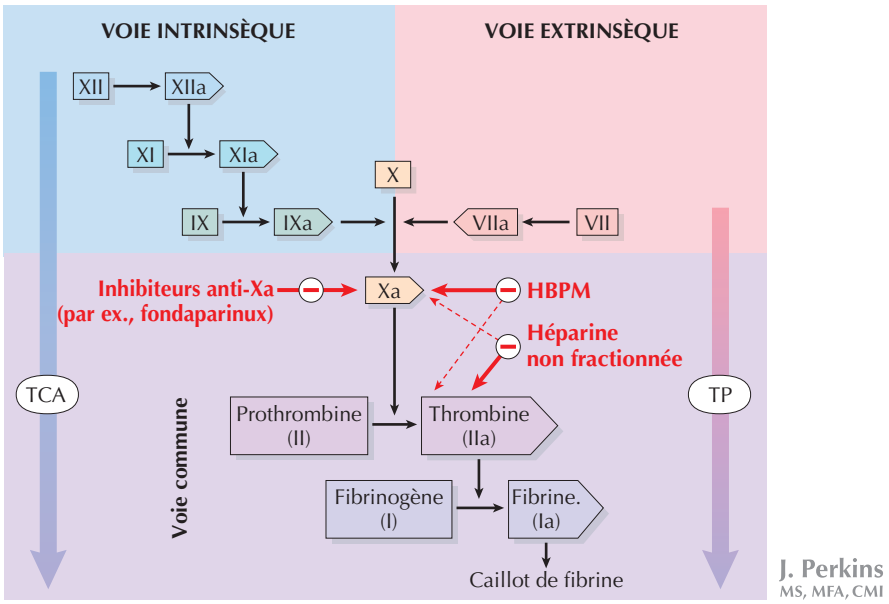


Figure 69.2 Cascade de la coagulation.



Héparines de bas poids moléculaire

Les diverses HBPM (voir le tableau 69.1) diffèrent par leur composition chimique ; les recommandations de dose pour la prophylaxie et les indications thérapeutiques diffèrent donc pour chaque préparation. Comme elles se lient peu aux protéines plasmatiques, l'effet anticoagulant des HBPM est davantage prévisible que celui de l'héparine non fractionnée. C'est pourquoi une posologie fixe ou ajustée en fonction du poids est possible. Pour cette raison, le contrôle en laboratoire de leur effet anticoagulant n'est pas nécessaire, sauf dans des circonstances inhabituelles. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 à 4 h après l'injection. La demi-vie des différents agents diffère, allant de 3 à 7 h. Selon les différentes HBPM, la posologie sera de 1 à 2 injections par jour. Chez certains patients, pour lesquels le suivi des HBPM est devenu nécessaire, un niveau d'activité anti-Xa, ou niveau quantitatif d'héparine, doit être précisé. Le TCA n'est généralement que très légèrement prolongé chez les patients traités par HBPM et n'est pas un paramètre utile pour l'évaluation de l'état d'anticoagulation du patient. Puisque les HBPM sont éliminées par le rein, une réduction de la dose et un suivi de l'activité anti-Xa sont nécessaires chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Chez les patients en grave insuffisance rénale ou en dialyse, il faut éviter les HBPM et utiliser plutôt l'héparine non fractionnée. En cas d'obésité, la posologie des HBPM doit être basée sur le poids corporel réel, mais chez le patient dont l'indice de masse corporelle atteint 40 kg/m^2 ou plus, il faut déterminer l'activité anti-Xa afin d'éviter une anticoagulation excessive. On atteint une valeur thérapeutique anti-Xa 3 à 4 h après une seule injection sous-cutanée (SC) quotidienne de 1,0 à 2,0 UI/ml ou après une dose de 0,6 à 1,2 UI/ml 2 fois par jour. En cas de thrombose récurrente ou d'hémorragie importante, une mesure de l'activité anti-Xa s'impose ; il faut en effet vérifier s'il n'y a pas eu sous- ou surdosage.

Fondaparinux

Le fondaparinux (Arixtra®) est injecté par voie sous-cutanée ; il atteint sa concentration plasmatique maximale en 2 h. Sa demi-vie étant de 17 à 21 h, une dose quotidienne est suffisante. Puisqu'il se lie peu aux protéines plasmatiques, il peut être administré en une dose fixe, à des doses prophylactiques ou thérapeutiques (voir le tableau 69.1). Le fondaparinux, comme les HBPM, est excrété par les reins ; il est donc contre-indiqué chez les insuffisants rénaux. Comme il ne semble pas causer le syndrome clinique de thrombopénie induite par l'héparine (TIH), il peut servir d'anticoagulant de substitution chez les patients atteints de TIH.

Saignement

En cas de saignement chez un patient traité à l'héparine non fractionnée, la protamine par voie IV neutralise efficacement l'héparine, mais attention au surdosage de l'antidote, qui peut lui-même entraîner des complications hémorragiques. Il faut recourir à la quantité minimale de protamine susceptible de neutraliser l'héparine. Les HBPM ne sont que partiellement inhibées par la protamine. Toutefois, en cas d'hémorragie importante sous HBPM, la protamine doit être envisagée. Le facteur VIIa recombinant (NovoSeven®) peut être indiqué si l'hémorragie prend des proportions dangereuses. Il est improbable que la protamine agisse sur le fondaparinux. Aussi, en cas de saignement grave associé au fondaparinux, le facteur VIIa recombinant est le traitement de choix. Le plasma frais congelé (PFC) a probablement peu, ou pas, d'effet sur le risque hémorragique associé à l'héparine, aux HBPM et au fondaparinux ; toutefois, on ne dispose pas d'études systématiques ayant évalué ses effets et son efficacité.

Thrombopénie induite par l'héparine

La TIH est la conséquence d'une réaction immunologique, incomplètement comprise, dans laquelle des anticorps sont dirigés contre le complexe formé par l'héparine et le facteur 4 plaquettaire. Elle se définit donc comme une thrombopénie survenant chez un patient traité par de l'héparine et produisant des anticorps se liant à l'héparine. Bien que, chez certains patients, ces anticorps n'aient aucun effet clinique, chez d'autres, ils entraînent une thrombopénie et, chez environ un tiers de ces patients, des thromboses, qui peuvent être artérielles ou veineuses et qui surviennent le plus souvent dans les vaisseaux grands ou moyens. Les conséquences peuvent être une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire ou, en cas d'occlusion artérielle, un infarctus myocardique aigu, un accident vasculaire cérébral ou une gangrène des membres ou des doigts (figure 69.3). Des critères de classification rigoureuse pour la TIH exigent une chute du nombre de plaquettes à moins de 100 000/µl ou de plus de 50 % par rapport au chiffre de départ. Une définition moins stricte est une diminution à moins de 150 000/ml ou de plus de 30 % par rapport au chiffre de départ. Un tableau clinique de TIH (thrombose avec mise en évidence d'anticorps associés à l'héparine) se développe parfois chez des patients qui ne montrent pas de diminution de leur nombre de plaquettes. Lorsque, chez un patient sous héparine, le nombre de plaquettes diminue ou qu'une thrombose survient, il faut immédiatement suspecter une éventuelle TIH. Les tests diagnostiques comprennent :

1. le titrage des anticorps contre le complexe héparine-facteur plaquettaire 4 (H-PF4) par le test ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) ;
2. le test d'agrégation plaquettaire induite par l'héparine (APIH) ;
3. le test de libération de la sérotonine par l'héparine.

L'ELISA est le test le plus sensible pour la mise en évidence des anticorps de la TIH, mais le moins spécifique pour la détection des anticorps pertinents sur le plan clinique. De

Figure 69.3 Ischémie digitale chez un patient atteint de thrombopénie induite par l'héparine.



nombreux patients exposés à de fortes doses d'héparine, comme les patients ayant subi un pontage cardiopulmonaire, produisent des anticorps anti-H-PF4 qui, souvent, ne causent ni thrombopénie ni thrombose. L'ELISA est le test le plus largement utilisé pour la TIH. Les tests APIH et de libération de sérotonine sont des tests fonctionnels et sont plus à même de détecter les anticorps pathogènes responsables du tableau clinique de TIH; ils sont toutefois plus longs à réaliser et ne sont effectués que par certains laboratoires.

La TIH survient le plus souvent chez les patients sous héparine non fractionnée, mais elle s'observe également chez des patients traités par HBPM. Elle est plus fréquente en cas d'administration IV de l'héparine, mais peut également survenir après injection SC ou exposition à un cathéter enduit d'héparine. En cas de suspicion clinique de TIH, il faut interrompre l'administration d'héparine et recourir à des anticoagulants alternatifs. Les choix sont :

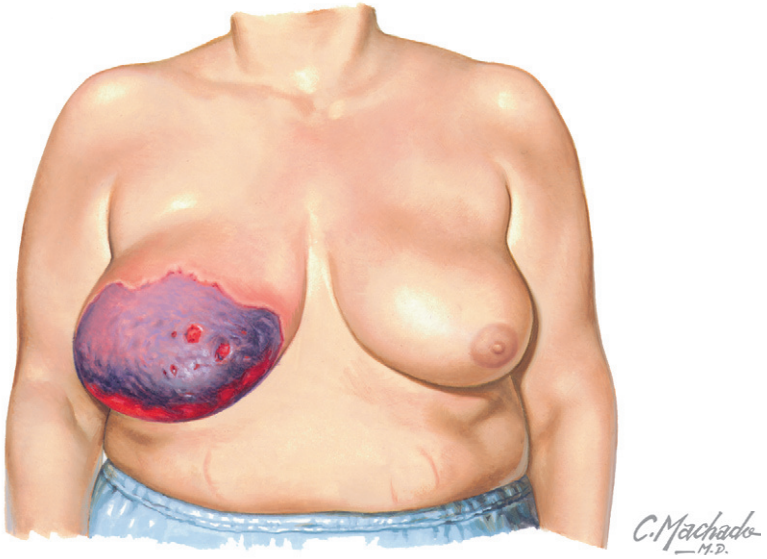
1. les hirudines (lépirudine ou bivalirudine IV; désirudine SC);
2. l'argatroban IV;
3. l'orgaran IV ou SC;
4. le fondaparinux SC (voir le tableau 69.1).

Puisque les anticorps anti-H-PF4 réagissent de manière croisée avec les HBPM, celles-ci ne constituent pas une alternative thérapeutique en cas de TIH causée par l'héparine non fractionnée. Les anticorps anti-H-PF4 ne semblent pas réagir de manière croisée avec le fondaparinux ni causer une TIH; cet agent est ainsi devenu, ces dernières années, une option thérapeutique intéressante. À ce jour, toutefois, de grands essais thérapeutiques du fondaparinux dans la TIH n'ont pas été réalisés. L'administration de warfarine doit être retardée jusqu'à ce que le nombre de plaquettes ait atteint 100 000/µL ou, de préférence, 150 000/µL. Le traitement antivitamine K ne doit pas être commencé sans que le patient ait reçu l'un des anticoagulants suppléants, l'administration simultanée des deux anticoagulants devant se poursuivre pendant au moins 5 j et jusqu'à ce que la warfarine ait entraîné un RIN supérieur à 2,0. L'American College of Chest Physicians (ACCP) a publié des directives détaillées pour la surveillance du nombre de plaquettes chez les patients sous héparine, ainsi que pour le diagnostic et le traitement des TIH.

Anticoagulants oraux

Les facteurs de coagulation sont synthétisés dans le foie. Les facteurs II, VII, IX et X (voir la figure 69.2) nécessitent la vitamine K pour devenir pleinement fonctionnels. Les

Figure 69.4 Nécrose cutanée induite par un antagoniste de la vitamine K.



anticoagulants oraux disponibles (voir le tableau 69.1) sont tous des antagonistes de la vitamine K. Puisque la demi-vie de certains de ces facteurs est assez longue (50 h pour le facteur II), l'effet antithrombotique intégral des antagonistes de la vitamine K n'est pas atteint avant plusieurs jours après le début du traitement.

Une difficulté importante dans l'utilisation des anticoagulants oraux est la courte demi-vie, environ 8 h, de la protéine C, un anticoagulant endogène, dont la concentration peut diminuer tôt après le début du traitement antagoniste de la vitamine K, ce qui favorise l'hypercoagulabilité au cours des premiers jours de traitement, avant que le facteur II ait suffisamment diminué pour que le patient soit protégé contre la thrombose. Les antagonistes de la vitamine K créent ainsi un état prothrombotique au cours des 5 premiers jours avant d'exercer pleinement leur effet anticoagulant. Ce qui expose le patient au risque de nécrose cutanée induite par les antagonistes de la vitamine K (figure 69.4) ou de progression de la thrombose, sauf si un anticoagulant est administré par voie parentérale en même temps que les antagonistes de la vitamine K pendant au moins 5 j et jusqu'à ce que le RIN soit supérieur à 2,0. Ce chevauchement thérapeutique n'est pas nécessaire chez le patient qui commence à prendre un antagoniste de la vitamine K alors qu'il n'a pas subi d'accident thrombotique aigu, par exemple en cas d'une fibrillation auriculaire qui vient d'être découverte sans antécédent d'ischémie transitoire ou d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Posologie et suivi

L'effet anticoagulant des antagonistes de la vitamine K est évalué par mesure du TP (voir la figure 69.2) et exprimé par le RIN. La dose de charge typique de la warfarine chez un patient hospitalisé est de 5 mg par jour aux jours 1 et 2, avec une posologie ultérieure basée sur la mesure du RIN après les deux premières doses. Le patient âgé ou fragile, celui qui a été traité par des antibiotiques de manière prolongée, qui souffre d'une maladie du foie ou qui a subi une résection intestinale aura besoin d'une dose plus faible au cours des premiers jours. Certains cliniciens préfèrent utiliser des doses de charge plus élevées, 7,5 mg ou 10 mg, en particulier en ambulatoire et lorsque le patient a un statut nutritionnel normal. Pour la posologie d'entretien, la dose requise pour maintenir un patient dans l'intervalle thérapeutique est la plus haute chez les hommes de moins de 50 ans (dose médiane : 6,4 mg/j) et la plus basse chez les femmes âgées de plus de 70 ans (dose médiane : 3,1 mg/j). Parfois, certains patients requièrent des doses atteignant 20 à 30 mg par jour.

Il est prouvé que les centres coordonnant la prise en charge des traitements anticoagulants améliorent efficacement le contrôle des traitements anticoagulants en réduisant la fréquence des complications hémorragiques et thrombo-emboliques; ils ont en plus diminué le coût des soins de santé en réduisant les hospitalisations et les admissions aux urgence. Des instruments permettent la réalisation de tests au point d'intervention *(point-of-care)*, par exemple au chevet du malade, sur une goutte de sang prélevée au bout du doigt. On peut ainsi effectuer un test de TP sur sang total et obtenir un résultat immédiat, qui guidera l'ajustement posologique. Les patients peuvent également utiliser ces dispositifs à la maison pour se surveiller et se traiter eux-mêmes, mais pour cela, ils doivent avoir été bien formés et encouragés par le système de soins de santé dont ils dépendent. Si c'est le cas et si les patients ont été bien sélectionnés, le recours d'un test au point d'intervention peut améliorer le contrôle de l'anticoagulation,

diminuer le risque de thrombo-embolie et d'hémorragie et mieux répondre aux attentes des patients.

Dépassements du RIN et hémorragies

Les mesures à prendre en cas de dépassement du RIN et de saignements chez les patients prenant des antivitamines K dépendent du degré d'augmentation du RIN, de la présence ou de l'absence de facteurs de risque hémorragique et de la gravité d'une éventuelle hémorragie en cours. À ce propos, l'ACCP a publié des recommandations (tableau 69.2); elles se résument à omettre la dose suivante d'anticoagulant et à donner de la vitamine K, qu'il ne faut surtout pas administrer en excès s'il n'y a pas de saignement grave, car elle peut abaisser le RIN de façon spectaculaire et, en conséquence, rendre la reprise de l'anticoagulation plus difficile. Du PFC peut réduire le RIN dans une certaine mesure, mais pas de façon marquée. Du PFC ne peut pas inverser complètement une anticoagulation excessive en raison de la demi-vie du facteur VII, qui n'est que de 4 à 6 h; il faudrait des doses énormes de PFC pour obtenir une inversion totale. Si l'inversion complète et immédiate du RIN est nécessaire, comme lors du traitement d'une hémorragie grave, voire mortelle, chez un patient traité par un antagoniste de la vitamine K, il faut administrer un concentré de complexe de prothrombine (par exemple Bebulin®, Profilnine®) ou du facteur VIIa recombinant (NovoSeven®).

Fluctuation du RIN

Certains patients sous antagonistes de la vitamine K peuvent avoir, à certains moments, des hausses ou des chutes inattendues du RIN et, à première vue, inexpliquées, ces fluctuations pouvant se répéter dans le temps. Dans ces circonstances, les raisons suivantes devraient être envisagées.

1. Ne serait-ce pas dû à une erreur de laboratoire? Les erreurs de laboratoire sont plus fréquentes lorsque le prélèvement sanguin a été difficile et a causé un traumatisme tissulaire ou lorsque le tube de sang n'a pas été rempli correctement.
2. Est-ce que l'on n'a pas supprimé un médicament ou prescrit un nouveau qui pourrait affecter la liaison de la warfarine aux protéines ou sa demi-vie?
3. Le patient ne prend-il pas un nouveau médicament en vente libre, des vitamines, des extraits de plantes, des médicaments homéopathiques ou des pilules de contrôle de poids?
4. Le patient a-t-il changé ses habitudes quant au moment de la prise de ses médicaments?
5. Des changements alimentaires auraient-ils pu modifier l'apport en vitamine K au patient?
6. Le patient a-t-il récemment souffert d'une infection ou de diarrhée?
7. Le patient respecte-t-il la posologie de l'anticoagulant oral ou ne se trompe-t-il pas dans les doses à prendre?
8. La date d'expiration du lot d'anticoagulant oral n'est-elle pas dépassée?
9. Le patient n'aurait-il pas un anticoagulant lupique?
10. Le patient n'a-t-il pas été soumis à un stress inhabituel, à une privation de sommeil ou à une activité physique intense dans les jours précédant le test RIN?

Si aucune explication à ces grandes fluctuations du RIN ne peut être trouvée, un apport quotidien de faibles doses de vitamine K, par exemple à une dose de 150 mg/j, peut stabiliser le RIN chez certains patients.

Effets secondaires

Le saignement est le principal effet indésirable du traitement anticoagulant par voie orale. Le risque d'hémorragie est plus élevé chez les personnes âgées; chez les personnes dont le contrôle anticoagulant est instable et dont le RIN a tendance à excéder l'objectif thérapeutique; chez les patients atteints de comorbidités qui augmentent le risque

Tableau 69.2 Recommandations quant aux mesures à prendre en cas de RIN élevé chez les patients prenant des antagonistes de la vitamine K

RIN	Saignement	Facteur de risque de saignement	Intervention
< 5,0	Non	Non/oui	Omettre la dose suivante d'AVK et réduire la dose
5,0–9,0	Non	Non	Omettre la dose suivante d'AVK et réduire la dose
5,0–9,0	Non	Oui	Vitamine K, < 5 mg par voie orale
> 9,0	Non	Non/oui	Vitamine K, 5–10 mg par voie orale
Hémorragie grave quel que soit le RIN	Oui	Non/oui	Vitamine K, 10 mg IV + PFC ou des CCP
Hémorragie mettant la vie en danger	Oui	Non/oui	Vitamine K, 10 mg IV + CCP. Envisager VIIa recombinant

AVK : antagoniste de la vitamine K; CCP : concentré de complexe de prothrombine; PFC : plasma frais congelé.
Adapté de Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl) : 204S–233S

de saignement, comme un cancer, une hypertension artérielle non contrôlée ou un trouble de la coagulation préexistant; dans les premiers mois de traitement par un anticoagulant. Une effet secondaire saisissant, quoique rare, des anticoagulants par voie orale ou parentérale est celui du syndrome de l'orteil bleu (figure 69.5), une coloration violacée douloureuse des pieds et parfois des mains. L'étiologie est considérée comme la formation d'emboles de cholestérol, libérés à partir de lésions athéroscléreuses à la suite de la rupture de plaque ou à la suite de l'affaiblissement des mailles de la fibrine qui recouvrent des lésions athéromateuses. L'embolisation de cholestérol peut également survenir dans d'autres zones cutanées, ce qui peut provoquer un livedo reticularis et une insuffisance rénale.

Traitement anticoagulant périopératoire

L'arrêt d'un traitement anticoagulant par voie orale avant une intervention chirurgicale ou radiologique dépendra du risque hémorragique associé à l'opération. C'est la demi-vie du médicament utilisé ainsi que le RIN du patient qui permettront de décider combien de temps avant l'intervention il faudra suspendre le traitement. En général, la warfarine, lorsque le RIN visé se situe entre 2 et 3, peut être arrêtée 5 j avant une opération pour laquelle un RIN d'environ 1 est requis. La nécessité d'un traitement pont par un anticoagulant SC ou IV avant et après l'intervention dépend du risque thrombo-embolique du patient. Combien de temps un anticoagulant peut être repris après la chirurgie dépend du risque hémorragique associé à la chirurgie. Quelques lignes directrices ont été proposées par l'ACCP (tableau 69.3), mais l'évaluation du risque individuel d'un patient et une communication étroite entre le prestataire de soins responsable de l'anticoagulation et le chirurgien sont généralement nécessaires pour une gestion optimale de l'anticoagulation périopératoire.

Figure 69.5 Syndrome de l'orteil bleu associé à un traitement par un antagoniste de la vitamine K.



Grossesse et anticoagulants

Des doses prophylactiques ou thérapeutiques fortes d'anticoagulants peuvent être indiquées chez la femme enceinte dans les situations suivantes :

1. une thrombophilie importante, mais sans antécédent de thrombo-embolie;
2. une maladie thrombo-embolique antérieure ou une valve cardiaque mécanique;
3. des fausses couches précoces ou récurrentes, mais aussi une fausse couche ou plusieurs en fin de grossesse à la suite de thrombophilie.

La warfarine peut être tératogène lorsqu'elle est prise pendant les semaines 6 à 12 de la grossesse, mais ce risque est faible; une embryopathie s'observe dans 0,6 % des grossesses au cours desquelles les femmes ont pris un antagoniste oral de la vitamine K, entre les semaines 6 et 12. Toutefois, la warfarine prise à tout moment de la grossesse peut entraîner des complications hémorragiques chez le fœtus. Aussi, le remplacement de la warfarine par une HBPM ou par l'héparine non fractionnée constitue la meilleure stratégie. L'héparine peut être commencée dès que la grossesse est confirmée, avant la 6e semaine de grossesse ou avant la conception.

La warfarine n'est pas détectable dans le lait des mères qui prennent ce médicament, mais peu de femmes traitées de la sorte ont été étudiées. Ces données ne peuvent pas exclure le passage de petites quantités de warfarine dans le lait maternel, mais de telles doses sont peu susceptibles de causer un saignement chez le nouveau-né. Il semble donc que la femme qui prend de la warfarine puisse allaiter sans danger. Les données sur les autres médicaments coumariniques sont très limitées dans la littérature médicale (voir le tableau 69.1); on ignore donc s'ils sont aussi sans danger. La phénindione et l'anisindione (voir le tableau 69.1) se retrouvent dans le lait maternel. L'héparine non fractionnée et les HBPM ne sont pas sécrétées dans le lait maternel et peuvent donc être administrées aux mères allaitantes.

Éducation du patient

Le traitement avec des anticoagulants et antiagrégants plaquettaires s'accompagne d'un risque significatif d'hémorragie, et le manque de traitement approprié de ces médicaments peut entraîner une morbidité et une mortalité

Tableau 69.3 Recommandations en cas d'interruption d'un traitement à la warfarine lors d'une intervention invasive*

Risque de coagulation	Préopératoire	Postopératoire
Faible	Arrêter la warfarine environ 4 j avant l'opération Pas d'HBPM/HNF	Dose prophylactique d'HBPM/HNF (si l'intervention entraîne un risque de thrombose) Reprendre la warfarine
Intermédiaire	Arrêter la warfarine environ 4 j avant l'opération Dose prophylactique d'HBPM/HNF	Dose prophylactique d'HBPM/HNF Reprendre la warfarine
Élevé	Arrêter la warfarine environ 4 j avant l'opération Dosage complet d'HBPM/HNF 2 j avant la chirurgie	HBPM/HNF (pas de recommandation concernant la dose) Reprendre la warfarine

*Toutes ces recommandations sont dites de grade C, c'est-à-dire qu'elles sont très faibles et qu'il existe des alternatives thérapeutiques pouvant être tout aussi raisonnables. HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée.
Adapté de Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al : The pharmacology and management of the vitamin K antagonists : The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004 ; 126 (3 Suppl) : 204S–233S.

importantes. Le traitement recommandé et prescrit par les prestataires de soins de santé peut être optimisé si le patient a été bien formé. Les patients peuvent trouver des informations sur les médicaments anticoagulants, ainsi que sur les pathologies traitées par ces médicaments, dans les SITES Web repris dans la rubrique « Ressources supplémentaires » du présent chapitre.

Éviter les erreurs de traitement

Une évaluation précise de chaque patient quant au bien-fondé du lancement d'un traitement anticoagulant sur la base de directives thérapeutiques établies ainsi que sur la base des facteurs de risque individuels de thrombo-embolie et de saignement est de première importance pour l'optimisation de la sécurité et l'efficacité des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires. Des algorithmes thérapeutiques devraient être utilisés pour l'héparine non fractionnée et les anticoagulants oraux chaque fois que c'est possible. Les patients prenant des anticoagulants oraux doivent être suivis par un centre d'anticoagulation spécialisé ou, au moins, par une prise en charge systématique. Afin d'éviter des erreurs de posologie des HBPM et du fondaparinux, il importe de connaître la fonction rénale du patient et son poids. Il faut aussi envisager l'hypothèse d'une thrombopénie induite par l'héparine chez tout patient dont le nombre de plaquettes vient à chuter ou en cas d'accident thrombotique, sous un traitement à base d'un produit de l'héparine.

Futures directions

Des agents anticoagulants plus efficaces, plus sûrs et plus faciles à utiliser sont en développement. Plusieurs agents oraux prometteurs qui pourraient ne pas nécessiter de surveillance de leur effet anticoagulant et, par conséquent, être moins compliqués à utiliser sont actuellement testés en essais cliniques de phases 2 et 3 (par exemple le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban). La distribution locale d'anticoagulants ou des gènes modulant le contrôle anticoagulant dans les sites de thrombogénicité accrue, comme dans les artères malades, est une modalité thérapeutique prometteuse susceptible de réduire le risque de saignement systémique. Il faudrait que l'on comprenne mieux les premiers événements physiopathologiques qui induisent une thrombose veineuse avant qu'une telle thérapie locale puisse être testée dans le réseau veineux. Dans l'attente de meilleurs anticoagulants, le traitement des patients avec les médicaments existants doit être amélioré par la mise en place de centres de traitement anticoagulant coordonné, par la promotion auprès des patients de l'autosurveillance et de l'autotraitement ainsi que par l'amélioration de la formation du patient et des prestataires de soins à l'utilisation des anticoagulants.

Ressources supplémentaires

American College of Cardiology. Accessible à http://www.acc.org/media/patient/index.htm. Consulté le 22 mai 2007.

Ce site éducatif de l'American College of Cardiology est une mine d'informations cliniques et pratiques concernant le traitement anticoagulant en cas de fibrillation auriculaire, des valves cardiaques mécaniques, des maladies des artères coronaires et d'autres troubles dans lesquels les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires sont utilisés. Plusieurs directives de traitement sont incluses. Le site s'adresse aux prestataires de soins, et comporte des informations appropriées pour les patients.

American Heart Association. Accessible à http://www.americanheart.org. Consulté le 22 mai 2007.

Ce site de l'American Heart Association propose de nombreuses informations cliniques et pratiques concernant le traitement anticoagulant en cas de fibrillation auriculaire, des valves cardiaques mécaniques, de maladie des artères coronaires et d'autres troubles dans lesquels les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires sont utilisés. Plusieurs directives thérapeutiques utiles aux cliniciens sont incluses. Certaines informations sont également utiles aux patients.

American Stroke Association. Accessible à http://www.strokeassociation.org. Consulté le 22 mai 2007.

Ce site de l'American Stroke Association contient de nombreuses informations cliniquement pertinentes sur l'utilisation des agents anticoagulants et antiplaquettaires pour la prévention primaire et secondaire des AVC, y compris

des directives thérapeutiques importantes. Certaines informations intéressent également les patients.

ClotCare Online Resources. Accessible à http://www.clotcare.com. Consulté le 22 mai 2007.

Ce site éducatif s'adresse aux prestataires de soins ainsi qu'aux patients et traite, de manière assez complète, des traitements à base d'anticoagulants.

National Alliance for Thrombosis and Thrombophilia (NATT). Accessible à http://www.nattinfo.org. Consulté le 22 mai 2007.

Ce site est principalement destiné aux patients et au public, mais comporte aussi une section destinée aux prestataires de soins qui leur permet d'imprimer du matériel éducatif, contrôlé par des experts, à propos du diagnostic et du traitement de la thrombose et de la thrombophilie. Cette documentation peut être utilisée comme brochures à distribuer dans les hôpitaux et les cliniques.

Thrombophilia Support Page. Accessible à http://www.fvleiden.org. Consulté le 22 mai 2007.

Ce site web éducatif est destiné principalement aux patients atteints de thrombose ou de thrombophilie, mais comprend également des renseignements pour les fournisseurs de soins de santé. Une section de questions-réponses propose une discussion de sujets cliniquement pertinents.

Vascular Disease Foundation. Accessible à http://www.vdf.org. Consulté le 22 mai 2007.

Ce site contient des documents d'information sur la maladie veineuse et artérielle, surtout pour les patients.

Données probantes

1. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3Suppl) : 204S-233S.

   Ces auteurs discutent d'une manière exhaustive des aspects cliniquement pertinents du traitement par les anticoagulants oraux, en s'appuyant sur des données cliniques et des recommandations thérapeutiques spécifiques basées sur les essais cliniques publiés. L'article contient une multitude de références pertinentes. Des directives mises à jour devaient être publiées dans Chest en 2008.

2. Bates S, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl) : 627S-644S.

   Cette discussion cliniquement pertinente du traitement par anticoagulants pendant la grossesse met en balance des données cliniques et les recommandations thérapeutiques spécifiques basées sur des essais cliniques publiés. Des directives mises à jour devaient être publiées dans Chest en 2008.

3. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular weight heparin : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl); 188S-203S.

   Cette discussion exhaustive des aspects cliniquement pertinents du traitement anticoagulant par voie parentérale met en balance les données cliniques et les recommandations thérapeutiques spécifiques basées sur des essais cliniques publiés. Des directives mises à jour devaient être publiées dans Chest en 2008.

4. Warkentin T, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia : Recognition, treatment, and prevention : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl) : 311S-337S.

   Cette discussion cliniquement pertinente de thrombopénie induite par l'héparine met en balance les données cliniques et des recommandations de traitement spécifique, basées sur des essais cliniques publiés. Des directives mises à jour devaient être publiées dans Chest en 2008.

Lee R. Berkowitz

70

Maladies hémorragiques

Introduction

Le système de coagulation est basé sur un ensemble complexe de protéines procoagulantes et anticoagulantes qui, toutes, interagissent avec les plaquettes et l'endothélium vasculaire. Le résultat final est une protection contre les hémorragies et une inhibition des processus thrombotiques excessifs. La plupart des protéines impliquées dans la coagulation sanguine ainsi que la structure et la fonction des plaquettes sont actuellement bien connues, et cette connaissance permet à l'interniste d'aborder les maladies hémorragiques avec des moyens diagnostiques et thérapeutiques sophistiqués.

Étiologie et pathogénie

Maladies hémorragiques congénitales

Maladie de von Willebrand

La maladie de von Willebrand (MvW) est une diathèse hémorragique congénitale fréquente. Deux anomalies, une quantitative et une qualitative, ont été décrites dans la protéine de von Willebrand, qui permet l'adhérence des plaquettes à l'endothélium et stabilise le facteur VIII. La variante la plus courante de la MvW, dite de type I, est transmise de manière autosomique et dominante. Chez ces patients, le taux de la protéine de von Willebrand n'est que de 30 à 50 % de la normale. Les variantes de type II diffèrent qualitativement par la structure de la protéine multimérique de von Willebrand. Au moins huit variantes différentes de type II ont été décrites. Elles sont désignées par ordre alphabétique, types IIa à IIh. L'héritage est soit autosomique dominant soit récessif.

Hémophilie A

L'hémophilie A est la plus fréquente des coagulopathies. La transmission étant liée à l'X, cette affection affecte presque exclusivement les hommes. Les patients ont un taux réduit de facteur VIII. En cas d'hémophilie grave, l'activité du facteur VIII n'est pratiquement pas détectable, mais, dans les formes légères, elle peut atteindre 1 à 5 % de la norme (figure 70.1).

Coagulopathies acquises

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un processus multisystémique entraînant des saignements et des thromboses dans la microcirculation. Elle survient dans le cadre d'affections graves, comme une septicémie ou un traumatisme massif, qui déclenchent la cascade de la coagulation, aboutissant à des quantités excessives de thrombine activée. Celle-ci, à son tour, provoque des dépôts de fibrine avec activation du système lytique et l'épuisement des facteurs de coagulation (voir le chapitre 68, figure 68.1).

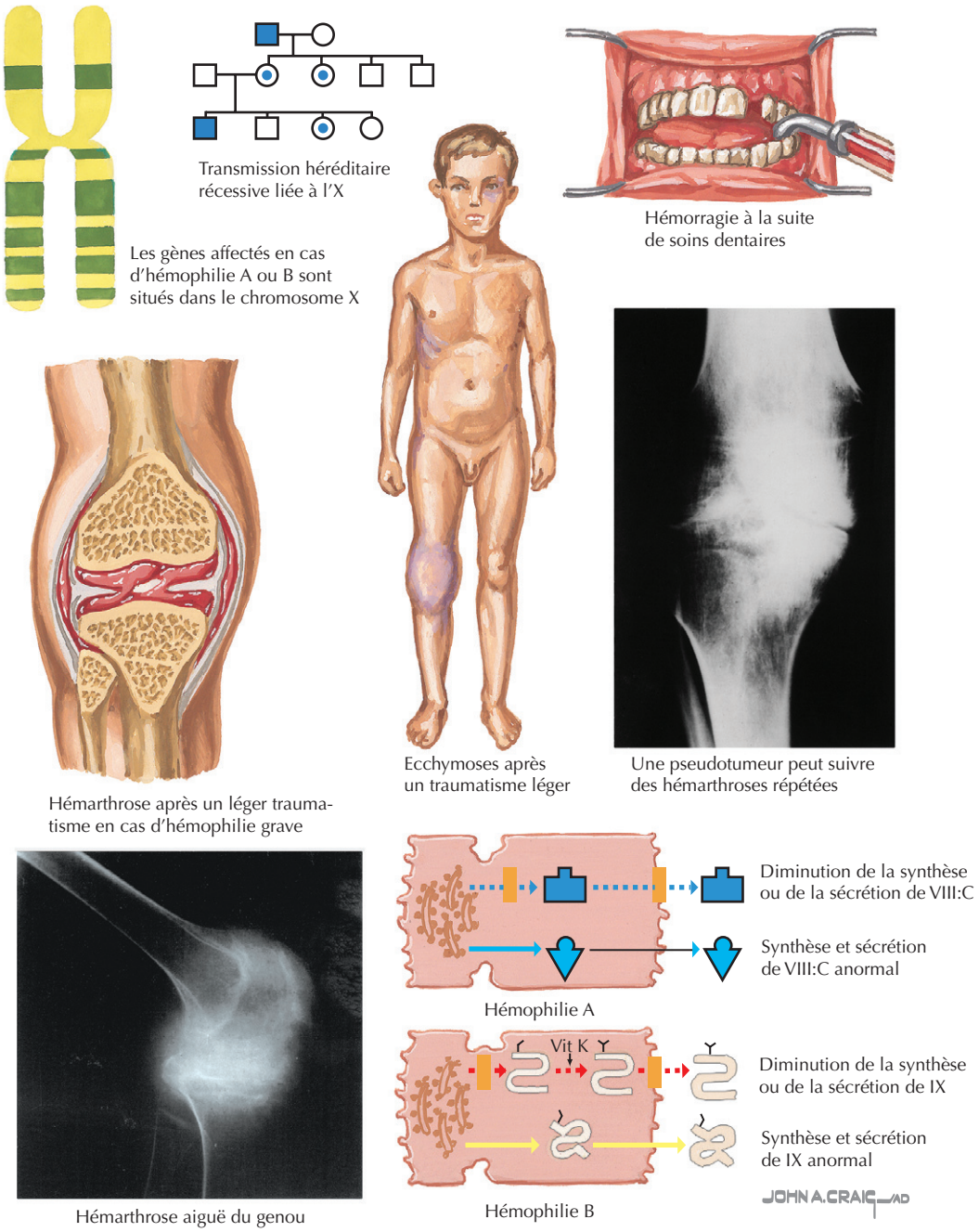
Le purpura thrombopénique immun (PTI) est un processus auto-immun dans lequel les patients produisent des anticorps dirigés contre des protéines de surface des plaquettes. Les plaquettes couvertes d'anticorps sont ensuite détruites prématurément dans le système réticuloendothélial. Le PTI survient spontanément ou comme manifestation d'une maladie auto-immune ou d'une tumeur des cellules B.

Le purpura thrombotique thrombopénique (PTT) est caractérisé par l'agrégation des plaquettes dans la microcirculation. Cela se traduit par une thrombopénie, une anémie hémolytique microangiopathique et par divers degrés de dysfonctionnement des organes, en particulier le cerveau et les reins.

Anomalies qualitatives des plaquettes

La formation du clou plaquettaire dans le site où l'endothélium vasculaire a été endommagé passe par plusieurs étapes. La séquence commence par l'adhérence des plaquettes, suivie de leur agrégation et de leur activation. L'activation dépend en partie de la libération des granules intracellulaires induite par la cyclo-oxygénase. Une fois

Figure 70.1 Hémophilie A ou B.

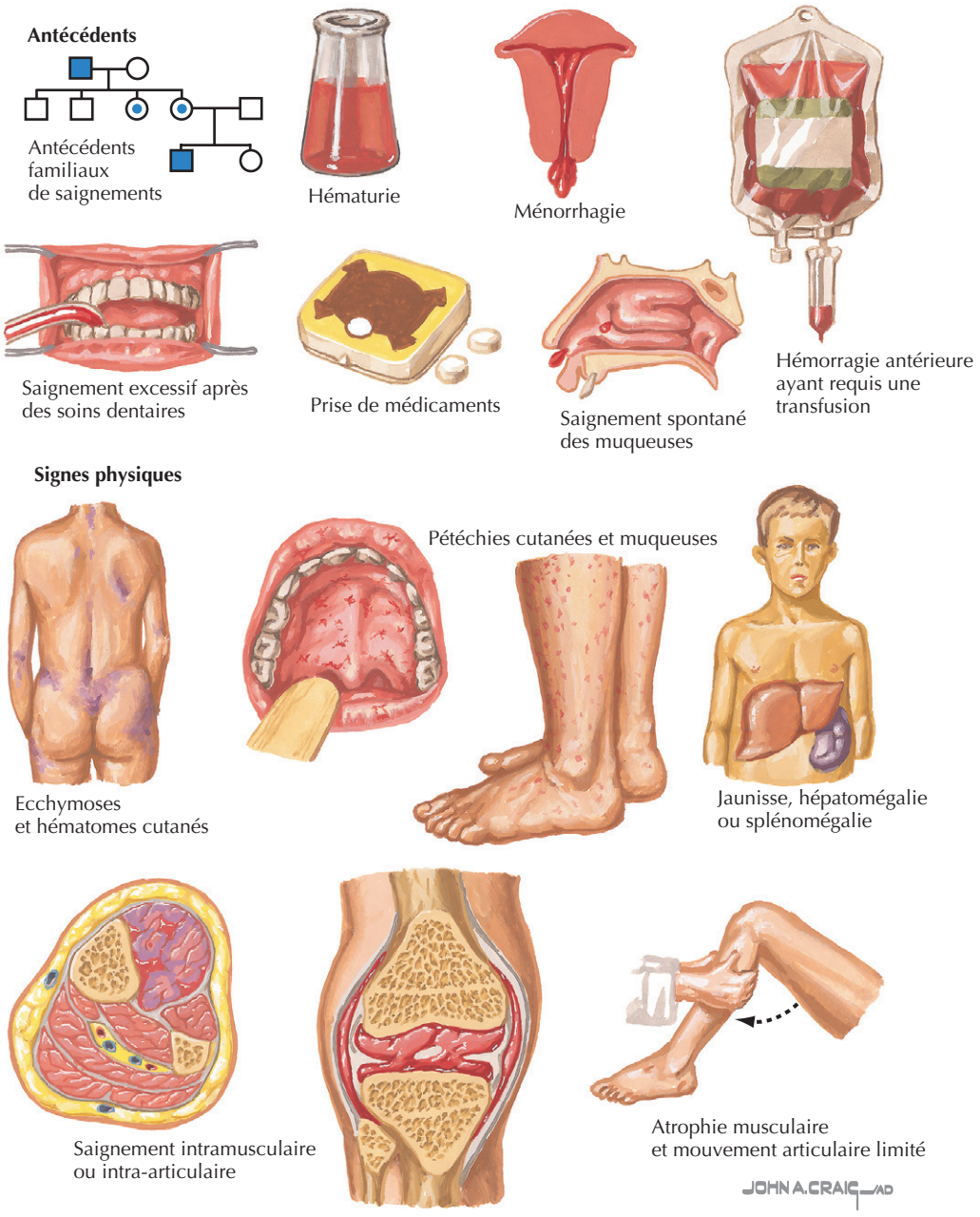


que le clou plaquettaire est formé, les facteurs de coagulation sont alors activés, entraînant des dépôts de fibrine et l'hémostase. Des affections plaquettaires qualitatives d'origine congénitale ou acquise ont été identifiées. La thrombasthénie de Glanzmann est une anomalie congénitale dans laquelle la glycoprotéine IIb/IIIa des plaquettes est déficiente, ce qui altère l'agrégation plaquettaire. Plusieurs perturbations congénitales du stockage dans les granules ont été décrites. Les défauts acquis les plus courants sont liés à l'utilisation d'aspirine et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les deux inhibent la cyclo-oxygénase ; l'effet de l'aspirine est irréversible, alors que celui des AINS est réversible.

Maladie du foie

Le foie est le site de la synthèse de la plupart des protéines de la coagulation. En outre, des facteurs activés sont éliminés de la circulation par le foie. Toute maladie qui cause une insuffisance hépatique conduira à des déficits de synthèse des facteurs de coagulation et à un tableau clinique de type CIVD en raison de la demi-vie prolongée de la thrombine activée.

Figure 70.2 Tableau clinique des patients atteints de coagulopathie.



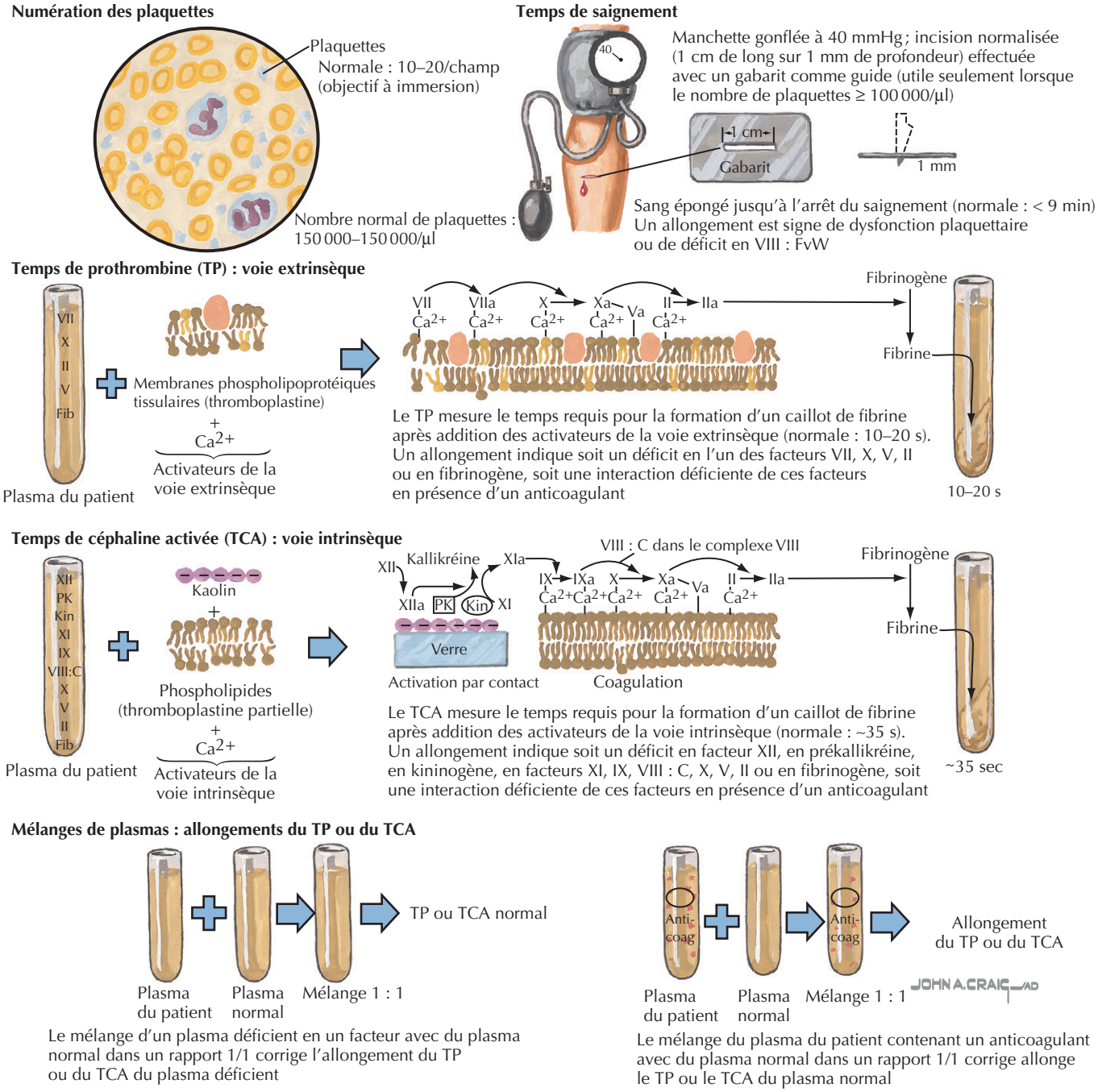
Le foie est également le site de modulation des facteurs II, VII, IX et X dépendant de la vitamine K, processus qui est lui aussi affecté par les maladies hépatiques qui diminuent de la sorte l'activité des facteurs concernés.

Tableau clinique et diagnostic différentiel

Des affections hémorragiques congénitales peuvent se manifester chez l'enfant ou chez l'adulte (figure 70.2). Les patients atteints d'hémophilie A présentent des saignements dès l'enfance. Avec l'âge, les hémarthroses spontanées deviennent plus fréquentes. Tout traumatisme entraîne des hémorragies localisées. Les patients atteints de la MvW ont habituellement les premiers symptômes plus tard dans la vie ; ce sont des ecchymoses fréquentes, des menstruations abondantes ou des saignements importants secondaires à des soins dentaires ou chirurgicaux ; les hémarthroses sont rares.

Certains signes typiques caractérisent les coagulopathies acquises. Les patients atteints de PTI ou de thrombopénie associée à une CIVD ont généralement des pétéchies sur les membres inférieurs. Les lésions sont de petites macules érythémateuses parafolliculaires qui apparaissent lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 50 000/µl.

Figure 70.3 Tests d'hémostase.



Des suintements dans des cicatrices chirurgicales ou dans des sites d'injection intraveineuse ou de prélèvement sanguin sont fréquents. Le PTT a été décrit chez des patients atteints de septicémie à *Escherichia coli* et chez les patients prenant certains médicaments (quinine, mitomycine C, cisplatine, gemcitabine, clopidogrel). Ces patients ont aussi des signes neurologiques, la preuve d'une anémie hémolytique et des anomalies rénales. Les patients atteints de troubles plaquettaires qualitatifs ou d'une maladie du foie ont généralement une tendance accrue aux ecchymoses.

Dans toutes les coagulopathies, les signes cliniques se chevauchent fortement, et aucun n'est pathognomonique d'un processus pathologique particulier. En présence de tout symptôme mentionné ci-dessus, le médecin ne devrait pas hésiter à demander une évaluation du système de coagulation.

Démarche diagnostique

Plusieurs tests sont facilement disponibles et pourront réduire considérablement la diversité des diagnostics

Tableau 70.1 Tests diagnostiques dans des coagulopathies courantes

Maladie	TP	TCA	Nombre de plaquettes	Temps de saignement
Hémophilie A	Normal	Allongé	Normal	Normal
MvW	Normal	Allongé	Normal	Allongé
CIVD	Allongé	Allongé	Diminué ou normal	Normal
PTI	Normal	Normal	Diminué	Normal
PTT	Normal	Normal	Diminué	Normal
Anomalies plaquettaires qualitatives	Normal	Normal	Normal	Allongé
Maladie du foie	Allongé	Allongé	Normal	Normal

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; MvW : maladie de von Willebrand ; PTI : purpura thrombopénique immun ; PTT : purpura thrombotique thrombopénique ; TCA : temps de céphaline activée ; TP : temps de prothrombine.

Encadré 70.1 Manifestations cliniques du PTT

1. Anémie hémolytique microangiopathique
2. Thrombopénie
3. Insuffisance rénale
4. Anomalies neurologiques fluctuantes
5. Fièvre

potentiels (figure 70.3). Le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA) mesurent les activités de tous les facteurs de coagulation. Un allongement de ces temps de coagulation est signe d'une déficience significative, telle que l'hémophilie, la maladie de von Willebrand, la CIVD ou la coagulopathie de maladie hépatique. Pour l'étude des plaquettes, on effectue leur numération et l'on recherche des anomalies qualitatives en mesurant le temps de saignement. Le tableau 70.1 montre les différences entre les résultats de ces tests dans les coagulopathies les plus courantes.

En fonction des résultats de tests de dépistage, des analyses plus spécifiques peuvent être demandées. Des tests sont disponibles pour le facteur VIII et la protéine de von Willebrand. Des mesures d'autres facteurs et du fibrinogène peuvent être utiles pour le diagnostic de la CIVD. Le dosage des D-dimères, dont les taux reflètent l'activité du système lytique, est souvent utilisé dans la CIVD. Le diagnostic de PTI est généralement un diagnostic d'exclusion. Des techniques de dosage des anticorps antiplaquettaires sont disponibles, mais ils sont peu spécifiques (voir la figure 70.3). Le diagnostic du PTT dépend des cinq manifestations cliniques reprises dans l'encadré 70.1.

Soins et traitement

Coagulopathies congénitales : traitement optimal

Maladie de von Willebrand

La maladie de type I peut être traitée par la desmopressine en cas de saignement faible ou de prophylaxie préopératoire. Le médicament peut être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée ; il augmente le taux de la protéine de von Willebrand en plusieurs heures. En cas d'hémorragie abondante, un concentré de protéine de von Willebrand doit être administré par voie intraveineuse. La maladie de type II est traitée de même manière, sauf dans la variante IIb, pour laquelle la desmopressine est contre-indiquée.

Hémophilie A

Le traitement de choix en cas d'hémorragie abondante est l'administration de facteur VIII recombinant par voie intraveineuse. Le taux cible de facteur VIII dépend de la gravité de l'hémorragie. Pour une hémarthrose isolée, où le taux cible est de 30 à 50 %, les patients peuvent apprendre à s'administrer eux-mêmes du facteur VIII.

Chez 10 à 15 % des patients, le traitement induit la production d'anticorps qui inhibent le facteur VIII. Selon la gravité de l'hémorragie et le taux d'inhibiteur, diverses mesures pourront être prises[1].

Coagulopathies acquises : traitement optimal

Coagulation intravasculaire disséminée

Chez les patients atteints de CIVD, le principal objectif devrait être de traiter la maladie à l'origine de la coagulopathie ; sans cela, il n'y aura pas d'amélioration substantielle. Cela prend habituellement quelques heures à plusieurs jours. Entre-temps, du plasma frais congelé et du cryoprécipité peuvent être administrés pour remplacer les facteurs de coagulation et le fibrinogène. Un apport de plaquettes sera également nécessaire si leur nombre est tombé à moins de 50 000/µl et si le patient saigne. En absence de saignement ou d'acte chirurgical, un nombre de plaquettes

1 Changer de marque du concentré, induction d'immunotolérance par injections de fortes doses de facteur VIII, recours à d'autres traitements antihémorragiques. *(N.d.T.)*

inférieur peut être toléré sans transfusion. L'utilisation de l'héparine est controversée en raison du risque d'hémorragie. En général, on y recourt en cas d'échec du traitement de la maladie sous-jacente et de la thérapie de remplacement.

Purpura thrombopénique immun

Au début, la plupart des patients sont traités par de la prednisone (1 mg/kg de poids par jour), ce qui permettra de normaliser le taux de plaquettes en 3 à 7 j. Le processus est chronique, et une tentative de diminuer les stéroïdes aboutit souvent à une diminution du nombre de plaquettes. Dans ce cas, il faut envisager une splénectomie, qui guérit l'affection dans 70 à 80 % des cas. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) constituent une solution de rechange à la prednisone ; elles augmentent le nombre de plaquettes en quelques jours. On ignore si les IgIV offrent un avantage par rapport à la prednisone et si la combinaison des deux donne de meilleurs résultats. Pour les patients qui restent thrombopéniques de manière significative après splénectomie, il existe un certain nombre d'options, notamment la chimiothérapie, des stéroïdes à hautes doses administrés sous forme de bolus, ou des stéroïdes en prise quotidienne. Les réponses sont très individualisées.

Purpura thrombotique thrombocytopénique

Le PTT est une urgence vitale, avec un taux de mortalité de plus de 90 % s'il n'est pas traité. La base du traitement est le remplacement de la totalité du plasma du patient par du plasma de donneurs normaux. Les corticostéroïdes sont également utilisés, à des doses semblables à celles employées pour traiter le PTI.

Maladie du foie : traitement optimal

Parce que de nombreux patients ont une pathologie hépatique irréversible, la coagulopathie est généralement un processus chronique. Des doses répétées de vitamine K peuvent être utiles. Sinon, les patients sont traités, en cas d'hémorragie aiguë, par du plasma frais congelé, ce qui augmente transitoirement les taux des facteurs de coagulation.

Éviter les erreurs de traitement

Les patients atteints de MvW de type IIb ne devraient pas recevoir de desmopressine, car elle peut provoquer une agrégation des plaquettes et une thrombopénie. Les transfusions de plaquettes sont contre-indiquées en cas de PTT. Des cas d'aggravation aiguë et même de mort après administration de plaquettes à ces patients ont été rapportés.

Futures directions

Les patients atteints de PTI nouvellement diagnostiqué peuvent répondre au rituximab. Dans le PTT, un déficit en une métalloprotéase qui clive le facteur de von Willebrand a été observé chez les patients souffrant d'une forme récurrente de la maladie. Des perfusions de protéine C se sont révélées efficaces dans une variante de la CIVD, le purpura fulminans.

Ressources supplémentaires

United States National Institutes of Health Web Site. Accessible à http://clinicaltrials.gov. Consulté le 7 octobre 2006.

Ce site est fréquemment mis à jour pour les patients et les prestataires de soins. Il comprend des liens vers la National Library of Medicine.

Données probantes

1. American Society of Hematology Web Site. Accessible à http://www.hematology.org. Consulté le 7 octobre 2006.

   Ce site fournit une revue annuelle de nombreux sujets importants en hématologie.

2. National Hemophilia Foundation Web Site. Accessible à http://www.hemophilia.org. Consulté le 7 octobre 2006.

   Ce site fournit des documents pour les patients et les prestataires de soins.

Lee R. Berkowitz

71

Anémies

Introduction

Une anémie, c'est-à-dire une concentration d'hémoglobine trouvée inférieure à la normale à l'occasion d'un hémogramme complet (numération formule sanguine [NFS]) de routine, est une constatation fréquente en médecine interne. La plupart des anémies ont une étiologie particulière et trouver la cause est essentiel pour décider du traitement adéquat, mais aussi pour découvrir d'autres processus importants liés à la maladie. Bien que ces anémies soient familières à la plupart des cliniciens, leur compréhension reste un processus dynamique, car de nouvelles informations émergent continuellement.

Étiologie et pathogénie, diagnostic différentiel

Carence en fer

Cette cause fréquente d'anémie doit être envisagée chez tout patient atteint d'anémie microcytaire avec un nombre de réticulocytes bas ou normal. Puisque les adultes ont plusieurs grammes de fer dans leurs globules rouges circulants et un autre gramme sous forme de réserves, le diagnostic de carence en fer doit faire rechercher une cause de perte de sang. Une carence en fer débute par l'épuisement des réserves de fer, est suivie par l'anémie puis par une diminution de taille des globules rouges, qui deviennent des microcytes.

Thalassémie

Cette affection est une anémie courante dans certaines régions du monde, comme celles qui bordent la Méditerranée, l'Inde, l'Asie du Sud et l'Afrique. Une forte prévalence a également été observée dans les pays occidentaux chez les descendants des habitants de régions où la thalassémie est commune. On compte des centaines d'anomalies moléculaires de la globine entraînant une sous-production de la chaîne α (thalassémie α) ou de la chaîne β (thalassémie β). Le phénotype est similaire, à savoir une anémie microcytaire liée à une sous-production des chaînes α ou β et associée à une hémolyse. En effet, le déséquilibre aboutit à un excès d'une des chaînes de globine, qui sont alors oxydées et précipitent à la surface des globules rouges, entraînant une élimination prématurée de ceux-ci dans la rate. La moelle osseuse compense en partie par l'augmentation du nombre des réticulocytes.

Carence en vitamine B_{12} et en folate

La voie métabolique du folate, dans laquelle la vitamine B_{12} joue le rôle de cofacteur, conduit à la synthèse de thymidine, qui est ensuite incorporée dans l'ADN. Les légumes et les fruits sont riches en folate, mais la vitamine B_{12} n'est présente que dans les aliments d'origine animale. Le folate est absorbé de manière directe dans le jéjunum, alors que l'absorption de la vitamine B_{12} est plus complexe; elle requiert la production gastrique de facteur intrinsèque et des produits de la sécrétion pancréatique pour être absorbée enfin par la muqueuse de l'iléon terminal.

Les conséquences hématologiques d'une carence en folate et en vitamine B_{12} sont identiques. La maturation nucléaire étant arrêtée, les globules rouges deviennent macrocytaires et le nombre de réticulocytes est faible ou normal. La voie folate-vitamine B_{12} est également nécessaire à la maturation des neutrophiles et des plaquettes; aussi, les carences peuvent affecter les trois lignées cellulaires, les neutrophiles devenant, par exemple, hypersegmentés.

La carence en vitamine B_{12} peut aussi conduire à une démyélinisation responsable de troubles neurologiques. Il s'agit notamment de neuropathie périphérique avec diminution de la proprioception, atrophie optique et démence. Ces anomalies peuvent précéder les changements hématologiques et peuvent ne pas s'améliorer après apport de B_{12} lorsqu'elles sont constatées tard dans l'évolution de la maladie.

Anémie des maladies chroniques

Une anémie normochrome sans augmentation compensatoire des réticulocytes s'observe chez les patients atteints de diverses maladies inflammatoires chroniques, d'infections ou de cancers. La cause précise étant inconnue, on parle d'« anémie des maladies chroniques » ; c'est la forme d'anémie la plus fréquente chez les patients hospitalisés. Selon une théorie, ce sont les taux élevés de cytokines qui bloqueraient la libération du fer à partir des réserves cellulaires. Selon une autre, les taux élevés de cytokines entraîneraient une diminution du taux d'érythropoïétine. Il n'existe pas de tests spécifiques, de sorte que le diagnostic repose sur l'observation clinique soigneuse et par exclusion des autres causes d'anémie.

Anémie drépanocytaire

L'anémie falciforme est une hémoglobinopathie héréditaire secondaire à la substitution d'un seul acide aminé dans la globine β. Chez les sujets homozygotes, l'hémoglobine, lorsqu'elle est désoxygénée, devient insoluble, ce qui déforme les globules rouges et leur donne l'aspect de faucilles. Les conséquences sont l'occlusion de la microcirculation et un raccourcissement de la vie des érythrocytes. La prévalence du gène qui code l'hémoglobine S est de 8 % dans la population afro-américaine. Aux États-Unis, il y aurait environ 50 000 patients atteints de drépanocytose. Il existe également des variantes qui combinent l'hémoglobine S à une autre hémoglobine anormale, comme dans la drépanocytose associée à la thalassémie (hémoglobine S-β-thalassémie), ou l'hémoglobine C (hémoglobine SC). Ces variantes ont un phénotype similaire à celui de la drépanocytose, mais sont moins graves.

Tableau clinique

L'anémie ne cause pas nécessairement de plaintes (figure 71.1). Les symptômes dépendent non seulement de l'appauvrissement en globules rouges, mais aussi de la rapidité avec laquelle l'anémie s'est développée ; en général, ils apparaissent à un taux d'hémoglobine de 8,0 à 9,0 g/dl, lorsque l'anémie se développe en quelques heures ou quelques jours. Lorsque l'évolution est lente, le patient peut compenser de manière hémodynamique, ce qui explique que l'hémoglobine peut diminuer jusqu'à moins de 7,0 g/dl avant que les symptômes n'apparaissent, mais ils se manifestent chez tous les patients lorsque le taux d'hémoglobine atteint 5,0 à 6,0 g/dl.

Les premiers symptômes de l'anémie sont la fatigue et la dyspnée d'effort. Avec l'aggravation de l'anémie, les patients subiront une ischémie d'organes, qui se manifestera souvent par une angine de poitrine ou des déficits neurologiques focaux. Si l'hémorragie est aiguë, le choc est fréquent. En cas de symptômes ischémiques ou de choc, les patients doivent subir une transfusion d'urgence avant même que la cause de l'anémie ne soit identifiée.

Presque tous les patients atteints de drépanocytose sont diagnostiqués dès l'enfance. Chez les patients adultes, la reconnaissance des complications aiguës et chroniques est le défi majeur en médecine interne. Une crise vaso-occlusive est la manifestation aiguë la plus commune. Les patients ressentent une douleur dans le dos et les extrémités, partout où les petites artérioles se bouchent. Le nombre moyen de crises par an et par patient est de deux, et la durée moyenne de chaque crise est de 7 j. Dans l'ordre de fréquence, les crises d'hypoplasie ou d'aplasie arrivent en deuxième. Les patients se présentent avec des signes et des symptômes d'aggravation de l'anémie. La cause est une infection des précurseurs des globules rouges par le parvovirus B19, ce qui provoque une chute du nombre de réticulocytes. L'encadré 71.1 mentionne d'autres types de crises.

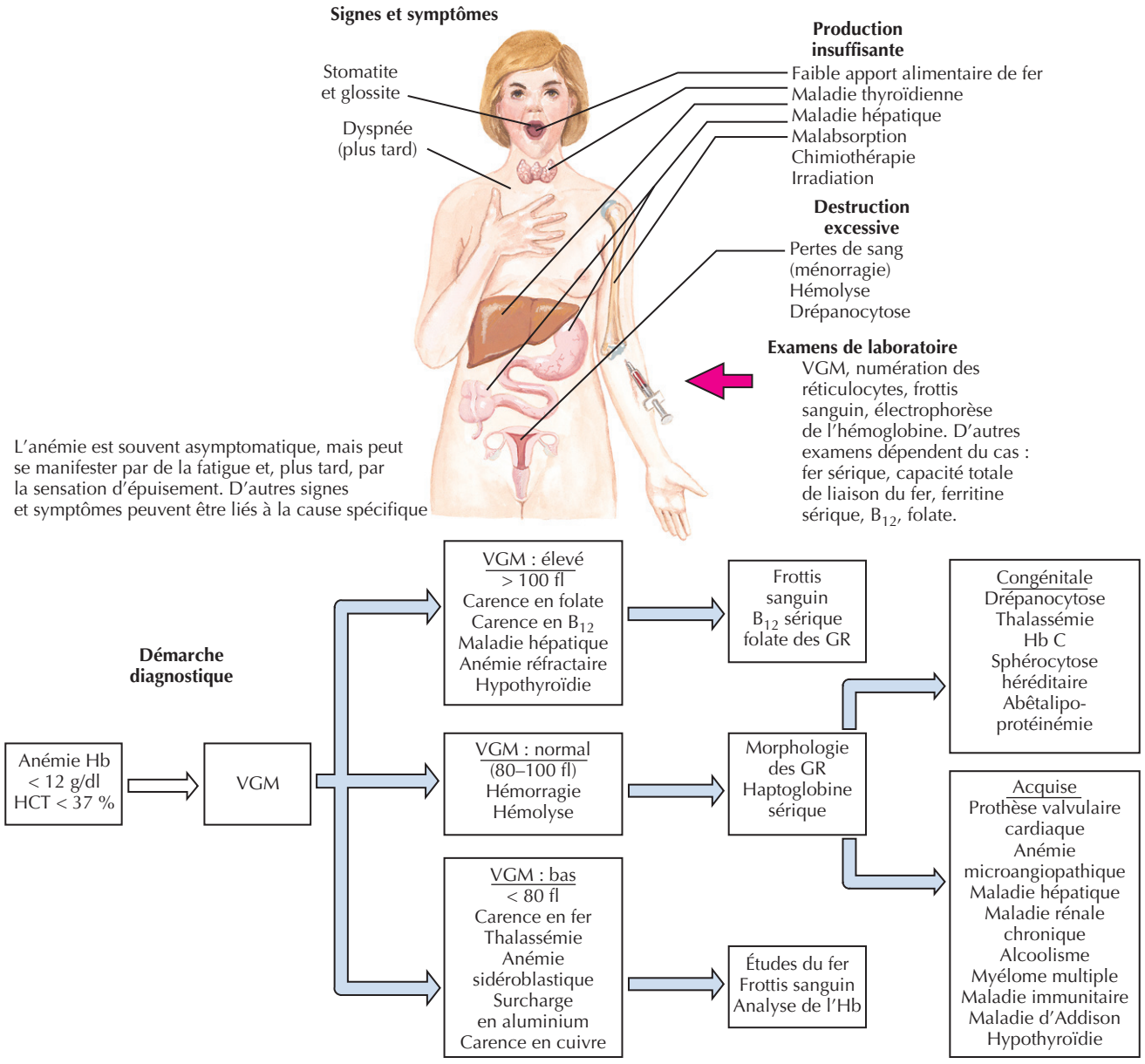
Les patients drépanocytaires ont un taux d'hémoglobine moyenne de 7 à 8 g/dl. Cette anémie chronique, associée à la vaso-occlusion, aboutit à des lésions tissulaires étendues, entraînant une cardiomyopathie dilatée chez 50 % des adultes, une hypertension pulmonaire chez 30 % et une mortalité de 50 %. Tous les patients adultes sont asplé-niques, ce qui les prédispose aux infections par des micro-organismes encapsulés. Les complications de grossesse se produisent plus fréquemment que dans la population générale, et la lithiase biliaire avec cholécystite est courante. L'encadré 71.2 donne la liste des complications.

Démarche diagnostique

Les causes d'anémie étant nombreuses, il est utile de commencer par classer l'affection en fonction du volume globulaire moyen (VGM) et de la proportion de réticulocytes (voir les figures 71.1 et 71.2). En répartissant les globules rouges en microcytaires (VGM < 80 µl), normocytaires (80 à 100 µl) ou macrocytaires (> 100 µl), on réduit fortement les possibilités diagnostiques. La numération des réticulocytes fournit des informations supplémentaires concernant le statut de la moelle osseuse. Si le mécanisme de production des globules rouges dans la moelle osseuse est intact, l'anémie se traduira par une augmentation des réticulocytes. Un nombre de réticulocytes bas ou même normal chez des patients anémiques (3 % ou moins) indique que la moelle ne répond pas de manière appropriée, et la recherche d'une anomalie médullaire définira la cause de l'anémie. La proportion de réticulocytes est généralement exprimée en pourcentage des globules rouges. Pour convertir cette valeur relative en nombre absolu, il faut multiplier le pourcentage de réticulocytes par le rapport de l'hématocrite du patient et de l'hématocrite normal.

La figure 71.2 montre le classement les anémies en fonction du VGM et de la proportion de réticulocytes. On peut ensuite recourir à d'autres tests plus spécifiques afin d'affiner le diagnostic.

Figure 71.1 Anémie.
GR : globules rouges ; Hb : hémoglobine ; HCT : hématocrite ; VGM : volume globulaire moyen.



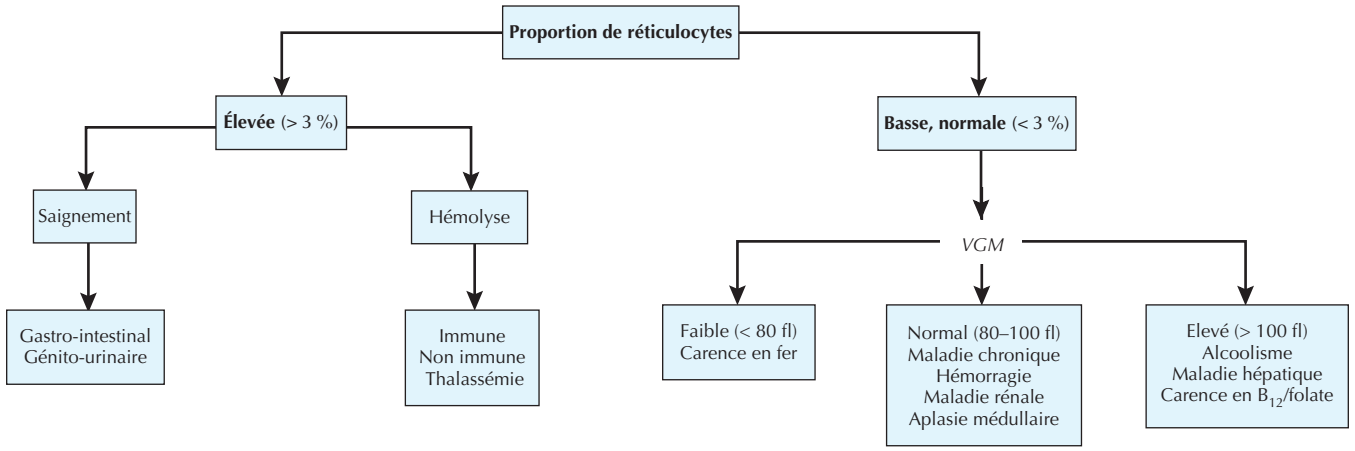
Carence en fer

Divers tests sont utiles pour le diagnostic d'une carence en fer. Les marqueurs sériques sont le fer sérique, la capacité totale de liaison du fer et la ferritine. Pour un taux faible de ferritine sérique (< 18 mg/l), le rapport de vraisemblance de diagnostic d'anémie ferriprive dépasse plus de 40 ; il n'est que de 3 si le taux de ferritine sérique est de 19 à 45 mg/l. Un degré de saturation de la transferrine (Fe/capacité totale de liaison du fer) de 0,05 a un rapport de vraisemblance positif de 16,5, alors que celui-ci n'est que de 1,43 si le degré de saturation de la transferrine se situe entre 0,06 et 0,08. Pour le diagnostic de carence en fer, le test de référence est la coloration d'un frottis de moelle osseuse au bleu de Prusse, ce qui indique la présence ou l'absence de fer. Mais, puisque l'aspiration de moelle osseuse est un procédé invasif, la suite des examens sera décidée sur base individuelle. Si le diagnostic demeure incertain, un traitement au fer peut être tenté, mais la réponse peut prendre des semaines et le patient devra respecter les consignes thérapeutiques. La démarche diagnostique, que ce soit par les marqueurs sérologiques, l'aspiration de moelle osseuse ou une tentative de traitement, dépendra essentiellement de la gravité de la maladie.

Thalassémie

Puisque les individus atteints de thalassémie ne produisent pas assez d'hémoglobine, leurs érythrocytes sont microcytaires

Figure 71.2 Classification des anémies sur base de la proportion de réticulocytes.
VGM : volume globulaire moyen.



Encadré 71.1 Crises en cas d'anémie drépanocytaire

- Vaso-occlusive
- Aplasique
- Séquestration splénique
- Hyperhémolytique

Encadré 71.2 Complications de l'anémie drépanocytaire

- Lithiase biliaire
- Syndrome thoracique aigu
- Hématurie
- Priapisme
- Ostéomyélite
- Accident vasculaire cérébral
- Hypertension pulmonaire
- Avortement spontané

et ont également tendance à l'hémolyse. La combinaison de la microcytose à une augmentation des réticulocytes observée dans la thalassémie est unique et peut donc servir au diagnostic. Une électrophorèse de l'hémoglobine fournira des informations complémentaires ; dans la β-thalassémie, elle montrera une augmentation de l'hémoglobine A2 et de l'hémoglobine F.

Carence en vitamine B_{12} et en folate

Le diagnostic de la carence en folate peut être envisagé en cas d'anémie macrocytaire avec ou sans pancytopénie dans des situations cliniques qui prédisposent à ce type de carence, c'est-à-dire une grossesse, de la malnutrition, une hémolyse ou une malabsorption. Un dosage du folate sérique peut être utile, mais il convient de noter que le taux augmente rapidement en cas d'alimentation appropriée. Le taux d'acide folique dans les globules rouges ne change pas sous l'effet de la réalimentation ; aussi son dosage peut-il confirmer le diagnostic. La carence en vitamine B_{12} est habituellement diagnostiquée par le dosage de la vitamine B_{12} sérique. Les techniques actuelles ont une sensibilité élevée, mais ne sont que moyennement précises. Les dosages de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine sont utiles, car ces deux substances augmentent avec la carence en vitamine B_{12}. Le test de Schilling, dans lequel un patient ingère de la vitamine B_{12} radiomarquée avec ou sans facteur intrinsèque, est rarement pratiqué en raison de la difficulté de collecter un volume urinaire suffisant et de la faible sensibilité du test au début d'une carence en vitamine B_{12}.

Drépanocytose

Une anémie normochrome et normocytaire avec réticulocytose et aspect en faucilles des érythrocytes est typique de la drépanocytose. Une microcytose suggère que la drépanocytose est associée à une thalassémie. Une personne porteuse du trait drépanocytaire ne montre aucune anomalie à l'examen physique ou à la numération des globules rouges. Le test diagnostique de référence est l'électrophorèse de l'hémoglobine, mais elle n'est généralement pas nécessaire, à moins qu'une variante particulière ne soit suspectée.

Soins et traitement

Traitement optimal

Carence en fer

L'apport de fer est nécessaire non seulement pour rétablir le nombre de globules rouges, mais aussi pour reconstituer les réserves. Le traitement habituel est le sulfate ferreux, 325 mg par voie orale 3 fois par jour pendant 6 mois.

D'autres préparations de fer sont également disponibles et tout aussi efficaces, à l'exception des produits gastrorésistants. Ils atténuent la toxicité gastro-intestinale, mais sont mal absorbés. En cas d'intolérance orale, le fer peut être administré par voie intraveineuse en une dose totale unique. Ce qui implique un léger risque d'anaphylaxie. Les transfusions fournissent aussi du fer, 250 mg par poche de globules rouges.

Thalassémie

Les patients hétérozygotes pour l'α- ou la β-thalassémie ont une anémie hémolytique légère. La prise quotidienne d'acide folique (1 mg par voie orale) suffira nettement aux besoins accrus liés au renouvellement accéléré des globules rouges. L'anémie grave qui se développe chez les patients homozygotes requiert des transfusions, qui s'avèrent habituellement nécessaires dès l'enfance.

Carence en vitamine B_{12} ou en folate

La cause la plus fréquente de carence en vitamine B_{12} est la perte du facteur intrinsèque qui permet l'absorption de la vitamine B_{12}. L'anémie pernicieuse, qui en est la conséquence, doit être traitée par des injections intramusculaires de vitamine B_{12}. On commence par 1 mg de B_{12} chaque semaine pendant 1 mois puis on continue avec des injections mensuelles. Le même traitement est applicable pour d'autres causes de carence en vitamine B_{12}, comme l'achlorhydrie gastrique due aux inhibiteurs de la pompe à protons ou des maladies de l'iléon terminal. Le traitement de toutes les causes de carence en acide folique consiste en la prise orale quotidienne de 1 mg de folate. Si le patient ne peut le prendre par voie orale, le folate peut être administré par voie intraveineuse.

Anémie des maladies chroniques

Si l'amélioration de la condition sous-jacente se produit, une amélioration de l'anémie suivra, mais ce n'est pas le cas dans toutes les affections chroniques. Il est alors recommandé de doser l'érythropoïétine endogène. Si le taux est inférieur à 500 mU/ml, les patients seront traités par une injection sous-cutanée hebdomadaire d'érythropoïétine recombinante humaine. Une augmentation de l'hémoglobine est habituellement observée dans les 4 à 8 semaines. L'administration est maintenue aussi longtemps que persiste l'affection chronique.

Anémie drépanocytaire

La prise en charge d'une crise vaso-occlusive aiguë comprend le soulagement de la douleur, l'hydratation et le traitement de toute infection ayant déclenché la crise. Les stupéfiants sont souvent nécessaires pour contrôler la douleur. Le traitement des complications chroniques, comme l'hypertension pulmonaire et une cardiomyopathie, est le même pour le patient drépanocytaire que pour tout autre patient atteint de ces affections. Les patients adultes doivent prendre chaque jour de l'hydroxyurée, qui réduit la falciformation par augmentation de l'hémoglobine F. Les transfusions ne sont pas indiquées chez des patients atteints de drépanocytose, mais une exsanguinotransfusion s'impose en cas de complications potentiellement mortelles comme un syndrome thoracique aigu, un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance hépatique aiguë.

Éviter les erreurs de traitement

Un diagnostic de carence en fer chez un adulte exige une recherche d'une cause éventuelle de saignement. Chez les femmes non ménopausées, les menstruations sont en général responsables. Chez les femmes ménopausées et les hommes, les saignements surviennent fréquemment dans le tractus gastro-intestinal. Quelle que soit la cause d'une carence en vitamine B_{12}, le traitement devra durer toute la vie, car les réserves de B_{12} sont rapidement épuisées; elles ne durent que quelques mois.

Futures directions

Des vasodilatateurs et des agents antiprolifératifs ont été essayés chez les patients atteints de drépanocytose avec hypertension pulmonaire. Des études récentes ont montré que le sildénafil pouvait réduire la pression artérielle pulmonaire et améliorer la tolérance à l'effort. Deux chélateurs du fer par voie orale, la déféripronе et le déférasirox, ont été utilisés chez les patients atteints d'anémie falciforme, de β-thalassémie et d'anémie des maladies chroniques. Ces agents semblent avoir une efficacité et une toxicité semblables à celles de la déféroxamine. D'autres essais sont en cours.

Ressources supplémentaires

Cooley's Anemia Foundation Web site. Accessible à http://www.thalassemia.org. Consulté le 10 octobre 2006.
Ce site propose une revue des questions historiques et d'actualité soulevées par la thalassémie.

Medline Plus Web site. Accessible à http://www.nlm.nih.gov/medlineplus. Consulté le 10 octobre 2006.
Ce site s'adresse aux patients et aux prestataires de soins.

Données probantes

1. American Society of Hematology Education Program Book. Accessible à http://www.asheducationbook.org. Consulté le 10 octobre 2006.
Ce livre est une excellente mise à jour annuelle de nombreux sujets hématologiques.
2. Goldman L, Ausiello C. Cecil textbook of medicine. 22e éd. Philadelphie : WB Saunders; 2004.
Les auteurs présentent une étude faisant autorité sur les causes et traitements de l'anémie.

Anne W. Beaven ▪ Maria Q. Baggstrom ▪ Thomas C. Shea

72

Aplasies médullaires

Introduction

Par aplasie médullaire, on entend toute affection dans laquelle le nombre de cellules sanguines périphériques est faible en raison de l'insuffisance de la moelle à produire le nombre requis de cellules circulantes. Selon les diverses causes, on distingue l'anémie aplasique (infiltration graisseuse de la moelle osseuse), la myélodysplasie (trouble de l'hématopoïèse), la métaplasie myéloïde agnogène et la myélofibrose (fibrose).
Malgré les différentes étiologies, les signes et symptômes de toutes les formes d'aplasie médullaire sont similaires (figure 72.1). L'anémie se manifeste par de la fatigue, de la dyspnée et une pâleur. La thrombopénie peut entraîner des pétéchies, des ecchymoses ou des saignements. La neutropénie est responsables d'infections. La plupart des décès sont dus à des hémorragies, à des infections, à la progression vers une leucémie aiguë ou à des complications associées aux transfusions comme la surcharge en fer.

Anémies aplasiques

Étiologie et pathogénie

L'anémie aplasique est une maladie héréditaire ou acquise avec une cytopénie touchant une ou plusieurs lignées cellulaires. Chez les adultes, on trouve plus souvent des formes acquises, mais certaines maladies congénitales, comme l'anémie de Fanconi et la dyskératose congénitale, peuvent n'être diagnostiquées qu'à l'âge adulte, car près de la moitié des personnes touchées peuvent ne pas avoir les anomalies physiques caractéristiques.

La plupart des cas d'anémie aplasique sont dits idiopathiques, mais l'affection peut aussi être secondaire à une exposition aux radiations, à des produits chimiques, à des médicaments, à des infections ou à des maladies immunologiques (encadré 72.1).

Tableau clinique

Les patients se présentent généralement avec des antécédents d'infection, d'hémorragie ou d'anémie symptomatique. La répartition par âge est bimodale, avec des pics à l'âge de 20 ans et durant la cinquantaine.

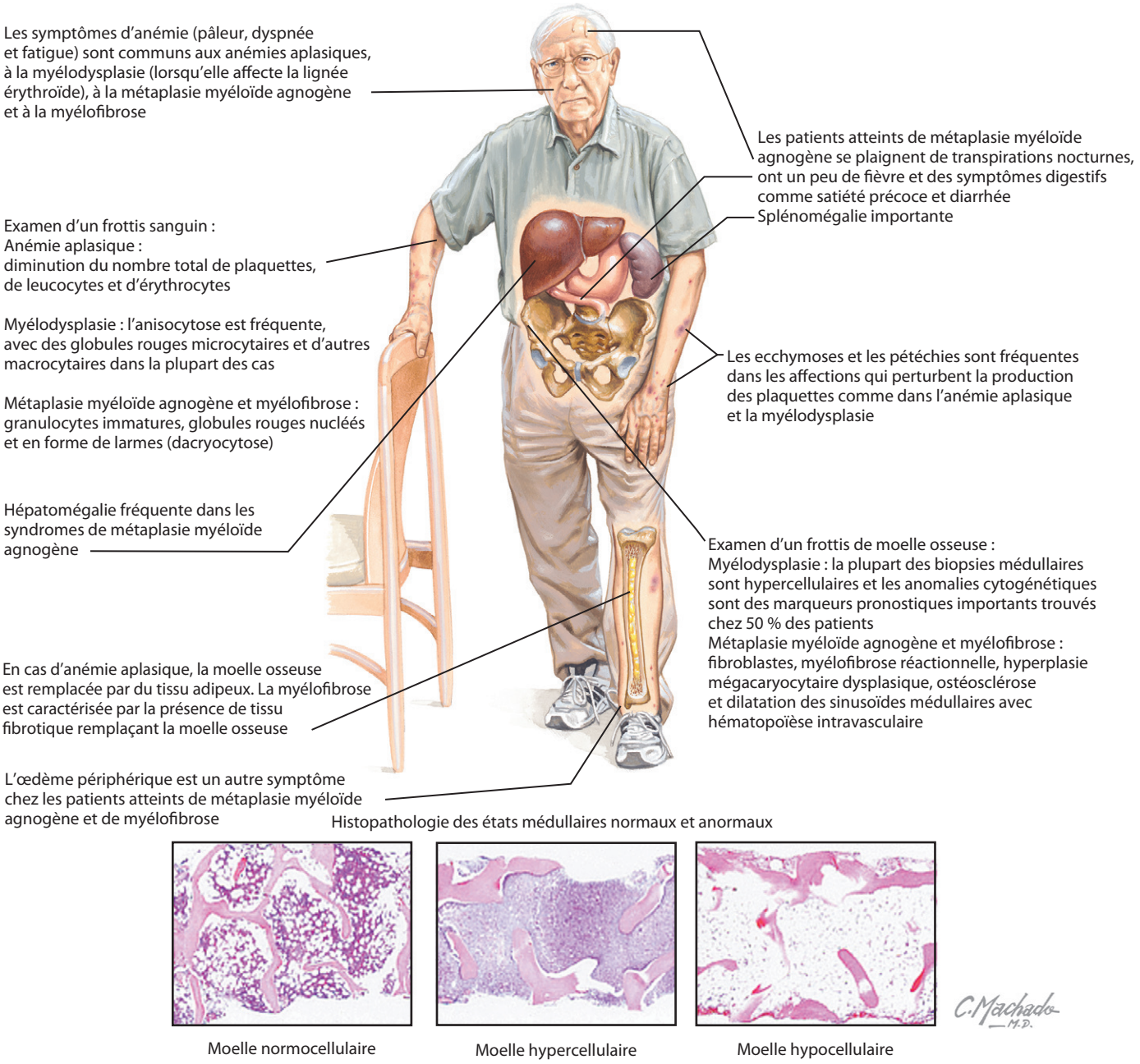
Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel pour la cytopénie est très large. Au cours du bilan initial, il est important d'exclure les causes réversibles (médicaments, infection et thymome). Les tests pour des causes acquises telles que l'hémoglobinurie nocturne paroxystique (HNP) sont également importants en raison d'un risque plus élevé d'évolution vers une leucémie aiguë et de l'éventuelle nécessité de modifier les décisions thérapeutiques. Si le tableau clinique le suggère, des maladies telles que la cirrhose, le cancer, le lupus érythémateux disséminé et la tuberculose doivent être envisagées.

Démarche diagnostique

Les numérations globulaires et les biopsies de moelle osseuse sont nécessaires pour le diagnostic d'une anémie aplasique. Le frottis sanguin montre peu d'anomalies, mais les numérations révèlent une diminution du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes. La moelle osseuse hypocellulaire est infiltrée de quantités variables de matière grasse. Les autres tests diagnostiques sont notamment : l'analyse cytogénétique (habituellement normale) ; la cytométrie de flux à la recherche de la coexpression des antigènes CD55/59 (diagnostic de l'HNP) ; la recherche d'anticorps antiparvovirus. Une radiographie pulmonaire est nécessaire pour le dépistage d'une tumeur épithéliale du thymus ; elle sera suivie éventuellement d'une tomodensitométrie du cou et du thorax si nécessaire.

Figure 72.1 Aplasie médullaire : tableau clinique.



Soins et traitement

La prise en charge implique une combinaison de soins de soutien et de traitements immunosuppresseurs et, pour certaines personnes, une greffe de moelle osseuse (GMO). Les patients ont souvent besoin d'antibiothérapie et de transfusions sanguines. Les produits sanguins doivent être débarrassés des globules blancs avant la perfusion afin de réduire le risque d'allo-immunisation. Des cytokines comme le G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*, ou facteur stimulant la formation des colonies de granulocytes), le GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* ou facteur stimulant la formation des colonies de granulocytes et de macrophages) et l'érythropoïétine peuvent être utiles chez les patients atteints d'infections récurrentes ou d'anémie profonde.

Un traitement immunosuppresseur avec la ciclosporine et des globulines antithymocytes (GAT) est fréquemment appliqué avec un taux de réponses d'environ 70 %. Le succès du traitement immunosuppresseur est associé à la survie à long terme (encadré 72.2). Toutefois, assez souvent, certaines améliorations ne sont que partielles et sont suivies de rechutes tardives ou du développement de tumeurs malignes secondaires, notamment la myélodysplasie et la leucémie aiguë.

Encadré 72.1 Classification des anémies aplasiques et des cytopénies isolées

Causes des anémies aplasiques

Acquises

- Radiations
- Médicaments et produits chimiques
  - Agents cytotoxiques, benzène
  - Idiosyncrasies : chloramphénicol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antiépileptiques, or, autres médicaments et produits chimiques

Virales

- Virus d'Epstein-Barr (mononucléose infectieuse)
- Hépatite (non A, non B, non C)
- Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Parvovirus

Maladies immunitaires

- Fasciite à éosinophiles
- Hypo-immunoglobulinémie
- Thymome et carcinome thymique
- Réaction du greffon contre l'hôte après transplantation ou transfusion sanguine
- Hémoglobinurie nocturne paroxystique
- Grossesse
- Idiopathique – diagnostic le plus fréquent

Héritées

- Anémie de Fanconi
- Dyskératose congénitale
- Syndrome de Schwachman-Diamond
- Dysgénésie réticulaire
- Thrombopénie amégacaryocytaire
- Anémie aplasique familiale
- Syndromes non hématologiques (de Down, de Dubovitz, de Seckel)

Causes des cytopénies

Acquises

- Anémies
  - Aplasie de la lignée érythrocytaire
  - Idiopathique
  - Thymome
  - Érythroblastopénie transitoire de l'enfance
- Neutropénie
  - Idiopathique
  - Médicaments, toxines
- Thrombopénie
  - Médicaments, toxines
  - Héritée

Héritées

- Anémies
  - Aplasie de la lignée érythrocytaire congénitale
- Neutropénie
  - Syndrome de Kostmann
  - Syndrome de Schwachman-Diamond
- Dysgénésie réticulaire
- Thrombopénie
  - Thrombopénie avec absence des radius
  - Thrombopénie idiopathique amégacaryocytaire

Adapté de Young NS, Maciejewski JP. Aplastic anemia. In : Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (éds). Hematology : basic principles and practice. Philadelphie : Churchill Livingstone; 2000. p. 298. Avec l'autorisation d'Elsevier.

Encadré 72.2 Anémie aplasique et traitements

Globulines antithymocytes et ciclosporine

- Taux de réponse : 60–74 %
- Taux de rechute des répondeurs : 20–38 %
- Survie globale : jusqu'à 55 % 7 ans après le traitement

Greffe de moelle osseuse

- Taux global de réponses avec prise de greffe soutenue : 83–97 %
- Maladie du greffon conte l'hôte : 31–33 %
- Survie globale : 78–94 % après 5 ans

Données de Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Blood 101 : 1236–42, 2003; Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, et al. Blood 93 : 2191–5, 1999; Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. JAMA 289 : 1130–5, 2003; Locatelli F, Bruno B, Zecca M, et al. Blood 96 : 1690–7, 2000; et Ahn MJ, Choi JH, Lee YY, et al. Int J Hematol 78 : 133–8, 2003.

La transplantation allogénique est généralement utilisée comme traitement initial pour les patients de moins de 40 ans qui ont un frère ou une sœur comme donneur compatible ou pour d'autres patients après échec du traitement immunosuppresseur. La mortalité et la morbidité liées à la greffe sont toutefois importantes et augmentent de façon spectaculaire chez les patients âgés de plus de 40 ans, ceux qui ont reçu un greffon de donneur non apparenté et ceux qui ont été fréquemment transfusés. Malgré ces risques, la transplantation allogénique offre un avantage par rapport au traitement immunosuppresseur, car le risque de rechute ou de transformation de la maladie en leucémie aiguë ou en HNP est beaucoup plus faible dans ce groupe. Ces maladies clonales se développent chez 15 à 20 % des patients dans les 10 ans après un traitement immunosuppresseur, mais elles sont rares après transplantation allogénique.

Traitement optimal

Les décisions thérapeutiques sont influencées par la gravité de la maladie et l'âge des patients. En cas d'anémie aplasique grave (nombre absolu de neutrophiles [NAN] = 0,2–0,5 $\times 10^9$/l) et très grave (NAN < 0,2 $\times 10^9$/l), il faut envisager un traitement immunosuppresseur ou, s'ils ont moins de 40 ans, une GMO d'un frère ou d'une sœur comme donneur compatible. Les patients atteints d'anémie aplasique modérée (NAN > 0,5 $\times 10^9$/l), ceux âgés de plus de 40 ans et ceux qui n'ont pas de donneurs apparentés compatibles doivent être traités par des facteurs de croissance, des transfusions et des immunosuppresseurs.

Myélodysplasie

Étiologie et pathogénie

La myélodysplasie est une affection clonale des cellules souches hématopoïétiques, qui se traduit par une hématopoïèse inefficace. La moelle est habituellement hypercellulaire,

Tableau 72.1 Critères de l'Organisation mondiale de la Santé pour les syndromes myélodysplasiques

Syndrome	Cytopénie	Dysplasie médullaire	Sidéroblastes en couronne	Blastes dans le sang	Blastes médullaires	Bâtonnets d'Auer
Anémie réfractaire	Anémie	Érythroïde	< 15 %	Non	< 5 %	Non
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne	Anémie	Érythroïde	≥ 15 %	Non	< 5 %	Non
Cytopénie réfractaire avec dysplasie de plusieurs lignées	Bi- ou pancytopénie ; monocytes < 1000/µl	≥ 10 % dans deux ou plusieurs lignées myéloïdes	< 15 %	Rare	< 5 %	Non
Cytopénie réfractaire avec dysplasie de plusieurs lignées et sidéroblastes en couronne	Bi- ou pancytopénie ; monocytes < 1000/µl	≥ 10 % dans deux ou plusieurs lignées cellulaires	≥ 15 %	Rare	< 5 %	Non
Anémie réfractaire avec excès de blastes 1	Cytopénie ; monocytes < 1000/µl	Dysplasie d'une seule lignée ou de plusieurs		< 5 %	5–9 %	Non
Anémie réfractaire avec excès de blastes 2	Cytopénie ; monocytes < 1000/µl	Dysplasie d'une seule lignée ou de plusieurs		5–19 %	10–19 %	±
Syndrome myélodysplasique (SMD), non classifié	Cytopénie	Dysplasie granulocytaire ou mégacaryocytaire		Rare	< 5 %	Non
SMD avec délétion 5q (syndrome 5q)	Anémie ; plaquettes normales ou augmentées	Mégacaryocytes normaux ou augmentés avec noyaux hypolobés		< 5 %	< 5 %	Non

mais les cellules souches sont incapables de se différencier en cellules matures capables de quitter la cavité médullaire et de fonctionner normalement dans le sang. Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont classés en cinq catégories (tableau 72.1). La myélodysplasie est généralement un processus idiopathique acquis, mais elle a été associée à l'exposition à des produits chimiques (solvants, pesticides), à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

Tableau clinique

Comme pour tous les syndromes d'insuffisance médullaire, le tableau clinique dépend de la lignée cellulaire principalement touchée (voir la figure 72.1). Les patients peuvent se plaindre de fatigue, de dyspnée, de saignements, de pétéchies ou d'infections récurrentes ; ils peuvent aussi être asymptomatiques, le diagnostic étant posé à l'occasion de tests sanguins de routine. Même si la cytopénie initiale peut être légère, la pancytopénie se développe progressivement, généralement en plusieurs années.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de pancytopénie en cas de SMD comprend l'hypersplénisme, l'anémie aplasique, les causes congénitales, l'HNP, la suppression médullaire virale, l'infiltration médullaire et l'anémie des maladies chroniques. Des modifications dysplasiques dans la moelle osseuse peuvent également être causées par une carence en vitamines (B_{12}, acide folique), des médicaments (antibiotiques, diphénylhydantoïne et chimiothérapie), l'éthanol, le benzène, le plomb et des infections virales (VIH).

Démarche diagnostique

Le diagnostic nécessite un frottis sanguin et une biopsie de la moelle osseuse. Le frottis sanguin peut montrer des globules rouges macrocytaires, des neutrophiles hypogranuleux (anomalie dite pseudo-Pelger-Huet) et des plaquettes géantes. L'examen de la moelle osseuse montre une cellularité normale ou accrue, des précurseurs de globules rouges mégaloblastiques, des sidéroblastes en couronne et des cellules immatures myéloïdes, souvent avec augmentation des myéloblastes.

L'analyse cytogénétique est importante pour déterminer la biologie et le pronostic de la maladie. Dans la moitié de tous les cas de myélodysplasie, on trouve une anomalie cytogénétique. Des anomalies complexes sont associées à une évolution rapide vers la leucémie aiguë. Cependant, chez les personnes avec une délétion isolée du chromosome 5 (syndrome 5q), l'évolution est plus bénigne ; elles développent en général une anémie isolée sans implication

Tableau 72.2 Index pronostique international des syndromes myélodysplasiques ou IPSS (*International Prognostic Scoring System*)

	Scores de risque, notamment d'évolution vers une leucémie myéloïde aiguë				
Scores pronostiques	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blastes médullaires (%)	< 5	5–10	–	11–20	21–30
Caryotype	Favorable	Intermédiaire	Défavorable	–	–
Nombre de cytopénies	0–1	2–3	–	–	–

Caryotypes : favorable = normal, -Y, dél (5q), dél (20q) ; défavorable = complexe (> 3 anomalies) ou anomalies du chromosome 7 ; intermédiaire = autres anomalies. Cytopénies : neutrophiles < 1800/µl, plaquettes < 100 000/µl, hémoglobine < 10 g/dl.
Adapté de Greenberg P. Aplastic anemia. In : Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (éds). Hematology : basic principles and practice. 3e éd. New York : Churchill Livingstone ; 2000. p. 298.

des autres lignées cellulaires. La médiane de survie des patients atteints de syndrome 5q est supérieure à 5 ans et seulement 25 % auront une leucémie aiguë (tableaux 72.2 et 72.3).

Soins et traitement

Les soins de soutien consistent en l'administration de cytokines et de facteurs hématopoïétiques, essentiellement la combinaison de l'érythropoïétine et du G-CSF. Les patients avec moins de 20 % de blastes dans la moelle peuvent bénéficier d'un essai à la 5-azacytidine ou à la décitabine, qui favorisent la différenciation et la maturation des cellules anormales. Le lénalidomide mérite d'être envisagé chez les patients avec une délétion 5q, car des réponses cytogénétiques complètes avec diminution de la splénomégalie et des besoins transfusionnels ont été observées. D'autres options thérapeutiques sont la chimiothérapie et la transplantation de cellules souches. L'immunomodulation paraît prometteuse ; dans une étude pilote de 25 patients, 11, dont la plupart avaient l'haplotype HLA-DR15, sont devenus indépendant des transfusions après le traitement avec les GAT (tableau 72.4).

Les patients dont la proportion de blastes dépasse 20 % sont souvent soumis aux cures d'induction habituellement utilisées pour traiter une leucémie aiguë. Les résultats ont été décevants, avec un taux de rémission de 50 à 60 % et un taux de rechute de 90 % pour la combinaison anthracycline-cytarabine. Bien que la GMO soit le seul traitement curatif pour ces patients et qu'il doive être entrepris lorsque c'est possible, l'évolution des patients est souvent défavorable à cause de leur âge avancé et de la résistance de la maladie.

Traitement optimal

Le traitement d'une myélodysplasie passe d'abord par le contrôle des symptômes au moyen des facteurs hématopoïétiques, notamment le G-CSF et l'érythropoïétine, plus des transfusions sanguines si nécessaire. Le lénalidomide est la thérapie recommandée chez les patients avec syndrome 5q ; l'azacitidine ou la décitabine peuvent être utilisées chez les autres patients atteints de SMD. Si la maladie se transforme en leucémie aiguë, le schéma chimiothérapeutique classique sera mis en œuvre. Pour les patients plus jeunes, une GMO devra être envisagée comme seule option à visée curative ; le moment optimal pour la GMO se situe lors de l'aggravation de la maladie, mais avant qu'elle ne se transforme en leucémie.

Tableau 72.3 Survie selon l'index pronostique international

Importance du risque	Score combiné	Médiane de survie (année)
Faible	0	5,7
Intermédiaire		
1	0,5–1,0	3,5
2	1,5–2,0	1,2
Élevé	≥ 2,5	0,4

Note. L'âge médian au moment du diagnostic est la septième décennie, avec une proportion hommes : femmes de 3 : 2. De nombreux patients évoluent vers une leucémie myéloïde aiguë (LMA). La proportion peut aller de 5 % en cas d'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (médiane de survie, 73 mois) à 40 à 50 % respectivement en cas d'anémie réfractaire avec excès de blastes (médiane de survie : 12 mois) et en cas d'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (médiane de survie : 5 mois). La LMA qui survient à la suite d'un syndrome myélodysplasique (SMD) est une forme particulièrement agressive et difficile à traiter de leucémie ; les patients atteints de SMD développent une LMA dans un tiers à la moitié des cas et 90 % en meurent.
Reproduit avec l'autorisation de Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1651.

Métaplasie myéloïde agnogène et myélofibrose

Étiologie et pathogénie

On distingue la fibrose de la moelle osseuse (myélofibrose) d'origine primaire ou idiopathique des formes secondaires, dont les causes peuvent être une infiltration médullaire par un processus néoplasique, une infection granulomateuse ou des anomalies métaboliques.

Les cancers associés à une myélofibrose sont : la métaplasie myéloïde agnogène, la polycythémie vraie, la leucémie myéloïde chronique, la thrombocytémie essentielle, la myélofibrose aiguë, la leucémie myéloïde aiguë (LMA), la

Tableau 72.4 Traitements des myélodysplasies

	(G-CSF) + Épo vs. Épo seule	Azacitidine vs. meilleurs soins de soutien	Décitabine vs. meilleurs soins de soutien	Lénalidomide
Taux global de réponses	73,3 % vs. 40 % (réponse érythroïde)	60 % vs. 5 % (réponse dans au moins une lignée de cellules sanguines)	17 % vs. 0 % (toutes les lignées cellulaires améliorées, et une diminution de 50 % des blastes médullaires)	56 % dans l'ensemble ; 83 % syndrome 5q ; 57 % cytogénétique normale ; 12 % anomalies cytogénétiques (réponse érythroïde)
Médiane des délais avant une LMA ou la mort	Non disponible	21 mois vs. 12 mois (p = 0,007)	12 mois vs. 6,8 mois (p = 0,03) [dans le sous-groupe de patients avec IPSS Int-2/haut risque SMD]	Non disponible
Survie globale	Non disponible	20 mois vs. 14 mois (p = 0,10)	Non disponible	Non disponible

Épo : érythropoïétine ; G-CSF : *granulocyte colony stimulating factor* ; IPSS : *International Prognostic Scoring System* ; LMA : leucémie myéloïde aiguë ; SMD : syndrome myélodysplasique.
Données de Balleari E, Rossi E, Clavio M, et al. Ann Hematol 2006 ; 85 : 174–80 ; Kantarjian H, Issa JPJ, Rosenfeld CS, et al. Cancer 2006 ; 106 : 1794–880 ; List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. N Engl J Med 2005 ; 352 : 549–57 ; et Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 2429–40.

leucémie à tricholeucocytes, la myélodysplasie aiguë avec myélofibrose, le myélome multiple, le lymphome non hodgkinien et un carcinome métastatique.

Quant aux affections non malignes associées à une myélofibrose, elles sont les suivantes : tuberculose, histoplasmose, ostéodystrophie rénale, carence en vitamine D, hypoparathyroïdie, hyperparathyroïdie, syndrome des plaquettes grises, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, exposition aux rayonnements, ostéopétrose, maladie de Paget, exposition au benzène, exposition au thorotraste et maladie de Gaucher.

Tableau clinique

Les patients se présentent avec une splénomégalie marquée, une anémie progressive et des symptômes généraux comme de la fatigue, une perte de poids, des sueurs nocturnes, de la fièvre, une satiété précoce, de la diarrhée et un œdème périphérique. Les examens de laboratoire montrent une pancytopénie, une déviation de la formule des neutrophiles vers la gauche (plus grande proportion d'éléments jeunes), un taux accru de lactate déshydrogénase à la suite d'une hématopoïèse extramédullaire et l'accélération du renouvellement des cellules de la moelle. Les complications peuvent comprendre l'hypertension portale ou un infarctus splénique, ainsi que les symptômes liés à l'hématopoïèse extramédullaire, c'est-à-dire adénopathie, ascite, épanchement pleural, pneumonie, hématurie, ou compression de la moelle épinière et des racines nerveuses. L'âge médian au moment du diagnostic est de 65 ans sans répartition particulière entre hommes et femmes.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel inclut d'autres hémopathies malignes comme la leucémie myéloïde chronique, un lymphome, un myélome multiple, une maladie de Hodgkin, une leucémie à tricholeucocytes et des SMD. Des tumeurs solides comme des métastases de cancer du sein, de la prostate ou du poumon peuvent également causer ce syndrome.

Démarche diagnostique

Le diagnostic se fait par un examen de frottis sanguin et médullaire. Le frottis sanguin montre des granulocytes immatures, des globules rouges nucléés (leucoérythroblastose) et en forme de larmes (dacryocytes). Dans la biopsie de la moelle osseuse, on trouve des fibroblastes dans l'espace médullaire avec une myélofibrose réactive ainsi qu'une hyperplasie mégacaryocytaire dysplasique. Les études cytogénétiques sont plus utiles pour l'exclusion d'une leucémie myéloïde chronique et l'identification des patients à risque de transformation rapide en leucémie aiguë.

Le diagnostic de splénomégalie myéloïde (myélofibrose avec métaplasie myéloïde) est basé sur les combinaisons suivantes : deux critères nécessaires, plus deux critères optionnels quels qu'ils soient lorsque la splénomégalie est présente, ou deux critères nécessaires ainsi que quatre critères optionnels quels qu'ils soient lorsque la splénomégalie est absente.

- *Les critères nécessaires* : (1) une fibrose diffuse de la moelle osseuse et (2) l'absence du chromosome Philadelphie ou de réarrangement *BCR-ABL* dans les cellules du sanguines.
- *Les critères optionnels* : splénomégalie, anisopoikilocytose avec des dacryocytes, des cellules myéloïdes immatures circulantes, des érythroblastes circulants, des grappes de mégacaryoblastes et des mégacaryocytes dysplasiques dans des coupes de moelle osseuse, une métaplasie myéloïde.

Soins et traitement

La médiane de survie est de 3 à 6 ans (tableau 72.5). La mort est généralement due à des complications de la thrombopénie (saignement) ou de la neutropénie (infection). La transformation en leucémie aiguë est peu fréquente, survenant dans moins de 5 % des cas. Les facteurs pronostiques associés à une survie écourtée comprennent l'âge avancé, l'anémie, les symptômes d'hypercatabolisme, une leucocytose, une leucopénie, des blastes circulants, une augmentation du nombre des précurseurs de granulocytes, une thrombopénie et des anomalies du caryotype.

La prise en charge et le traitement des cas de myélofibrose sont largement palliatifs. Des préparations d'androgènes et de corticoïdes sont utilisées pour atténuer l'anémie. L'hydroxyurée et la thalidomide peuvent contrôler une leucocytose, une thrombocytose et une organomégalie. D'autres traitements comprennent l'interféron α et la cladribine. Chez les patients anémiques avec des taux sériques bas d'érythropoïétine, la darbépoïétine ou des injections d'époétine α peuvent être utiles.

La splénectomie est recommandée chez les patients avec une splénomégalie symptomatique résistante à l'hydroxyurée, une hypertension portale manifeste et une anémie progressive nécessitant des transfusions. Pour les patients chez qui l'intervention est contre-indiquée, l'irradiation splénique peut être efficace. La transplantation allogénique de cellules souches est une option chez les patients jeunes et est le seul traitement potentiellement curatif.

Traitement optimal

L'objectif du traitement est de minimiser les symptômes tout en évitant les toxicités liées au traitement. Par conséquent, les patients dont la cytopénie est modérée et dont les symptômes sont bénins ne nécessitent pas de traitement. Avec l'aggravation de la maladie, la transplantation de cellules souches est le meilleur choix pour les patients jeunes. Sinon, un traitement par l'hydroxyurée ou la thalidomide est une option acceptable, la moitié des patients répondant favorablement. Pour les patients avec une splénomégalie symptomatique massive, une splénectomie ou une irradiation splénique doit être envisagée.

Tableau 72.5 Survie selon l'index pronostique de Lille en cas de myélofibrose avec métaplasie myéloïde

Nombre de facteurs pronostiques défavorables	Importance du risque	Médiane de survie (mois)
0	Faible	93
1	Intermédiaire	26
2	Élevé	13

Note. Les facteurs pronostiques défavorables sont un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl et un nombre de globules blancs inférieur à 4 ou supérieur à 30 × 10^9/l.
Données de Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia : diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. J Clin Oncol 1999; 17 (9) : 2961.

Éviter les erreurs de traitement

Tous les patients atteints d'insuffisance médullaire doivent être adressés à un hématologue. Avant de soumettre les patients à une thérapie intensive ou à une GMO, des causes facilement réversibles de la maladie doivent être exclues. Chez tous les patients susceptibles de bénéficier d'une GMO, les transfusions de sang devraient être réduites au minimum parce que les antécédents de transfusions sanguines multiples sont associés à une dégradation des résultats après la transplantation. En outre, il faut surveiller les patients qui ont reçu des transfusions sanguines multiples (> 20 à 30 unités), car ils risquent d'être en surcharge ferrique ; un traitement à base de chélateurs du fer devra être envisagé afin de prévenir les complications à long terme. Tout patient, même ceux qui obtiennent une réponse complète au traitement, doit être suivi attentivement car il risque une rechute, une aggravation de la maladie, sa transformation en leucémie aiguë ou, chez les patients atteints d'anémie aplasique, une HNP.

Futures directions

Anémies aplasiques

Les directions futures de la thérapie de l'anémie aplasique comprennent une GMO non ablative, des facteurs de croissance (facteurs de croissance des mégacaryocytes, facteurs de stimulation des cellules souches et d'autres cytokines), le cyclophosphamide à haute dose, le recours à un anticorps recombinant humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine 2 et la thérapie génique pour des lésions identifiables comme l'anémie de Fanconi.

Myélodysplasie

Les directions futures comprennent la GMO non ablative, l'immunomodulation et les approches de génétique moléculaire. La thalidomide et le trioxyde d'arsenic ont également procuré certains bénéfices thérapeutiques aux patients atteints d'un SMD, mais des données supplémentaires sont nécessaires. Les résultats à long terme avec des agents modifiant le profil de méthylation de l'ADN comme la 5-azacytidine et la décitabine ou des agents immunomodulateurs comme le lénalidomide restent à déterminer.

Métaplasie myéloïde agnogène et myélofibrose

Les directions thérapeutiques futures comprennent le lénalidomide, un traitement antifibrotique, des approches basées sur les cytokines et, moins risquées, des méthodes plus efficaces de transplantation allogénique.

Ressources supplémentaires

Anémies aplasiques

Aplastic Anemia & MDS International Foundation, Inc. Accessible à http://www.aamds.org/aplastic/. Consulté le 8 octobre, 2006.

Ce site destiné aux patients fournit des détails sur les maladies, les essais cliniques et les réseaux de soutien.

Bagby GC, Lipton JM, Sloand EM, Schiffer CA : Marrow failure. Hematology Am Soc Hematol Educ Prog ; 318-36, 2004.

Ce document présente une vaste revue des syndromes d'insuffisance médullaire.

Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 108 : 2509-2519, 2006. PMID : 16778145.

Il s'agit d'une excellente revue de la physiopathologie et du traitement de l'anémie aplasique.

Myélodysplasie

Aplastic Anemia & MDS International Foundation, Inc. Accessible à http://www.aamds.org/aplastic/. Consulté le 8 octobre, 2006.

Ce site destiné aux patients fournit des détails sur l'anémie aplasique et le SMD, en particulier les traitements, les essais cliniques et les réseaux de soutien.

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Accessible à http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Consulté le 8 octobre, 2006.

Le site NCCN propose des directives pour le traitement des SMD.

Métaplasie myéloïde agnogène et myélofibrose

Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia : Diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. J Clin Oncol 17 : 2954-2970, 1999. PMID : 10561375.

L'auteur passe en revue la physiopathologie et le diagnostic de splénomégalie myéloïde.

Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. J Clin Oncol 23 : 8520-8530, 2005. PMID : 16293880.

Il s'agit d'une excellente revue détaillée de la pathogénie de la myélofibrose et des implications thérapeutiques.

Données probantes

Anémies aplasiques

1. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Br J Haematol 1999 ; 107 : 330-4. PMID : 10583220.

   Jusqu'à 77 % des patients ne répondant pas à une thérapie immunosuppressive de première ligne tirent bénéfice d'un traitement combinant des GAT de lapin, de la ciclosporine et du G-CSF.

2. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A : 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. Blood 2003 ; 101 : 1236-42. PMID : 12393680.

   Les résultats sont ceux d'un essai randomisé comparant la combinaison GAT et méthylprednisolone avec ou sans ciclosporine chez 84 patients après un suivi médian de 11 ans. La ciclosporine a permis une survie asymptomatique et un taux global de réponses favorables, mais n'a pas allongé la survie.

3. Kojima S, Frickhofen N, Deeg HJ, et al. Aplastic anemia. Int J Hematol 2005 ; 82 : 408-11. PMID : 16533743.

   Les auteurs présentent les recommandations d'une conférence internationale de consensus en 2004 sur le traitement de l'anémie aplasique grave.

4. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia : a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. Blood 1999 ; 93 (7) : 2191-5. PMID : 10090926.

   Cette étude a conclu que la ciclosporine combinée aux GAT a un taux de réponse global plus élevé que la ciclosporine seule.

5. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia : association between hematologic response and long-term outcome. JAMA 2003 ; 289 : 1130-5. PMID : 12622583.

   Les résultats à long terme des patients atteints d'anémie aplasique traités avec des GAT et la ciclosporine ont montré des réponses durables chez la moitié des patients.

Myélodysplasie

1. Balleari E, Rossi E, Clavio M, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes : results from a randomized single-centre study. Ann Hematol 2006 ; 85 : 174-80. PMID : 16408206.

   Les résultats ont montré un taux plus élevé de réponses érythroïdes avec le G-CSF associé à l'érythropoïétine qu'avec l'érythropoïétine seule.

2. Kaminskas E, Farrell A, Abraham S, et al. Approval summary : azacitidine for treatment of myelodysplastic syndrome subtypes. Clin Cancer Res 2005 ; 11 : 3604-8. PMID : 15897554.

   Ceci est un résumé des données sur lesquelles la Food and Drug Administration s'est basée pour approuver l'usage de l'azacitidine comme traitement du SMD.

3. Kantarjian H, Issa JPJ, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes : results of a phase III randomized study. Cancer 2006 ; 106 : 1794-880. PMID : 16532500.

   Les résultats ont montré un allongement du temps avant la transformation en LMA ou avant le décès chez les patients à haut risque traités avec la décitabine en comparaison des patients traités avec les meilleurs soins de soutien.

4. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2005 ; 352 : 549-57. PMID : 15703420.

   Le lénalidomide diminue les besoins en transfusions érythrocytaires et induit quelques rémissions cytogénétiques. Les taux de réponse les plus élevés ont été observés chez les patients présentant des délétions 5q.

5. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome : a study of the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 2002 ; 20 : 2429-40. PMID : 12011120.

   Des taux de réponse supérieurs, une diminution de la transformation leucémique et une amélioration de la survie ont été observés avec le traitement à l'azacitidine par rapport aux meilleurs soins de soutien.

Métaplasie myéloïde agnogène et myélofibrose

1. Deeg HJ, Gooley TA, Flowers MED, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. Blood 2003 ; 102 : 3912-8. PMID : 12920019.

   Une transplantation allogénique peut conduire à une survie à long terme sans rechute.

2. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia : a phase II trial. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 424-31. PMID : 14752066.

   Un traitement à la thalidomide peut diminuer la splénomégalie, améliorer la cytopénie, et atténuer la fatigue.

Mark E. Brecher

73

Traitement par des dérivés sanguins

Introduction

La transfusion de sang a été la première transplantation de tissu vivant réussie chez l'homme. Aujourd'hui, la transfusion de composants sanguins est si fréquente et sans risque qu'elle est rarement considérée comme une transplantation. En 2001, pour les transfusions allogéniques à l'intérieur des États-Unis, on estime que 13 898 000 unités de sang ou de globules rouges, 2 614 000 unités de plaquettes dérivées de sang total, 1 264 000 unités de plaquettes d'aphérèse et 3 926 000 unités de plasma ont été administrées. Rien que pour les produits contenant des globules rouges, 1 unité est transfusée toutes les 2,3 s. Une compréhension de base de la compatibilité, des indications et des risques des traitements par composants sanguins est essentielle tant pour procurer des soins optimaux aux patients que pour leur fournir des informations qui permettent des prises de décision en toute clarté.

Immunohématologie de base

Avant une transfusion, il faut confirmer la compatibilité des composants sanguins avec le receveur et rechercher des anticorps inattendus qui pourraient avoir des conséquences cliniques dommageables pour le patient traité ou compromettre la survie des cellules transfusées. La sérologie des globules rouges repose sur des réactions d'hémolyse ou d'agglutination in vitro résultant des interactions entre anticorps et antigènes des globules rouges. Le typage ABO consiste à tester des globules rouges du receveur avec un puissant réactif à activité anti-A et anti-B (groupage cellulaire) et la réaction du plasma ou du sérum du receveur avec des globules rouges A1 (principal sous-type du groupe A) et B (groupage sérique). Généralement, les anticorps ABO sont des anticorps de la classe des immunoglobulines M (IgM), capables de réagir à température ambiante. Le typage Rh teste les globules rouges du sang du receveur avec un anticorps anti-D chimiquement modifié appartenant à la classe d'immunoglobuline G et capable de réagir à température ambiante.

Le dépistage d'anticorps imprévus dirigés contre les globules rouges nécessite des tests de sérum ou de plasma pratiqués sur des globules rouges de groupe O que l'on a sélectionnés, car ils expriment tous les antigènes cliniquement importants et rencontrés fréquemment. Des anticorps cliniquement importants présents dans le sérum ou le plasma sont détectés après incubation à 37 °C ou après l'addition de globulines antihumaines (test indirect des globulines antihumaines ou test de Coombs indirect). Si un anticorps inattendu est détecté, d'autres tests sérologiques pour déterminer la nature de l'antigène devront être effectués. Si l'on ne trouve pas d'anticorps, des globules rouges pourront être sélectionnés rapidement; seule la compatibilité ABO devra être confirmée. La présence d'anticorps inattendus nécessite une identification plus longue d'unités dépourvues de cet antigène et une compatibilité croisée parfaite, ce qui nécessite de tester le sérum ou le plasma du receveur sur les globules rouges des unités à transfuser avec incubation à 37 °C et avec le test aux globulines antihumaines.

À l'exception des nourrissons, l'absence d'expression d'un antigène A ou B aboutit à la formation respectivement d'anticorps anti-B ou anti-A. Une personne du groupe O manque à la fois des antigènes A et B et produit donc à la fois des anticorps anti-A et anti-B. Le tableau 73.1 décrit brièvement le système des groupes ABO : les antigènes, leurs anticorps et les compatibilités des globules rouges et des composants du plasma.

Tableau 73.1 Groupes ABO et compatibilité entre globules rouges et plasma

Groupe ABO (antigènes exprimés)	Pourcentage dans la population (%)	Compatibilité des globules rouges ABO	Compatibilité du plasma
O	45	O	O, A, B, AB
A	40	A, O	A, AB
B	11	B, O	B, AB
AB	4	AB, A, B, O	AB

Les plaquettes peuvent être considérées comme des sachets de plasma; idéalement, il faudrait transfuser des plaquettes en tenant compte de la compatibilité de plasma. Toutefois, en raison de la courte durée de conservation des plaquettes (5 j, ou 7 j pour certains produits d'aphérèse), on transfuse souvent les plaquettes sans tenir compte de la compatibilité ABO. Il en est de même pour le cryoprécipité, car le volume transfusé est limité. Les sujets de groupe O sont dits «donneurs universels de globules rouges», alors que ceux de groupe AB sont dits «receveurs universels».

Les globules rouges et les plaquettes de groupe Rh négatif (D négatif), que l'on trouve chez 15 % des donneurs, sont réservés principalement aux receveurs de sexe féminin en âge de procréer et chez qui une grossesse risquerait de se compliquer de maladie hémolytique du nouveau-né. En cas de traumatisme impliquant des hommes, lorsque leur groupe sanguin n'est pas connu, on préfère généralement leur transfuser du sang Rh positif afin de maintenir une réserve d'unités de sang Rh négatif.

Les composants sanguins et indications de la transfusion

Chaque établissement doit établir ses propres directives en matière de transfusion de composants sanguins. Ces recommandations, fondées sur la littérature scientifique et les pratiques locales, servent de base à la réflexion devant chaque cas pour lequel une transfusion est envisagée. Bien que ces directives soient le résultat d'un large accord au sein de l'institution, elles ne peuvent se substituer au jugement clinique ni être considérées comme un mandat de transfuser ou de ne pas transfuser; la pratique requiert de la souplesse dans la prise de décision.

Avant l'administration de sang ou de dérivés sanguins, les indications, les risques et les avantages d'une transfusion sanguine et les alternatives possibles doivent être discutés avec le patient et repris dans le dossier médical. On consignera dans celui-ci la transfusion éventuelle, ses indications et ses résultats. Si les directives institutionnelles n'ont pu être respectées, il faudra justifier l'option retenue.

Globules rouges

Le but de la transfusion de globules rouges est de maintenir la capacité de transport d'oxygène ainsi que l'oxygénation des tissus si le volume intravasculaire et la fonction cardiaque peuvent supporter la perfusion. Une unité de globules rouges devrait augmenter le taux d'hémoglobine du patient (Hb) de 1 g/dl ou l'hématocrite de 3 % chez un receveur de 70 kg. La transfusion érythrocytaire est indiquée uniquement lorsque le temps ou la pathophysiologie sous-jacente excluent d'autres traitements (par exemple le fer, l'érythropoïétine ou l'acide folique).

Les critères sont les suivants :

1. Hb < 8 g/dl chez un patient par ailleurs en bonne santé;
2. Hb < 11 g/dl en cas de risque accru d'ischémie (par exemple maladie pulmonaire, maladie coronarienne, trouble vasculaire cérébral);
3. hémorragie entraînant une perte de sang > 15 % du volume sanguin total (750 ml chez un homme de 70 kg) ou avec des signes d'apport insuffisant d'oxygène (par exemple signes électrocardiographiques d'ischémie cardiaque, tachycardie, cyanose);
4. anémie symptomatique chez un patient normovolémique (par exemple troubles psychiques, signes électrocardiographiques d'ischémie cardiaque, angine de poitrine, essoufflement, étourdissements ou vertiges lors d'un léger effort);
5. programme thérapeutique prédéterminé et régulier pour une grave anémie hypoplasique ou aplasique ou pour inhiber la synthèse de l'hémoglobine anormale en cas d'hémoglobinopathie.

Le taux post-transfusionnel d'hémoglobine ne doit pas dépasser 11,5 g/dl (12,5 g/dl en cas de risque accru d'ischémie tissulaire).

Il n'est pas acceptable de pratiquer des transfusions de globules rouges pour augmenter la cicatrisation des plaies ou de profiter simplement de sang autologue facilement disponible sans une indication médicale sérieuse.

Plaquettes

La transfusion de plaquettes est indiquée chez les patients atteints de thrombopénie ou d'une dysfonction plaquettaire lors d'une hémorragie ou lorsque le risque devient important. Une unité de plaquettes dérivées de sang total (une unité aléatoire) devrait augmenter le nombre de plaquettes de 7 à 10 × 10^9/l chez un receveur de 70 kg. La posologie est généralement un mélange de 4 à 6 U.

Une transfusion de plaquettes recueillies par aphérèse chez un seul donneur devrait augmenter le nombre de plaquettes de 40 à 60 × 10^9/l chez un receveur de 70 kg. Aux États-Unis, le recours aux plaquettes d'aphérèse est en augmentation chaque année. En 2004, on estimait que 77 % des unités de plaquettes transfusées provenaient d'aphérèse.

Les critères sont les suivants :

1. un nombre de plaquettes ≤ 10 × 10^9/l, comme mesure prophylactique chez des patients stables, non fébriles, ou < 20 × 10^9/l comme mesure prophylactique en cas de fièvre ou d'instabilité ;
2. un nombre de plaquettes ≤ 50 × 10^9/l chez un patient qui saigne ou dont le nombre de plaquettes diminue rapidement ou qui requiert une intervention invasive ou chirurgicale ;
3. un saignement microvasculaire diffus chez un patient atteint de coagulation intravasculaire disséminée ou suite à une perte de sang massive (> 1 volume sanguin) dont on ne connaît pas encore le nombre de plaquettes ;
4. des saignements chez un patient atteint de dysfonction plaquettaire.

Les indications inacceptables pour des transfusions plaquettaires comprennent d'abord les syndromes suivants en l'absence de saignement ou de coagulopathie : le purpura thrombotique thrombopénique (PTT), le syndrome hémolytique et urémique (SHU) ou un purpura thrombopénique idiopathique. Les autres contre-indications sont, d'une part, une utilisation empirique pendant une transfusion massive alors que le patient ne présente pas de coagulopathie clinique et, d'autre part, une dysfonction plaquettaire extrinsèque, comme une insuffisance rénale, une hyperprotéinémie ou une maladie de von Willebrand.

Plasma

Ce dérivé contient un taux adéquat de tous les facteurs de coagulation solubles. Le plasma est disponible sous forme de plasma frais congelé (PFC), de plasma congelé dans les 24 h et de plasma décongelé. Ces produits sont indiqués pour la correction des déficits multiples ou spécifiques en facteur de coagulation ou pour le traitement empirique d'un PTT ou d'un SHU. Une unité contient environ 220 ml et la dose initiale habituelle est de 5 à 15 ml/kg (2 à 4 U pour un receveur de 70 kg).

Les critères pour la transfusion comprennent le traitement ou la prophylaxie des carences multiples ou spécifiques en facteur de coagulation (temps de prothrombine [TP] ou temps de céphaline activée (TCA) > 1,5 fois la valeur moyenne normale). La transfusion de plasma peut également être utile dans les situations suivantes : déficits congénitaux (antithrombine III ; facteurs II, V, VII, IX, X, XI ; plasminogène, ou antiplasmine) ou déficits acquis liés à la warfarine, à une carence en vitamine K, à une maladie du foie, à une transfusion massive (> 1 volume de sang dans les 24 h) et à une coagulation intravasculaire disséminée. Le plasma est également indiqué chez les patients chez qui l'on soupçonne une déficience de la coagulation (en attente des résultats du TP et du TCA), qui saignent ou courent un risque d'hémorragie à la suite d'une intervention. Des applications inacceptables sont, d'une part, l'utilisation empirique pendant une transfusion massive alors que le patient ne présente pas de coagulopathie clinique et, d'autre part, comme supplément nutritionnel ou pour le rétablissement du volume sanguin.

Cryoprécipité

Le cryoprécipité est une fraction insoluble à froid de PFC ; chaque sac contient environ 80 à 100 UI de facteur VIII et 250 mg de fibrinogène. Il contient également du facteur XIII et du facteur de von Willebrand. La dose initiale habituelle est d'un concentré par 7 à 10 kg. Chez un homme de 70 kg, on s'attend à ce que 10 U relèvent le fibrinogène de 40 mg/dl. On peut aussi tirer parti des propriétés adhésive, hémostatique et obturatrice du cryoprécipité appliqué de manière topique et mélangé à un volume égal de thrombine bovine. La fibrine qu'il contient peut aussi servir de colle ou d'agent d'étanchéité.

Le cryoprécipité est indiqué pour le traitement ou la prévention des saignements associés à certains déficits, connus ou suspectés, en facteur de coagulation (facteur VIII, facteur von Willebrand, facteur XIII ou facteur I). Il convient aussi en cas de temps de saignement prolongé ou lorsque le taux de fibrinogène est inférieur à 150 mg/dl, ou encore en cas de déficit objectivé d'un autre facteur spécifique de la coagulation. Le cryoprécipité peut également être utilisé pour traiter un suintement de surface, pour faire adhérer certains tissus ou colmater des plaies (colle de fibrine). L'utilisation d'acétate de desmopressine peut souvent être une option acceptable ou préférable à l'utilisation de cryoprécipité pour les patients atteints d'une maladie de von Willebrand de type I, d'hémophilie A légère (déficit en facteur VIII) ou de certains troubles dysfonctionnels des plaquettes.

Autres produits dérivés du sang

D'autres produits dérivés du sang, comme les préparations d'immunoglobulines intraveineuses, l'albumine du sérum normal et les concentrés de facteurs de coagulation, sortent du domaine d'application du présent chapitre. D'autres chapitres, davantage concernés, décrivent leur utilisation.

Risques des produits sanguins

Maladies infectieuses

Bien que les produits sanguins soient aujourd'hui considérés comme étant plus sûrs que jamais, un apport sanguin dépourvu du moindre risque est probablement hors d'atteinte. Actuellement, les dons de sang dans les pays déve-

Tableau 73.2 Risque de maladies infectieuses

Agent infectieux	Estimation du risque/unité (avec le test d'amplification nucléique)
Virus	
VIH des types 1 et 2	1 : 400 000–1 : 2 400 000
Virus lymphotrope des cellules T humaines des types I et II	1 : 256 000–1 : 2 000 000
Hépatite B	1 : 58 000–1 : 147 000
Hépatite C	1 : 872 000–1 : 700 000
Virus du Nil occidental	< 1 : 2 000 000, en expansion, avec variations entre régions, dans le temps et entre les tests
Bactéries	
Globules rouges	1 : 1000 (contaminé) < 1 : 1 000 000 (mortel)
Plaquettes criblées avec la coloration de Gram, le pH ou la concentration de glucose	1 : 2000–1 : 4000 > 40 % séquelles cliniques
Plaquettes criblée avec la culture aérobie	< 1 : 10 000
Syphilis	< 1 : 10 000 000
Parasites	
Paludisme, *Babesia* spp.	< 1 : 1 000 000

Note. Le risque élevé de contamination bactérienne des plaquettes est dû au stockage nécessaire entre 20 à 24 °C; le risque de septicémie clinique est de 1 : 2 500 par mélange de 6 ou de 1 : 13 400 pour des plaquettes d'aphérèse de donneur unique (sans dépistage bactérien). La mortalité est d'environ 1 : 17 000 pour les mélanges constitués à partir de donneurs choisis au hasard et de 1 : 16 000 pour les plaquettes d'aphérèse provenant d'un seul donneur (sans dépistage bactérien).
Adapté de Brecher ME, éd. Technical manual. 15e éd. Bethesda, MD : American Association of Blood Banks; 2005. p. 700.

Tableau 73.3 Complications non infectieuses des transfusions

Type	Taux
Aiguës (≤ 24 h après la transfusion)	
Immunologiques	
Hémolytiques	1 : 38 000–1 : 70 000
Non hémolytiques (fébriles, frissons)	1 : 100–1 : 200
Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel	1 : 5000–1 : 190 000
Allergiques (légères)	1 : 33–1 : 100
Anaphylactiques	1 : 20 000–1 : 50 000
Hypotension liée à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	Dépend du cadre clinique
Non immunologiques	
Surcharge liquidienne	< 1 %
Embolie gazeuse	Rare
Toxicité du citrate (hypocalcémie)	Dépend du cadre clinique
Pseudohémolytiques	Inconnu
Tardives (> 24 h après la transfusion)	
Immunologiques	
Hémolytiques retardées	1 : 5000–1 : 11 000
Réaction du greffon contre l'hôte	Rare
Purpura post-transfusionnel	Rare
Non immunologiques	
Surcharge en fer	Après > 100 unités de globules rouges

Adapté de Brecher ME, éd. Technical manual. 15e éd. Bethesda, MD : American Association of Blood Banks; 2005. p. 634–8.

loppés sont testés pour le VIH, types 1 et 2, l'hépatite C, l'hépatite B et la syphilis. Récemment, plusieurs pays ont commencé à utiliser le test d'amplification nucléique (TAN) pour la détection de l'hépatite C et du VIH. Une transfusion requiert le consentement éclairé du patient et, à cet effet, il doit être mis au courant du risque actuel (résumé plus loin) de transmission de maladies (tableau 73.2).

Maladies non infectieuses

Les complications non infectieuses constituent le plus grand risque des transfusions. La cause non infectieuse la plus fréquente de décès est la transfusion de globules rouges allogéniques incompatibles sur le plan ABO (la fréquence d'une administration de globules rouges de groupe ABO incompatible est de 1 : 38 000 unités, le taux de mortalité étant de 1 : 1 300 000 unités transfusées). Ces accidents sont invariablement dus à une erreur humaine, classiquement, l'identification erronée d'un patient ou de l'échantillon. C'est en raison de la reconnaissance de cette source d'erreurs évitables que les banques de sang et les services de transfusion ont des politiques très strictes concernant le patient et l'identification de l'échantillon. Les complications non infectieuses des transfusions peuvent être divisées en aiguës (≤ 24 h après la transfusion) et retardées (> 24 h après la transfusion) [tableau 73.3].

Futures directions

Les directions futures pour les traitements à base de dérivés sanguins comprennent des initiatives supplémentaires pour réduire le risque de maladies infectieuses, comme une application plus large des TAN, l'utilisation de technologies d'inactivation virale et bactérienne, ou les deux. Actuellement, l'utilisation de la culture bactérienne pour les plaquettes d'aphérèse permet une transition vers un

stockage s'étendant à 7 j. Des « substituts » de globules rouges fabriqués à partir d'hémoglobine polymérisée sont en cours d'essais cliniques. De tels produits, qui peuvent être conservés pendant longtemps, ne nécessiteront pas de test de compatibilité et peuvent assurer une capacité oxyphorique transitoire (24 à 48 h) aux patients pour lesquels la transfusion de globules rouges n'est pas une option (par exemple les patients accidentés), ou encore permettre une importante hémodilution normovolémique aiguë dans le cadre d'une intervention.

Ressources supplémentaires

Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. Second of two parts : blood conservation. N Engl J Med 1999 ; 340 (7) : 525-33. PMID : 10021474.

Il s'agit de la deuxième partie d'un article de synthèse sur l'état actuel de la médecine transfusionnelle, mettant l'accent sur la conservation du sang.

Données probantes

1. Brecher ME, éd. Technical manual. 15e éd. Bethesda, MD : American Association of Blood Banks ; 2005.

   C'est l'une des sources les plus riches d'informations sur les banques de sang et la médecine transfusionnelle.
2. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. First of two parts : blood transfusion. N Engl J Med 1999 ; 340 (6) : 438-47. PMID : 9971869.

   Cette revue donne un aperçu de l'état actuel de la médecine transfusionnelle.
3. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine : looking to the future. Lancet 2003 ; 361 (9352) : 161-9. PMID : 12531595.

   Cette revue envisage l'avenir de la médecine transfusionnelle.
4. Stehling L, Luban NL, Anderson KC, et al. Guidelines for blood utilization review. Transfusion 1994 ; 34 (5) : 438-48. PMID : 8191570.

   Ceci est l'exemple de directives et indications de transfusion proposées par l'American Association of Blood Banks.

Peter M. Voorhees ▪ Robert Z. Orlowski

74

Lymphomes malins

Introduction

Les lymphomes proviennent d'une transformation maligne de cellules lymphoïdes B, T ou NK (*natural killer* ou tueuses naturelles); ils sont classés comme maladie de Hodgkin (MDH) ou lymphomes non hodgkiniens (LNH). La MDH est divisée en cinq sous-types qui partagent de nombreux caractères communs, tandis que les LNH constituent un groupe hétérogène de plus de 20 tumeurs malignes qui se distinguent non seulement de la MDH, mais également, dans de nombreux cas, l'une de l'autre (encadré 74.1). Les LNH peuvent être classés schématiquement en tumeurs malignes de bas grade, intermédiaire ou élevé en fonction de leur agressivité clinique. Un LNH de bas grade est associé à une longue survie, mais, dans la plupart des cas, n'est pas curable. En revanche, bien que la survie médiane pour les LNH de grade intermédiaire ou élevé soit plus courte, ils peuvent souvent être guéris. Avec la thérapie actuelle, la MDH est curable chez la plupart des patients.

Dans les pays développés, l'incidence de la MDH est d'environ 3 sur 100 000 personnes. La répartition par âge est bimodale, avec un premier pic au cours de la troisième décennie et un deuxième pic après 50 ans. Le LNH est plus fréquent que la MDH, soit 4 % de tous les diagnostics de cancer aux États-Unis. En 2006, on estime qu'il y aura 58 700 nouveaux cas de LNH diagnostiqués aux États-Unis et 7800 nouveaux cas de MDH. Le taux de survie à 5 ans pour la MDH et les LNH de 1974 à 1976 a été respectivement de 71 et 47 %, mais est depuis lors passé à 85 et 60 % entre 1995 et 2001, ce qui témoigne de l'efficacité des nouveaux traitements.

Étiologie et pathogénie

Plusieurs facteurs suggèrent un rôle possible du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans la pathogénie de la MDH. D'une part, les patients ayant des antécédents de mononucléose infectieuse ont un risque accru de deux à trois fois de développer une MDH; d'autre part, l'EBV est présent dans les cellules tumorales dans environ la moitié des cas. Les patients atteints du VIH sont également prédisposés à la MDH. En outre, des facteurs génétiques pourraient favoriser légèrement le développement de la MDH; environ 1 % des patients ont des antécédents familiaux de MDH, et le risque augmente chez les parents au premier degré et chez les jumeaux monozygotes par rapport aux dizygotes.

Alors que la MDH est généralement normale au plan cytogénétique, des translocations chromosomiques non aléatoires sont fréquemment observées dans les LNH et jouent un rôle pathogène. Par exemple, trois translocations sont bien connues : l'une implique le chromosome 8q24 dans le lymphome de Burkitt (LB) et fait surexprimer *c-Myc*; une autre, la t(14;18), aboutit à une surexpression du facteur de survie des lymphocytes B, la protéine Bcl-2, dans le lymphome folliculaire; une troisième, la t(11;14), entraîne une accélération du cycle cellulaire par régulation à la hausse de la cycline D1 dans le lymphome à cellules du manteau.

Plusieurs facteurs de risque de LNH ont été identifiés, notamment les syndromes d'immunodéficience primaire (par exemple l'ataxie télangiectasie, le syndrome de Wiskott-Aldrich) et d'immunodéficience secondaire d'origine soit pharmacologique, chez les receveurs de greffe d'organe traités par immunosuppresseurs, soit infectieuse, chez les sujets atteints du sida. D'autres agents infectieux associés à un risque accru de LNH sont : le virus de l'hépatite C (lymphome splénique de la zone marginale), le virus type I de la leucémie T humaine (leucémie et lymphome des cellules T chez l'adulte), l'EBV (lymphome primitif du système nerveux central [SNC] et LB), le virus de l'herpès 8 humain (lymphome primitif des séreuses), *Helicobacter pylori* (lymphome du tissu lymphoïde associé à la muqueuse gastrique [MALT]) et *Chlamydia psittaci*

Encadré 74.1 Système de classification des tumeurs lymphoïdes selon l'Organisation mondiale de la santé

Lymphomes non hodgkiniens et leucémies

Tumeurs des cellules B

- Tumeurs des cellules B immatures
  - Lymphome lymphoblastique des précurseurs des cellules B
- Tumeurs des cellules B matures
  - Lymphome folliculaire
  - Leucémie lymphoïde chronique, lymphome à petits lymphocytes
  - Leucémie prolymphocytaire
  - Lymphome lymphoplasmocytaire, macroglobulinémie de Waldenström
  - Lymphome des cellules du manteau
  - Lymphome de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (*mucosa-associated lymphoid tissue* [MALT])
  - Lymphome nodal de la zone marginale
  - Lymphome splénique de la zone marginale
  - Leucémie à tricholeucocytes
  - Lymphome diffus à grandes cellules
  - Lymphome médiastinal à grandes cellules B, lymphome primaire du système nerveux central, lymphome primitif des séreuses, lymphome intravasculaire à grandes cellules B
  - Lymphome de Burkitt

Tumeurs des cellules T et NK

- Tumeurs des cellules T immatures
  - Lymphome lymphoblastique des précurseurs des cellules T
- Tumeurs des cellules T matures
  - Leucémie prolymphocytaire
  - Leucémie à grands lymphocytes granuleux
  - Leucémie à cellules NK
  - Lymphome extraganglionnaire à cellules T et NK de type nasal
  - Mycosis fongoïde
  - Syndrome de Sézary
  - Lymphome angio-immunoblastique à cellules T
  - Lymphome périphérique à cellules T
  - Lymphome et leucémie à cellules T de l'adulte
  - Lymphome anaplasique systémique à grandes cellules
  - Lymphome anaplasique cutané primitif à grandes cellules
  - Lymphome T sous-cutané de type panniculite
  - Lymphome T intestinal de type entéropathie
  - Lymphome T hépatosplénique

Lymphome de Hodgkin

- Lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire
- Lymphome de Hodgkin classique
  - Scléronodulaire
  - Riche en lymphocytes
  - À cellularité mixte
  - À déplétion lymphocytaire

(lymphome des annexes MALT oculaires). Les maladies auto-immunes et les syndromes inflammatoires chroniques associés à un risque accru de LNH comprennent la sprue cœliaque (lymphome T intestinal de type entéropathie), la polyarthrite rhumatoïde (leucémie à grands lymphocytes granuleux), la maladie de Gougerot-Sjögren (lymphome de la zone marginale extraganglionnaire), les maladies thyroïdiennes auto-immunes (lymphome thyroïdien) et les maladies inflammatoires de l'intestin. Enfin, l'exposition aux pesticides et aux rayonnements a été associée à un risque accru de LNH.

Tableau clinique

Les patients atteints de la MDH et de LNH ont généralement des adénopathies qui sont fermes, non sensibles et mobiles. Une propagation de la maladie aux chaînes de ganglions lymphatiques adjacentes est la règle en cas de MDH; les sites supradiaphragmatiques comme le cou, les creux sus-claviculaires et les aisselles sont les plus fréquents, alors que ceux des LNH sont plus variés car ce type de tumeur tend à diffuser précocement par voie hématogène. En cas de MDH, il est rare que la maladie soit restreinte aux zones sous-diaphragmatiques ou dans des sites comme la région épitrochléenne, l'anneau de Waldeyer ou en dehors des ganglions lymphatiques. Le médiastin est fréquemment touché par la MDH, mais peut l'être aussi par les LNH, en particulier en cas de lymphome lymphoblastique et de lymphome primitif médiastinal à grandes cellules. Toutes ces tumeurs médiastinales se manifestent généralement par une douleur thoracique, de la toux et de la dyspnée.

Les signes généraux de la MDH et des LNH, comme la fièvre, des sueurs nocturnes, l'amaigrissement et le prurit, sont fréquents. Plus rarement, un MDH peut se manifester par des douleurs dans les ganglions touchés après consommation d'alcool et par la fièvre dite de Pel-Ebstein, qui augmente progressivement pour atteindre un pic après plusieurs jours, dure plusieurs semaines, s'estompe ensuite, puis recommence. Les patients atteints d'un LNH de bas grade peuvent avoir pendant plusieurs années des adénopathies fluctuantes avant de solliciter des soins médicaux et n'ont pas tendance aux symptômes systémiques ou à une extension extraganglionnaire tant que la maladie n'a pas atteint un grade plus grave. Un grade bas d'un LNH peut se transformer en grade intermédiaire ou élevé, qui se manifeste comme une masse ganglionnaire croissant de manière disproportionnée et par l'accélération rapide des symptômes. En cas de LNH de grade intermédiaire ou élevé, les symptômes se développent au fil des semaines ou de plusieurs mois, et l'extension extraganglionnaire, par exemple dans le tractus gastro-intestinal, la moelle osseuse ou le SNC, peut survenir à un stade précoce de la maladie. Les signes d'atteinte du SNC peuvent être dus à des lésions péridurales qui compriment la moelle épinière ou à des lésions cérébrales intraparenchymateuses qui causent des déficits neurologiques focaux; d'autres conséquences sont des maux de tête, des troubles psychiques, des douleurs et raideur cervicales, des neuropathies crâniennes ou de symptômes radiculaires dus à l'envahissement leptoméningé.

Les anomalies hématologiques sont le plus souvent une anémie, mais une leucopénie et une thrombopénie peuvent être observées, surtout en cas d'atteinte de la moelle osseuse ou d'hypersplénisme dû à une infiltration splénique. Les tests hépatiques peuvent être anormaux suite à une extension hépatique, et la créatinine peut également s'élever chez les patients atteints d'obstruction urétérale bilatérale par des adénopathies rétropéritonéales massives. La lactate déshydrogénase (LDH) est le reflet d'une charge tumorale importante et sera donc souvent élevée dans les stades avancés d'une MDH ou d'un LNH. Une hypercalcémie peut survenir à la suite d'une atteinte osseuse ou d'une conversion accrue de la 25-hydroxy-vitamine D en 1,25-hydroxy-vitamine D. Le syndrome de lyse tumorale (hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie, insuffisance rénale) peut se produire en cas de LNH de haut grade, notamment dans le LB et le lymphome lymphoblastique, et parfois dans le LNH de grade intermédiaire, avant même le début du traitement, mais il est rare dans la MDH.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des adénopathies est vaste et doit faire passer en revue les étiologies relevant des infections, des processus auto-immuns, des réactions d'hypersensibilité et des tumeurs malignes autres que les lymphomes (tableau 74.1).

Démarche diagnostique

Pour les patients avec adénopathies et sans signes généraux, une période de surveillance étroite pendant quelques semaines, éventuellement avec un traitement antibiotique, est habituellement raisonnable, à condition que les ganglions concernés ne croissent pas rapidement. L'usage empirique de stéroïdes doit être évité parce que les stéroïdes sont lympholytiques et peuvent rendre l'interprétation d'une future biopsie ganglionnaire difficile. Une régression des adénopathies n'exclut pas un processus malin, car les ganglions peuvent croître et décroître. Il faut envisager une biopsie ganglionnaire chez les patients dont l'adénopathie persiste ou grandit, en particulier en présence de symptômes généraux inexpliqués; d'examens de laboratoire de dépistage anormaux, notamment une anémie; d'une augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, des tests de fonction hépatique ou de la LDH; de radiographies thoraciques anormales ou chez des personnes à risque de VIH.

Une biopsie par incision ou par excision est généralement nécessaire au diagnostic de lymphome, et concerne en général le ganglion le plus accessible. Si l'on craint la transformation d'un lymphome de bas grade, le ganglion le plus symptomatique ou suspect devrait être enlevé. La coloration ordinaire hématoxyline-éosine est complétée par la cytométrie de flux, l'immunohistochimie, l'analyse cytogénétique ou des tests d'ADN (par exemple des études de réarrangement des gènes des immunoglobulines ou des récepteurs des cellules T) afin que le diagnostic de lymphome et du sous-type soit posé de manière précise. L'aspiration à l'aiguille n'est pas suffisante dans la plupart des cas parce que les cellules de Reed-Sternberg néoplasiques de la MDH peuvent n'atteindre qu'une proportion de 1 % ou moins dans la population cellulaire totale, et l'architecture nodale utilisée pour la classification histologique des lymphomes est perdue.

Stadification de la maladie de Hodgkin et des lymphomes non hodgkiniens

En plus d'une anamnèse et d'un examen physique minutieux, la prise en charge de la MDH et des LNH requiert une stadification précise (figure 74.1). Ce qui est généralement effectué au moyen de la tomodensitométrie (TDM) du cou, du thorax, de l'abdomen et du bassin. La tomographie par émission de positons au [^{18}F] -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (TEP-FDG), en particulier en combinaison avec la TDM, est une technique très sensible pour la détection des lymphomes métaboliquement actifs. L'aspiration et la biopsie de la moelle osseuse demeurent essentielles

Tableau 74.1 Diagnostic différentiel des adénopathies

Infectieuses	
Bactériennes	Infections streptococciques, syphilis secondaire, maladie de Lyme, maladie des griffes du chat, tularémie
Virales	Mononucléose infectieuse, cytomégalovirus, VIH, hépatite B
Fongiques	Cryptococcose, histoplasmose, coccidioïdomycose
Mycobactériennes	Tuberculose, infections à mycobactéries atypiques
À protozoaires	Toxoplasmose
Cancers	Tumeurs solides (par ex., poumon, sein, tête et cou)
Endocrines	Maladies de la thyroïde, maladie d'Addison
Auto-immunes	Polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, granulomatose de Wegener, maladie de Still, syndrome de Churg-Strauss, dermatomyosite
Immunologiques	Maladie sérique, autres réactions d'hypersensibilité (par ex., phénytoïne)
Autres	Sarcoïdose, maladie de Kikuchi, maladie de Rosai-Dorfman, amylose, maladie de Castleman, les histiocytoses, maladie de Kawasaki, maladie de Whipple

pour la stadification étant donné les limites de la TDM et de la TEP-FDG dans la détection d'une atteinte médullaire. La stadification par laparotomie, fréquemment pratiquée jadis pour l'établissement du bilan de la MDH, est actuellement rarement effectuée, mais pourrait être envisagée en cas de pronostic favorable, stade I ou II de MDH ; en effet, un résultat négatif permettrait d'appliquer uniquement la radiothérapie sans recourir à la chimiothérapie. Certains sous-types de LNH (LB, lymphome lymphoblastique ou LNH diffus à grandes cellules B avec atteinte de la moelle osseuse, extension extraganglionnaire étendue ou chez les patients infectés par le VIH) ont tendance à se propager dans le SNC, et une ponction lombaire au moment du diagnostic est justifiée afin d'exclure une atteinte du SNC. Les patients sont classés selon le système dit d'Ann Arbor (voir la figure 74.1). Cependant, des facteurs cliniques autres que le stade sont importants dans la détermination du pronostic de la MDH et des LNH. Afin de mieux déterminer les résultats à long terme et les choix thérapeutiques, des systèmes de cotation ont été conçus pour la MDH et les LNH (tableau 74.2).

Prise en charge de la maladie de Hodgkin

Traitement optimal

- *Maladie de Hodgkin classique de stades I et II au pronostic favorable* : chez les patients atteints d'une maladie sus-diaphragmatique, stadifiée par laparotomie, une radiothérapie primaire peut suffire et assurer un taux de survie, sans rechute, de 75 à 85 % et un taux de survie à 20 ans de 90 %, car de nombreux patients qui rechutent sont récupérés avec succès par la chimiothérapie. Les patients à un stade clinique I ou II avec des facteurs pronostiques favorables peuvent être traités par une radiothérapie étendue couvrant les domaines para-aortique et splénique, mais ils sont plus souvent traités par une chimiothérapie combinée à la radiothérapie. Les patients avec des facteurs pronostiques défavorables sont également traités par une thérapie combinée, qui consiste en quatre à six cycles de chimiothérapie, suivis d'une radiothérapie des aires ganglionnaires atteintes à des doses inférieures à celles utilisées lors d'une radiothérapie primaire.
- *Maladie de Hodgkin classique avancée, stades III et IV* : la plupart des patients aux stades III et IV reçoivent six à huit cycles de chimiothérapie combinée. L'irradiation est utilisée dans certains cas sélectionnés, notamment chez les patients qui se présentent avec des masses volumineuses ou pour ceux chez qui la radiographie n'a pas montré de régression complète après la chimiothérapie. L'absence de rechute en cas de phase III et IV peut s'observer dans près de 70 % des cas, avec un taux de survie globale de plus de 80 %. Les schémas thérapeutiques les plus fréquents sont l'ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) ou le MOPP (méchloréthamine, Oncovin® [vincristine], procarbazine et prednisone). L'ABVD est généralement conseillé car il est associé à une diminution du risque de myélodysplasie ou de leucémie secondaire, est mieux toléré et améliore les chances de préserver la fertilité.
- *MDH ganglionnaire à prédominance lymphocytaire* : la plupart des patients se présentent avec une maladie en phase débutante, et la radiothérapie, parfois appliquée à des champs plus limités, est à envisager compte tenu du bon pronostic.
- *Rechute de MDH* : une rechute de MDH est curable dans bien des cas. La plupart des patients ayant subi une radiothérapie comme traitement initial sont alors soumis à une chimiothérapie combinée. Pour ceux qui ont subi initialement une chimiothérapie et qui ont eu une longue rémission (> 1 an), répéter la chimiothérapie, souvent combinée avec la radiothérapie pour les personnes dont la maladie à la rechute est limitée, est raisonnable. Cependant, si la rémission est brève ou ne survient pas, il faut envisager une chimiothérapie intensive, dite de sauvetage, suivie d'autogreffe de cellules souches.

Les toxicités tardives de la radiothérapie varient en partie avec le champ irradié, mais elles peuvent inclure l'hypothyroïdie, l'athérosclérose accélérée, les tumeurs solides (poumon, sein, tractus gastro-intestinal, thyroïde, tissus mous et peau) et les cancers hématologiques, notamment une myélodysplasie, une leucémie myéloïde aiguë et un LNH. La chimiothérapie (entre autres les agents alkylants et les inhibiteurs de la topoisomérase II) augmente encore le risque de myélodysplasie et de leucémie myéloïde aiguë. L'insuffisance cardiaque peut survenir à la suite d'une exposition à l'anthracycline, en particulier chez ceux qui ont reçu une dose cumulée importante, qui sont plus âgés ou qui ont subi une radiothérapie thoracique. La bléomycine peut provoquer une pneumopathie d'hypersensibilité aiguë ou, plus communément, une alvéolite fibrosante subaiguë ou chronique, qui est plus probable chez ceux dont le thorax a été irradié.

Prise en charge d'un lymphome non hodgkinien

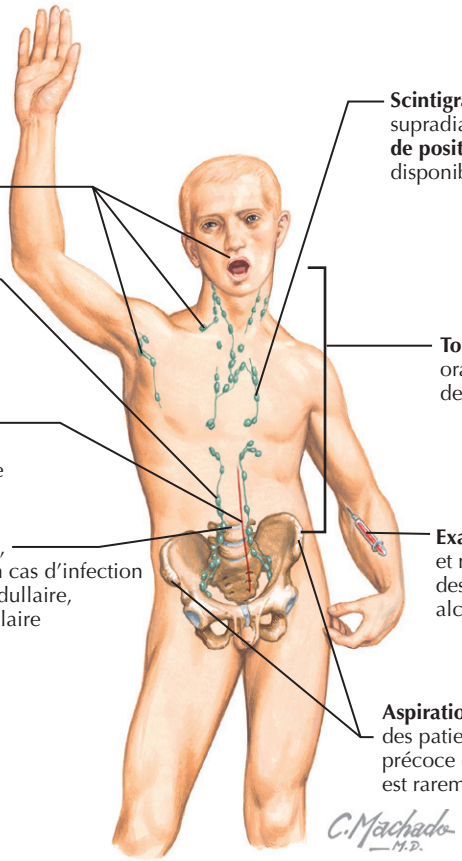
Le type histologique et le stade sont pris en compte dans les recommandations thérapeutiques. Les directives générales pour les lymphomes folliculaires et diffus à grandes cellules, les LNH les plus courants, sont présentés ci-après.

Lymphomes folliculaires de bas grade

Traitement optimal

Les lymphomes folliculaires de bas grade sont incurables avec une chimiothérapie standard, et il n'existe aucune

Figure 74.1 Lymphomes malins : stadification.
SC : stade clinique ; FSC : formule sanguine complète ; LDH : lactate déshydrogénase ; LNH : lymphome non hodgkinien ; MDH : maladie de Hodgkin ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VS : vitesse de sédimentation.



Examen physique comprenant les ganglions superficiels et l'anneau de Waldeyer

Une **lymphangiographie** peut être effectuée pour l'examen des ganglions pelviens et péritonéaux

Une **stadification par laparotomie** peut être effectuée chez certains patients atteints de MDH au SC I/II si un changement de stade influence le traitement

Ponction lombaire selon l'indication clinique, et dans tous les cas de LNH de haut grade, en cas d'infection par le VIH et en cas de LNH avec atteinte médullaire, épidurale, nasopharyngée, sinusale ou testiculaire

Scintigraphie au gallium pour l'évaluation de la maladie supradiaphragmatique. La **tomographie par émission de positons** (TEP) est une technique plus précise disponible dans certains centres

Tomodensitométrie (TDM) avec produit de contraste oral ou intraveineux pour l'examen du thorax, de l'abdomen, du bassin et du cou

Examens sanguins : FSC + formule leucocytaire et numération des plaquettes, VS, électrolytes, tests des fonctions rénale et hépatique, phosphatase alcaline, LDH, β_2-microglobuline, sérologie VIH

Aspiration/biopsie bilatérale de la moelle chez la plupart des patients ; son application en cas de MDH de stade précoce et asymptomatique est controversée car le résultat est rarement positif

Classification de Ann Arbor

Stade I
Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'un seul organe ou site extralymphatique (IE)

Stade II
Atteinte de plus d'une aire ganglionnaire d'un même côté du diaphragme (II) ou atteinte localisée d'un organe ou d'un site extralymphatique et d'au moins une aire ganglionnaire du même côté du diaphragme (IIE)

Stade III
Atteinte d'aires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme (III), qui peut aussi être accompagnée d'une atteinte localisée d'un organe ou d'un site extralymphatique (IIIE) ou d'une atteinte de la rate (*spleen*) [IIIS] ou des deux (IIISE)

Stade IV
Atteinte diffuse ou disséminée d'au moins un organe ou tissu extralymphatique avec ou sans hypertrophie ganglionnaire

Certains symptômes sont fréquemment associés à un lymphome :
Sueurs nocturnes
Température > 38,5 °C
Amaigrissement > 10 %
Ils sont désignés par la lettre « B » et sont inclus dans le stade attribué à l'état du patient. Par exemple, un patient avec une atteinte limitée aux ganglions lymphatiques cervicaux et axillaires et sans aucun des symptômes « B » est au stade IIA de la maladie. Le même patient, s'il avait des sueurs nocturnes, serait classé comme étant au stade IIB

Tableau 74.2 Systèmes de cotation pronostique pour les lymphomes malins

A. Index pronostique international pour un lymphome diffus à grandes cellules

Score	Groupe à risque	Taux de réponse complète	Survie globale à 5 ans
0 à 1	Faible	87 %	73 %
2	Faible-intermédiaire	67 %	51 %
3	Élevé-intermédiaire	55 %	43 %
4 à 5	Élevé	44 %	26 %

1 point est attribué pour chacun des paramètres cliniques suivants : âge > 60 ans, lactate déshydrogénase (LDH) sérique > limites de la normale, un statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2, un stade III ou IV de Ann Arbor et > 1 site extraganglionnaire de la maladie.

B. Index pronostique international du lymphome folliculaire

Score	Groupe à risque	Survie globale à 5 ans	Survie globale à 10 ans
0 à 1	Faible	90,6 %	70,7 %
2	Intermédiaire	77,6 %	50,9 %
≥ 3	Élevé	52,5 %	35,5 %

1 point est attribué pour chacun des paramètres cliniques suivantes : âge > 60 ans, LDH sérique > la normale, stade III ou IV d'Ann Arbor, nombre de localisations ganglionnaires > 4, hémoglobine < 12 mg/dl.

preuve qu'un traitement précoce prolonge la survie. Une approche attentiste est raisonnable pour les patients asymptomatiques. Pour bon nombre de symptômes systémiques, la chimiothérapie peut effectivement réduire la charge tumorale et soulager les symptômes, souvent pour de longues périodes, bien que la rechute soit inévitable.

- *Maladie précoce, stades I et II* : il est rare que les patients se présentent avec une maladie de stade I ou de stade II limité. Cependant, dans ce cas, ils sont candidats à la radiothérapie, qui peut être curative chez certains. Il n'est toutefois pas certain que cette approche soit meilleure que la seule observation pour ces patients pris à un stade précoce et chez qui la maladie est asymptomatique.
- *Maladie avancée, stades III et IV* : en l'absence de symptômes, il vaut mieux attendre et surveiller, tandis qu'une chimiothérapie systémique s'impose chez les patients symptomatiques. Les options de chimiothérapie cytotoxique sont les suivantes : (1) chlorambucil ou cyclophosphamide, seul ou avec de la prednisone (ces agents se prennent par voie orale, mais exposent les patients à des agents alkylants, qui prédisposent à la myélodysplasie et à une leucémie secondaire); (2) chimiothérapie à base de fludarabine (taux supérieur de réponse, mais plus immunosuppresseur); (3) cure combinée CHOP (cyclophosphamide, hydroxy-adryamicine [doxorubicine], Oncovin® [vincristine] et prednisone) ou CVP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone). Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 des cellules B ; son activité est significative contre les lymphomes à cellules B de bas grade. En combinaison avec la chimiothérapie cytotoxique ou comme traitement d'entretien après la chimiothérapie, le rituximab peut améliorer la durée de rémission chez des patients atteints de lymphome folliculaire. Le rituximab peut être utilisé seul, surtout chez les malades qui ne supportent pas une chimiothérapie conventionnelle. Plus récemment, des anticorps anti-CD20 conjugués à des radio-isotopes ont été utilisés pour traiter le lymphome folliculaire ; ils ont donné des taux impressionnants de réponses favorables en cas de maladie nouvellement diagnostiquée et de rechute.
- *Rechute de la maladie* : lorsque les patients rechutent, ils peuvent généralement être traités avec une autre des nombreuses chimiothérapies disponibles. L'autogreffe et l'allogreffe restent expérimentales.

Lymphomes diffus à grandes cellules B

Traitement optimal

- *Maladie précoce, stades I et II* : trois cycles de chimiothérapie CHOP suivis par une radiothérapie des aires ganglionnaires atteintes entraînent 70 à 80 % de rémission et de survie globale à 5 ans. Le rituximab est généralement associé à la chimiothérapie, ce qui améliorera probablement encore la survie, étant donné son succès dans les cas plus avancés.
- *Maladie avancée, stades III et IV* : six à huit cycles de CHOP produisent des taux de réponse complète dans 60 % des cas, mais la thérapie est curative dans moins de 50 %. L'addition de rituximab au CHOP a amélioré la survie globale de cette maladie et cet anticorps fait maintenant systématiquement partie du traitement. L'autogreffe de cellules souches est parfois utilisée pour des patients atteints d'une maladie à haut risque selon le score de l'Index pronostique international (voir le tableau 74.2) ; elle a permis d'améliorer la survie sans maladie, mais n'a pas conduit à une amélioration constante dans la survie globale en comparaison de la chimiothérapie seule.
- *Rechute de la maladie* : en cas de rechute, il faut recourir à une chimiothérapie intensive (de sauvegarde), suivie, dans la plupart des cas, d'une transplantation de cellules souches autologues, visant à guérir. Les patients qui ne peuvent recevoir une greffe sont soumis à des cures de chimiothérapie sans résistance croisée, à une radiothérapie palliative, ou aux deux, et guérissent rarement.

Éviter les erreurs de traitement

Les décisions concernant l'utilisation de la radiothérapie, d'une chimiothérapie ou d'une combinaison des deux ainsi

que le choix des agents de chimiothérapie utilisés dépendront essentiellement d'une évaluation approfondie des stades et d'un diagnostic anatomopathologique précis de lymphome de Hodgkin ou non hodgkinien. En outre, les soins de soutien énergiques sont essentiels pour le succès de la thérapie choisie ; ils requièrent une connaissance approfondie du profil de toxicité des thérapeutiques utilisées, et peuvent inclure l'utilisation de facteurs hématopoïétiques (par exemple l'érythropoïétine pour une anémie liée à la pathologie maligne et le facteur stimulant la formation des colonies de granulocytes pour la prévention de la neutropénie fébrile), d'antiémétiques pour prévenir les nausées et vomissements, immédiats et retardés, induits par la chimiothérapie et des antibiotiques prophylactiques contre des infections spécifiques (par exemple la pneumonie à *Pneumocystis carinii* chez des patients recevant une chimiothérapie à base de fludarabine).

Futures directions

Les études en cours sur la MDH et les LNH permettront de déterminer si une chimiothérapie plus étendue peut remplacer efficacement la radiothérapie dans le traitement de la MDH à un stade précoce, ce qui diminuerait la morbidité et la mortalité associées à une irradiation de longue durée. Encouragées par les succès obtenus dans les LNH, les études actuelles et futures de la MDH intégreront les stratégies thérapeutiques à base d'anticorps dans les cures actuelles (par exemple les anticorps anti-CD30). Les études en cours et à venir dans la LNH devraient clarifier l'efficacité et le rôle de l'immunothérapie (stratégies de vaccination anti-idiotypique, nouvelles thérapies à base d'anticorps, radio-immunothérapie). Enfin, notre meilleure compréhension de la pathogénie moléculaire du lymphome a ouvert la voie à l'élaboration et à l'incorporation d'agents pharmacologiques ciblées dans les stratégies thérapeutiques actuelles de ces maladies.

Ressources supplémentaires

National Cancer Institute : Cancer topics. Accessible à http://cancer.gov/cancerinformation. Consulté le 13 décembre 2006.

Le National Cancer Institute (Institut national du cancer) fournit des renseignements concernant la prise en charge des lymphomes ; ils sont régulièrement mis à jour et s'adressent aux professionnels de la santé ainsi qu'aux patients et constituent une source inestimable de renseignements concernant les essais cliniques dans le lymphome.

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Accessible à http://www.nccn.org. Consulté le 13 décembre 2006.

Le NCCN est un consortium de programmes de lutte contre le cancer aux États-Unis. Il a rédigé des directives de pratique clinique qui sont basées sur des données probantes les plus récentes pour le traitement de diverses tumeurs malignes, y compris les lymphomes. Ces lignes directrices, qui s'adressent également aux patients, portent sur la prise en charge du lymphome et les soins oncologique de soutien.

Données probantes

1. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993 ; 329 (14) : 987-94.

   Cette étude a identifié des paramètres cliniques qui, sur la base d'analyse multivariée, prédisent les taux de survie pour les patients atteints de LNH agressif ; ce sont encore les critères actuellement les plus couramment utilisés en matière de pronostic.

2. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med 1992 ; 327 (21) : 1478-84. PMID : 1383821.

   Cette étude de phase 3 a établi la cure ABVD comme référence des chimiothérapies chez les patients avec une MDH avancée, ce traitement étant toujours appliqué aujourd'hui.

3. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002 ; 346 (4) : 235-42. PMID : 11807147.

   Cette étude de phase 3 a démontré une amélioration de la survie globale chez les patients âgés avec lymphome diffus à grandes cellules B qui ont reçu l'anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab, avec la chimiothérapie CHOP ; elle a défini ainsi le traitement actuel de référence pour cette maladie.

Hanna K. Sanoff ▪ Beverly S. Mitchell

75

Leucémies

Introduction

Les leucémies forment un groupe de maladies caractérisées par la transformation néoplasique des cellules hématopoïétiques, avec accumulation de ces cellules dans la moelle osseuse et souvent, mais pas de façon systématique, dans le sang. Les leucémies peuvent dériver de cellules lymphoïdes ou myéloïdes et sont généralement classées comme aiguës si les cellules sont bloquées à un stade précoce de leur différenciation (blastes ou progéniteurs précoces) ou chroniques si les cellules sont matures. La plupart des leucémies sont caractérisées par des anomalies chromosomiques ou cytogénétiques qui contribuent à l'évaluation du pronostic global. Les facteurs de risque prédisposant aux leucémies sont notamment l'âge ainsi que l'exposition aux rayonnements ionisants ou à une chimiothérapie.

Leucémie myéloïde aiguë

Étiologie et pathogénie

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) dérive d'une cellule souche susceptible de générer des granulocytes, des monocytes, des globules rouges et des plaquettes. La transformation maligne se produit à différents stades de différenciation, ce qui donne lieu à des sous-types qui se distinguent par la morphologie, l'histochimie et des marqueurs de surface spécifiques identifiés par une batterie d'anticorps monoclonaux en cytométrie de flux. Les sous-types de LMA ont été codifiés dans un système de classification franco-américano-britannique qui répartit les leucémies en huit groupes (M0–7) basé sur le phénotype myéloïde. Puisque les cellules s'accumulent à un stade de développement très immature, elles remplacent la moelle osseuse et causent une anémie et une thrombopénie. De nombreuses anomalies cytogénétiques ont été décrites, conduisant à la production de protéines particulières qui provoquent les leucémies. Parmi elles, le transfert d'une partie du chromosome 17 sur le bras long du chromosome 15 dans les leucémies aiguës progranulocytaires ou M3 est le mieux connu. Il constitue un gène aberrant dont le produit contient une partie du récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque. C'est ainsi que des doses pharmacologiques d'acide transrétinoïque assurent des rémissions de cette maladie. Ce dérivé de la vitamine A se lie au récepteur et lève le blocage de la différenciation, ce qui permet la maturation des cellules leucémiques en neutrophiles.

Tableau clinique

Les patients se présentent avec des symptômes liés à une anémie (fatigue, pâleur et dyspnée), à une neutropénie (infection) ou à une thrombopénie (pétéchies, hémorragies). Différents sous-types peuvent avoir des manifestations particulières. La leucémie progranulocytaire aiguë (M3) peut se manifester par une coagulation intravasculaire disséminée, des saignements ou du purpura. Les leucémies d'origine monocytaire (M4 et M5) peuvent se présenter avec une infiltration cutanée, ginvivale ou pulmonaire. Une LMA peut également se développer à partir d'une myélodysplasie, qui se caractérise par une période d'appauvrissement en cellules sanguines, ce qui nécessite souvent l'apport de produits sanguins.

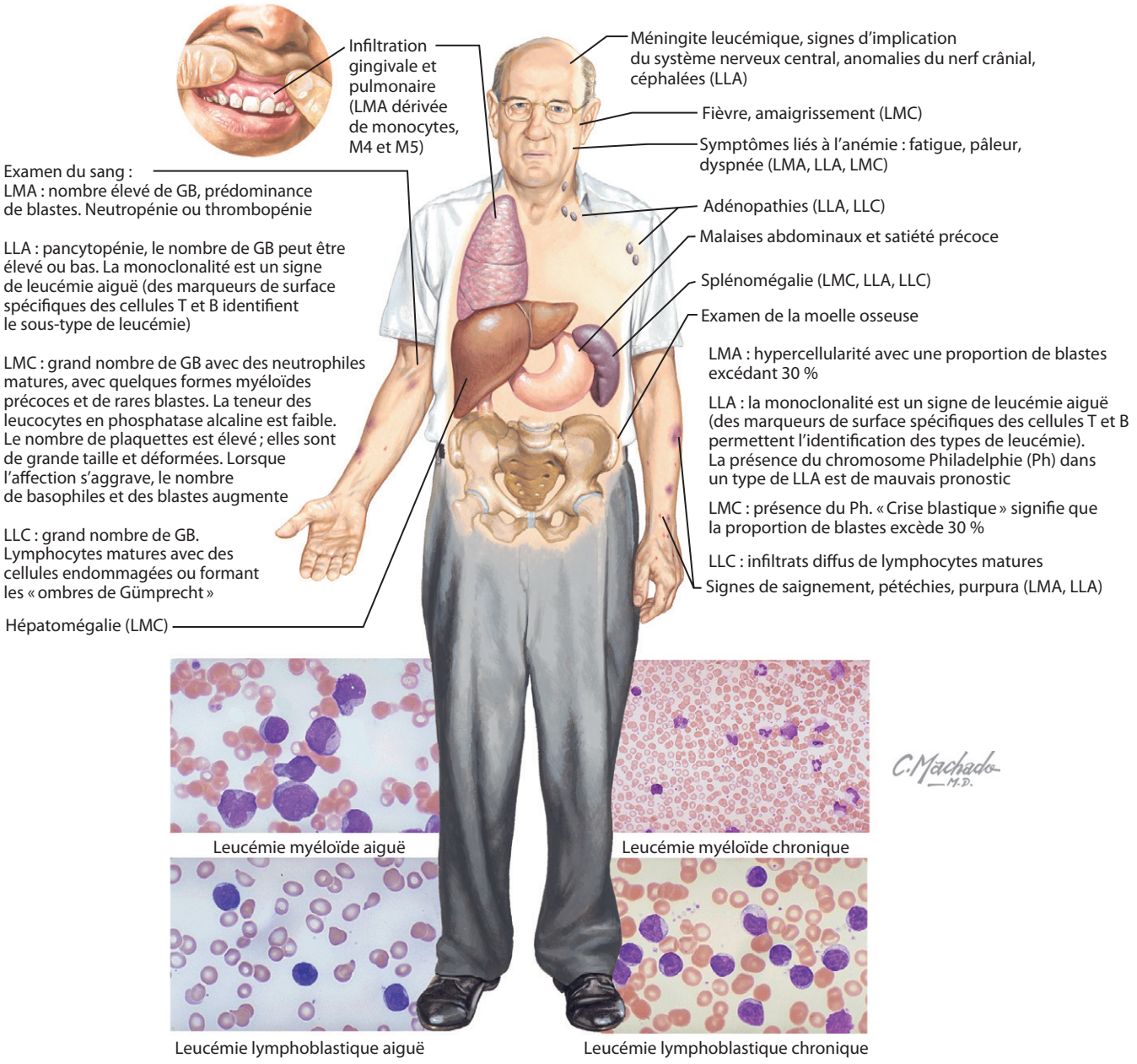
Diagnostic différentiel

Le diagnostic est facilement posé chez les patients dont le frottis sanguin montre un nombre élevé de globules blancs (GB) composés principalement de blastes (figure 75.1). Cependant, une leucémie aiguë peut entraîner une pancytopénie en raison de l'envahissement de la moelle osseuse par des blastes. Le diagnostic différentiel inclut l'anémie aplasique, la myélodysplasie, l'infiltration de la moelle par de la fibrose ou une tumeur, plus rarement un hypersplénisme.

Démarche diagnostique

Outre le frottis sanguin, une ponction de moelle osseuse s'impose avec cytométrie de flux et examen cytogénétique.

Figure 75.1 Leucémies : tableau clinique des leucémies.
GB : globules blancs ; LLA : leucémie lymphoblastique aiguë ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; LMA : leucémie myéloïde aiguë ; LMC : leucémie myéloïde chronique.



La moelle osseuse est généralement hypercellulaire, et une proportion de blastes excédant 30 % constitue un diagnostic de leucémie aiguë.

Soins et traitement

Traitement optimal

Les patients atteints de LMA sont traités par chimiothérapie combinée dans le but de purger la moelle osseuse des cellules malignes et de permettre aux progéniteurs normaux de la repeupler. Les patients sont généralement hospitalisés pendant 3 à 4 semaines et requièrent des produits sanguins et des antibiotiques. Après induction de la rémission (moins de 5 % de blastes dans la moelle), on traite les patients par plusieurs cycles de chimiothérapie à haute dose pour consolider la rémission. Les patients ayant des anomalies cytogénétiques, présages de mauvais pronostic, ou qui rechutent sont candidats à une greffe de moelle osseuse. Le taux de survie globale, de l'ordre de 3 à 5 ans, est de 30 à 40 %, la plupart des décès étant dus à une rechute de la maladie.

Éviter les erreurs de traitement

Puisque les traitements sont sensiblement différents pour la LMA et la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), il est essentiel de classer définitivement les blastes leucémiques comme étant soit myéloïdes soit lymphoïdes avant d'entreprendre le traitement.

Leucémie lymphoblastique aiguë

Étiologie et pathogénie

Les LLA sont associées à des anomalies cytogénétiques et à des translocations. Le plus souvent, elles se produisent dans les locus des immunoglobulines ou des récepteurs des cellules T. Ces sites génétiques subissent des recombinaisons au cours de la maturation des lymphocytes ainsi que des processus intensifs de transcription. On distingue différents types selon l'origine les cellules, pré-T, T, pré-B ou B, qui peuvent être reconnues par leurs marqueurs de surface. La présence d'un chromosome Philadelphie (une translocation entre les chromosomes 9 et 22), que l'on observe chez certains patients atteints de LLA, est de mauvais pronostic.

Tableau clinique

Comme la LMA, la LLA se manifeste par une anémie ou une thrombopénie (voir la figure 75.1). Le nombre de GB peut être augmenté ou diminué, et les blastes ont une morphologie lymphoïde. À la différence des patients atteints de LMA, ceux qui sont atteints de LLA ont fréquemment des adénopathies et une splénomégalie. La maladie peut envahir le système nerveux central, affecter des nerfs crâniens et causer des maux de tête. La ponction lombaire est indiquée afin que l'on puisse faire, en pareil cas, un diagnostic éventuel de méningite leucémique.

Diagnostic différentiel

La toxoplasmose et des infections virales aiguës comme la mononucléose infectieuse ou une infection par le cytomégalovirus peuvent induire une lymphocytose réactive difficile à distinguer d'une leucémie aiguë. Des titres d'anticorps élevés liés à la suspicion d'une étiologie infectieuse devraient permettre un diagnostic exact. La phase leucémique de certains lymphomes et une poussée blastique lymphoïde occasionnelle au cours d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) sont aussi à envisager dans le diagnostic différentiel.

Démarche diagnostique

Le diagnostic repose sur l'examen morphologique du sang et de la moelle osseuse, sur la cytogénétique et sur la cytométrie de flux. Les marqueurs de surface spécifiques des cellules T et B permettent l'identification des différents types de leucémie. Une leucémie aiguë se distingue d'une lymphocytose réactive par son caractère monoclonal, ce qui peut être établi sur la base des réarrangements identiques des gènes d'immunoglobulines ou des récepteurs des cellules T dans toutes les cellules leucémiques.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement de la LLA consiste en une chimiothérapie d'induction intensive avec de multiples médicaments et en un traitement de consolidation qui dure de 1 à 2 ans. Les cures sont très intensives et comprennent l'injection intrathécale prophylactique de médicaments de chimiothérapie comme le méthotrexate et la cytosine arabinoside. Bien que la plupart des patients entrent en rémission, ils peuvent rechuter des années après le traitement, et le taux de guérison obtenu avec la chimiothérapie seule chez les adultes est d'environ 20 %, le pronostic étant plus défavorable pour les personnes de plus de 50 ans. La LLA de l'enfant a un bien meilleur pronostic, avec un taux de guérison de plus de 80 %.

Éviter les erreurs de traitement

La prise en charge des patients atteints de LMA ou de LLA requiert un traitement symptomatique méticuleux et une connaissance particulière des nombreuses complications de la thérapie. Aussi, les patients doivent être confiés, si possible, à un centre de soins tertiaires. Leur état clinique peut se détériorer rapidement, aussi faut-il prêter attention à toute apparition ou aggravation de signes ou symptômes tels que fièvre ou dyspnée.

Leucémie myéloïde chronique

Étiologie et pathogénie

La caractéristique principale de la LMC est la présence du chromosome Philadelphie (Ph), résultat d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22. La conséquence est la formation d'une protéine de fusion codée par un gène résultant de la jonction du locus bcr du chromosome 22 avec celui de la tyrosine kinase c-abl sur le chromosome 9. L'activité kinasique de la protéine de fusion est fortement amplifiée, ce qui est suffisant pour provoquer la maladie chez des souris transgéniques. La maladie évolue fréquemment vers une forme caractérisée par une crise blastique liée à une aggravation des modifications génétiques, qui n'ont pas encore été bien caractérisées.

Tableau clinique

La LMC se caractérise par un nombre élevé de GB qui peut être détecté à l'occasion d'un hémogramme de routine et, dans 90 % des cas, on trouve une splénomégalie. Les patients peuvent se plaindre de fatigue généralisée, de

malaises abdominaux et de satiété précoce. Parfois, les patients présentent des symptômes hypermétaboliques, c'est-à-dire de la fièvre et un amaigrissement. L'hépatomégalie est fréquente. Le frottis sanguin montre des neutrophiles matures avec quelques précurseurs myéloïdes et l'un ou l'autre blaste (voir la figure 75.1). Les plaquettes sont souvent nombreuses et, sur frottis, peuvent paraître agrandies et difformes. Une phase accélérée de la maladie annonce une crise blastique et se caractérise par une augmentation progressive du volume de la rate et du nombre de GB avec une forte proportion de basophiles et de blastes. Chez les patients non traités, une crise blastique survient en moyenne 3 à 4 ans après le diagnostic et est caractérisée par la présence dans la moelle osseuse de plus de 30 % de blastes de type myéloïde ou lymphoïde.

Diagnostic différentiel

Une leucocytose réactive, conséquence le plus souvent d'une infection, d'une tumeur maligne ou d'une réaction à un médicament, est le syndrome le plus fréquent qui doit être différencié de la LMC. D'autres affections myéloprolifératives, notamment la polycythémie et la myélofibrose, sont également caractérisées par un nombre élevé de GB et une splénomégalie. La crise blastique de la LMC doit être distinguée des formes de novo de LMA et de LLA.

Démarche diagnostique

La présence du chromosome Ph, prouvée par l'analyse cytogénétique du sang ou de la moelle osseuse, distingue définitivement la LMC d'un nombre élevé de GB causé par une infection ou par un autre syndrome myéloprolifératif. Une LLA peut également être associée à un chromosome Ph. Il est possible de doser la phosphatase alcaline dans les leucocytes du sang; elle est généralement élevée dans la leucocytose réactive, mais peu dans la LMC.

Soins et traitement

Traitement optimal

Les patients qui se présentent avec un nombre très élevé de GB peuvent avoir besoin d'un traitement initial à l'hydroxyurée, qui contrôle la leucocytose, mais ne prolonge pas la survie globale.

Un médicament qui inhibe spécifiquement l'activité de tyrosine kinase de la protéine de fusion bcr-abl (imatinib) est très efficace pour induire une rémission hématologique, avec normalisation de la numération sanguine chez plus de 90 % des patients. Malheureusement, chez de nombreux patients, la maladie devient progressivement résistante à l'imatinib. Un second inhibiteur de la tyrosine kinase, bcr-abl (dasatinib), a récemment été approuvé pour les patients soit qui sont intolérants soit dont l'affection résiste à l'imatinib. Dans ces cas, le dasatinib induit des rémissions hématologiques chez environ 60 % des patients. Puisque l'efficacité à long terme de ces nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase est inconnue, la stratégie optimale pour l'association des inhibiteurs de tyrosine kinase à la greffe de moelle osseuse est en pleine évolution; cependant, l'imatinib et le dasatinib assurent le taux de réponse thérapeutique le plus élevé et avec le moins de toxicité.

Éviter les erreurs de traitement

L'imatinib et le dasatinib ont nettement amélioré les perspectives et la qualité de vie des patients atteints de LMC. Toutefois, ils ont également rendu le traitement des jeunes patients atteints de LMC de plus en plus complexe. Parce que la façon optimale d'intégrer ces avancées thérapeutiques dans la pratique clinique est quelque peu incertaine, la consultation avec un médecin spécialisé en hématologie-cancérologie est maintenant justifiée.

Leucémie lymphocytaire chronique

Étiologie et pathogénie

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la forme la plus courante de leucémie, survenant fréquemment chez les patients de plus de 50 ans. Ce trouble implique l'accumulation de lymphocytes B matures se divisant lentement, rarement de T, dans le sang et la moelle osseuse. L'origine moléculaire de cette maladie reste obscure, bien qu'un certain nombre d'anomalies cytogénétiques différentes aient été décrites. Elle semble être associée à une augmentation des protéines inhibitrices de l'apoptose ou de la mort cellulaire, comme bcl-2, qui caractérise les lymphomes indolents.

Tableau clinique

Le plus souvent, l'attention est attirée par un nombre élevé de GB lors d'un examen de routine de l'hémogramme. La plupart des cellules sont des lymphocytes matures (voir la figure 75.1). D'autres manifestations moins fréquentes sont : une hypertrophie des ganglions lymphatiques, des infections récurrentes en raison de l'hypogammaglobulinémie associée, une anémie hémolytique d'origine immunitaire ou une thrombopénie. Une simple classification, dite de Rai, permet de définir le stade et le pronostic de la maladie (tableau 75.1).

L'anémie et la thrombopénie dans la LLC sont dues à une diminution de production en raison de l'envahissement de la moelle osseuse. Outre le stade clinique, la tyrosine kinase ZAP-70 s'est avérée utile pour l'évaluation du pronostic de la LLC. Les patients dont les cellules cancéreuses expriment ZAP-70 doivent être traités en moyenne 6 ans plus tôt que ceux dont les cellules ne contiennent pas cette enzyme. On ignore encore si le traitement précoce des patients dont la LLC exprime ZAP-70 ralentit leur évolution clinique accélérée.

Tableau 75.1 Stadification de la leucémie lymphoïde chronique selon Rai

Stade	Symptômes	Survie médiane (années)
0	Lymphocytose seulement ($> 5 \times 10^9$/l)	> 15
I	Lymphocytose et adénopathies	8
II	Lymphocytose et splénomégalie	6
III	Lymphocytose et anémie (hémoglobine ≈ 1 g/dl)	3
IV	Lymphocytose et thrombopénie (plaquettes $< 100 \times 10^9$/l)	2

Diagnostic différentiel

Il faudra pouvoir distinguer la LLC des maladies suivantes : des infections virales, la phase leucémique d'un lymphome non hodgkinien et la leucémie à tricholeucocytes, une maladie lymphoproliférative rare caractérisée par une pancytopénie, une splénomégalie et des marqueurs de surface distinctifs.

Démarche diagnostique

L'examen du sang montre des lymphocytes matures, souvent avec des cellules endommagées ou formant les ombres dites de Gümprecht, caractéristiques des maladies lymphoprolifératives. Une greffe de moelle osseuse peut être indiquée chez les patients atteints de cytopénie. La cytométrie de flux est un outil diagnostique utile dans les cas difficiles. Une électrophorèse des protéines sériques est indiquée chez les patients souffrant d'infections récurrentes et un test de Coombs avec comptage des réticulocytes chez ceux qui sont anémiques.

Soins et traitement

Traitement optimal

Chez les patients au stade 0, I ou II de la maladie, on devrait répéter un examen physique et un hémogramme tous les 3 à 6 mois pour évaluer la progression de l'affection. Les patients avec une maladie stable peuvent ne subir qu'un contrôle chaque année. Le traitement initial pour les patients aux stades III ou IV de la maladie est soit un traitement intermittent avec un agent alkylant et de la prednisone soit une cure de fludarabine, un analogue nucléosidique. Bien que la fludarabine donne un taux plus élevé de rémissions et des intervalles plus longs entre les rechutes, la survie générale est similaire pour les deux types de thérapie. La fludarabine cause une immunosuppression prolongée, et les patients sont exposés au risque d'infections opportunistes. Les patients atteints de LLC plus agressive ou chez qui le premier essai thérapeutique a échoué sont candidats à une chimiothérapie d'association. Les anticorps monoclonaux contre les antigènes des lymphocytes B, CD20 (rituximab) et CD52 (alemtuzumab), sont également actifs contre la LLC, et l'alemtuzumab a été approuvé comme traitement de la LLC réfractaire.

La LLC peut se transformer en un syndrome de Richter, qui est un lymphome agressif et de mauvais pronostic. Les patients atteints d'hypogammaglobulinémie et souffrant d'infections récurrentes devraient recevoir des immunoglobulines intraveineuses. Pour traiter efficacement des complications comme une hémolyse d'origine immunitaire ou une thrombopénie, il faudra surtout contrôler la maladie sous-jacente pour obtenir de bons résultats.

Éviter les erreurs de traitement

Consulter un hématologue spécialisé et expérimenté est essentiel afin de poser un diagnostic correct de la LLC, qui peut être difficile à distinguer d'autres troubles lymphoprolifératifs chroniques comme la leucémie à tricholeucocytes. Le dosage de ZAP-70 pourrait servir de moyen de sélection des patients susceptibles de bénéficier d'un traitement plus intense au début de leur maladie ; cependant, les meilleures données actuelles sont plutôt en faveur d'une surveillance attentive jusqu'au début de la progression de la maladie ou des symptômes.

Futures directions

Les progrès dans le traitement des leucémies aiguës ont été lents. De nouvelles approches incluent l'utilisation combinée d'anticorps monoclonaux avec des médicaments de chimiothérapie et la stimulation du système immunitaire envers des antigènes associés à la leucémie. Comme l'on continue à découvrir des mécanismes moléculaires de l'oncogenèse, ceux-ci deviendront des cibles spécifiques de nouveaux agents pharmacologiques. La LMC a ouvert une nouvelle ère de thérapies spécifiques qui devraient révolutionner les méthodes actuelles de traitement des leucémies.

Ressources supplémentaires

The American Cancer Society Web site. Accessible à http://www.cancer.org. Consulté le 15 octobre 2006.

L'American Cancer Society offre du support didactique, des informations sur les essais cliniques et du soutien aux patients. Le site web et tous les matériaux sont disponibles en espagnol. Ce site s'avère très utile tant pour les médecins que pour les patients.

The Leukemia and Lymphoma Society Web site. Accessible à http://www.leukemia-lymphoma.org. Consulté le 15 octobre 2006.

Le site de la Leukemia and Lymphoma Society propose aux patients du support didactique ainsi que l'accès à des moteurs de recherche concernant les essais cliniques. Il offre également des brochures d'information en espagnol et en français.

The National Comprehensive Cancer Network Web Site. Accessible à http://www.nccn.org. Consulté le 15 octobre 2006.

Les directives thérapeutiques du National Comprehensive Cancer Network comprennent des recommandations d'un groupe d'experts sur le traitement de la LMA, de la LMC et de la LLC.

Données probantes

1. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001; 344 (14) : 1031-7. PMID : 11287972.
   Ce document décrit la réponse à l'imatinib chez des patients atteints de LMC en phase chronique et résistants au traitement par l'interféron.
2. Hoelzer D, Gokbuget N. New approaches to acute lymphoblastic leukemia in adults : Where do we go ? Semin Oncol 2000; 27 (5) : 540-59.
   Les auteurs passent en revue les options thérapeutiques de pointe contre la LLA de l'adulte.
3. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. Blood 1998; 92 (4) : 1165-71. PMID : 9694704.
   Les auteurs fournissent des données sur l'efficacité de la fludarabine comme traitement de première ligne de la LLC.
4. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2006; 354 (2) : 166-78. PMID : 16407512.
   Cet article passe en revue les traitements actuels de la LLA en mettant l'accent sur les nouvelles options thérapeutiques.
5. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2004; 351 (9) : 893-901. PMID : 15329427.
   Ce document présente les données qui montrent que ZAP-70 est un marqueur pronostique de la LLC.
6. Tallman MS, Gilliland G, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. Blood 2005; 106 (7) : 1154-63. PMID : 15870183.
   Les auteurs passent en revue les caractéristiques pronostiques et les options thérapeutiques de la LMA.

Robert Z. Orlowski ▪ Don A. Gabriel

76

Myélome multiple

Introduction

Le myélome multiple est une affection maligne clonale des plasmocytes qui se développe habituellement dans la moelle osseuse. Environ 15 000 nouveaux cas sont diagnostiqués annuellement aux États-Unis, avec une prévalence d'environ 50 000 patients, ce qui fait du myélome le second cancer hématologique le plus courant. Le pic d'incidence se situe dans la sixième décennie, mais cette maladie peut également survenir chez des personnes plus âgées ou plus jeunes. Une exposition à certains facteurs, comme des radiations ou certains produits chimiques, pourrait prédisposer quelque peu au myélome, mais la plupart des patients n'ont pas de tels antécédents. Dans de nombreux cas, le myélome est sporadique, mais il est deux fois plus fréquent chez les Afro-Américains que chez les Blancs, ce qui suggère la possibilité d'une influence génétique.

Présentation et évaluation

Les patients atteints de myélome se présentent avec des symptômes variés, les plus courants étant des douleurs osseuses, une anémie, une dysfonction rénale, une hypercalcémie, des infections récurrentes et une neuropathie périphérique. L'évaluation de tout patient commence par une anamnèse et un examen physique minutieux (encadré 76.1). Les douleurs osseuses sont secondaires à des lésions osseuses lytiques ou à des fractures pathologiques, notamment des fractures vertébrales par compression. La fatigue et la dyspnée sont les conséquences d'une anémie causée par une atteinte de la moelle ou par le syndrome inflammatoire chronique. Dans quelques cas, le taux de paraprotéine est tellement élevé qu'il provoque une hyperviscosité, ce qui peut induire des changements de l'état mental, une insuffisance cardiaque congestive, une coagulopathie et des changements du fond de l'œil. Les mesures de viscosité du sérum contribuent au diagnostic de ce syndrome, qui est par ailleurs une urgence clinique. La viscosité du sérum peut être rapidement inversée par une plasmaphérèse et échange. Une insuffisance rénale à des degrés divers est observée dans près de 40 % des cas et l'hypercalcémie peut survenir à la suite de l'activation des ostéoclastes par les cellules myélomateuses et leur microenvironnement. Des infections récurrentes, notamment des voies sinopulmonaires, sont des complications de l'hypogammaglobulinémie fonctionnelle, ainsi que de la granulocytopénie et de l'affaiblissement de l'immunité cellulaire. Des neuropathies périphériques peuvent se développer en raison de fractures par compression ou de masses localisées de plasmocytes, appelées « plasmocytomes », qui peuvent coincer la racine nerveuse. Certains patients se présentent avec de l'amylose, qui peut également entraîner une neuropathie périphérique et d'autres troubles, entre autres un syndrome néphrotique, une cardiomyopathie congestive, une hépatomégalie, une macroglossie, un syndrome du canal carpien, du purpura périorbitaire et une malabsorption. Fait à noter, 20 % des patients sont asymptomatiques et attirent l'attention médicale en raison d'une anomalie dans un test de laboratoire ou dans des radiographies effectuées pour une autre indication.

Le diagnostic de myélome repose en définitive sur les conclusions du laboratoire, avec la mise en évidence d'une paraprotéine monoclonale à l'électrophorèse ou à l'immunofixation du sérum ou de l'urine (encadré 76.2). Le plus souvent, l'immunoglobuline monoclonale est une IgG, une IgA ou une chaîne légère isolée ; on observe également, mais rarement, des myélomes IgM, IgD ou IgE. Il existe également des formes peu, ou non, sécrétantes, ce qui signifie que même les patients sans protéine monoclonale peuvent avoir un myélome. Le diagnostic repose alors sur la biopsie de moelle osseuse. Cet examen est important car il permet, d'une part, d'évaluer le degré d'envahissement et, d'autre part, d'effectuer les analyses cytogénétiques, notamment le caryotype de routine et l'hybridation fluorescente in situ. Les patients qui ont au moins 10 % de plasmocytes clonaux dans leur moelle, une paraprotéine

Encadré 76.1 Évaluation diagnostique d'une dyscrasie plasmocytaire

- Anamnèse complète et examen physique
- Hémogramme complet avec formule et plaquettes
- Examen du frottis sanguin pour la formation de rouleaux
- Créatinine, urée et électrolytes
- Calcium et albumine; en cas d'hypercalcémie, demander le dosage du calcium ionisé
- Dosage des immunoglobulines
- Électrophorèse des protéines sériques et immunofixation avec quantification de la protéine monoclonale
- Électrophorèse et immunofixation des protéines urinaires
- Collecte des urines de 24 h en vue du dosage des protéines totales, des chaînes légères et du calcul de la clairance de la créatinine
- Bilan des lésions squelettiques par examen radiologique de la colonne vertébrale, du bassin, du crâne, des humérus et des fémurs; chez certains patients, l'imagerie par résonance magnétique et/ou la tomographie par émission de positons peuvent être utiles
- Aspiration unilatérale de moelle osseuse pour l'étude cytogénétique par caryotype de routine et par hybridation fluorescente in situ pour la détection des anomalies caractéristiques du myélome, pour immunophénotypage et index de marquage des plasmocytes, si possible; un prélèvement de moelle bilatéral peut être utile chez les patients suspectés d'avoir un myélome peu ou pas sécrétant
- β_2-microglobuline, protéine C réactive, lactate déshydrogénase
- Viscosité du sérum, en cas d'indication clinique

Encadré 76.2 Critères diagnostiques des dyscrasies plasmocytaires

Gammapathie monoclonale de signification indéterminée

- Immunoglobuline monoclonale dans le sérum < 3,0 g/dl
- Plasmocytose médullaire clonale < 10 % (en cas de biopsie)
- Aucune altération organique ou tissulaire (voir plus bas)
- Aucun signe d'autre néoplasie associée à une protéine monoclonale

Myélome multiple asymptomatique

- Protéine monoclonale sérique ≥ 3,0 g/dl
- Plasmocytose clonale médullaire, habituellement ≥ 10 %
- Aucune altération organique ou tissulaire (voir plus bas)

Myélome multiple symptomatique

- Immunoglobuline monoclonale dans le sérum et/ou l'urine
- Plasmocytose clonale médullaire, habituellement ≥ 10 % *et/ou*
- Plasmocytome clonal objectivé
- Au moins une altération organique ou tissulaire de la liste suivante :
  - hypercalcémie (> 11,5 mg/dl; > 2,65 mmol/l)
  - insuffisance rénale (créatinine sérique > 2 mg/dL; ≥ 177 mol/l)
  - anémie (hémoglobine < 10 g/dl, ou 2 g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale)
  - maladie osseuse (lésions lytiques ou ostéopénie avec fracture de compression)
  - hyperviscosité symptomatique
  - amylose
  - fréquentes infections bactériennes (> 2 au cours des 12 derniers mois)

sérique ou urinaire et des signes de lésions organiques ont un myélome symptomatique, alors qu'il est dit asymptomatique lorsque les patients ne montrent aucun signe lié à la maladie. Lorsque des patients ont une paraprotéine et une atteinte médullaire peu marquées sans aucun symptôme, le syndrome est appelé gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI). Si l'on suspecte une amylose, une coloration au rouge Congo de la moelle peut être effectuée, mais la sensibilité de ce test n'est que de 50 %. Des examens diagnostiques plus fiables sont les biopsies du rein, du rectum, de la gencive et de la graisse abdominale.

Diagnostic différentiel

Bien que l'une des caractéristiques du myélome multiple soit la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou l'urine, la plupart des patients avec une paraprotéine n'ont pas de myélome. Les autres affections malignes à envisager sont la maladie de Waldenström, l'amylose, le lymphome non hodgkinien indolent, le lymphome du manteau, et la leucémie lymphoïde chronique. Mais c'est la GMSI qui est la plus fréquente. Il s'agit généralement d'une affection bénigne, bien qu'elle puisse se transformer en une des tumeurs malignes hématologiques décrites précédemment; le risque annuel de transformation est de 1,0 à 1,5 %. La GMSI est également associée à un risque accru de tumeur solide. Les patients atteints de leucémie-lymphome à cellules T de l'adulte peuvent se présenter avec des lésions osseuses et une hypercalcémie évocatrices de myélome, mais ils ont souvent des lymphocytes circulants anormaux et n'ont généralement pas d'immunoglobuline monoclonale. Une augmentation polyclonale des immunoglobulines sans paraprotéine est souvent le résultat d'une stimulation immunitaire chronique, par exemple en cas d'infection par le VIH ou le virus de l'hépatite C. Diverses maladies auto-immunes peuvent également provoquer une augmentation polyclonale des immunoglobulines et peuvent, dans certains cas, être associées à une immunoglobuline monoclonale en faible concentration.

Stadification et stratification du risque

Plusieurs systèmes différents de stadification ont été utilisés pour la classification des patients dans les différents groupes à risque afin que l'on puisse mieux prévoir les résultats des traitements et guider leur choix. Le Système international de stadification, qui est basé sur les taux sériques de l'albumine et de la β_2-microglobuline (tableau 76.1), est supérieur pas sa capacité de prédire la survie globale (SG) en comparaison des méthodes plus anciennes. À l'avenir, des modifications ou des remplacements par des

Tableau 76.1 Système international de stadification du myélome multiple

Stade	Critères	Survie médiane globale
I	β_2-microglobuline sérique < 3,5 mg/l *et* albumine sérique ≥ 3,5 g/dl	62 mois
II	Ni stade I, ni stade III	44 mois
III	β_2-microglobuline sérique ≥ 5,5 mg/l	29 mois

systèmes qui intègrent les résultats de la cytogénétique pourraient survenir, car des anomalies chromosomiques peuvent affecter la réponse et la durabilité des thérapies ordinaires ou à haute dose. La ploïdie de l'ADN a un impact, en ce sens que les patients atteints d'hypodiploïdie ont une survie plus courte, tandis que les patients hyperdiploïdes ont un meilleur pronostic. On constate que de nombreux patients atteints de myélome ont une ou plusieurs lésions génétiques non aléatoires et récurrentes. La perte d'une partie, ou d'une copie entière, du chromosome 13 est fréquemment rapportée et peut induire un dérèglement du cycle cellulaire par la perte de l'agent suppresseur de tumeur appelé «protéine de rétinoblastome». Cette anomalie génétique rend le pronostic défavorable. Des translocations dans lesquelles un des partenaires est le locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines, comme t(11;14), t(4;14) ou t(14;16) et t(6;14), sont également fréquentes, et peuvent affecter le contrôle du cycle cellulaire en partie par une dérégulation, respectivement, de la *cycline D1*, de la *cycline D2* ou de la *cycline D3*. Fait intéressant, la t(11;14) est associée à un pronostic neutre ou favorable, alors que les t(4;14) et t(14;16) sont de mauvais pronostic. Parmi les autres altérations génétiques, on trouve notamment des mutations du locus p53 à 17p13, de *c-myc*, de *ras* et des lésions de 1q21 qui peuvent impliquer *CKS1B*.

Soins et traitement

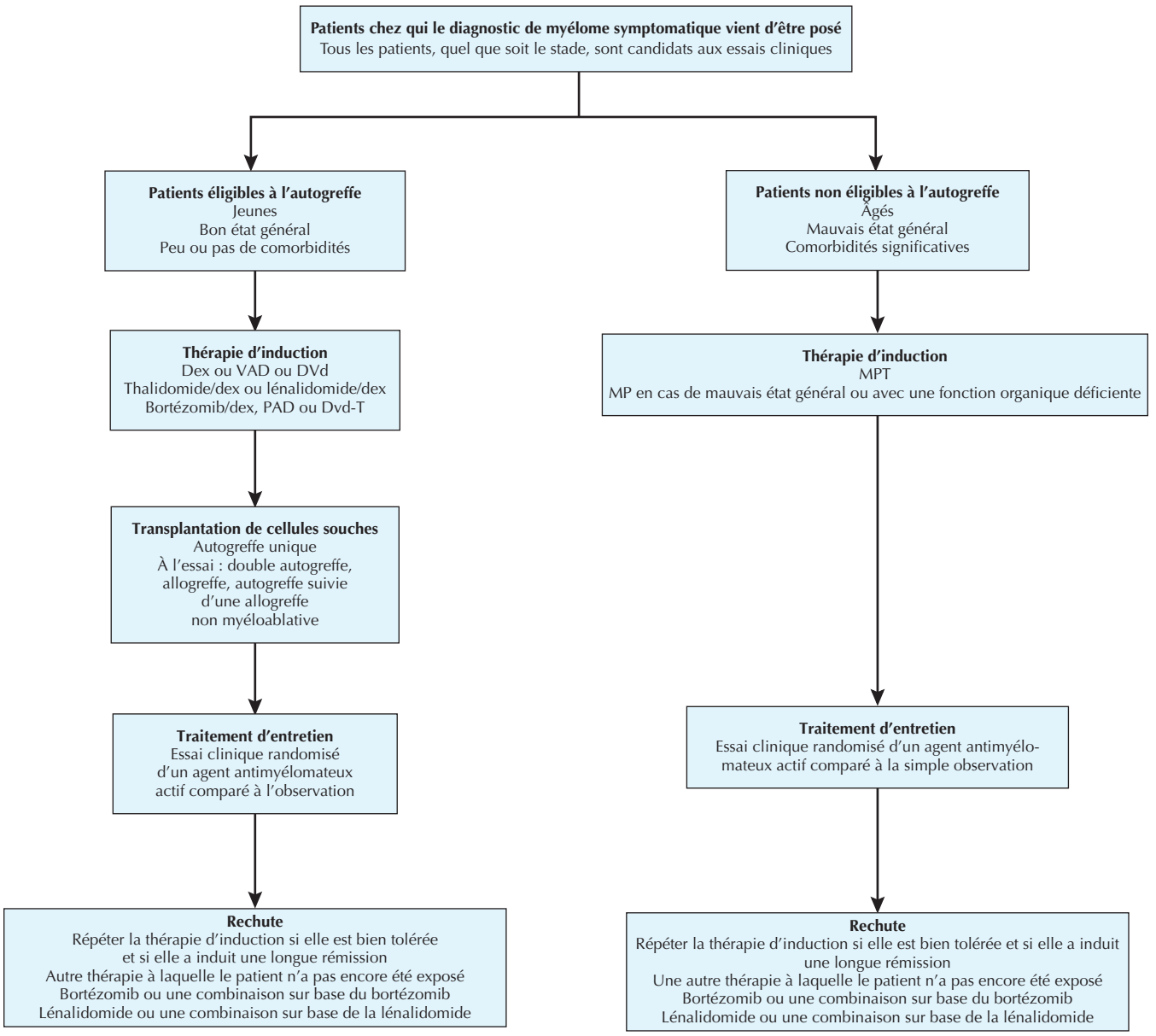
Traitement initial optimal

Les patients atteints de myélome multiple symptomatique nécessitent un traitement qui réduit la masse tumorale, atténue les symptômes, diminue le risque de complications, améliore la qualité de vie et prolonge la survie. Le choix des protocoles d'induction initiale est souvent guidé par une décision quant à savoir si le patient est un candidat à une chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches périphériques. Les facteurs qui sont pris en compte dans cette décision sont l'âge et l'état général du patient, ainsi que la présence éventuelle de comorbidités ou d'altérations d'un organe vital. Les patients qui sont candidats à l'autogreffe font généralement l'objet d'un traitement initial qui évite les agents alkylants, car ces médicaments endommagent les cellules souches et rendent difficiles leur récolte en nombre suffisant.

Pour les patients plus âgés ou qui, pour une autre raison, ne sont pas candidats à l'autogreffe, le traitement initial consistait dans le passé en une combinaison d'un agent alkylant, le melphalan (Alkeran®), avec de la prednisone (MP) [figure 76.1]. Des études récentes ont ajouté de nouveaux agents à la cure MP; la thérapie dite MPT, qui comprend la thalidomide (Thalomid®), un agent immunomodulateur et anti-angiogène, a donné des résultats encourageants. Deux essais randomisés ont montré que le traitement MPT avait induit un taux élevé de réponse globale et complète, un délai plus long avant la progression et une amélioration de la SG, ce qui suggère que cette combinaison devrait être la norme thérapeutique pour ces malades. Malheureusement, la cure MPT comporte un risque plus élevé de toxicité, notamment de complications infectieuses et thromboemboliques, celles-ci justifiant l'association d'un traitement anticoagulant prophylactique. Le traitement MP est toujours, par conséquent, acceptable chez les patients d'âge très avancé ou ayant un mauvais état général et un organe vital déficient. Actuellement, on examine l'utilité d'ajouter d'autres agents, comme la lénalidomide (Revlimid®) ou l'inhibiteur du protéasome, le bortézomib (Velcade®), à la cure MP. Dans certains cas, il peut également être utile d'utiliser un traitement d'induction plus généralement employé chez les plus jeunes, c'est-à-dire les candidats à l'autogreffe. Sauf en cas de toxicité ou de progression de la maladie, le traitement est poursuivi jusqu'à l'obtention d'une rémission complète ou d'une phase de stabilisation de la maladie durant depuis au moins 3 mois malgré la poursuite du traitement. L'induction est alors arrêtée en faveur d'une attente vigilante ou d'un traitement d'entretien.

Chez les patients admissibles à l'autogreffe, la thérapie d'induction est poursuivie durant quatre à six cycles pour réduire le fardeau de la maladie avant la mobilisation des cellules souches. Un schéma thérapeutique utilisé couramment associe une perfusion de doxorubicine (adriamycine) et de vincristine à de la dexaméthasone orale; on peut également recourir à une combinaison similaire où l'adriamycine est remplacée par la doxorubicine liposomale pégylée (Doxil®) [DVd]. Une association de thalidomide et de dexaméthasone (thal/dex) par voie orale semble offrir un taux plus élevé de réponses, de 60 à 70 %, et peut entraîner un délai plus long avant la progression et une prolongation de la SG chez les patients qui ne bénéficient pas d'une transplantation. La combinaison lénalidomide et dexaméthasone semble améliorer les effets thérapeutiques et pourrait être moins toxique que l'association thal/dex, bien que les deux nécessitent un traitement anticoagulant prophylactique en raison du risque de complications thromboemboliques. Des études avec des régimes hybrides, tels que le DVd avec la thalidomide, ont montré des taux de réponse approchant ou dépassant 90 %, avec une forte proportion de réponses complètes. Cependant, ces régimes sont plus

Figure 76.1 Un algorithme thérapeutique actuel du myélome multiple.
Il s'agit d'un algorithme pour les patients qui sont, ou ne sont pas, des candidats à la greffe de cellules souches. D'autres détails sont fournis dans le texte.
Dex : dexaméthasone ; DVd : doxorubicine liposomale pégylée avec vincristine et dexaméthasone orale ; DVd-T : DVd avec thalidomide ; MP : melphalan et prednisone ; MPT : melphalan, prednisone et thalidomide ; PAD : bortézomib avec perfusion de doxorubicine et dexaméthasone ; VAD : perfusion de doxorubicine et de vincristine avec dexaméthasone orale.



toxiques, et un suivi à long terme est nécessaire pour déterminer si les taux de réponse plus élevés se traduiront par un bénéfice après une greffe de cellules souches. Le bortézomib est également activement étudié en combinaison avec certains des agents décrits précédemment comme agents thérapeutiques de première ligne.

Les soins de soutien occupent une place importante dans la prise en charge multidisciplinaire du myélome multiple. Chez les patients avec des lésions lytiques ou de l'ostéoporose, les bisphosphonates, tels que le pamidronate (Aredia®) et le zolédronate (Zometa®), réduisent le risque de fractures osseuses pathologiques ainsi que des fractures par compression ; ils peuvent également favoriser la survie. Leurs facteurs de risque sont des réactions pseudogrippales aiguës liées à la perfusion, une insuffisance rénale et une ostéonécrose de la mâchoire en cas d'utilisation prolongée. L'érythropoïétine (Aranesp®, Epogen® ou Procrit®) améliore l'anémie associée à la maladie et au traitement tout

en réduisant les besoins transfusionnels, mais il faut veiller à ne pas dépasser un taux d'hémoglobine de 12,0 g/dl. Une cyphoplastie ou vertébroplastie chez les patients qui souffrent de fractures vertébrales par compression aiguë peut soulager de manière significative la douleur et réduire le besoin d'analgésiques. La radiothérapie locale peut également être bénéfique pour contrôler la douleur et s'avère également utile en cas de plasmocytome solitaire.

Options de transplantation

La chimiothérapie à haute dose du myélome est utilisée dans l'espoir d'allonger à la fois la survie sans complications et la SG. Plusieurs études randomisées ont comparé la chimiothérapie inductive suivie d'autogreffe de cellules souches périphériques à la chimiothérapie seule ; elles ont démontré que la transplantation était bénéfique. On peut obtenir jusqu'à 40 % de rémissions complètes, une SG médiane de 5 ans ou plus et un taux de mortalité à 100 j lié à la transplantation de moins de 2 à 3 %. Certaines études suggèrent qu'une approche en tandem, dans laquelle deux autogreffes sont effectuées, la seconde suivant de près la première, peut être supérieure à une transplantation unique. Malheureusement, la plupart des patients rechutent en fin de compte, probablement en raison de cellules myélomateuses résiduelles malgré le traitement au melphalan à haute dose, ou en raison de la contamination des cellules souches par des plasmocytes, ou pour les deux raisons. En conséquence, on s'est intéressé à une autre stratégie, qui consiste en une autogreffe précédée d'une chimiothérapie de plus faible intensité, non myéloablative ; l'autogreffe est suivie d'une transplantation, à partir d'un donneur allogénique compatible, de cellules souches, qui, elles, ne peuvent pas être contaminées par le myélome et peuvent, en plus, induire un effet de réaction du greffon contre le myélome. Chez les patients plus jeunes, une greffe allogénique après un traitement pleinement ablatif constitue une autre option, mais ces approches sont compliquées par la réaction du greffon contre l'hôte, qui entraîne un taux élevé de mortalité liée à la transplantation.

Traitement d'entretien

Puisque le traitement de première intention du myélome n'est pas curatif, maintenir une dose plus faible d'un agent antimyélome actif est une stratégie intéressante pour prolonger la durée de la réponse. Pour les patients soumis à des posologies conventionnelles, aucune étude n'a montré une prolongation de la SG, quel que soit le médicament actuellement disponible, par rapport à la seule observation. Chez les patients traités par de fortes doses avec apport de cellules souches, on a montré que l'interféron allongeait la survie d'environ 6 mois, mais son utilisation a été compliquée par une forte toxicité. Récemment, la thalidomide s'est avérée capable d'améliorer de plus de 10 mois la survie sans incidents après la transplantation, et aussi de prolonger la survie globale. Dans ce contexte, les études sur la lénalidomide, ainsi que d'autres agents comme le bortézomib, se poursuivent.

Traitement des rechutes et de la maladie réfractaire

Malgré l'utilisation de la chimiothérapie d'induction, et même de l'autogreffe des cellules souches périphériques, le myélome rechute et redevient symptomatique chez la plupart des patients, qui doivent alors recevoir un traitement supplémentaire. Dans certains cas, il convient de répéter le schéma thérapeutique initial quel qu'il soit, en particulier s'il avait induit une rémission de 6 à 12 mois ou plus. Chez les patients traités de la sorte et qui répondent, la durée de la rémission est généralement de moitié plus courte que celle obtenue précédemment. Plus fréquemment, les patients sont traités avec un agent unique ou une combinaison qui n'avait pas été utilisée auparavant. Le bortézomib est le premier nouveau médicament récemment approuvé pour le traitement des rechutes et de la maladie réfractaire ; dans un essai randomisé avec la dexaméthasone seule comme contrôle, le bortézomib a donné de meilleurs résultats : un taux de réponse supérieur et un allongement du délai avant la progression ainsi que de la SG. Les combinaisons basées sur le bortézomib ont une activité encore plus efficace, et avec le bortézomib, la doxorubicine liposomale pégylée s'est avérée supérieure au bortézomib seul. Un deuxième agent nouvellement approuvé est un médicament immunomodulateur, la lénalidomide ; on a observé qu'en association avec la dexaméthasone, elle agissait mieux que la dexaméthasone seule ; le délai avant la progression et la SG ont été prolongés.

Éviter les erreurs de traitement

Il est important d'effectuer une première évaluation complète parce que les patients atteints d'un myélome asymptomatique ne recevront pas de thérapie précoce, alors que ceux qui sont symptomatiques doivent généralement être soumis rapidement au traitement. Une étude minutieuse de la fonction rénale avec correction, si possible, des anomalies est importante avant le début du traitement, parce que les doses de plusieurs des agents couramment utilisés, notamment le melphalan et la lénalidomide, devront être ajustées chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les études cytogénétiques et l'hybridation fluorescence in situ pour les anomalies chromosomiques associées au myélome sont de plus en plus utiles, à la fois pour le pronostic et pour le choix des stratégies thérapeutiques optimales. Par exemple, les patients avec t(4;14) ont un mauvais pronostic après autogreffe de cellules souches et peuvent être des candidats pour de nouvelles chimiothérapies ou une transplantation allogénique, alors que les patients avec la délétion 13 peuvent répondre particulièrement bien aux combinaisons à base de bortézomib.

Futures directions

Même si le myélome multiple reste une maladie incurable, les progrès récents qui ont été incorporés dans l'algorithme thérapeutique actuel (voir la figure 76.1) ont déclenché une tendance significative vers un allongement de la SG. Beaucoup de nouveaux agents testés en cas de récidives et dans la maladie réfractaire donnent des résultats prometteurs, notamment des inhibiteurs de la protéine de choc thermique 90 et des anticorps monoclonaux dirigés contre l'interleukine 6. Par conséquent, tous les patients doivent être considérés comme des candidats aux essais cliniques, offrant un accès à de nouveaux médicaments qui ont généralement été largement validés dans des modèles précliniques de plus en plus pertinents au plan physiologique. Il est probable que notre compréhension croissante de la pathogénie moléculaire du myélome multiple conduira, dans un proche avenir, à une stratégie thérapeutique adaptée au risque et à la cytogénétique, ce qui permettra de personnaliser le traitement et, peut-être, de guérir cette maladie.

Ressources supplémentaires

The International Myeloma Foundation. Accessible à http://www.myeloma.org/. Consulté le 2 décembre 2006.

The International Myeloma Foundation est un important groupe de pression de patients qui informe les malades atteints de myélome multiple, ainsi que les prestataires de soins de santé, entre autres sur les essais cliniques.

The Leukemia and Lymphoma Society. Accessible à http://www.leukemia.org/hm_lls. Consulté le 2 décembre 2006.

La Leukemia & Lymphoma Society est un important groupe de pression de patients qui informe les malades atteints de myélome multiple, ainsi que les prestataires de soins de santé, entre autres sur les essais cliniques.

The Multiple Myeloma Research Foundation. Accessible à http://www.multiplemyeloma.org. Consulté le 2 décembre 2006.

La Multiple Myeloma Research Foundation est un important groupe de pression de patients qui informe les malades atteints de myélome multiple, ainsi que les prestataires de soins de santé, entre autres sur les essais cliniques.

The National Cancer Institute. Accessible à http://www.clinicaltrials.gov/. Consulté le 2 décembre 2006.

Ce site du National Cancer Institute fournit des informations aux patients atteints de myélome multiple, ainsi qu'aux prestataires de soins de santé, entre autres sur les essais cliniques.

Données probantes

1. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2003 ; 349 (26) : 2495-502. PMID : 14695409.

   Ce fut le premier essai clinique prospectif randomisé montrant que des patients atteints de myélome multiple recevant une chimiothérapie d'induction suivie de deux autogreffes de cellules souches périphériques ont bénéficié de l'allongement du délai avant la progression et de la SG par rapport à des patients traités par chimiothérapie et une transplantation unique.

2. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. InterGroupe Français du Myélome. N Engl J Med 1996 ; 335 (2) : 91-7. PMID : 8649495.

   Ce fut le premier essai clinique prospectif, randomisé montrant que des patients atteints de myélome multiple recevant une chimiothérapie d'induction suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques ont bénéficié de l'allongement du délai avant la progression et de la SG par rapport à des patients traités uniquement par chimiothérapie.

3. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders : a report of the International Working Group. Br J Haematol 2003 ; 121 (5) : 749-57. PMID : 12780789.

   Ce rapport présente les critères actuellement acceptés pour le diagnostic des dyscrasies plasmocytaires tels que formulés par le Groupe de travail international sur le myélome.

4. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005 ; 23 (15) : 3412-20. PMID : 15809451.

   Les auteurs discutent des bases et de la validation du système de pronostic plus précis du myélome multiple qui s'appuie sur les résultats des dosages, dans le sérum, de l'albumine et de la β_2-microglobuline.

5. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma : randomised controlled trial. Lancet 2006 ; 367 (9513) : 825-31. PMID : 16530576.

   Cet essai randomisé et international de phase III a démontré que la combinaison melphalan, prednisone et thalidomide induisait un taux de réponse plus élevé, une meilleure qualité de réponse et améliorait la survie globale par rapport à la combinaison melphalan et prednisone, faisant de la combinaison de ces trois médicaments la référence thérapeutique pour les patients atteints de myélome et non éligibles pour une transplantation de cellules souches.

6. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma : a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2006 ; 24 (3) : 431-6. PMID : 16365178.

   Cet essai randomisé de phase III a montré que la combinaison thalidomide et dexaméthasone induisait un taux de réponse plus élevé et de meilleure qualité que la dexaméthasone seule comme traitement initial chez les patients atteints de myélome nécessitant une chimiothérapie.

7. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. Blood 2005 ; 106 (13) : 4050-3. PMID : 16118317.

   Cet essai de phase II a montré une activité prometteuse du nouvel analogue de la thalidomide, la lénalidomide, en association avec la dexaméthasone, comme cure d'induction chez les patients atteints de myélome multiple.

8. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005 ; 352 (24) : 2487-98. PMID : 15958804

   Cet essai de phase III, randomisé et international, a démontré que le bortézomib induisait un taux de réponse plus élevé et allongeait le délai avant la progression et la survie globale par rapport à la dexaméthasone chez les patients atteints d'une rechute de myélome.

9. Stewart AK, Fonseca R. Prognostic and therapeutic significance of myeloma genetics and gene expression profiling. J Clin Oncol 2005 ; 23 (15) : 6339-44. PMID : 16155017.

   Les auteurs passent en revue quelques-unes des anomalies cytogénétiques importantes fréquemment observées dans le myélome multiple, leur biologie et leur impact sur le pronostic et la thérapie.

James M. Coghill ▪ Thomas C. Shea

77

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Introduction

Au cours des trois dernières décennies, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est devenue un traitement curatif des tumeurs malignes hématopoïétiques, des syndromes d'insuffisance médullaire, des immunodéficiences primitives et de certains troubles génétiques. On s'efforce actuellement d'améliorer l'efficacité de cette thérapie et de l'étendre au traitement d'autres affections telles que les hémoglobinopathies et les maladies auto-immunes. À la base de la GCSH, on trouve le principe de dose-réponse appliqué à l'élimination d'une masse tumorale; par exemple, l'augmentation de la dose permet de surmonter la résistance aux médicaments et d'éradiquer plus de cellules malignes. La pancytopénie qui résulte de cette thérapie médullaire ablative est corrigée par la perfusion de cellules souches autologues ou provenant d'un donneur allogénique histocompatible (figure 77.1). Dans le contexte autologue, les tumeurs qui sont encore sensibles à des doses ordinaires de chimiothérapie (maladie chimiosensible) répondent encore mieux à la posologie encore plus forte utilisée en transplantation. La greffe allogénique offre des avantages supplémentaires : elle permet la perfusion de cellules souches dépourvues de toute cellule tumorale mais aussi l'effet immunitaire de la réaction du greffon contre la tumeur (*graft-versus-tumor* [GVT]), les cellules du donneur réagissant contre les cellules cancéreuses résiduelles. Ce concept a récemment conduit à des traitements qui utilisent des doses plus faibles de chimiothérapie ou d'irradiation, qualifiées de «non myéloablatives», qui se concentrent sur l'établissement d'une greffe stable permettant une GVT et qui mettent moins l'accent sur la cytotoxicité directe de la cure de conditionnement préalable. Les progrès en immunologie, dans les connaissances des maladies infectieuses et dans la pratique de la médecine transfusionnelle ont contribué aux résultats encourageants énumérés dans le tableau 77.1.

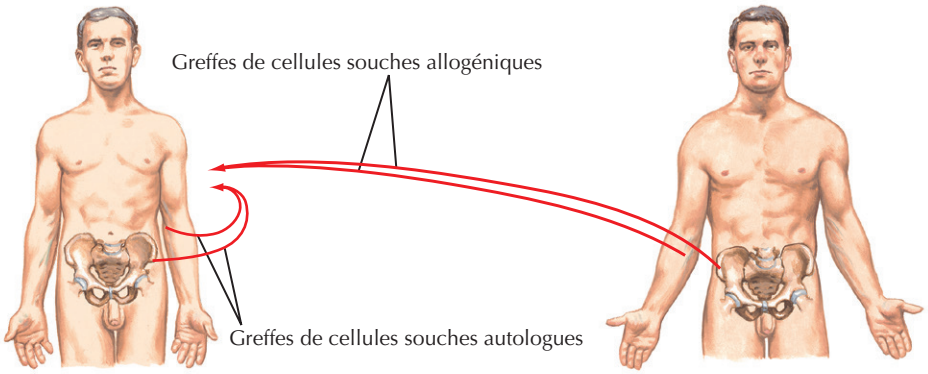
Soins et traitement

Les décisions concernant l'organisation et l'application de la transplantation sont complexes et doivent être prises par des centres ayant une expérience dans le choix des options entre auto- et allogreffes ainsi qu'entre les différents types de cellules du donneur. Continuer à communiquer avec le centre de transplantation est essentiel pour le suivi à long terme des patients lorsqu'ils ont réintégré leur système de santé local, ce qui est particulièrement important dans le cas des receveurs d'allogreffe qui peuvent contracter des infections opportunistes ou développer une maladie du greffon contre l'hôte (MGCH) exigeant l'utilisation à long terme de médicaments immunosuppresseurs.

Greffe autologue

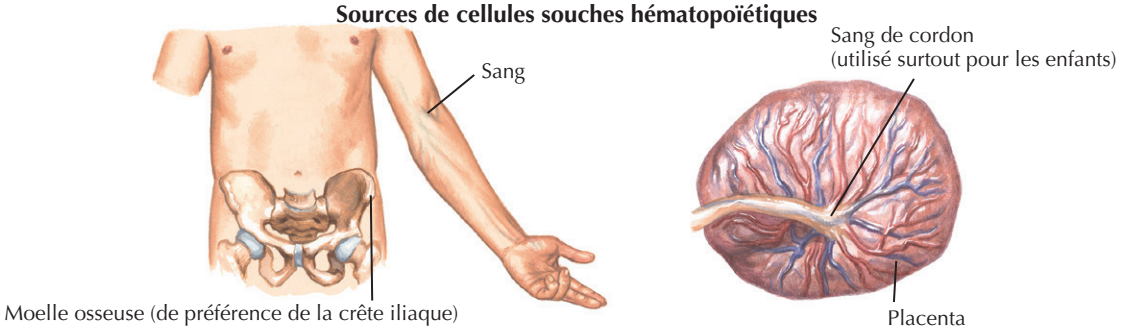
Des études prospectives ont montré qu'en cas de rechute des lymphomes de Hodgkin et non hodgkiniens ainsi que de myélome multiple, des autogreffes s'avéraient plus efficaces dans la prolongation de la survie sans maladie et de la survie globale que les traitements conventionnels. De nombreux essais de phase II attestent également de l'intérêt de l'autogreffe chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) après une deuxième rémission complète. Bien que l'autogreffe soit mieux tolérée que la transplantation allogénique, elle n'est pas possible chez les patients qui gardent dans leur moelle de nombreuses cellules cancéreuses; elle ne réussit généralement pas non

Figure 77.1 Greffe de cellules souches hématopoïétiques.
BK : un polyomavirus ; CMV : cytomégalovirus, GU : génito-urinaire ; GI : gastro-intestinal.

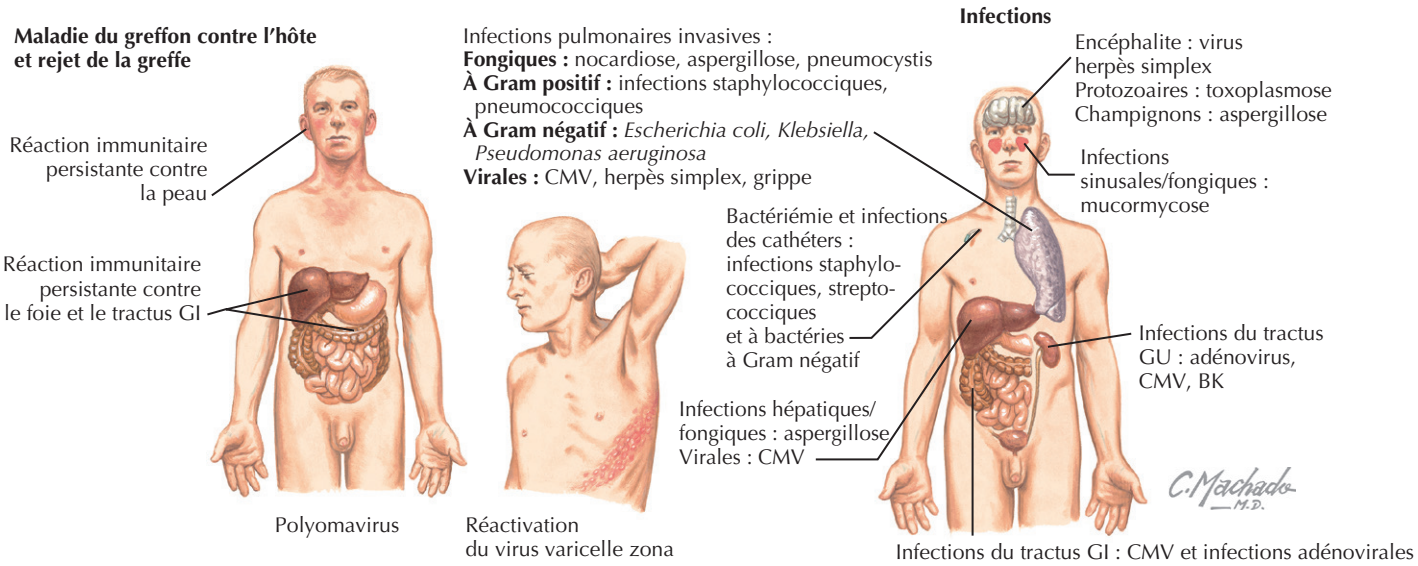


Pour l'autogreffe, le patient fournit ses propres cellules souches (le patient est à la fois donneur et receveur). Lorsque les cellules proviennent d'une autre personne, un donneur histocompatible, la greffe est qualifiée d'« allogénique »

Sources de cellules souches hématopoïétiques



Complications de la greffe



plus dans une maladie qui résiste à des doses conventionnelles de chimiothérapie. L'élimination (ou purge) des cellules tumorales contaminant le greffon est théoriquement séduisante, mais il reste à prouver que ce procédé est réellement efficace.

Greffe allogénique

La décision de recourir à une allogreffe dépend de la maladie sous-jacente, de l'âge et des comorbidités du patient ainsi que de la disponibilité d'un donneur compatible. La baisse du taux de rechute leucémique après allogreffe par

Tableau 77.1 Maladies qui répondent à la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Maladie	Type de greffe	Choix du moment	Résultats cliniques
AML	Allogénique	RC 2 ou RC 1 à haut risque	SG 30–60 %
	Autologue	RC 1 ou RC 2 si aucun donneur disponible	SG 30–40 %
LLA (enfants)	Allogénique	Deuxième RC	SG 40–65 %
LLA (risque élevé)	Allogénique	Première RC	SG 50 %
LMC	Allogénique	Résistance à l'inhibiteur de la tyrosine kinase (imatinib)	SG 50–60 %
Syndrome myélodysplasique	Allogénique	Âge < 65 ans	SG 40 %
Anémie aplasique	Allogénique	Individualisé	SG 70–90 %
LLC	Allogénique ou autologue	Participation à un essai clinique	Petite série de patients avec RC durable Greffe non ablative à l'étude
LNH de grade intermédiaire	Autologue	Rechute chimiosensible	SG 40–50 %
LNH à haut risque	Autologue	Première RC	SG 50–60 %
LNH bas grade	Allogénique ou autologue	Rechute chimiosensible	SSM 25–50 % à 5 ans
Lymphome à cellules du manteau	Allogénique ou autologue	Première RC	Petites séries avec autogreffe avec taux de RC durable de 25–50 %
Maladie de Hodgkin	Autologue	Rechute chimiosensible	15–25 % SSM
Myélome multiple	Autologue	Rechute chimiosensible ou première rémission	SG à 5 ans 50 %; SSM 20 %
Thalassémie	Allogénique	Essai clinique	SG 75 % pour les patients sans cirrhose
Anémie falciforme	Allogénique	Essai clinique	SG 75 %
Maladies auto-immunes	Allogénique ou autologue	Essai clinique	Petite série de rémissions

LLA : leucémie lymphoïde aiguë; LLC : leucémie lymphoïde chronique; LMA : leucémie myéloïde aiguë; LMC : leucémie myéloïde chronique; LNH : lymphome non hodgkinien; RC : réponse complète; SG : survie globale; SSM : survie sans maladie.

rapport à celle observée après une greffe syngénique, c'est-à-dire entre jumeaux identiques, ou une autogreffe illustre l'avantage offert par la réaction de type GVT. Une MGCH légère et chronique améliore l'effet GVT dans des maladies telles que la leucémie myéloïde chronique (LMC); elle diminue le taux de rechutes. Cet effet immunitaire est également à la base du traitement des récidives après transplantation; on perfuse des lymphocytes prélevés chez le donneur. Habituellement, l'allogreffe est préférable pour les leucémies et les patients en rechute d'un lymphome réfractaire à cause de l'effet immunitaire des cellules du donneur contre la tumeur résiduelle et de l'absence de contamination par des cellules tumorales dans le greffon. Une identification précoce de pronostic défavorable avec transplantation immédiate augmente significativement les chances de guérison chez les patients dont les perspectives de réponse favorable aux traitements conventionnels paraissent faibles.

Histocompatibilité

La compatibilité des donneurs potentiels avec le patient est établie sur la base de l'identification des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (*human leukocyte antigens* [HLA]) de classe I (HLA-A, -B, -C) et de classe II (HLA-D, -DR, -DQ, -DO, -DN, -DP). Six allèles de trois antigènes HLA (A, B et DR) sont utilisés pour le typage de routine de la fratrie. Une compatibilité six sur six est considérée comme intégrale sur le plan HLA. Des allèles supplémentaires peuvent être identifiés si le donneur est non apparenté.

Disponibilité des donneurs

Des donneurs compatibles choisis dans la fratrie sont disponibles pour environ 30 % des patients et ont été préférés historiquement aux donneurs partiellement compatibles ou non apparentés en raison de la diminution du risque de rejet de greffe et de la MGCH. Le National Marrow Donor Program (Programme national de donneurs de moelle) a constitué un registre de plus de 5,5 millions de donneurs volontaires qui peuvent fournir un greffon compatible à près de 80 % des patients, avec la probabilité de trouver un donneur en fonction de l'origine raciale et ethnique du patient. Des cellules de sang de cordon ombilical ou des cellules provenant de donneurs qui ont plus d'un allèle incompatible sont disponibles pour certains patients dans un nombre limité de centres. Pratiquement, pour tous les patients, on trouvera un parent au premier degré qui pourra servir de donneur avec un haplotype compatible ou avec au moins trois antigènes compatibles. La perfusion d'un grand nombre de cellules souches, la déplétion des cellules T dans le greffon et une immunosuppression agressive peuvent surmonter le risque élevé de rejet aigu de greffe et une grave MGCH.

Sources de cellules souches hématopoïétiques

Moelle osseuse

La récolte de moelle nécessite habituellement une anesthésie générale et des aspirations multiples de la crête iliaque. Généralement, 15 à 20 ml/kg de poids corporel du receveur, fournissant un minimum de 2×10^8 cellules nucléées/kg, sont suffisants pour la prise de greffe. Habituellement, les donneurs rentrent chez eux le jour même et ont rarement besoin d'autre chose que des antalgiques par voie orale pendant 1 à 2 j après l'opération.

Sang

Dans des circonstances normales, le sang contient peu de cellules souches exprimant l'antigène de surface CD34. Ce nombre peut être fortement augmenté par injection de G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*, facteur de stimulation des colonies de granulocytes) seul, ou, pour les receveurs d'autogreffe, avec une chimiothérapie. Le G-CSF permet une collecte par un procédé appelé « aphérèse ». Les avantages par rapport aux perfusions de moelle osseuse sont une récupération hématopoïétique plus rapide et une diminution de la mortalité liée à la transplantation. Toutefois, ce procédé peut entraîner la perfusion de 10 fois plus de cellules T du donneur en cas d'allogreffe, ce qui augmente le risque de MGCH. Cette complication est compensée par une récupération plus rapide après la transplantation et un risque moindre d'infection et de rechute. Il en résulte que le sang est devenu la source la plus fréquente de cellules souches pour les allogreffes entre adultes apparentés ou non. Chez les enfants, cependant, notamment dans le traitement des maladies non cancéreuses, comme l'anémie aplasique, la moelle d'un donneur apparenté peut être préférée aux cellules souches en raison de la diminution du risque de MGCH.

Sang de cordon ombilical

Des cellules souches hématopoïétiques sont présentes dans le sang du cordon ombilical et peuvent être collectées à partir du placenta après l'accouchement. Parce que les lymphocytes néonataux sont immunologiquement naïfs, ils sont moins susceptibles de déclencher une MGCH et conviennent pour des paires de receveur-donneur partiellement compatibles. Outre cet avantage, le recours au sang de cordon donne un accès immédiat à des cellules qui peuvent être gardées congelées et prêtes à l'emploi. Les inconvénients sont un retard dans la prise de la greffe et un risque accru d'infection. Actuellement, les greffes de sang de cordon sont utilisées principalement chez les enfants, mais les recherches sur l'expansion des cellules souches in vitro et l'utilisation de multiples produits du sang de cordon pourraient permettre l'utilisation plus généralisée de ce type de thérapie chez l'adulte.

Traitements liés à la transplantation

Conditionnements

Le traitement préparatif avant une perfusion de cellules souches allogéniques ou de moelle osseuse est destiné à éradiquer la maladie sous-jacente et à permettre la prise de la greffe des cellules souches du donneur sans qu'elle soit rejetée. Une irradiation corporelle totale (ICT) ou du busulfan à forte dose peut détruire complètement la moelle osseuse. En plus de l'aplasie médullaire et de la prédisposition aux infections, les principaux effets toxiques sont la stérilité, des lésions hépatiques et pulmonaires ainsi qu'une grave inflammation des muqueuses. Chacun de ces traitements est généralement administré avec d'autres agents qui amplifient le traitement immunosuppresseur et l'effet antitumoral. Dans un contexte autologue, une variété de combinaisons ont été utilisées, notamment les associations ICT-cyclophosphamide-étoposide et carmustine-étoposide cytarabine-melphalan (BEAM).

L'intégration de la radio-immunothérapie (RIT) dans les cures de préparation à une auto- ou allogreffe suscite également de l'intérêt. Pour la RIT, on utilise des anticorps monoclonaux dirigés contre des cibles moléculaires présentes à la surface des cellules malignes, ces anticorps étant couplés à des radio-isotopes. Un tel procédé permet de concentrer les radiations directement sur la tumeur en réduisant ainsi les lésions dans les tissus normaux adjacents. Le tositumomab marqué à l'iode 131 et l'ibritumomab marqué à l'yttrium 90 sont actuellement approuvés à des doses non myéloablatives pour le traitement du lymphome non hodgkinien. Dans le contexte allogénique, des protocoles intégrant des immunoconjugués dirigés contre CD33, CD45 et CD66 sont actuellement appliqués pour augmenter l'efficacité thérapeutique chez des patients atteints de leucémie, de syndrome myélodysplasique ou de lymphome. La toxicité de ces traitements ne semble pas supérieure à celle de la chimiothérapie seule, et l'efficacité pourrait encore être améliorée par rapport aux premiers immunoconjugués.

Des combinaisons non myéloablatives d'immunosuppresseurs tels que la fludarabine et le cyclophosphamide plus une ICT à faible dose, et plus récemment une RIT, ont été utilisées pour établir un état hématopoïétique chimérique (mélange de cellules du donneur et du receveur). Dans les tumeurs moins agressives, telles que les leucémies chroniques ou les lymphomes indolents, les avantages de cette stratégie sont une toxicité moindre et une durée plus courte de la pancytopénie, tout en maintenant un effet GVT. Les premières données d'efficacité de cette approche sont encourageantes, avec des taux de rémission complète approchant 85 % dans la LMC, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et les lymphomes de bas grade. Aussi, en raison de la réduction de la toxicité aiguë des conditionnements non myéloablatifs, la greffe de cellules souches est devenue une option thérapeutique viable pour un nombre croissant de patients âgés. Depuis 1984, le nombre de transplantations effectuées chez des

Tableau 77.2 Comparaison des complications entre autogreffes, allogreffes et greffes avec un conditionnement non myéloablatif

Complications	Autogreffes	Allogreffes	Conditionnement non ablatif
Infection bactérienne	3 +	4 +	2 +
Infections virales	1 +	4 +	4 +
Infections fongiques	1 +	4 +	4 +
Greffon contre l'hôte	–	3 +	2 +
Rejet de greffe	Récupération lente 1 +	2–5 %	5–10 %
Greffon contre la tumeur	–	2 +	3 +
Maladie veino-occlusive	1–3 %	5 %	Rare
Rechute	4 +	2 +	3 +
Syndrome myélodysplasique secondaire ou leucémie myéloïde aiguë	5–15 %	–	–
Mortalité liée au traitement	5 %	20–40 %	15–25 %

malades âgés de plus de 50 ans a augmenté plus que dans tout autre groupe d'âge, ces patients recevant actuellement près de 20 % de toutes les allogreffes pour la LMA, la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et la LMC.

Immunosuppression

Le principal facteur permettant les allogreffes est l'utilisation de médicaments qui freinent la réponse des cellules T. Des agents tels que le méthotrexate, les corticostéroïdes et la ciclosporine ou le tacrolimus sont utilisés pour prévenir le rejet de greffe et la MGCH au cours de la période qui suit immédiatement la transplantation. Des immunosuppresseurs supplémentaires, tels que les anticorps antithymocytes et l'alemtuzumab[1], ont également été utilisés à la fois avant et immédiatement après la transplantation dans un effort de prévention de la MGCH. Ces deux agents sont nettement efficaces pour réduire l'incidence et la gravité de la MGCH aiguë et chronique, mais selon la posologie appliquée, ils augmentent le risque de complications infectieuses, de rejet du greffon et de rechute de la maladie. De nouveaux anti-inflammatoires tels que l'infliximab, l'étanercept, le rituximab et le daclizumab ont été utilisés avec succès dans le traitement de la MGCH aiguë ou chronique établie, mais ils augmentent aussi le risque de complications infectieuses.

Transfusions

Les transfusions chez les patients immunodéprimés exigent l'élimination des leucocytes du produit sanguin qui leur sera perfusé; on réduit ainsi le risque d'allo-immunisation et de transmission du cytomégalovirus (CMV). Après une transplantation, on ne pourra perfuser les produits sanguins qu'après leur irradiation afin de réduire le risque de MGCH. Ces mesures doivent se poursuivre aussi longtemps que les patients reçoivent un traitement immunosuppresseur ou montrent des signes de MGCH.

1 Anticorps monoclonal humanisé spécifique de CD52, une protéine de membrane des lymphocytes B et T. *(N.d.T.)*

Complications des greffes

Morbidité et mortalité liées au traitement

Peser le risque de rechute et la perspective de guérison grâce à la transplantation contre le risque d'effets liés au traitement sur la qualité de la vie sont des considérations primordiales pour l'équipe de transplantation et le patient (tableau 77.2). Le taux de mortalité globale après une allogreffe va de 15 à 50 % dans les 1 à 2 premières années, en fonction de l'âge du patient, de la fonction d'organe et de la compatibilité entre receveur et donneur. La toxicité précoce en cas de conditionnement non myéloablatif est généralement faible, mais une MGCH retardée reste un risque sérieux, et la mortalité à long terme liée au traitement (MLT) peut être similaire à celle des traitements pleinement ablatifs. Les taux de MLT varient de 2 à 10 % pour les autogreffes, en fonction principalement du type et du degré de malignité, de l'âge et de l'état physiologique du patient ainsi que du mode de conditionnement utilisé. Bien que les complications soient plus fréquentes après une allogreffe qu'après une autogreffe, le risque de rechute est nettement plus élevé pour la plupart des receveurs de greffe autologue. Ces variables rendent les décisions très complexes, qui ne pourront donc être prises judicieusement que par un patient informé dans un centre expérimenté offrant les diverses options.

Maladie du greffon contre l'hôte

Le degré de disparité HLA détermine directement l'incidence et la gravité de la MGCH. Des MGCH plus graves ont été historiquement observées lorsque le donneur était compatible mais non apparenté ou lorsqu'il était incompatible, bien que des résultats comparables à ceux obtenus avec des donneurs compatibles apparentés soient actuellement signalés à la suite des progrès récents de l'immunosuppression et du typage HLA. Une MGCH aiguë par définition survient avant le jour 100 et se développe chez 10 à 70 % des receveurs de greffe venant d'un frère ou d'une sœur compatible. Une MGCH chronique survient

après le jour 100 et se manifeste comme une réaction auto-immune persistante contre la peau, l'intestin et le foie. Bien qu'une MGCH légère soit associée à une diminution du taux de rechutes, une grave MGCH altère la qualité de vie et augmente le risque de MLT. L'incidence de la MGCH aiguë, éventuellement de la forme chronique, semble être réduite lorsque le conditionnement est non myéloablatif plutôt que pleinement ablatif.

Infections

Les infections bactériennes surviennent tôt après la greffe durant la période de neutropénie et de lésions des muqueuses. Les infections à CMV et à d'autres virus comme l'adénovirus surviennent habituellement entre 30 et 100 j après la transplantation. Le risque d'infections bactériennes, fongiques et virales se prolonge avec l'immunosuppression et peuvent se manifester des mois ou des années plus tard sous forme de fièvres inexpliquées (voir la figure 77.1). Les patients nécessitant une immunosuppression prolongée en raison d'une MGCH courent un risque sérieux d'infections bactériennes rapidement mortelles par des bactéries encapsulées comme les streptocoques et les pneumocoques. Les fièvres, chez ces patients, doivent être traitées efficacement par des antibiotiques à large spectre, pendant que l'on cherche à identifier l'agent en cause. Chez 30 à 40 % des patients, le virus de la varicelle et du zona est réactivé généralement dans les 12 mois suivant la transplantation. Si l'infection n'est pas diagnostiquée et traitée à temps avec des médicaments comme l'acyclovir, le virus peut se disséminer et menacer la vie. Des infections fongiques invasives comme l'aspergillose ou la mucormycose peuvent aussi survenir chez les patients soumis à des traitements immunosuppresseurs de longue durée. L'amphotéricine B a été le pilier du traitement des infections fongiques invasives présumées ou objectivées chez les receveurs de greffe, mais elle est désormais remplacée par des agents plus récents, comme l'amphotéricine B liposomale, le voriconazole et la caspofungine. Ces agents ont moins de toxicité rénale et leur perfusion est mieux tolérée, tout en ayant une efficacité comparable ou améliorée dans la plupart des cas.

Éviter les erreurs de traitement

La plupart des patients qui ont subi une GCSH doivent être surveillés de près dans un centre expérimenté. Ces patients, cependant, se présentent parfois chez des médecins locaux ou dans des services d'urgence à la suite de complications aiguës. Il est important de réaliser que de tels patients, en particulier ceux qui ont subi une allogreffe, peuvent continuer à être déficients sur le plan immunitaire pendant plusieurs mois, voire des années après la normalisation de leur nombre de globules blancs, et que cela augmente leur risque de contracter de graves infections opportunistes. Des symptômes comme la fièvre, la toux, des éruptions cutanées et des douleurs doivent faire l'objet d'une attention particulière car les patients ayant subi une GCSH peuvent rapidement décompenser. Confrontés à de telles situations, les médecins locaux doivent contacter directement le centre de transplantation du patient afin d'obtenir les conseils adéquats.

Futures directions

Au cours des années à venir, les améliorations continues des soins de soutien et l'expansion des sources de cellules grâce au sang de cordon, aux donneurs non apparentés, compatibles et incompatibles vont pouvoir répondre aux besoins d'un nombre croissant de candidats à la transplantation. Pour éliminer les cellules tumorales et le risque de rechute, on pourra associer des vaccins ou d'autres formes d'immunothérapie à des auto- ou allogreffes. Pour la prévention et le traitement de la MGCH, on teste actuellement des perfusions de cellules T régulatrices, l'irradiation de l'ensemble des tissus lymphoïdes ainsi que de nouveaux agents immunosuppresseurs.

Ressources supplémentaires

Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, éds. Thomas's hematopoietic cell transplantation. 3e éd. Malden, MA : Blackwell Science ; 2004.

Cet excellent ouvrage consacré exclusivement à la transplantation de cellules souches s'adresse à ceux qui souhaitent étudier la GCSH plus en détail.

The National Marrow Donor Program Web site. Accessible à http://www.marrow.org. Consulté le 21 novembre 2006.

Le site officiel du National Marrow Donor Program est une excellente source d'informations sur pratiquement tous les aspects de la greffe de cellules souches, y compris une mise à jour des statistiques de survie selon le type de maladie.

Données probantes

1. Alyea EP, Kim HT, Ho V, et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. Blood 2005 ; 105 (4) : 1810-4. PMID : 15459007.

   Cette analyse rétrospective d'un seul centre de transplantation aux États-Unis montre une amélioration de la survie globale et une incidence réduite de MGCH chez des patients âgés de plus de 50 ans qui ont subi un conditionnement non myéloablatif par rapport à un conditionnement ablatif.
2. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia : a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Leukemia 2005 ; 19 : 2304-12. PMID : 16193083.

   Cette grande série rétrospective européenne démontre une survie globale comparable et une toxicité réduite liée à la transplantation chez des patients leucémiques, âgés de plus de 50 ans, traités par un conditionnement non myéloablatif, par rapport aux malades soumis à des traitements myéloablatifs habituels.
3. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003 ; 348 (19) : 1875-83. PMID : 12736280.

Cette étude historique démontre l'amélioration de la survie globale et sans progression chez des patients atteints de myélome multiple traités par autogreffe de cellules souches par rapport à la chimiothérapie traditionnelle.

4. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2265-75.

   Cette analyse rétrospective aux États-Unis démontre des résultats similaires à long terme entre des patients leucémiques traités par des cellules souches incompatibles de cordon ombilical et ceux qui ont reçu de la moelle osseuse de donneurs adultes incompatibles et non apparentés.
5. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995 ; 333 (23) : 1540-5. PMID : 7477169.

   Cette importante étude, appelée « essai clinique de Parme », démontre l'amélioration de la survie globale et sans complications chez des patients en rechute de lymphome non hodgkinien traités par autogreffe de cellules souches par rapport à une chimiothérapie traditionnelle de sauvetage.
6. Press OW, Eary JF, Gooley T, et al. A phase I/II trial of iodine-131-tositumomab (anti-CD20), etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for relapsed B-cell lymphomas. Blood 2000 ; 96 (9) : 2934-42. PMID : 11049969.

   Cette première étude importante montre la possibilité de combiner la radio-immunothérapie avec des agents cytotoxiques traditionnels en cas d'autogreffe de cellules souches après rechute d'un lymphome non hodgkinien.
7. Tallman MS, Gray R, Robert NJ, et al. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. N Engl J Med 2003 ; 349 (1) : 17-26. PMID : 12840088.

   Cet essai historique montre que la GCSH n'offre aucun avantage contre le cancer du sein à haut risque par rapport à la chimiothérapie traditionnelle.
8. Tauro S, Craddock C, Peggs K, et al. Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. J Clin Oncol 2005 ; 23 (36) : 9387-93. PMID : 16314618.

   Cette étude démontre que des transplantations précédées d'un conditionnement moins intensif peuvent induire des rémissions à long terme en cas de leucémie aiguë et de myélodysplasie, en dépit d'une toxicité moindre que celle des traitements préparatoires habituels à une allogreffe de cellules souches.

Mark A. Socinski

78

Cancer du poumon

Introduction

Le cancer du poumon est diagnostiqué chez environ 170 000 personnes chaque année aux États-Unis. C'est le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes (derrière celui de la prostate) et chez les femmes (après celui du sein) ; il représente 14 % de tous les cancers chez les hommes et 13 % chez les femmes. Il est la cause la plus fréquente de décès par cancer, avec environ 160 000 décès par an. Chez les hommes, le nombre de décès par cancer pulmonaire a diminué depuis la fin des années 1980, mais il est encore responsable de 31 % de tous les décès par cancer. Chez les femmes, les décès par cancer du poumon ont dépassé ceux dus au cancer du sein en 1986, et représentent maintenant 25 % de tous les décès par cancer. Le nombre de décès par cancer du poumon dépasse ceux dus à l'ensemble des cancers des organes suivants : côlon, sein, prostate et pancréas (figure 78.1).

Étiologie et pathogénie

Le tabagisme est le facteur de risque majeur de cancer pulmonaire. Bien que 85 à 90 % de tous les patients aient des antécédents d'exposition directe au tabac, il est probable que la cause du cancer pulmonaire soit multifactorielle. La susceptibilité joue clairement un rôle, parce que la plupart des fumeurs à vie ne développent pas de cancer du poumon. Une relation dose-réponse existe entre le nombre de cigarettes fumées et le risque de cancer du poumon. Après l'abandon du tabac, le risque diminue, mais reste supérieur à celui des non-fumeurs à vie pour au moins 18 ans. Plus de la moitié de tous les cancers pulmonaires sont diagnostiqués chez des non-fumeurs actuels. D'autres facteurs de risque sont repris dans l'encadré 78.1.

Le cancer du poumon est classé en deux catégories principales (tableau 78.1) : le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) et le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC). Chaque catégorie et sous-type de cancer du poumon diffère par son histologie et son degré de différenciation. Environ 1 à 4 % des cancers du poumon ont une histologie mixte de tumeur à petites cellules et de tumeur non à petites cellules. La différenciation par des pathologistes entre le CPPC et le CPNPC est nette (> 90 %). Toutefois, elle n'atteint pas 100 %, et une attention particulière au tableau clinique est nécessaire.

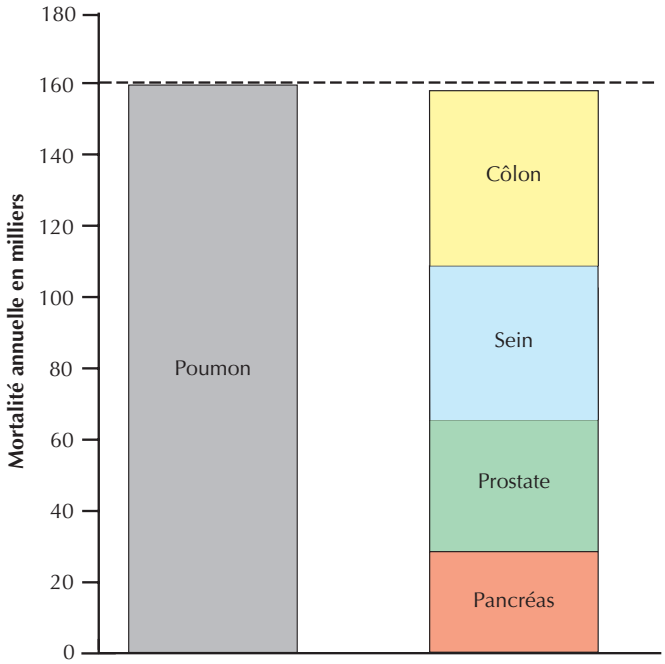
Tableau clinique

Le tableau clinique du cancer du poumon (tableau 78.2) consiste généralement en symptômes liés à une maladie thoracique ou dépendant des sites de métastases. Les symptômes thoraciques les plus courants sont la toux, la dyspnée, une douleur thoracique et une hémoptysie. D'autres symptômes sont dus à l'invasion ou à l'obstruction de structures vitales thoraciques comme le syndrome de la veine cave supérieure, un épanchement péricardique ou pleural, une pneumonie obstructive et le syndrome de Pancoast.

Les métastases peuvent se localiser n'importe où, mais les sites les plus fréquents sont le foie, les glandes surrénales, les os, le cerveau et les ganglions lymphatiques. Les patients présentent souvent des symptômes liés aux sites touchés, par exemple la douleur de métastases osseuses, des convulsions, une hémiplégie ou une hépatomégalie. Des symptômes généraux comme la perte de poids, la fatigue, des malaises et l'anorexie sont très fréquents et surviennent le plus souvent à un stade avancé.

Plusieurs syndromes paranéoplasiques sont associés à des cancers du poumon : sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, hypercalcémie, gynécomastie et syndrome de Cushing, ainsi que plusieurs syndromes neurologiques, notamment le syndrome de Lambert-Eaton, une dégénérescence cérébelleuse, des neuropathies périphériques et la démence.

Figure 78.1 Mortalité annuelle (en milliers). *D'après Detterbeck CF, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, éds. Diagnosis and treatment of lung cancer : an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphie : WB Saunders ; 2001.*



Encadré 78.1 Facteurs de risque du développement du cancer pulmonaire

- L'exposition au tabac
- Fumée de tabac ambiante
- Les expositions professionnelles
- Facteurs génétiques
- Sexe
- Régime alimentaire
- Maladies pulmonaires chroniques
- Cancer antérieur lié au tabac

D'après Detterbeck CF, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, éds. Diagnosis and treatment of lung cancer : an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphie : WB Saunders ; 2001.

Tableau 78.2 Tableau clinique du cancer du poumon

Symptôme	Pourcentage de patients
Toux	46
Perte de poids	32
Dyspnée	30
Douleur thoracique	30
Hémoptysie	27
Fièvre	28
Asymptomatiques	15

D'après Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, éds. Diagnosis and treatment of lung cancer : an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphie : WB Saunders ; 2001.

Tableau 78.1 Classification histologique du cancer du poumon*

Type de cancer	Taux d'incidence ajusté pour l'âge**
À petites cellules	9,4
Non à petites cellules :	
■ à grandes cellules	9,6
■ carcinome épidermoïde	15,3
■ adénocarcinome :	15,3
■ carcinome bronchioloalvéolaire	1,4
■ carcinome adénosquameux	0,8
Autre :	
■ carcinome des glandes bronchiques :	0,6
■ carcinome adénoïde kystique	
■ tumeur mucoépidermoïde (TME)	
■ tumeur carcinoïde :	0,5
■ typique	
■ atypique	
■ sarcome :	0,1
■ carcinosarcome	

* Selon le système de classement de l'Organisation mondiale de la santé.
** Taux d'incidence ajusté selon l'âge pour 100 000 habitants selon le registre statistique de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), 1983–1987.
D'après Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, éds. Diagnosis and treatment of lung cancer : an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphie : WB Saunders ; 2001.

Dépistage

Le rôle du dépistage reste controversé. Le tableau 78.3 montre les résultats d'essais publiés à ce jour où des radiographies pulmonaires avec ou sans cytologie des expectorations ont été effectuées. Aucun avantage manifeste n'a été observé lorsque le critère final d'évaluation était la mortalité par cancer du poumon. Ces essais ne concernaient que les hommes et comparaient des stratégies plus approfondies de dépistage à d'autres qui l'étaient moins. De ces travaux, on retient que l'inefficacité du dépistage n'est pas prouvée, car le problème n'a pas été abordé correctement. Les études récentes ont porté sur le rôle que pourrait jouer la tomodensitométrie (TDM) spiralée dans le dépistage. Des études préliminaires suggèrent que le cancer du poumon peut être décelé à un stade plus précoce, mais l'impact de cette approche sur la survie reste incertain. Les résultats de plusieurs essais randomisés en cours sont attendus et permettront de clarifier le rôle du dépistage. Le National Lung Cancer Screening Trial (Essai de dépistage national du cancer pulmonaire) aux États-Unis a randomisé environ 50 000 personnes et les a soumises soit à une simple radiographie thoracique, soit à une TDM spiralée. En attendant ces résultats, ainsi que ceux d'autres essais similaires, le dépistage systématique ne peut être recommandé.

Tableau 78.3 Dépistage du cancer du poumon

Étude*	*n*	Années	Fréquence d'intervention (mois)		Durée de l'étude (ans)	Détection du cancer pulmonaire Taux dans la population		Pourcentage de cancers pulmonaires résécables		Survie à 5 ans des patients cancéreux (%)		Mortalité par cancer pulmonaire dans la population[a]	
			Contrôle	Dépistage		Contrôle	Dépistage	Contrôle	Dépistage	Contrôle	Dépistage	Contrôle	Dépistage
Erfurt[b]	143 880	1972–1977			6	0,65	0,95	19	28	8	14	0,8	0,6
Nord London[b]	55 034	1960–1963	Rx q36	Rx q6	3	0,38	0,44	29[c]	44[c]	6	15	0,8	0,7
Hopkins	10 387	1973–1978	Rx q12 –	Rx q12 Exp q4	5–7	5,5	4,8	44	47	20[d]	20[d]	4,6	3,6
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	10 040	1974–1978	Rx q12 –	Rx q12 Exp q4	5–8	3,8	3,7	51	53	33	37	2,7	2,7
Mayo Clinic	9211	1971–1976	Rx q12[e] Exp q12[e] Exp q4	Rx q4 Exp q4	6	3,5	4,5	32	46	15	33	3,0	3,2
Tchécoslovaquie[f]	6346	1976–1977	Rx q36[g] –	Rx q6[g] Exp[h] q6[g]	3	2,0	3,9	16	25	0	26	1,5	1,7

* Critères d'inclusion : études randomisées d'une intervention de dépistage du cancer du poumon.
[a] Par 1000 patients/an.
[b] Groupes de patients randomisés, plutôt que patients individualisés.
[c] $p < 0,05$.
[d] Survie à 8 ans.
[e] Examens annuels recommandés avec une observance d'environ 50 %.
[f] Sur base des données d'une étude de 3 ans.
[g] Rx annuel pendant un suivi de 3 ans.
[h] Un seul échantillon d'expectoration.
Rx : radiographie thoracique; Dépistage : cohorte soumise au dépistage; Exp : expectoration (trois échantillons).

Démarche diagnostique

Afin de poser le diagnostic de cancer du poumon, il faut disposer d'un examen histologique ou cytologique de confirmation. Tous les patients devraient bénéficier d'une concertation multidisciplinaire sur la démarche diagnostique optimale avec comme point de départ la TDM et la tomographie par émission de positons (TEP). Les différentes options sont alors l'examen cytologique des expectorations, la bronchoscopie, une aspiration transthoracique à l'aiguille fine (ATTAF), une aspiration à l'aiguille fine guidée par échographie endoscopique œsophagienne ou bronchique, une médiastinoscopie cervicale ou une médiastinotomie antérieure et, enfin, la biopsie ou aspiration à l'aiguille fine d'un site métastatique.

Cytologie des expectorations

Cette méthode est la moins invasive, mais la précision dépend de la collecte rigoureuse des échantillons et d'une conservation optimale. La sensibilité est d'environ 65 %, mais elle est fortement tributaire de la taille de la tumeur et de son emplacement (les grosses tumeurs centrales ont le taux de sensibilité le plus élevé). Le taux de faux positifs est de 2 % et celui des faux négatifs de 10 %.

Bronchoscopie

La sensibilité globale de la bronchoscopie est de 80 à 85 % dans les tumeurs centrales et de 60 à 65 % pour les lésions les plus périphériques. Dans les tumeurs de moins de 2 cm, la sensibilité est inférieure à 33 %.

Aspiration transthoracique à l'aiguille fine

La sensibilité globale de l'ATTAF est de 88 %, la spécificité est de 97 % et le taux de faux positifs est de 1 %, mais elle a un taux de faux négatifs de 27 %. Dès lors, des lésions très suspectes de cancer du poumon devraient toujours être considérées comme malignes, même avec une ATTAF négative.

Aspiration à l'aiguille fine guidée par échographie endoscopique œsophagienne ou bronchique

De nouveaux procédés basés sur des techniques endoscopiques transœsophagienne ou transbronchique sont actuellement disponibles ; selon les conclusions de la TDM thoracique, ils peuvent constituer l'approche optimale. L'aspiration transœsophagienne est complémentaire de la médiastinoscopie. Avec une sélection rigoureuse des patients, la sensibilité globale est de 80 % ou plus avec des taux de spécificité proches de 100 %.

Médiastinoscopie cervicale ou médiastinotomie antérieure

Le prélèvement d'un ganglion médiastinal est souvent la méthode diagnostique du cancer du poumon. Une médiastinoscopie cervicale implique une incision dans la fourchette sternale et le prélèvement de ganglions lymphatiques au moyen du médiastinoscope dans les espaces paratrachéaux et sous-carinaires. Des stations importantes pour les prélèvements sont indiquées en gras dans la figure 78.2. Le terme « station » désigne un emplacement anatomique propre à un ganglion lymphatique intrathoracique tel que défini par l'American Joint Committee on Cancer (figure 78.2). En cas de tumeur dans le lobe supérieur gauche, il est nécessaire de prélever les ganglions dans la fenêtre aortopulmonaire par une médiastinotomie antérieure. Ce procédé implique une incision dans le deuxième espace intercostal gauche et la visualisation directe de la fenêtre antéropostérieure (station 10).

Biopsie ou aspiration à l'aiguille fine d'un site métastatique

La biopsie des sites extrathoraciques peut établir à la fois le diagnostic et le stade du cancer. Par exemple, des biopsies du foie, des os, de la glande surrénale ou d'une lésion cérébrale fourniront le diagnostic et le stade (IV dans le cas de métastases cérébrales).

Diagnostic différentiel et stadification

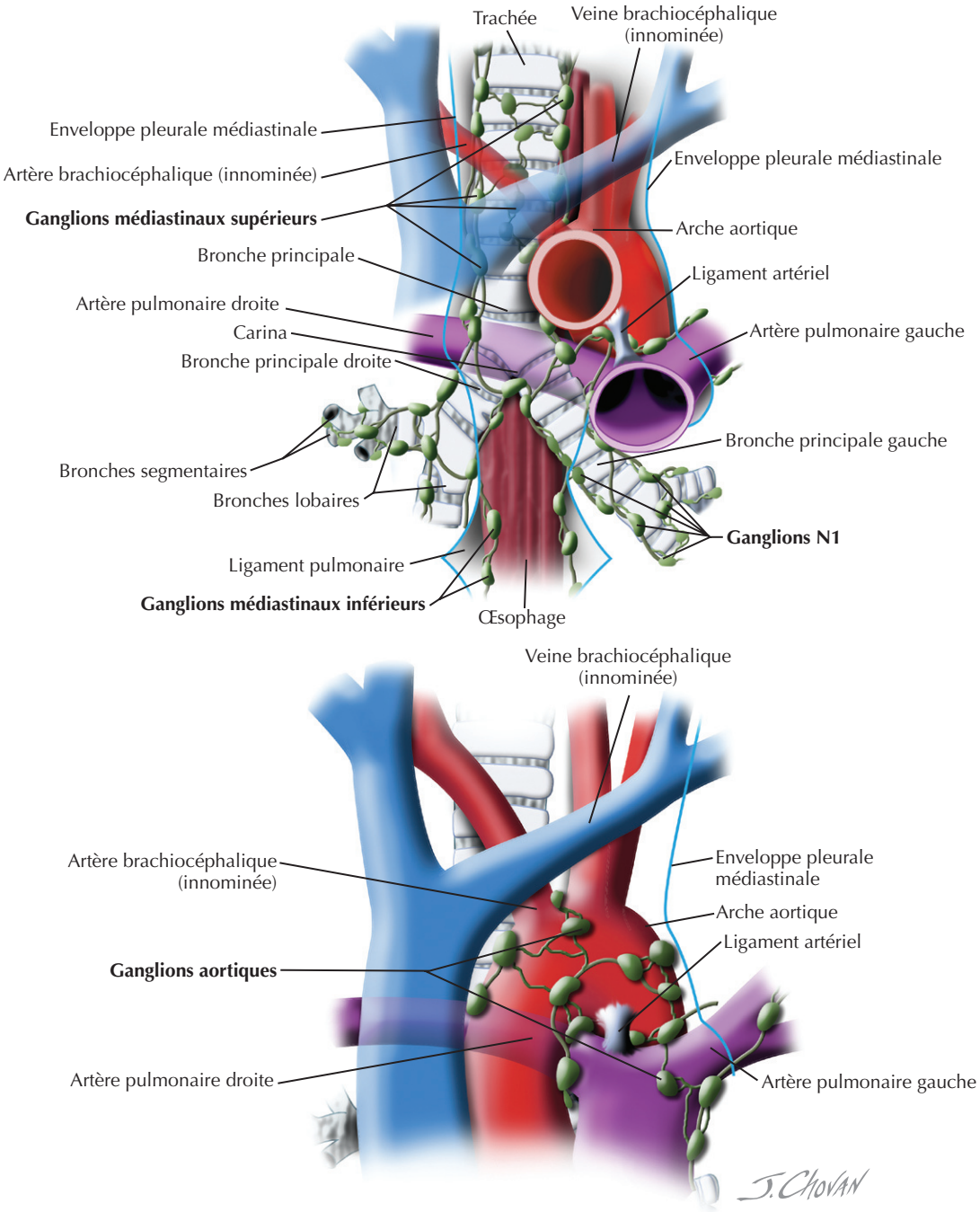
Le cancer du poumon doit être suspecté dès que les symptômes signalés plus haut suggèrent ce diagnostic, en particulier chez un patient ayant des antécédents de tabagisme (tableau 78.4). Des anomalies radiographiques suggèrent souvent le diagnostic, mais celles-ci doivent être différenciées des lésions bénignes pulmonaires, notamment infectieuses, inflammatoires, granulomateuses, vasculaires, mais aussi des hamartomes et des lésions métastatiques.

Le plan de traitement du malade et son pronostic reposent essentiellement sur la stadification, qui doit être établie soigneusement dès l'admission du patient. Pour procéder à cette classification, on recourt au système dit TNM pour *tumeur*, *nœud* (ganglion lymphatique) et *métastase* ; le tableau 78.5 le présente brièvement.

La stadification clinique est basée sur l'examen physique et les examens radiographiques (tableau 78.6). La stadification anatomopathologique confirme les résultats des radiographies par l'analyse des biopsies prélevées dans les zones suspectes. En général, la stadification anatomopathologique est plus précise que la stadification clinique dans l'objectivation du cancer.

Tous les patients requièrent une anamnèse et un examen physique complets, une radiographie thoracique et une

Figure 78.2 Stations des ganglions lymphatiques régionaux pour la stadification du cancer du poumon.
Adapté de Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997; 111 : 1718–23.



TDM dite «de stadification», c'est-à-dire s'étendant au foie et aux glandes surrénales. Des examens supplémentaires peuvent inclure une TDM de la tête ou une imagerie par résonance magnétique, une scintigraphie osseuse et une TEP. La stadification anatomopathologique peut comprendre une médiastinoscopie, une thoracoscopie ou une biopsie des lésions métastatiques suspectes.

Le système TNM devrait également être appliqué au CPPC mais, historiquement, un système simplifié a toujours été utilisé, distinguant seulement un stade limité et un stade étendu. Le premier se définit comme une tumeur limitée à un champ raisonnablement accessible à une irradiation thoracique. Cela inclut généralement le cancer primitif et un stade ganglionnaire N1-3. L'inclusion ou

Tableau 78.4 Diagnostic différentiel d'une masse ou d'une anomalie pulmonaire

Catégorie diagnostique	Facteurs cliniques utiles
Cancer primaire du poumon	Âge, facteurs de risque
Cancer métastatique	Antécédents médicaux, nombre de lésions
Lésion bénigne chronique :	
■ granulome, cicatrice	Radiographie thoracique antérieure, calcifications diffuses
■ hamartomes	Radiographie thoracique antérieure, graisse à la TDM en coupes fines
Lésion bénigne aiguë :	
■ atélectasie arrondie	Aspect radiographique, résolution
■ pseudotumeur (liquide dans fissure)	Aspect radiographique, résolution
■ corps étranger, obstruction	Antécédents cliniques
■ abcès pulmonaire	Antécédents cliniques
■ pneumonie bactérienne	Antécédents cliniques
■ tuberculose, bacille atypique acidorésistant	Antécédents cliniques, test cutané à la tuberculine
■ infection fongique	Antécédents cliniques
■ embolie pulmonaire	Antécédents cliniques, résolution
■ vasculite	Antécédents cliniques

Tableau 78.5 Le système TNM de stadification

T : état de la tumeur

T0	La tumeur primitive n'est pas retrouvée
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeurs inférieures à 3 cm et entourées par du poumon
T2	Tumeurs supérieures à 3 cm ou envahissant la plèvre viscérale
T3	Extension dans une structure qui peut potentiellement être réséquée (paroi thoracique ou péricarde)
T4	Extension dans une structure vitale qui ne peut pas être réséquée (aorte ou cœur) ou épanchement malin pleural ou péricardique

N : état ganglionnaire

N0	Pas de ganglion lymphatique atteint
N1	Ganglions lymphatiques restreints aux poumons (péribronchiques ou hilaires)
N2	Ganglions médiastinaux homolatéraux
N3	Ganglions sus-claviculaires ou médiastinaux controlatéraux

M : état métastatique

M0	Pas de métastases
M1	Métastases

Groupements

Stade	T	N	M	Pourcentage approximatif de cas
IA	1	0	0	Stade I : 36 %
IB	2	0	0	
IIA	1	1	0	Stade II : 7 %
IIB	2	1	0	
	3	0	0	
IIIA	1–3	2	0	Stade IIIA : 10 %
IIIB	1–4	3	0	Stade IIIB : 20 %
	4	0–3	0	
IV	Tous T	Tous N	1	Stade IV : 27 %

D'après Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, éds. Diagnosis and treatment of lung cancer : an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphie : WB Saunders ; 2001.

non des ganglions hilaires controlatéraux et des supraclaviculaires reste controversée. Le stade étendu de CPPC correspond aux états plus graves, par exemple un épanchement malin péricardique ou pleural.

Stadification intrathoracique

La figure 78.2 montre les stations des ganglions lymphatiques régionaux pour la stadification du cancer du poumon. La recherche des ganglions lymphatiques médiastinaux se fera d'abord par une TDM thoracique. Cependant, la sensibilité et la spécificité de la TDM sont respectivement de l'ordre de 65 et 75 %. Les taux de faux négatifs sont 10 à 15 % avec des taux de faux positifs de 30 à 40 %. L'examen TEP augmente la sensibilité (environ 84 %) et la spécificité (93 %), mais donne encore des résultats faussement positifs et faussement négatifs dans respectivement 7 et 16 % environ. Dans certains cas, la TDM et la TEP doivent être utilisées conjointement. La médiastinoscopie reste la technique de référence pour l'examen du médiastin. La sensibilité globale de la médiastinoscopie est similaire à celle de la TEP (environ 84 %), mais sa spécificité est de 100 %. En d'autres termes, son taux de faux positifs est de 0 %, mais celui des faux négatifs atteint 9 %, car toutes les stations ganglionnaires médiastinales ne sont pas accessibles au médiastinoscope.

Stadification extrathoracique

L'utilisation judicieuse des examens de stadification non invasifs devrait être la norme pour la recherche des métastases extrathoraciques. Le stade intrathoracique, les signes cliniques et les symptômes généraux recueillis par l'anamnèse et l'examen physique doivent guider l'utilisation de ces examens. Les sites les plus communs de métastases sont le cerveau, les os, le foie, les glandes surrénales et le poumon controlatéral. Des examens dirigés, notamment la scintigraphie osseuse, la TDM ou l'imagerie par résonance

Tableau 78.6 Types des évaluations de stadification

Préfixe	Concept	Définition
c	Clinique	Avant l'initiation de tout traitement, en utilisant toutes les informations disponibles (y compris la médiastinoscopie)
p	Anatomopathologique	Après résection, basée sur l'examen anatomopathologique
y	Restadification	Après que le traitement a été administré en partie ou en tout
r	Récidive	Stade au moment de la récidive
a	Autopsie	Stade tel que déterminé par l'autopsie

magnétique, en particulier du cerveau, et la TEP devraient être choisis sur base individuelle. Si une phase IV est objectivée, les tests peuvent cesser, à moins que le patient n'éprouve des symptômes spécifiques d'organes, qui nécessitent une attention thérapeutique (en particulier les métastases cérébrales ou osseuses).

Soins et traitement

Une stadification précise est essentielle, car le traitement dépend de l'histologie et du stade de la maladie.

Traitement optimal du cancer pulmonaire non à petites cellules

Stade I

Le traitement habituel est la résection chirurgicale complète par lobectomie ou par une exérèse plus large si nécessaire. Un échantillonnage systématique ou une dissection complète des ganglions médiastinaux est effectuée sur tous les patients au moment de la résection. Les taux de survie à 5 ans varient de 70 à 80 % pour les stades IA et de 50 à 65 % pour les stades IB. L'utilité de la chimiothérapie adjuvante postopératoire reste controversée pour les stades IB, mais elle est probablement justifiée pour les tumeurs de 4 cm ou plus, et reste expérimentale pour les stades IA.

Stade II

Une résection chirurgicale complète par lobectomie ou plus si nécessaire est l'intervention classique. L'échantillonnage systématique ou la dissection complète des ganglions médiastinaux est effectuée sur tous les patients au moment de la résection. Les taux de survie à 5 ans varient de 30 à 50 % au stade II d'un CPNPC. Si une résection chirurgicale complète est réalisée, la chimiothérapie postopératoire est indiquée. Trois à quatre cycles de chimiothérapie à base de cisplatine font partie du traitement traditionnel. Pour les patients chez qui la résection a été complète, la radiothérapie adjuvante ne paraît pas nécessaire.

Stade IIIA/B

Le stade IIIA comprend deux groupes : les patients avec une masse médiastinale volumineuse et ceux dont l'invasion médiastinale est modérée. Chez ces derniers, la résection chirurgicale reste une option. Mais la survie après la chirurgie seule est faible (9 à 30 % à 5 ans). Plusieurs petites études de phase III suggèrent que la chimiothérapie préopératoire améliore la survie à 5 ans. Chez les patients au stade IIIA réséqué, la radiothérapie postopératoire thoracique réduit les récidives locales, mais n'améliore pas la survie ; ces patients ont une survie à 5 ans d'environ 20 à 35 %. Comme les patients au stade II, ils devraient recevoir une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine.

Chez les patients au stade IIIA/B atteints d'un CPNPC non résécable, mais avec un bon état général, la chimiothérapie combinée à l'irradiation thoracique constitue le traitement classique. Dans des essais de phase III, on a comparé les effets de ces thérapies lorsqu'elles étaient appliquées de manière simultanée ou séquentielle, et l'on a constaté que la survie était supérieure dans le groupe qui avait été traité par les deux techniques en même temps ; la survie à 5 ans était d'environ 10 à 20 %.

Stade IV

Une chimiothérapie combinée à base de platine améliore la survie et soulage les symptômes liés à la maladie dans la plupart des cas dont le stade anatomopathologique est favorable. Des études ont comparé les effets d'une chimiothérapie à base de platine à ceux des meilleurs soins de soutien (MSS) ; la survie était plus longue dans le groupe traité par chimiothérapie. La survie à 1 an avec les MSS seuls était d'environ 10 %. Avec une chimiothérapie à base de platine, la survie à 1 an était d'environ 20 à 25 %. Des agents cytotoxiques récemment mis au point (paclitaxel, docétaxel, gemcitabine, vinorelbine, irinotécan) utilisés avec le platine ont amélioré les résultats de survie des malades porteurs d'un CPNPC au stade IV. Avec ces nouveaux agents, la survie à 1 an atteint 30 à 40 %. Récemment, par rapport à la chimiothérapie seule, l'adjonction du bévacizumab, un anticorps monoclonal contre le VEGF (*vascular endothelial growth factor*, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) allié à la chimiothérapie a prolongé la survie de patients à un stade avancé, mais c'étaient des patients sélectionnés, c'est-à-dire ayant une tumeur non squameuse et n'ayant ni métastases cérébrales ni hémoptysie. Les malades au stade IV ne sont pas curables, et rechutent toujours. Les options de traitement pour ces patients comprennent le docétaxel, le pemetrexed et l'erlotinib, qui sont tous capables d'améliorer la survie et de soulager les symptômes chez les patients au moment de la rechute.

Si le stade anatomopathologique de la tumeur est défavorable, seuls les MSS sont indiqués car, chez ces patients, non seulement le traitement n'améliore pas la survie, mais il tend à aggraver la morbidité et la mortalité.

Traitement optimal du cancer pulmonaire à petites cellules

Cancer pulmonaire à petites cellules au stade limité

Le CPPC au stade limité constitue un tiers de tous les cas de ce type de cancer. Le traitement optimal est la radiothérapie combinée à la chimiothérapie. L'association cisplatine-étoposide est le traitement habituel, la radiothérapie étant appliquée en même temps dès le début de la cure. Puisque les récidives cérébrales sont si fréquentes chez les patients en rémission, l'irradiation crânienne prophylactique est recommandée pour améliorer la survie.

Cancer pulmonaire à petites cellules au stade étendu

C'est une maladie traitable, mais incurable. Bien que le taux de réponse à la chimiothérapie combinée atteigne 60 à 80 %, le taux de survie à 2 ans est inférieur à 10 %. La médiane de survie est de 8 à 12 mois. Le traitement ordinaire est soit le cisplatine, soit le carboplatine en combinaison avec l'étoposide.

Éviter les erreurs de traitement

Puisque la stadification est le déterminant le plus important du traitement d'un patient et du pronostic, les erreurs dans le processus de stadification sont les plus susceptibles d'entraîner des erreurs thérapeutiques. La présentation des données cliniques de chaque patient à une équipe mixte composée d'un oncologue médical, d'un radio-oncologue, d'un pneumologue et d'un chirurgien thoracique est la démarche la plus sage pour éviter les erreurs de traitement et assurer la sélection du meilleur plan thérapeutique. Le recours à une équipe d'experts permet de profiter de la compétence de chacun et de pouvoir sélectionner avec leur aide les tests diagnostiques les plus efficaces; bien choisis, ceux-ci augmenteront la précision de la stadification.

Directions futures

Dans le cancer du poumon, deux facteurs de croissance, le VEGF et le facteur de croissance épidermique, se sont avérés des cibles intéressantes. Plusieurs nouveaux agents sont actuellement testés dans le CPNPC avancé. Ces nouveaux médicaments visent de nouvelles voies, notamment l'angiogenèse, la transduction des signaux et l'apoptose. Il est probable qu'ils aboutiront à de nouvelles améliorations en matière de survie et qu'ils seront intégrés dans le traitement des stades précoces du CPNPC. De nouvelles technologies radiothérapeutiques, entre autres l'irradiation conformationnelle, la modulation d'intensité, la radiothérapie stéréotaxique et l'utilisation d'agents de protection visant à atténuer la toxicité des rayonnements, amélioreront probablement l'index thérapeutique de la radiothérapie. Des stratégies chimiopréventives au stade précoce de la maladie sont à l'étude et peuvent conduire à une réduction du risque de développement d'une deuxième tumeur primitive. La TDM spiralée rapide a provoqué un regain d'intérêt pour le dépistage du cancer du poumon, même si le rôle du dépistage reste controversé. Enfin, la réduction du nombre de fumeurs diminuerait de manière spectaculaire l'incidence du cancer du poumon. Des stratégies axées sur la prévention du tabagisme et des thérapies plus efficaces de sevrage sont hautement prioritaires.

Ressources supplémentaires

Centers for Disease Control and Prevention. Accessible à http://www.cdc.gov/cancer/lung. Consulté le 24 juin 2007.

Le site Internet du CDC fournit des renseignements utiles sur tous les aspects du cancer du poumon pour les patients et leurs familles.

Données probantes

1. Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, éds. Diagnosis and treatment of lung cancer : an evidence-based guide for the practicing clinician. Philadelphie : WB Saunders; 2001.
   Cette vue d'ensemble très utile du cancer du poumon constitue un guide pratique de diagnostic et de traitement.
2. Lee CB, Morris DE, Fried DB, Socinski MA. Current and evolving treatment options for limited stage small cell lung cancer. Curr Opin Oncol 2006; 18 : 162-72. PMID : 16462186.
   Cet article fournit une analyse et une revue des traitements modernes de ce processus pathologique, y compris d'éventuelles nouvelles thérapies.
3. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111 : 1710-7. PMID : 9187198.
   L'auteur présente un aperçu utile des changements dans le système de stadification du cancer du poumon.
4. Socinski MA. Adjuvant therapy for resected non-small cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2004; 6 : 162-9. PMID : 15555217.
   L'auteur aborde l'utilité du traitement adjuvant après résection d'un carcinome pulmonaire non à petites cellules.
5. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R; American College of Chest Physicians. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. Chest 2003; 123 : 226S-243S.
   Cet article passe en revue les options disponibles dans la prise en charge d'un cancer du poumon au stade IV.
6. Stinchcombe TE, Fried D, Morris DE, Socinski MA. Combined modality for stage III non-small cell lung cancer. Oncologist 2006; 11 : 809-23. PMID : 16880240.
   Cet article examine le concept en évolution rapide de l'association radiothérapie et chimiothérapie pour le traitement du CPNPC de stade III.

Robert S. Wehbie ▪ Bert H. O'Neil ▪ Richard M. Goldberg

79

Cancer colorectal

Introduction

Les décès dus au cancer colorectal (CCR) viennent au deuxième rang après le cancer du poumon dans la mortalité liée à un site particulier, et représentent environ 11 % des décès liés au cancer aux États-Unis. Au cours de la dernière décennie, notre compréhension de la génétique du CCR, le dépistage, les techniques chirurgicales, les traitements adjuvants et le traitement du patient avec métastase ont sensiblement progressé. Malgré ces avancées, l'étiologie de la plupart des CCR reste mal définie, des métastases se développent chez un certain nombre de patients dont la tumeur était localisée au moment du diagnostic et malgré un traitement adjuvant. Or, le CCR métastatique, à quelques exceptions près, reste mortel.

Étiologie et pathogénie

Habituellement, le CCR est une maladie des personnes âgées, avec une incidence qui augmente sensiblement après la cinquantaine (figure 79.1). L'incidence varie dans le monde, la fréquence étant plus élevée dans les pays occidentaux industrialisés. Le risque de CCR encouru par les immigrants rejoint au bout d'un certain temps celui auquel sont exposés les autochtones. C'est pourquoi l'on suspecte depuis longtemps que des facteurs environnementaux jouent un rôle dans le développement de ce cancer. Les données épidémiologiques semblent associer le risque à des constituants alimentaires, en particulier les graisses; cependant, l'identification des facteurs alimentaires ou environnementaux impliqués spécifiquement dans le développement du CCR continue de nous échapper.

Des antécédents familiaux de CCR représentent un risque sérieux, jusqu'à 20 % de patients signalant des antécédents familiaux de la maladie. Avoir un parent au premier degré atteint augmente le risque relatif à vie d'environ 10 %. Toutefois, des syndromes génétiques définis ne représentent qu'environ 5 % des cas de CCR.

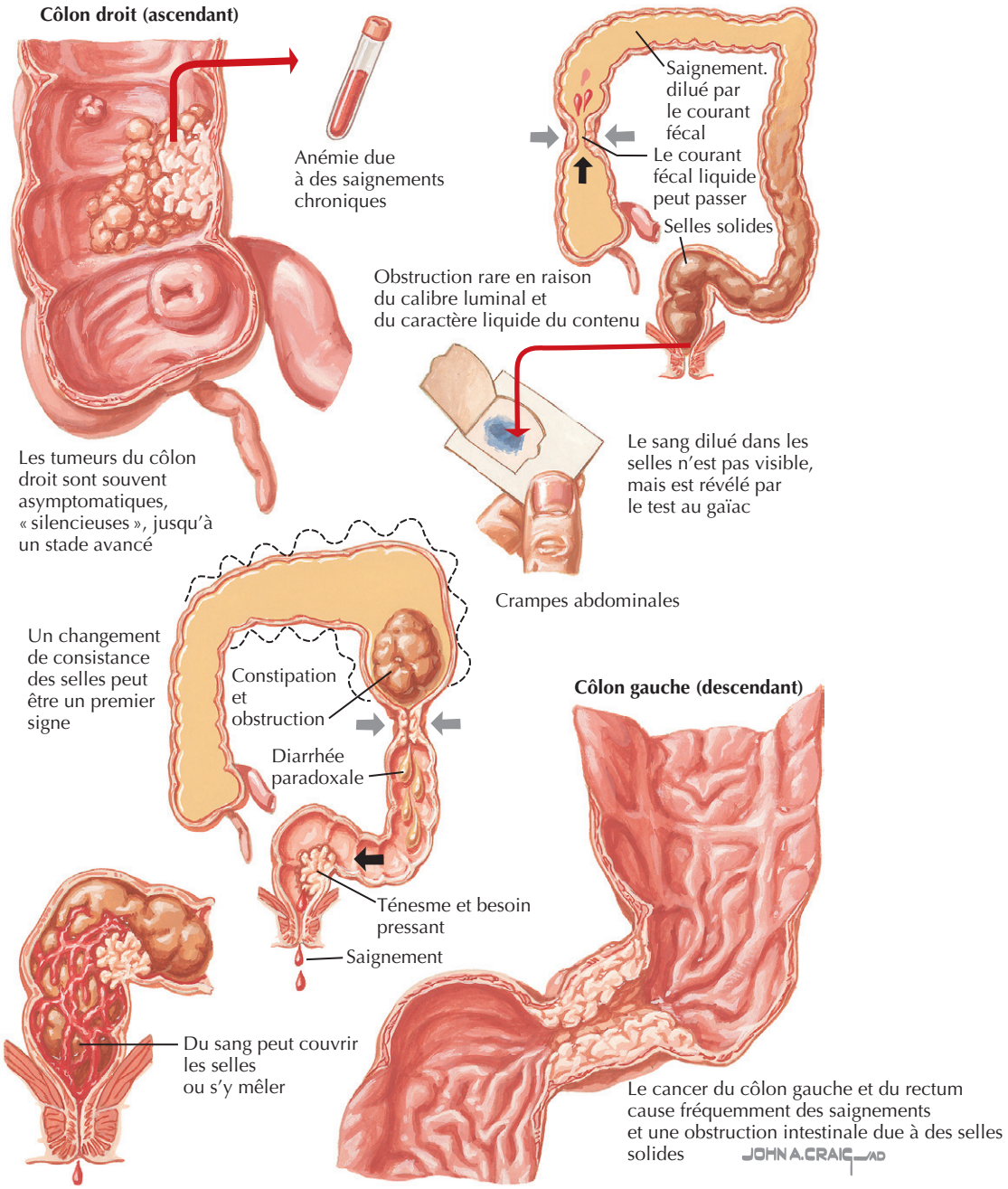
On comprend particulièrement bien la séquence des événements moléculaires de la cancérogenèse menant au CCR, mieux que pour toute autre tumeur solide, grâce aux indications offertes par les CCR héréditaires : la polypose adénomateuse familiale (PAF) et le cancer colorectal héréditaire sans polypose (CCHSP).

La PAF intervient pour moins de 1 % des CCR. Elle est causée par un défaut héréditaire d'un des deux gènes *APC* (*adenomatous polyposis coli*). Les personnes touchées perdent leur seule copie fonctionnelle du gène *APC* dans certaines cellules somatiques (par exemple les colonocytes) par suppression aléatoire et développent des centaines, sinon des milliers, d'adénomes colorectaux pendant l'adolescence. Un CCR se développe chez presque tous ces patients vers l'âge de 40 ans. La perte spontanée de deux copies du gène *APC* est considérée comme un événement clé dans l'apparition d'adénomes colorectaux chez la plupart des patients atteints de CCR sporadiques.

Le CCHSP (ou syndrome de Lynch) représente 2 à 4 % des CCR. Il est dû à un défaut héréditaire dans l'un des gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN (*MMR*, *MisMatch Repair*); il s'ensuit une accumulation d'erreurs génétiques. Un CCR se développe, vers l'âge de 50 ans, chez plus de 60 % des personnes touchées. Chez environ 15 % des CCR sporadiques, l'instabilité des microsatellites, la manifestation génétique d'une mutation *MMR*, n'est pas héritée, mais acquise.

On croit que presque tous les CCR se développent à partir de polypes adénomateux. L'hypothèse actuelle de la cancérogenèse colorectale suggère que le CCR est causé par une accumulation de mutations. Bien que celles-ci surviennent probablement dans un certain ordre, c'est leur accumulation qui paraît le facteur le plus important. Plus de 90 % des cancers ont deux ou plusieurs altérations génétiques. En général, ces modifications s'accumulent avec une mutation initiale dans le chromosome 5q (mutations du gène *APC*) observée dans les polypes; elle est suivie par des changements dans le chromosome 12

Figure 79.1 Manifestations cliniques du cancer colorectal.



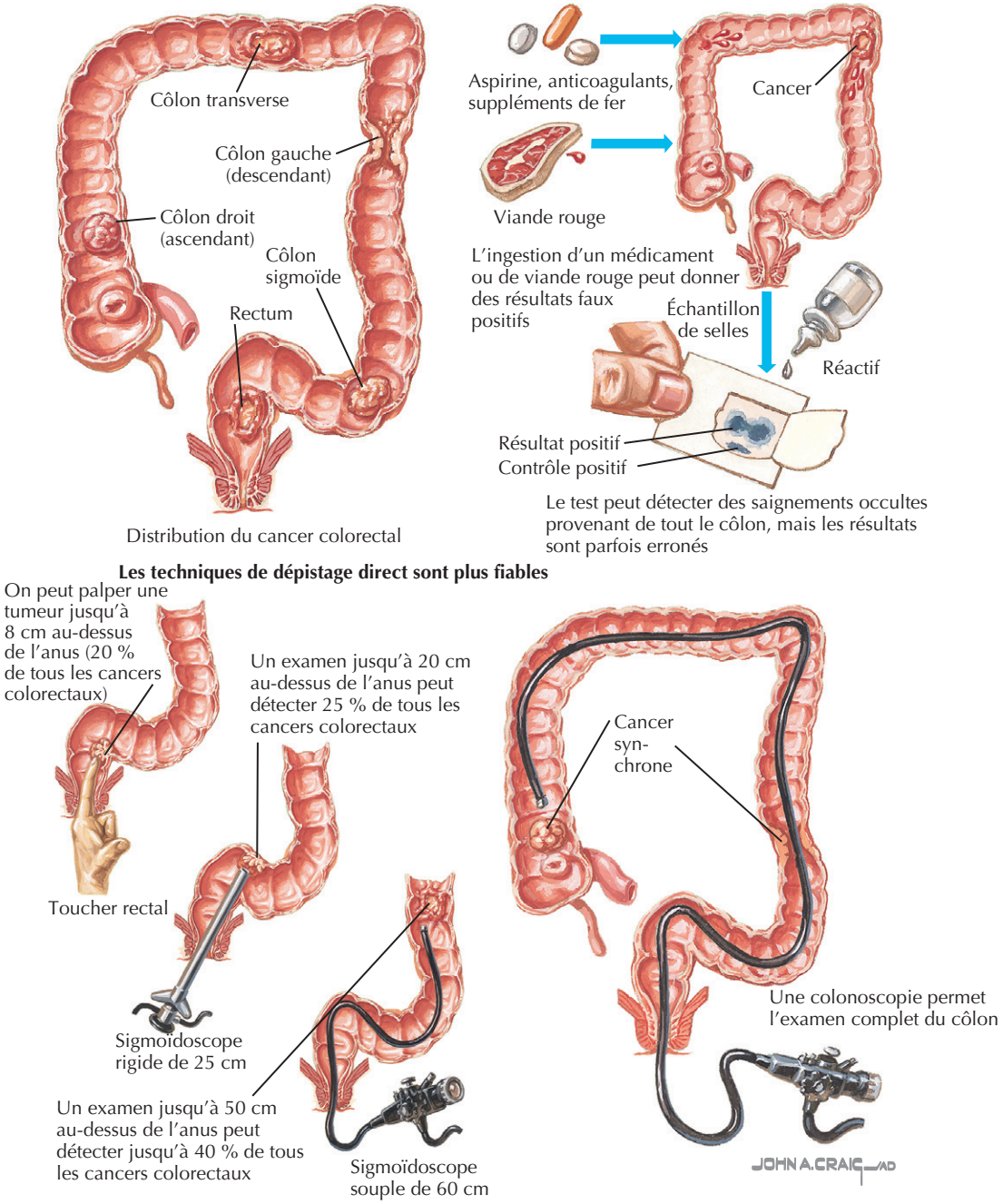
(oncogène *K-ras*) lorsque les polypes deviennent plus dysplasiques. Des délétions sont alors constatées dans un gène du chromosome 18 (délétion dans le cancer du côlon). Enfin, des mutations de *p53* (chromosome 17p) apparaissent et marquent la transition de l'adénome bénin au carcinome malin.

Les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn peuvent conduire au développement d'un CCR chez 10 % des individus affectés. D'autres conditions associées à un risque accru incluent le syndrome de Gardner, le syndrome de Turcot et la polypose juvénile. Ensemble, ces affections représentent environ 1 % des cas de CCR.

Tableau clinique

Il est important de se rappeler que même à un stade avancé, le CCR est le plus souvent asymptomatique. Lorsque les symptômes surviennent, ils dépendent de la taille et de l'emplacement de la tumeur (figure 79.2). Les premiers symptômes typiques sont des douleurs abdominales, des changements de consistance des selles et un saignement

Figure 79.2 Techniques de dépistage.



rectal. Les cancers du côlon ascendant ont tendance à être volumineux et à saigner de manière occulte, ce qui occasionne une anémie (fatigue, insuffisance cardiaque). Les cancers du côlon descendant provoquent des symptômes d'occlusion intestinale (par exemple des crampes, des changements de consistance ou de calibre des selles). La présence de sang dans les selles est le symptôme le plus fréquent en cas de cancer du rectum. Les autres symptômes sont des sécrétions muqueuses, du ténesme, des douleurs abdominales et des plaintes ou signes d'anémie. Il n'est pas rare que les patients se présentent avec des symptômes liés à des métastases, le plus souvent à localisation hépatique, mais d'autres sites peuvent être concernés.

Diagnostic différentiel

La plupart des CCR sont des adénocarcinomes ; les autres types histologiques représentent moins de 5 % des cas et comprennent des tumeurs carcinoïdes, des sarcomes, des lymphomes, des mélanomes et, chez les patients avec le

VIH, le sarcome de Kaposi. De tumeurs avancées d'autres organes pelviens peuvent avoir un impact sur le rectum et susciter des symptômes semblables à ceux d'un cancer rectal. Puisque les symptômes du CCR ne sont pas spécifiques, ce cancer devrait être inclus dans le diagnostic différentiel de presque toutes les autres maladies gastro-intestinales ou abdominales chroniques, et doit toujours être envisagé dans le diagnostic différentiel de l'anémie ferriprive. Il ne faut jamais écarter la possibilité d'un CCR en raison de l'âge du patient; en effet, même si, au fil du temps, l'incidence du CCR n'a pas augmenté chez les jeunes, la proportion de patients de moins de 50 ans atteints de CCR augmente progressivement, car le dépistage chez les patients plus âgés permet de prévenir la maladie.

Démarche diagnostique

Dépistage et diagnostic

On a montré que la recherche de sang occulte fécal et le dépistage par sigmoïdoscopie avaient réduit la mortalité liée au CCR (tableau 79.1). Le concept selon lequel la plupart des cas de CCR suivent la transition adénome-cancer a conduit à un usage courant de la coloscopie et de la polypectomie, plus de 90 % des polypes pouvant être enlevés par coloscopie. L'élimination des adénomes a diminué l'incidence du CCR de 70 à 90 %. Avec l'utilisation croissante des technologies de dépistage, davantage de CCR sont asymptomatiques, mais, comme le dépistage n'est pas encore uniformément appliqué (figure 79.3), la plupart des cancers qui se présentent aujourd'hui sont encore symptomatiques.

Endoscopie

Un sigmoïdoscope rigide permet un examen fiable du rectum, mais souvent, la jonction rectosigmoïdienne ne peut être atteinte, le sigmoïde restant ainsi non visible. Un sigmoïdoscope flexible ne permet la visualisation que du tiers distal du côlon. La coloscopie donne accès à tout le côlon et, pour la détection d'un CCR et des adénomes colorectaux, elle est plus sensible que le lavement baryté en double contraste. Les lésions synchrones sont présentes chez près de 15 % des patients; aussi, le côlon devrait être examiné dans son entièreté chaque fois que c'est possible (voir la figure 79.3).

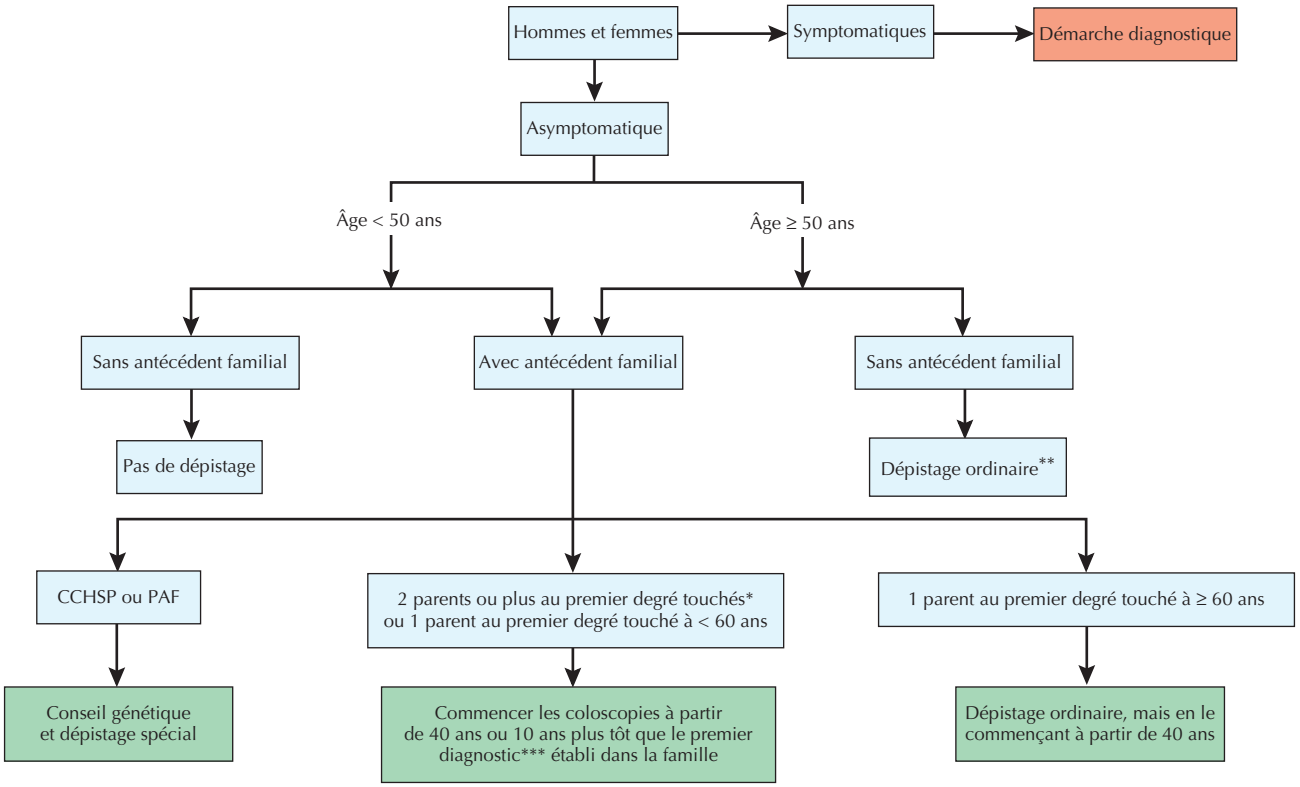
Tableau 79.1 Recommandations de l'American Gastroenterological Association à propos du dépistage

- Les patients à risque moyen ou ordinaire, c'est-à-dire en absence des facteurs de haut risque mentionnés plus bas, doivent être examinés chaque année à partir de 50 ans
- À partir de 50 ans, les hommes et les femmes devraient subir un des examens suivants après discussion des avantages relatifs et des risques éventuels :
  - recherche annuelle de sang occulte dans les selles (RSOS) [sans réhydratation de l'échantillon] et sigmoïdoscopie tous les 5 ans;
  - RSOS annuelle ou
  - sigmoïdoscopie flexible tous les 5 ans;
  - lavement baryté à double contraste tous les 5 ans;
  - coloscopie tous les 10 ans;
  - les patients à haut risque devraient commencer le dépistage du cancer colorectal plus tôt et plus souvent (voir la figure 79.3)
- Les recommandations de dépistage pour les groupes à haut risque sont les suivantes.

Catégorie de risque familial	Recommandation de dépistage
Parent au premier degré atteint d'un cancer colorectal ou d'un polype adénomateux à > 60 ans, ou 2 parents du deuxième degré atteints de cancer colorectal	Comme pour les personnes à risque moyen mais à partir de 40 ans
Deux ou plusieurs parents[a] du premier degré atteints d'un cancer du côlon, ou un unique parent au premier degré atteint de cancer du côlon ou de polypes adénomateux diagnostiquée à un âge < 60 ans	Coloscopie tous les 5 ans, commençant soit à l'âge de 40 ans soit 10 ans plus tôt que le cas le plus précoce dans la famille
Un parent au deuxième ou troisième degré[b,c] atteint de cancer colorectal	Comme pour les personnes à risque moyen
Porteur du gène ou à risque de polypose adénomateuse familiale[d]	Sigmoïdoscopie chaque année, en commençant à l'âge de 10–12 ans[e]
Porteur de gène ou à risque de cancer colorectal héréditaire sans polypose	Coloscopie, tous les 1–2 ans, en commençant soit à l'âge de 20–25 ans ou 10 ans plus tôt que le cas le plus précoce dans la famille

[a] Les parents au premier degré comprennent les parents, frères, sœurs et enfants.
[b] Les parents au deuxième degré comprennent les grands-parents, tantes et oncles.
[c] Les parents au troisième degré sont les arrière-grands-parents et les cousins.
[d] Comprend les sous-catégories de polypose adénomateuse familiale, le syndrome de Gardner, certaines familles du syndrome de Turcot et la colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques (CPAA).
[e] En cas de CPAA, la coloscopie devrait être utilisée au lieu d'une sigmoïdoscopie à cause de la prépondérance des adénomes du côlon proximal. La coloscopie de dépistage en cas de CPAA devrait probablement commencer en fin d'adolescence ou au début de la vingtaine.

Figure 79.3 Algorithme pour le dépistage du cancer colorectal.
Voir le tableau 79.1. CCHSP : cancer colorectal héréditaire sans polypose ; PAF : polypose adénomateuse familiale.
Reproduit avec l'autorisation de Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. ; U.S. Multisociety Task Force on Colorectal Cancer : Colorectal cancer screening and surveillance : Clinical guidelines and rationale. Update based on new evidence. Gastroenterology 2003 ; 124 (2) : 544–60.



* CCHSP, cancer colorectal héréditaire sans polypose et PAF, polypose adénomateuse familiale.
** Voir le tableau 79.1.
*** Cancer colorectal ou polype adénomateux.

Stadification

La classification des métastases ganglionnaires du cancer du rectum a remplacé le système de stadification de Dukes (tableau 79.2). Le stade de la tumeur, déterminé par la profondeur de pénétration de la tumeur dans la paroi intestinale, le nombre de ganglions lymphatiques régionaux concernés et la présence ou l'absence de métastases à distance, est l'indicateur pronostique le plus important de la survie.

Des tomodensitométries (TDM) du thorax et de l'abdomen sont couramment utilisées dans le bilan initial, bien que l'examen peropératoire de l'abdomen puisse être suffisant dans des cas précis. Une échographie transrectale ou, plus récemment, des techniques spécialisées d'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent de déterminer la profondeur de l'invasion tumorale et la présence de métastases ganglionnaires pelviennes. Il s'agit là d'un important outil de stadification du cancer du rectum dans de nombreuses institutions, en particulier celles où la radiochimiothérapie préopératoire est appliquée.

Les examens de laboratoire préopératoires de routine, c'est-à-dire un hémogramme complet et les analyses biochimiques du sang, y compris les tests hépatiques, sont généralement suffisants. Le dosage préopératoire de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE ou CEA pour *CarcinoEmbryonic Antigen*) peut être utile en vue du suivi postopératoire des

Tableau 79.2 Stadification selon l'AJCC et l'UICC

Stade 0	Tis*	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4	N0	M0
Stade IIIa	T1-2	N1	M0
Stade IIIb	T3-4	N1	M0
Stade IIIc	N'importe quel T	N2**	M0
Stade IV	N'importe quel T	N'importe quel N	M1

*Carcinome in situ. **Métastases dans au moins quatre ganglions régionaux. AJCC, American Joint Committee on Cancer ; UICC, International Union Against Cancer.
D'après American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 6e éd. Philadelphie : Lippincott-Raven ; 2002.

patients, mais ne devrait pas être utilisé comme un test de dépistage ou de diagnostic.

Soins et traitement

Traitement optimal

La résection chirurgicale de la tumeur est l'acte thérapeutique principal du CCR. Le but est l'élimination de toutes les tumeurs macroscopiques, avec une marge de sécurité étendue comprenant les zones de drainage lymphatique. La plupart des cancers du côlon peuvent être traités en une seule opération comprenant la résection et l'anastomose. Le rectum est divisé en trois parties égales. Les tumeurs du tiers supérieur sont traitées de manière très satisfaisante par résection antérieure basse. Certains cancers de la région rectale basse et du canal anal sont mieux traités par résection abdominopérinéale du rectum et du canal anal avec colostomie permanente. Pour certains cancers légèrement mobiles, en particulier chez les sujets fragiles, on peut recourir à une exérèse locale transanale.

Thérapie adjuvante et néoadjuvante

Une chimiothérapie adjuvante à base de 5-fluoro-uracile (5-FU), de leucovorine (LV) et d'oxiliplatine pendant 6 mois améliore la survie des patients atteints de CCR avec envahissement ganglionnaire. Tout porte à croire qu'une chimiothérapie adjuvante chez les patients au stade T3, N0, M0 (phase II) pourrait également prolonger la survie, mais de manière relativement faible, de l'ordre de 2 à 5 %. Des nomogrammes de sensibilité à la chimiothérapie sont maintenant disponibles sur Internet et peuvent être très utiles pour l'éducation des patients lors du choix de la thérapie.

Les cancers du rectum (tumeurs qui se développent sous le niveau de la réflexion péritonéale) présentent un défi supplémentaire. Une proportion substantielle de patients auront une récidive locale si la tumeur s'étend à travers la paroi de l'intestin (stade T3) ou si des ganglions lymphatiques sont envahis. Une radiothérapie pelvienne postopératoire adjuvante contrôle efficacement ces récidives locales. La pratique ordinaire est d'amplifier la radiothérapie et de la combiner à une perfusion prolongée de 5-FU. Il est à noter également que les progrès récents en chirurgie, comme la dissection de tout le mésorectum (excision totale du mésorectum [ETM]), peuvent diminuer le risque de récidives locales chez des patients sélectionnés ne nécessitant pas de radiothérapie. L'ETM est maintenant considérée comme l'opération de référence pour le cancer rectal.

La prise en charge du cancer rectal a évolué vers la radiochimiothérapie préopératoire. Les avantages de cette stratégie sont :

1. moins de tissus irradiés ;
2. une réduction des effets nosologiques à long terme des tissus irradiés puisqu'ils sont réséqués ;
3. moins de sphincters touchés par l'acte chirurgical, puisque le traitement préopératoire fait régresser la tumeur à un stade inférieur.

Comme, dans un certain nombre de cas, la radiochimiothérapie préopératoire diminue le stade pathologique de la tumeur, tous les patients traités de cette manière devront subir, après avoir terminé leur chimiothérapie adjuvante de 6 mois, une chimiothérapie postopératoire supplémentaire, quel que soit le stade pathologique relevé lors de l'intervention.

Le suivi comprend une coloscopie 12 mois après l'intervention puis à 2 ou 3 ans d'intervalle. Les patients doivent être examinés tous les 6 à 12 mois pendant 5 ans. Le dosage de l'ACE peut être utile pour le dépistage précoce d'une récidive. Diverses études ont montré que le recours à l'imagerie était utile durant la période de suivi ; actuellement, ce mode de surveillance est recommandé par l'American Society of Clinical Oncology.

Prise en charge de la maladie métastatique

Le CCR récurrent est souvent localisé dans des organes qui permettent une résection des métastases (figure 79.4). Le foie est le plus souvent atteint, le poumon venant en second lieu. Lorsque la métastase est confinée à un segment résécable du foie ou du poumon, la survie à long terme est de 25 à 40 %. Chez des patients sélectionnés, des métastases hépatiques peuvent être directement soumises à une ablathermie percutanée ou laparoscopique, c'est-à-dire détruites par la chaleur produite par radiofréquence.

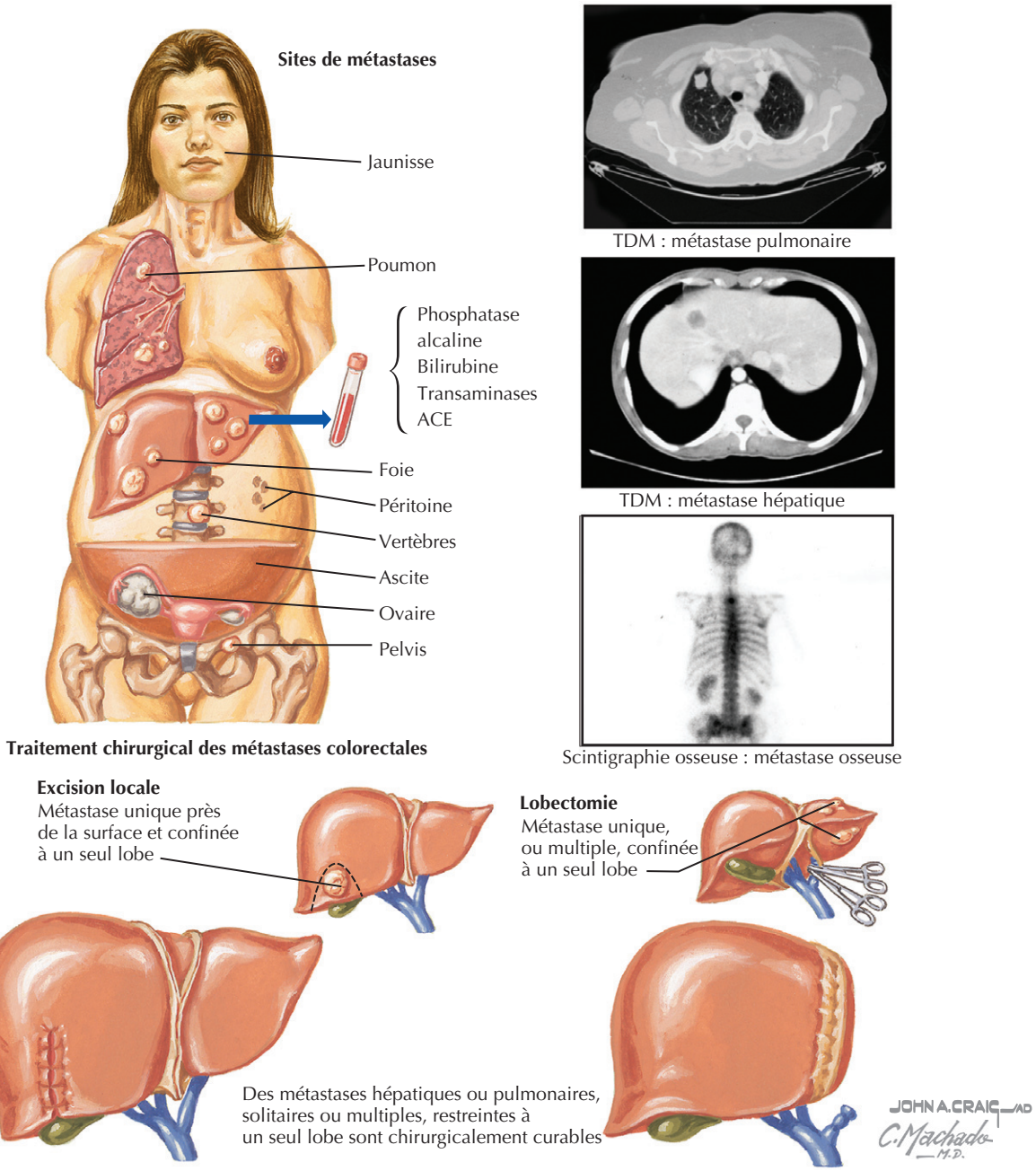
Les patients avec des métastases non résécables ou généralisées peuvent bénéficier d'une chimiothérapie systémique. Les protocoles de chimiothérapie combinée sont plus efficaces que le traitement de base à la 5-FU et à la LV. Ces dernières années, on a ajouté l'irinotecan (un inhibiteur de la topoisomérase I) et l'oxiliplatine (un agent d'interconnexion de l'ADN) à la combinaison 5-FU/LV, ce qui a prolongé la survie, mais a augmenté les effets toxiques. Environ la moitié des patients répondent à une chimiothérapie de première ligne.

Plus récemment, plusieurs anticorps thérapeutiques sont entrés dans la pratique clinique, avec des cibles qui ont été découvertes par la recherche génétique. Un anticorps dirigé contre le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), appelé bevacizumab, est particulièrement prometteur. Il s'avère capable d'amplifier l'effet de la chimiothérapie sur la survie, avec des effets secondaires limités en comparaison de ceux des agents chimiothérapeutiques classiques. Des anticorps contre le récepteur du facteur de croissance épidermique ont également été approuvés pour le traitement du cancer du côlon et paraissent également renforcer l'efficacité de la chimiothérapie sur les cancers colorectaux.

Éviter les erreurs de traitement

Ces dernières années, la prise en charge du cancer colorectal est devenue de plus en plus complexe, notamment

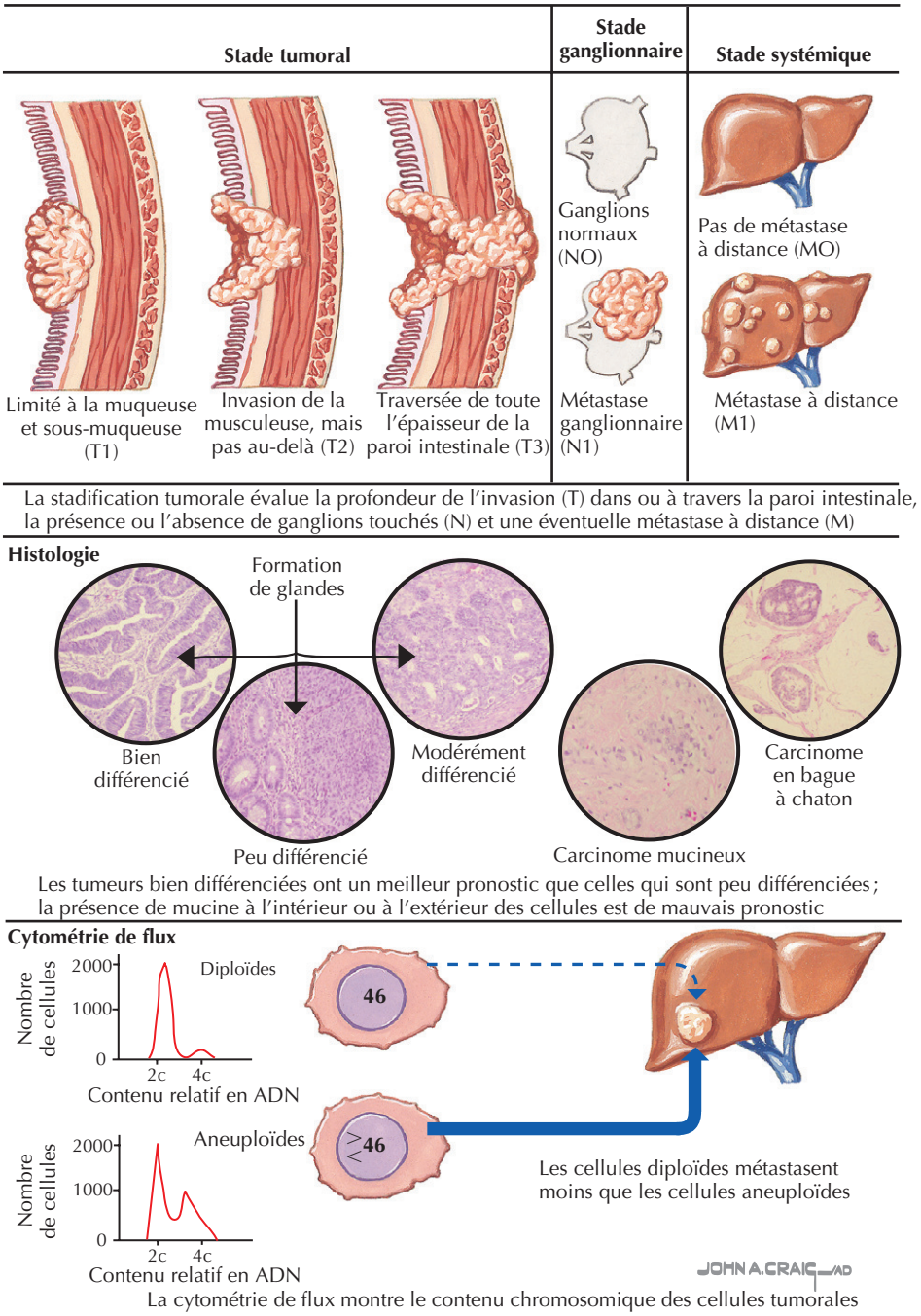
Figure 79.4 Métastases du cancer colorectal.
ACE : antigène carcinoembryonnaire ; TDM : tomodensitométrie.



celle du cancer du rectum, qui requiert souvent l'intervention de multiples sous-spécialités. Par exemple, la séquence des thérapies peut être d'une importance considérable. Pour éviter les complications possibles et optimiser les résultats, tous les patients atteints d'un cancer du rectum et de nombreux patients atteints d'un cancer du côlon (en particulier le cancer colorectal métastatique) devraient être traités par une équipe pluridisciplinaire organisée, composée de gastro-entérologues, de chirurgiens expérimentés, de radiologues, d'oncologues radiothérapeutes et d'oncologues médicaux.

Une autre erreur potentielle dans la prise en charge initiale est de ne pas détecter un deuxième cancer primaire, parce que la coloscopie initiale a été incomplète (souvent en raison d'une obstruction distale). Après qu'ils se sont remis de l'intervention chirurgicale, tous les patients chez qui l'endoscopie initiale n'a pas été optimale doivent subir une coloscopie complète.

Figure 79.5 Indicateurs pronostiques du cancer colorectal.



Futures directions

D'importants progrès sont attendus dans les différentes approches thérapeutiques du CCR, en particulier en raison de l'augmentation des connaissances des bases biochimiques et génétiques du CCR. La découverte de nouvelles cibles moléculaires permettra la conception rationnelle de stratégies de prévention, de dépistage et de traitement.

L'identification de facteurs environnementaux et alimentaires aura des conséquences évidentes pour la prévention du CCR. Celle-ci fait l'objet de recherches intensives, bien que les perspectives prometteuses offertes par des médicaments, comme les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2, aient été assombries par les effets secondaires potentiels sur le système cardiovasculaire. Certaines études suggèrent que la prise d'aspirine et de suppléments calciques ainsi que l'exercice physique régulier réduiraient l'incidence des polypes et des cancers colorectaux. De nouvelles techniques de dépistage devraient améliorer la sensibilité

et la spécificité des tests diagnostiques, notamment par la mise en évidence, dans des échantillons de selles, d'anomalies génétiques associées au CCR (telles que les mutations de *K-ras*). De nouvelles techniques d'imagerie, comme la coloscopie virtuelle par TDM, permettront la détection non invasive des polypes et du CCR.

Pour les traitements adjuvants, une efficacité plus grande sera obtenue non seulement par des combinaisons plus appropriées de divers médicaments, mais aussi par une sélection plus adéquate des patients en vue d'une thérapie particulière. Des anticorps spécifiques, comme le bevacizumab et le cetuximab, actuellement en essai clinique, sont également prometteurs.

Notre compréhension toujours croissante de la biologie du CCR et des marqueurs de réponse thérapeutique, plus un arsenal en expansion rapide d'agents efficaces, conduiront vraisemblablement à une personnalisation croissante du traitement (figure 79.5). Comme exemple actuel, un CCR exprimant fortement la thymidylate synthase (une cible importante du 5-FU) peut répondre moins bien au 5-FU. Pour le pronostic, bien d'autres marqueurs moléculaires pourraient se révéler utiles.

Ressources supplémentaires

Mayo Clinic Adjuvant Systemic Therapy Calculator (accessible à http://www.mayoclinic.com/calcs/). et Adjuvant! Online (accessible à http://www.adjuvantonline.com). Consultés le 4 novembre 2006.

Ces sites proposent deux nomogrammes utiles pour la discussion des risques de récidive avec, ou sans, divers traitements de chimiothérapie pour les patients atteints de cancer du côlon.

Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Gastrointestinal Consortium Panel : Colorectal cancer screening and surveillance : Clinical guidelines and rationale. Update based on new evidence. Gastroenterology 2003 ; 124 (2) : 544-60. PMID : 12557158.

Les auteurs présentent les directives de consensus faisant autorité pour le dépistage des patients à risque ordinaire et élevé de CCR.

Données probantes

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures. New York : American Cancer Society ; 2004.

   Cet ouvrage fournit des statistiques sur le cancer aux États-Unis ; elles sont mises à jour annuellement.
2. Beaven AW, Goldberg RM. Adjuvant therapy for colorectal cancer : Yesterday, today, and tomorrow. Oncology (Williston Park) 2006 ; 20 (5) : 461-9 ; discussion 469-70, 473-5.

   Cette analyse compare les traitements actuels du cancer colorectal par adjuvant à ceux pratiqués il y a 20 ans. Les auteurs reprennent les principales questions posées à propos de la thérapie adjuvante et les réponses qui ont finalement modifié la pratique clinique et amélioré la survie globale des patients.
3. Desch CE, Benson AB III, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance : 2005 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline 10.1200/JCO.2005.04.0063. J Clin Oncol 2005 ; 23 (33) : 8512-19. PMID : 16260687.

   Cette mise à jour des directives oncologiques sur la surveillance du cancer colorectal de l'American Society, publiées en 2000, ajoute une recommandation pour la surveillance annuelle par TDM du thorax, de l'abdomen et, dans certaines circonstances, du bassin, chez les patients candidats à une chirurgie à visée curative.
4. Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference : Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease (IBD). Inflamm Bowel Dis 2005 ; 11 (3) : 314-21. PMID : 15735438.

   Des directives normatives n'ont pas encore été fixées pour guider le gastroentérologue dans la surveillance des patients atteints de CCR. Un groupe d'experts internationaux s'est réuni pour élaborer des recommandations de consensus pour la pratique de la surveillance. Cet article en présente les conclusions.
5. Kaz AM, Brentnall TA. Genetic testing for colon cancer. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006 ; 3 (12) : 670-9. PMID : 17130877.

   Le cancer du côlon est la troisième cause de décès par cancer aux États-Unis, où il a touché plus de 145 000 personnes en 2005. Jusqu'à 30 % de ces cas sont survenus dans des groupes familiaux, ce qui signifie que des dizaines de milliers de personnes ont une maladie avec une composante génétique potentiellement identifiable. Environ 3 à 5 % des cancers du côlon sont associés à des syndromes héréditaires de cancer du côlon à risque élevé. L'identification des gènes responsables de ces syndromes de cancer du côlon, couplée à des connaissances supplémentaires sur leur évolution clinique, a conduit à l'élaboration de directives en matière de prise en charge spécifique, et de tests génétiques permettant le diagnostic de ces affections familiales. Ces directives peuvent sauver la vie non seulement des patients touchés, mais aussi des membres de leur famille.
6. O'Neil BH, Goldberg RM. Chemotherapy for advanced colorectal cancer : Let's not forget how we got here (until we really can). Semin Oncol 2005 ; 32 (1) : 35-42.

   Les récents progrès dans le traitement du cancer colorectal sont encourageants pour les médecins et les patients. L'émergence de nouveaux agents actifs dans le traitement de cette maladie dévastatrice, comme le cetuximab et le bevacizumab, est particulièrement remarquable. Cependant, même avant ces apports récents, le pronostic des patients atteints de cancer colorectal métastatique avait nettement changé en raison de l'évolution des agents chimiothérapiques classiques. Les posologies, que ce soit les doses, la durée et la séquence des cures, continuent à être ajustées, ce qui pourrait continuer à améliorer les résultats. En outre, de nouveaux agents chimiothérapeutiques prometteurs actifs contre le cancer colorectal sont à l'étude. La chimiothérapie restera probablement un élément central de la stratégie thérapeutique et cet article décrit comment nous la percevons actuellement.
7. Ransohoff DF. Colon cancer screening in 2005 : Status and challenges. Gastroenterology 2005 ; 128 (6) : 1685-95. PMID : 15887159.

   Cette revue faisant autorité sur le dépistage a été écrite par un épidémiologiste de terrain très respecté.
8. Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. Gastroenterol Clin North Am 1996 ; 25 (4) : 717-35. PMID : 8960889.

   Il s'agit d'un article de revue faisant autorité sur l'épidémiologie du CCR écrite par un épidémiologiste de renom dans le domaine.

Lisa A. Carey

80

Cancer du sein

Introduction

Aux États-Unis, en 2007, le diagnostic de cancer du sein a été posé chez près de 178 480 femmes et 2 030 hommes, ce qui en fait le cancer le plus fréquent chez les femmes. Le risque de cancer du sein pour une Américaine est d'environ 1 sur 10, l'âge étant le facteur de risque le plus important. Les deux tiers des cas surviennent chez des femmes ménopausées, la maladie étant extrêmement rare chez les femmes de moins de 30 ans. L'incidence s'est récemment stabilisée, tandis que la mortalité du cancer du sein dans toute la population a diminué d'environ 25 % au cours des 10 à 20 dernières années. Environ la moitié de cette diminution de la mortalité est due à un dépistage efficace, et l'autre moitié à l'amélioration de la thérapie adjuvante.

Étiologie et pathogénie

L'âge est le plus important facteur de risque de cancer du sein non hérité. Les femmes de 65 ans ont un risque plusieurs fois supérieur à celui encouru par celles âgées de 40 ans. À tout âge, des antécédents de cancer mammaire ou ovarien augmentent le risque de cancer du sein ultérieur. Dans une moindre mesure, mais tout de même de manière importante, les antécédents familiaux contribuent au risque ; pour les parents au premier degré, ce risque augmente d'environ 2 à 5 fois ; il est cependant plus élevé pour la forme héréditaire. Ce type de tumeur est responsable de 5 à 10 % de tous les cancers du sein ; il est principalement dû à des mutations du gène *BRCA1* ou *BRCA2*, qui sont transmises selon un mode autosomique dominant. Les porteuses de ces mutations présentent un risque à vie de cancer du sein de 60 à 80 % et un risque accru d'être atteinte avant la ménopause et de manière bilatérale. L'identification des familles prédisposées au cancer héréditaire est cruciale. En effet, des tests génétiques peuvent identifier les porteurs de mutation, et l'on dispose de stratégies efficaces de prévention.

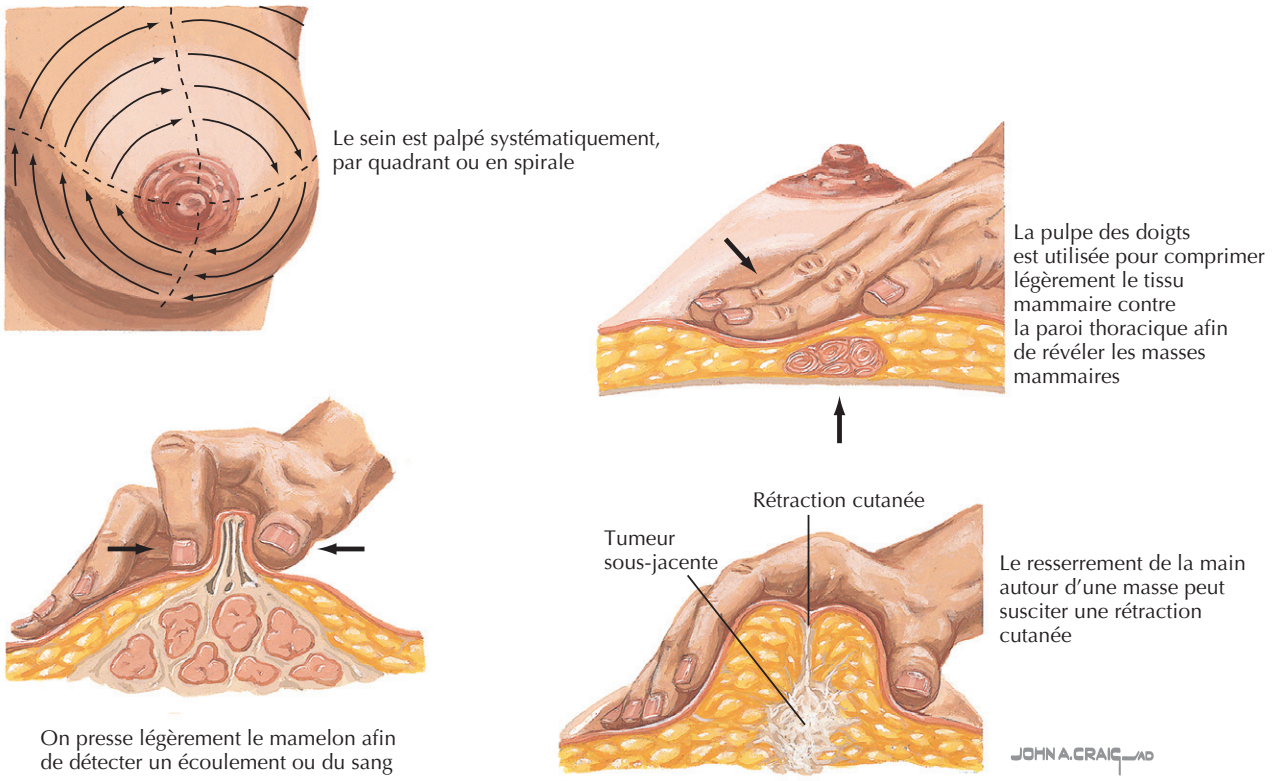
Les facteurs de risque hormonaux sont globalement tous ceux qui augmentent le nombre de cycles menstruels normaux dans une vie, surtout si les cycles surviennent avant une première grossesse menée à terme. Ils comprennent une ménarche précoce, une ménopause tardive et la nulliparité ou la première grossesse à un âge dépassant 30 ans. Plusieurs autres variables ont été associées à un risque de cancer du sein, probablement en augmentant les taux d'hormones. Par exemple, l'obésité, une alimentation riche en matières grasses et l'alcool peuvent entraîner une augmentation des taux sanguins d'estrogènes. Certaines maladies bénignes du sein confèrent un risque accru de cancer mammaire. L'hyperplasie atypique est associée à un risque annuel de 1 % de cancer invasif. Malgré son nom, le carcinome lobulaire in situ n'est pas une lésion néoplasique ou prénéoplasique, mais c'est un marqueur de risque accru de tumeur pouvant survenir dans n'importe quel quadrant des deux seins ; le risque de cancer du sein invasif peut alors approcher 1,5 % par an.

Tableau clinique

Il existe deux formes principales de cancer primaire du sein : invasive et non invasive. Le type non invasif inclut le carcinome canalaire in situ (CCIS), qui est une véritable lésion prénéoplasique dans la mesure où jusqu'à 30 % des cas traités de manière inappropriée récidivent ou évoluent vers un cancer invasif. La plupart des cas de CCIS sont détectés par mammographie ; seuls 10 % sont palpables. La maladie de Paget est une variante rare de CCIS qui peut se manifester seule ou en même temps qu'une tumeur invasive. Elle se manifeste par des lésions eczémateuses du mamelon qui représentent une extension de la composante CCIS du cancer dans les canaux principaux.

Un cancer du sein invasif se présente habituellement comme une masse indolore ou des calcifications détectées

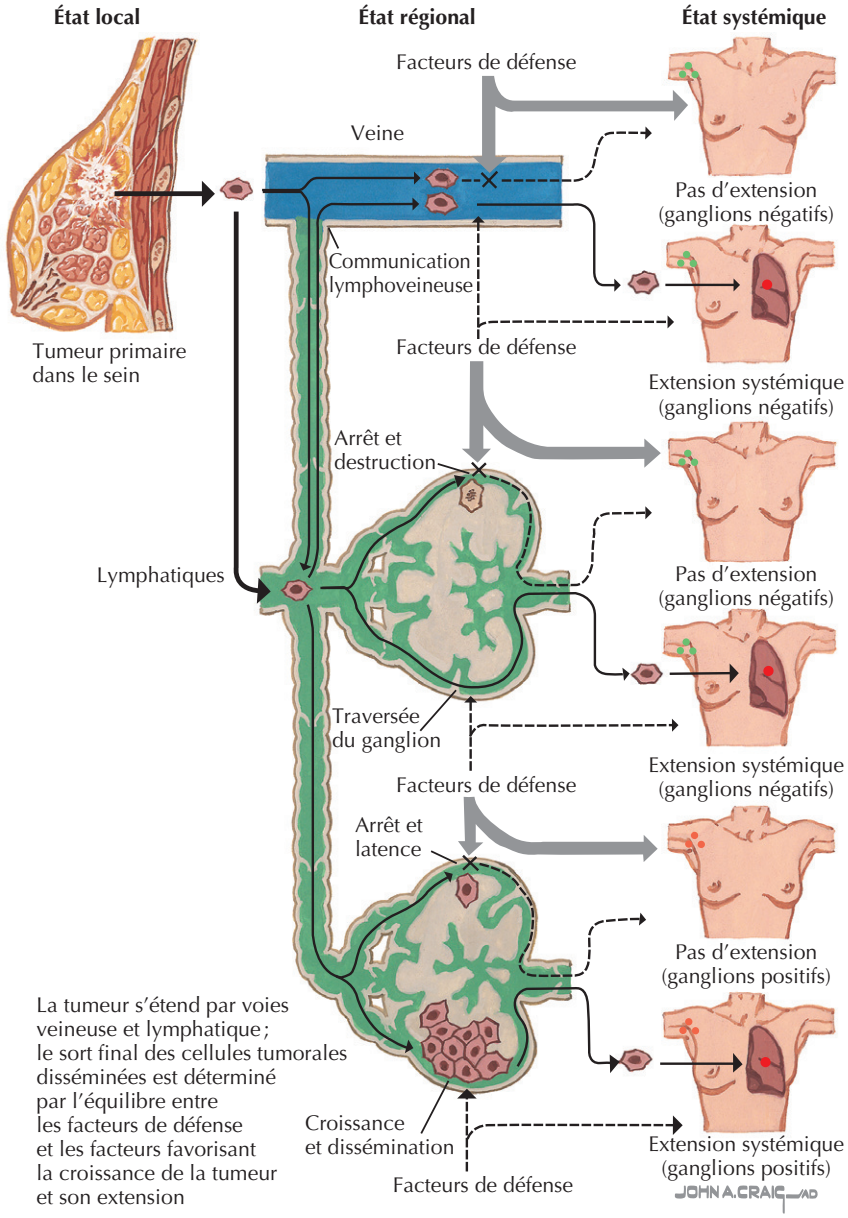
Figure 80.1 Palpation des seins.



par mammographie, une distorsion anatomique ou une densité asymétrique. L'examen clinique ou l'autopalpation peuvent aussi détecter une tumeur par un capitonnage ou une rétraction de la peau ou encore une asymétrie des seins (figure 80.1). Parfois, le cancer du sein sera associé à l'inversion du mamelon ou des écoulements. La suspicion de malignité sera d'autant plus grande si l'écoulement s'avère contenir du sang. Rarement, les cancers du sein entraînent des modifications cutanées inflammatoires. Depuis les dépistages, davantage de cancers du sein sont diagnostiqués à un stade précoce et curable, la tumeur ne s'étendant pas en dehors du sein ou des ganglions lymphatiques locaux. Moins de 10 % des patientes atteintes de cancer du sein se présentent avec des métastases à distance.

La plupart des cancers mammaires invasifs primaires sont des adénocarcinomes canalaires, lobulaires ou mixtes. Moins de 5 % sont purement tubulaires, colloïdes, mucineux ou de type médullaire atypique, qui sont considérés comme ayant un meilleur pronostic. Les oncologues cliniques utilisent plusieurs caractéristiques du patient et de la tumeur afin d'évaluer la probabilité de récidive. À cet effet, le système TNM (*tumor*, *node*, *metastasis* ou tumeur, ganglion, métastase) de l'American Joint Commission on Cancer, même s'il est imparfait, est le plus couramment utilisé. *T* fait référence à la taille de la tumeur ou à la fixation aux structures locales, le caractère défavorable du pronostic dépendant non seulement de la taille de la tumeur mais aussi de sa fixation. *N* (nœud ou ganglion lymphatique) concerne les métastases ganglionnaires régionales, l'invasion des ganglions axillaires, mammaires, supra- ou infraclaviculaires étant de pronostic moins favorable. *M* se réfère aux métastases à distance, qui sont généralement considérées comme incurables. Plusieurs facteurs pronostiques du patient ou de la tumeur ne sont pas compris dans le système TNM. Certaines études suggèrent que les tumeurs de haut grade ont un pronostic plus mauvais. Des recherches récentes ont mis l'accent sur l'hétérogénéité biologique du cancer du sein. Les études du profil d'expression génique par puce à ADN donnent à penser que le cancer du sein représente en fait plusieurs maladies biologiquement distinctes. Bien que ces sous-types de cancer du sein ne puissent être correctement distingués que par la technologie des biopuces qui ne sont pas actuellement disponibles en clinique, ils diffèrent par certains caractères plus facilement identifiables par des tests cliniques qui sont régulièrement appliqués en cas de cancer du sein, à savoir la recherche du récepteur des œstrogènes (RO), des récepteurs de la progestérone (RP) et du récepteur à activité de tyrosine kinase, HER2. La présence du RO ou du RP identifie les sous-types luminaux, qui représentent environ 70 % des cancers du sein et sont considérés comme sensibles aux thérapies endocrines et sont d'un pronostic légèrement meilleur et de récidive plus tardive. Les sous-types à récepteurs hormonaux négatifs, qui constituent environ 30 % des cancers du sein, sont composés à peu près de manière égale des sous-types de type basal et

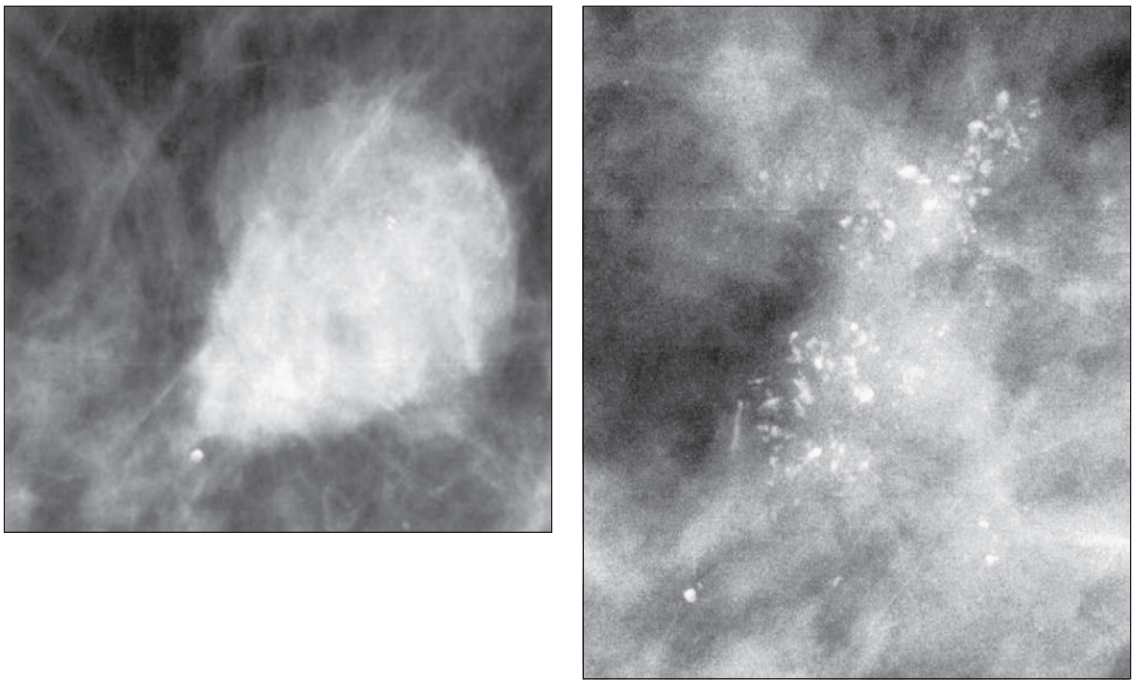
Figure 80.2 Voies d'extension tumorale.



HER2⁺/RO⁻ qui, cliniquement, peuvent être identifiés grossièrement comme négatifs pour les trois marqueurs (type basal) ou négatifs pour le RO et le RP, mais positifs pour HER2 (HER2⁺/RO⁻). Ces deux sous-types sont généralement très prolifératifs, ont un mauvais pronostic et un risque plus élevé de récidive précoce, bien que le recours à une thérapie ciblée sur HER2 dans le sous-type HER2⁺/RO⁻ modifie l'histoire naturelle de ce sous-type. HER2, le récepteur à activité de tyrosine kinase, est surexprimé à la surface cellulaire non seulement dans le sous-type HER2⁺/RO⁻ mais aussi dans certains cancers luminaux. À l'instar des agents qui ciblent avec succès les tumeurs hormonodépendantes, comme le tamoxifène, les médicaments anti-HER2, par exemple l'anticorps monoclonal trastuzumab, s'avèrent efficaces contre les tumeurs exprimant HER2.

La plupart des patients se présentent avec un cancer du sein à un stade précoce non métastatique, à un moment où un traitement multimodal rapide peut réduire le risque de récidive et de mort. La récurrence du cancer du sein sous forme de maladie métastatique peut survenir à tout moment, mais le risque est plus élevé dans les 5 à 10 premières années après le diagnostic. Il existe de multiples facteurs dépendant des tumeurs et de la patiente qui déterminent la capacité des cellules cancéreuses de quitter le sein, de survivre dans le sang et les vaisseaux lymphatiques, de s'arrêter et gagner un nouveau site, finalement de survivre et de croître dans ce site tout en déclenchant les signes cliniques de maladie métastatique (figure 80.2). Les sites les plus communs de récidive sont locaux (notamment ceux du sein conservé ou la paroi thoracique), les os, les

Figure 80.3 Mammographies.
À gauche : mammographie représentant une masse partiellement lobulée et partiellement indistincte qui s'est avérée être un carcinome canalaire infiltrant. *À droite* : mammographie montrant des calcifications pléomorphes, ramifiées et moulées dans les conduits ; il s'agit d'un carcinome canalaire in situ.
Avec l'autorisation d'Etta Pisano, MD.



ganglions lymphatiques, les poumons et le foie. Les métastases dans le système nerveux central (SNC), rares avant l'ère de la thérapie systémique agressive, semblent être en augmentation, probablement parce que les médicaments utilisés pour prévenir les rechutes systémiques ne pénètrent pas dans le SNC de manière adéquate. La récidive locale, en particulier dans un sein conservé, est curable par chirurgie et radiothérapie, mais elle est de mauvais pronostic. Le cancer du sein métastatique est considéré comme incurable, mais, chez quelques patientes, la survie peut excéder 10 ans et le pronostic après le diagnostic métastatique continue à s'améliorer.

Diagnostic différentiel

Plusieurs affections non cancéreuses peuvent imiter le cancer du sein. Des kystes et des fibroadénomes se présentent souvent sous forme de masses palpables. Ils peuvent être distingués d'un cancer sur base de la clinique ou de la radiologie. Les kystes seront reconnus par leur sensibilité à la palpation, leurs changements cycliques et leur aspect échographique, alors que les fibroadénomes seront identifiés par leur densité mammographique caractéristique et leur apparence circonscrite. Des papillomes ou une ectasie des conduits lactifères peuvent produire un écoulement du mamelon. Cliniquement, il est très difficile de distinguer une mastite ou une cellulite mammaire d'un cancer inflammatoire. Les tumeurs malignes du sein autres que le cancer primaire sont rares. Il s'agit notamment de sarcomes (par exemple le cystosarcome phyllode), de lymphomes et de chloromes, ainsi que de métastases de mélanome ou d'autres carcinomes. Il est rare qu'un cancer mammaire métastase dans l'autre sein. Une femme ayant des antécédents de cancer mammaire est exposée à un risque accru de développer un cancer dans l'autre sein ; en général, celui-ci représente une seconde tumeur primitive.

Démarche diagnostique

Environ 20 à 30 % des cancers mammaires invasifs et 80 % des non invasifs ne sont pas palpables ; 10 % des invasifs ne sont pas visibles sur les mammographies. Pour cette raison, l'examen physique et la radiologie sont considérés comme complémentaires (figure 80.3). L'échographie peut fournir des informations utiles dans l'évaluation des masses palpables. Selon les directives de l'American Cancer Society pour le dépistage du cancer du sein, les femmes âgées de plus de 20 ans devraient pratiquer un autoexamen des seins tous les mois ; les femmes devraient subir un examen clinique des seins par un professionnel de la santé tous les 3 ans à partir de 20 à 39 ans, ensuite tous les ans ; les femmes de 40 ans et plus devraient passer une

mammographie annuelle. La mammographie chez les femmes entre 40 et 50 ans a été controversée, mais de nouvelles données indiquent qu'elle est utile, faiblement mais réellement, dans ce groupe d'âge. L'avantage est moindre chez les femmes plus jeunes parce que le cancer du sein est moins répandu et les mammographies sont techniquement limitées car les seins, chez les femmes non ménopausées, ont une densité glandulaire plus forte. Des études récentes suggèrent que le dépistage chez les femmes à haut risque ou présentant des seins denses peut être amélioré par la mammographie numérique ou l'imagerie par résonance magnétique.

Le diagnostic d'une lésion palpable peut être posé par ponction à l'aiguille fine, biopsie au trocart ou excision chirurgicale. Les lésions qui ne sont détectées que par mammographie ou échographie peuvent être biopsiées par trocart guidé par stéréotaxie, par aiguille guidée par échographie ou par chirurgie guidée par aiguille. Une anamnèse et un examen physique approfondi sont les meilleurs tests de dépistage d'une propagation systémique du cancer. Une radiographie thoracique, un hémogramme complet et les tests hépatiques dépistage sont souvent utilisés en vue de la détection de métastases; cependant, les résultats sont peu susceptibles d'être anormaux en cas de tumeur précoce. Des évaluations plus agressives telles que les scintigraphies osseuses et la tomodensitométrie sont généralement réservées aux patientes symptomatiques et lorsque la tumeur est plus avancée localement ou est métastatique.

Soins et traitement

Prévention

Il existe des stratégies médicales et chirurgicales pour la prévention du cancer du sein. Chez les femmes dont le risque est de modéré à élevé, les modulateurs sélectifs des RO comme le tamoxifène ou le raloxifène se sont avérés capables de réduire de plus de 40 % le risque de cancer du sein invasif et non invasif. Le tamoxifène réduit l'incidence du cancer RO positif et ne semble pas affecter le développement des cancers RO négatifs. Les effets secondaires sont : une augmentation du risque de cancer de l'endomètre (surtout avec le tamoxifène, pas avec le raloxifène), une thrombose veineuse, des symptômes de ménopause et une légère accélération de la progression de la cataracte. Les stratégies chirurgicales, comme la mastectomie prophylactique, sont appliquées chez toute femme exposée à un très haut risque; une ovariectomie prophylactique peut s'imposer chez les femmes préménopausées. La mastectomie prophylactique, pratiquée par des chirurgiens qualifiés, réduit le risque de cancer du sein d'au moins 90 % chez les patientes à haut risque. L'ovariectomie prophylactique a été évaluée chez les porteuses de la mutation *BRCA*, chez qui elle réduit le cancer du sein d'environ 50 %.

Traitement optimal

Traitement local et régional

Les options chirurgicales comprennent l'excision locale de la tumeur, le sein étant conservé; elle est associée à un curage des ganglions axillaires de stades I et II suivie d'une radiothérapie du sein. La conservation du sein constitue la norme et offre une survie à 5 ans comparable à celle obtenue par une mastectomie radicale modifiée. Certaines tumeurs sont trop grandes ou mal placées pour une intervention conservatrice; pour ces patientes, la mastectomie est la norme. La dissection des ganglions lymphatiques axillaires ipsilatéraux permet de réduire la masse tumorale et d'établir le pronostic. La lymphadénectomie dite « sentinelle » permet aux chirurgiens d'identifier le premier ganglion lymphatique drainant (ganglion « sentinelle ») la région tumorale; on utilise à cet effet un colorant bleu vital ou un colloïde radioactif. Entre des mains expérimentées, si ce premier ganglion de drainage est normal, le reste de l'aisselle doit être également libre de tumeur et ne requiert pas de curage. La radiothérapie est nécessaire chez les patientes chez qui le sein a été conservé, faute de quoi le taux de récidive locale à long terme peut dépasser 30 %. La récidive locale dans le sein conservé et irradié est inférieure à 10 %. En cas de tumeur volumineuse ou de certaines tumeurs avec implication de ganglions lymphatiques axillaires, la radiothérapie de la paroi thoracique et des groupes locaux de ganglions lymphatiques restants après la chirurgie est également indiquée.

Thérapie systémique

La thérapie systémique comprend les substances cytotoxiques, les hormones, les biphosphonates ou les agents biologiques administrés aux patients pour prévenir ou traiter la dispersion métastatique. Les adjuvants viennent en support de la thérapie locale pour diminuer le risque de récidive. La thérapie néoadjuvante ou préopératoire est une nouvelle approche basée sur les mêmes médicaments que dans le traitement adjuvant, mais ceux-ci sont administrés avant la chirurgie afin de réduire la taille de la tumeur, de permettre la conservation du sein et de fournir des données importantes aux chercheurs à propos de l'effet des médicaments et de leurs combinaisons dans le cancer primitif du sein. Le choix du traitement adjuvant, principalement la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou la biothérapie, est basé sur l'état général de la patiente, son âge, le statut RO de la tumeur et la probabilité de récidive en fonction du stade et d'autres variables pronostiques. Pour prévoir avec précision le risque de récidive, on a conçu des modèles mathématiques incluant ces variables cliniques; pour améliorer la précision, on a mis au point récemment des modèles génomiques prometteurs; ils sont fondés sur des profils d'expression génique de la tumeur. La chimiothérapie qui inclut plusieurs médicaments sans résistance croisée s'appelle *polychimiothérapie*. Globalement, la chimiothérapie adjuvante

diminue le risque de récidive de 23 % et le risque de décès de 17 %. La thérapie hormonale, dite aussi endocrine, n'est utile que pour la prévention des récidives qui expriment les RO ; elle n'est pas efficace dans les cancers RO négatifs. En cas de cancer exprimant des récepteurs hormonaux, le tamoxifène, modulateur sélectif des RO, diminue le risque de récidive de 41 % et le risque de décès de 34 %. Bien que l'on dispose de moins de données à long terme chez les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase procurent une meilleure survie sans récidive que le tamoxifène seul, et l'on doit les envisager au lieu ou à la suite du tamoxifène. Chez les patientes non ménopausées atteintes de tumeur RO positives, l'ovariectomie peut être un complément utile au tamoxifène, en particulier chez les patientes à risque élevé et qui ne supportent pas ou refusent la chimiothérapie. Administrer la chimiothérapie puis l'hormonothérapie est plus efficace que le recours à un seul type de traitement. Pour les 20 à 30 % des patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif, l'anticorps monoclonal trastuzumab spécifique de HER2 ajouté à une certaine chimiothérapie et, après la chimiothérapie, améliore la survie globale et sans rechute par rapport à la chimiothérapie seule.

Le traitement antimétastatique est appliqué aux femmes qui souffrent d'une rechute systémique. Ses objectifs sont d'atténuer les symptômes et de prolonger la vie, mais étant donné le caractère incurable à ce stade, la qualité de vie devient la préoccupation essentielle dans le choix de la thérapie. Celle-ci peut être chimique et comprendre un seul des nombreux agents dont l'efficacité a été démontrée, ou la polychimiothérapie. On peut aussi recourir à l'hormonothérapie avec le tamoxifène ou d'autres antiestrogènes, si les récepteurs hormonaux sont présents ; les inhibiteurs de l'aromatase conviennent aussi chez les patientes ménopausées, ainsi que l'ablation de l'ovaire chez les patientes non ménopausées. Un traitement aux bisphosphonates s'impose lorsque la patiente souffre de métastases osseuses lytiques. Enfin, des thérapies cellulaires ciblées comme les agents visant HER2, le trastuzumab ou le lapatinib, sont indiquées chez les patientes dont la tumeur exprime HER2. Les médicaments antiangiogéniques, tels que les inhibiteurs du VEGF, améliorent le pronostic, bien que la sélection des patients soit difficile. La chirurgie et la radiothérapie sont parfois utilisées pour le traitement des complications locales. Un certain nombre d'essais cliniques évaluent les meilleures combinaisons en chimiothérapie et d'autres médicaments pour le traitement adjuvant, ainsi que des médicaments plus récents et des substances visant les métastases.

Éviter les erreurs de traitement

Les erreurs les plus communes dans le traitement du cancer du sein sont, d'une part, ne pas poser le diagnostic à temps et, d'autre part, ne pas évaluer correctement le stade de l'affection, ce qui conditionne le choix des mesures thérapeutiques adéquates. Ne pas diagnostiquer à temps un cancer du sein peut être dû à des procédés de dépistage inefficaces, ce qui est souvent le cas lorsque l'accès aux soins de santé est limité ou si les techniques sont incorrectement appliquées. La mammographie de dépistage requiert un équipement répondant aux normes de qualité et un personnel expérimenté. Le choix thérapeutique est optimisé lorsque les décisions chirurgicales sont prises après consultation directe avec des radiologues et des pathologistes et lorsque le traitement adjuvant est choisi par une équipe multidisciplinaire.

Futures directions

Depuis 1990, la mortalité par cancer du sein aux États-Unis a nettement diminué, principalement en raison des efforts énormes déployés pour la détection et le traitement de la maladie à un stade précoce. Un autre progrès important a été le développement de traitements préventifs efficaces pour les personnes à risque élevé. Certaines populations médicalement défavorisées aux États-Unis et dans les pays sous-développés n'ont pas connu ces améliorations. Un progrès important serait de fournir une meilleure prévention à ces groupes. Compte tenu de l'amélioration des résultats du dépistage mammographique, de meilleures techniques d'imagerie pourraient offrir des avantages supplémentaires. De nouvelles techniques permettant l'évaluation du potentiel métastatique de la tumeur et une meilleure sélection des thérapies adjuvantes sont à portée de main. Elles consistent en un examen de la moelle osseuse ou du sang en vue de la détection de micrométastases, en l'utilisation de marqueurs qui caractérisent la biologie de chaque tumeur, ainsi qu'en la classification des sous-types tumoraux par des techniques sophistiquées d'analyse moléculaire. Les bisphosphonates et de nouveaux traitements hormonaux ou ciblés sont actuellement testés comme thérapies adjuvantes afin d'améliorer le taux de guérison du cancer du sein diagnostiqué à un stade précoce. Le succès et la faible toxicité du tamoxifène et du trastuzumab suggèrent que le traitement du cancer du sein pourrait encore s'améliorer grâce à d'autres thérapies ciblées et basées sur le profil moléculaire particulier de la tumeur.

Ressources supplémentaires

National Cancer Institute. The Breast Cancer Risk Assessment Tool. Accessible à http://www.cancer.gov/bcrisktool. Consulté le 25 février 2007.

Au moyen de cet outil, on peut évaluer le risque d'une femme de développer un cancer du sein au cours des 5 prochaines années et au cours de sa vie.

Adjuvant Online. Breast cancer recurrence risk and impact of adjuvant therapy mathematical estimates. Accessible à www.adjuvantonline.com. Consulté le 3 décembre 2006.

Ce programme accessible sur Internet utilise plusieurs variables cliniques pour estimer le risque de récidive et le bénéfice du traitement adjuvant dans le cancer du sein non métastatique.

Données probantes

1. American Cancer Society : Cancer facts and figures 2006. Accessible à http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2006PW Secured.pdf. Consulté le 25 février 2007.
   Ce site fournit des statistiques régulièrement mises à jour sur l'incidence du cancer et sa mortalité.
2. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006 ; 355 (2) : 125-37.
   Cette évaluation randomisée, contrôlée contre placebo, du raloxifène comme modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes aborde plusieurs points importants, y compris la prévention du cancer du sein.
3. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 2005 ; 353 (17) : 1784-92. PMID : 16251534.
   Cette évaluation basée sur un modèle mathématique porte sur les contributions relatives des améliorations dans le dépistage et le traitement sur la mortalité par cancer du sein.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. Lancet 2005 ; 365 (9472) : 1687-717. PMID : 15894097.
   Ce document présente une méta-analyse de l'impact de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie adjuvante sur la réduction du risque de récidive du cancer du sein non métastatique.
5. Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement : Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001 ; 93 (13) : 979-89. PMID : 11438563.
   Ce rapport d'une conférence de consensus passe en revue l'impact de diverses formes de traitement adjuvant visant à réduire le risque de récidive du cancer du sein non métastatique.
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002 ; 347 (16) : 1233-41. PMID : 12393820.
   Cet article traite de l'impact à long terme de la conservation du sein par rapport à la mastectomie dans le contrôle local et systémique du cancer du sein.
7. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer : current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005 ; 97 (22) : 1652-62. PMID : 16288118.
   Les auteurs présentent les résultats d'un essai randomisé et contrôlé contre placebo du tamoxifene, modulateur sélectif des récepteurs d'estrogènes, dans la prévention du cancer du sein.
8. Greene F, Page D, Fleming I, et al. AJCC Cancer staging handbook. 6e éd. Philadelphie : Lippincott-Raven ; 2002.
   L'AJCC fournit une description détaillée de la stadification TNM.
9. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med 1999 ; 340 (2) : 77-84. PMID : 9887158.
   Cet article décrit l'impact à long terme de la mastectomie prophylactique chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein.
10. Newman EA, Guest AB, Helvie MA, et al. Changes in surgical management resulting from case review at a breast cancer multidisciplinary tumor board. Cancer 2006 ; 107 (10) : 2346-51. PMID : 16998942.
    Les auteurs présentent les conséquences de l'évolution des plans de traitement à la suite de leur approche pluridisciplinaire.
11. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000 ; 406 (6797) : 747-52. PMID : 10963602.
    Il s'agit de la première de nombreuses publications cherchant à distinguer les sous-types de cancer du sein identifiés par leur profil d'expression génique.
12. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening : Update 2003. CA Cancer J Clin 2003 ; 53 (3) : 141-69. PMID : 12809408.
    Cet article fournit les directives de l'American Cancer Society pour le dépistage du cancer du sein.
13. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001 ; 98 (19) : 10869-74. PMID : 11553815.
    Il s'agit de la première description des implications cliniques et pronostiques des sous-types moléculaires du cancer du sein.
14. US Preventive Services Taskforce. Screening for breast cancer : recommendations and rationale. Ann Intern Med 2002 ; 137 (5Part 1) : 344-6.
    Ce document présente une revue exhaustive des arguments pour et contre diverses modalités de dépistage du cancer du sein.

William Y. Kim ▪ Paul A. Godley ▪ Young E. Whang

81

Cancer de la prostate

Introduction

Le cancer de la prostate représente 33 % des cancers non cutanés diagnostiqués chez les hommes, ce qui en fait le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes. Aux États-Unis en 2006, on prévoyait 234 000 nouveaux cas. Ces chiffres représentent une baisse marquée par rapport aux estimations de 1997 de 334 500 nouveaux cas. Cette tendance pourrait être un effet de la généralisation du dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA, *prostatic-specific antigen*), qui permet un dépistage du cancer de la prostate plus précis que les anciennes méthodes de détection. Le cancer de la prostate est la troisième cause de décès par cancer chez les hommes, avec 27 350 décès anticipés en 2006. Les taux de mortalité par cancer de la prostate ainsi que de plusieurs autres cancers ont diminué depuis le début des années 1990, bien que la relation de cette diminution aux efforts actuels de dépistage n'ait pas été établie.

Les taux d'incidence et de mortalité chez les hommes afro-américains surpassent ceux des autres groupes raciaux et ethniques et sont deux fois plus élevés que ceux des Américains blancs. Le risque augmente considérablement à mesure que les hommes vieillissent, et ceux ayant d'importants antécédents familiaux de cancer de la prostate courent un risque nettement accru par rapport à ceux qui n'en ont pas.

Étiologie et pathogénie

La recherche sur les hommes qui émigrent des zones de faible mortalité par cancer de la prostate dans des zones de forte mortalité fournit des preuves convaincantes sur l'effet de l'environnement. Les hommes japonais âgés de 65 à 74 ans qui ont émigré aux États-Unis avaient un taux de mortalité du cancer de la prostate (40,2/100 000/an) intermédiaire entre le taux élevé des Blancs américains (92,6/100 000 par an) et le taux plus bas du Japon (11,2/100 000/an). Ces études montrent que les immigrants sont exposés à des facteurs environnementaux ou de style de vie qui les exposent à un risque plus élevé de cancer de la prostate. La recherche systématique des facteurs de risque de cancer de la prostate n'a pas identifié de facteurs environnementaux, comportementaux ou alimentaires permettant une éventuelle prévention primaire, même si certaines études ont suggéré que la consommation de graisses saturées pouvait augmenter le risque.

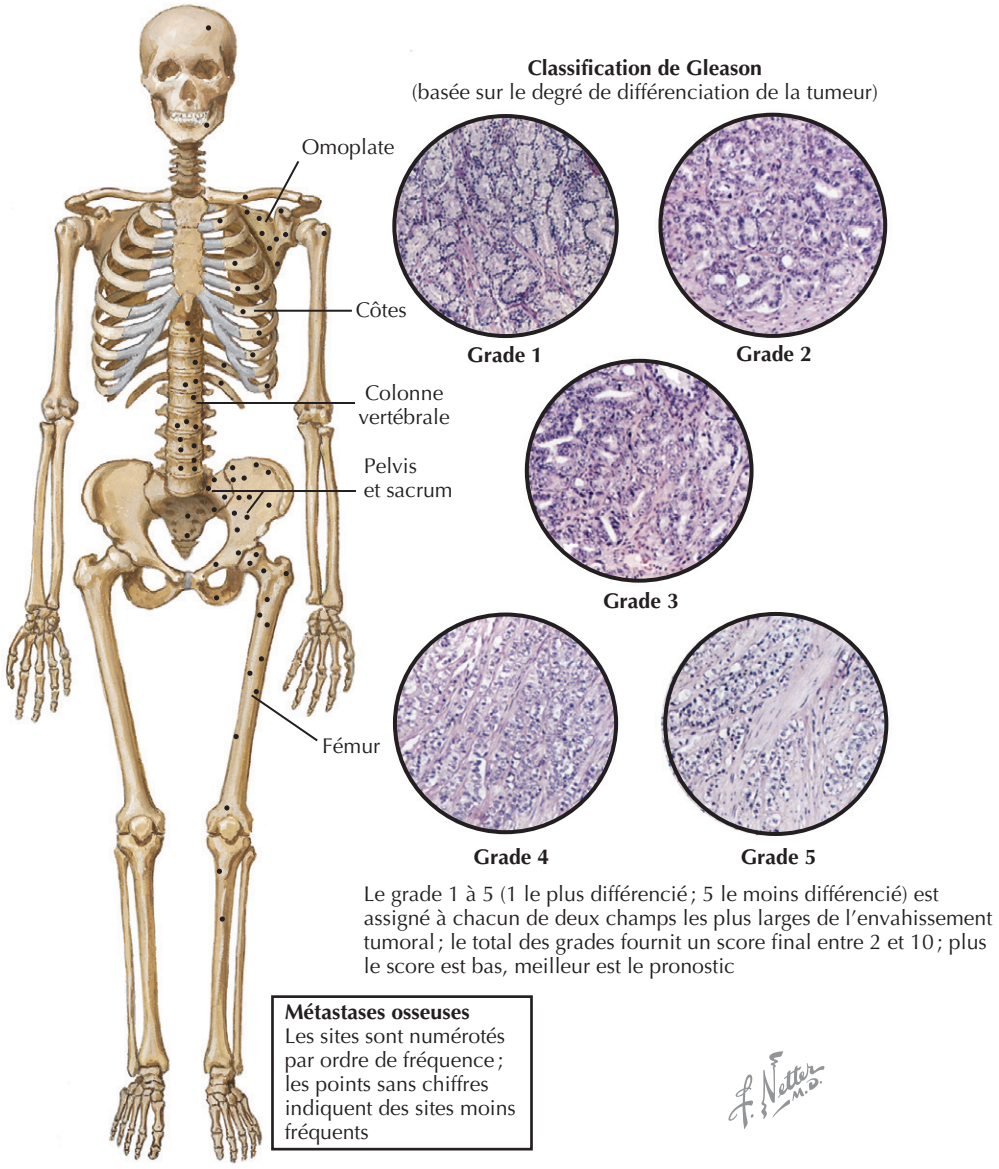
Plusieurs stratégies de prévention du cancer de la prostate sont à l'étude. SELECT, un grand essai contrôlé randomisé du sélénium et de la vitamine E comme agents nutritionnels préventifs du cancer, a commencé en 2002[1]. On a aussi étudié l'effet préventif du finastéride, un inhibiteur de la 5-α-réductase (l'enzyme intracellulaire qui convertit la testostérone en dihydrotestostérone, son métabolite actif). Les organisateurs de cet essai, appelé Prostate Cancer Prevention Trial, ont constaté que le finastéride semblait diminuer le développement du cancer de la prostate de 25 %, mais pouvait augmenter le risque de cancer de haut grade et provoquer des effets secondaires d'ordre sexuel.

Tableau clinique

Le cancer de la prostate à un stade précoce est habituellement asymptomatique. Les symptômes prostatiques sont souvent dus à une hyperplasie bénigne, qui n'est pas liée au cancer de la prostate et ne constitue pas un facteur de risque. Le cancer localement avancé de la prostate peut se

1 Le comité indépendant Data and Safety Monitoring Committee (DSMC) a conclu en 2008 que le sélénium et la vitamine E, pris seuls ou ensemble, ne prévenaient pas le cancer de la prostate. *(N.d.T.)*

Figure 81.1 Cancer de la prostate.



manifester par des symptômes obstructifs à la vidange de la vessie ou par de l'hématurie, et les patients atteints de métastases peuvent souffrir de douleur osseuse et, plus rarement, de compression de la moelle épinière ou d'uropathie obstructive (figure 81.1).

Diagnostic différentiel

En plus du cancer de la prostate, une prostatite et l'hypertrophie bénigne de la prostate s'accompagnent d'une augmentation du taux de PSA sérique, mais une cure d'antibiotiques peut le normaliser chez les patients atteints de prostatite. Les taux de PSA dans le cancer de la prostate et l'hypertrophie bénigne de la prostate se chevauchent considérablement et, actuellement, seule une biopsie peut distinguer ces deux affections.

Démarche diagnostique

L'utilité du dépistage reste controversée. L'absence de consensus quant au dosage de la PSA se reflète dans la diversité des recommandations des organisations médicales et de santé publique. L'American Cancer Society, l'American Urological Association et d'autres recommandent un dépistage annuel basé sur le test de la PSA et un toucher rectal (TR) à partir de l'âge de 50 ans. Ces mêmes groupes recommandent de commencer le dépistage dès 45 ans pour les patients à haut risque, à savoir les hommes d'origine afro-américaine ou ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate, c'est-à-dire un parent au premier degré dont le cancer a été diagnostiqué avant l'âge de 65 ans. Le National Cancer Institute, l'US Preventive Services Task Force, le Canadian Task Force on the

Periodic Health Exam, l'Office of Technology Assessment et l'American College of Physicians se sont abstenus de toute recommandation, ont conseillé d'en discuter avec les patients ou se sont prononcés contre le dépistage.

Parmi les tests de dépistage précoce du cancer de la prostate, seul le dosage de PSA se distingue à la fois par son côté pratique et sa sensibilité potentielle dans la détection d'un cancer prostatique. Le TR seul n'est pas un test de dépistage fiable ; dans une étude cas-témoins et une étude de quasi-cohorte, il s'est avéré inefficace dans la prévention du cancer prostatique métastatique et dans la réduction du nombre de décès. Cependant, le TR détecte certains cancers prostatiques non dépistés par le test de la PSA. L'incertitude quant à l'histoire naturelle de ce cancer et sa prévalence très élevée chez des hommes autopsiés sans diagnostic clinique antérieur de cette affection sont des arguments en faveur de la détection et du traitement des patients asymptomatiques. Ces études provenant de différents pays montrent que 20 à 30 % des hommes meurent avec un cancer de la prostate insoupçonné.

Histopathologie et stadification du risque

Par hasard, en réséquant la prostate par voie transurétrale, on peut trouver fortuitement du tissu cancéreux. Les patients avec un taux élevé de PSA ou un nodule palpable au TR doivent subir une biopsie à l'aiguille de la glande prostatique. Presque tous les cancers de la prostate sont des adénocarcinomes. Dans le système de classification de Gleason, le degré de différenciation glandulaire des tumeurs primitive (la plus grande) et secondaire reçoivent un score de 1 (bien différenciée) à 5 (peu différenciée) ; les scores sont ensuite additionnés pour donner un nombre de 2 à 10 (voir la figure 81.1).

Dans la stadification basée sur le système tumeur-ganglions-métastases (TNM, *tumor*, *node*, *metastasis*), T1 signifie « tumeur non palpable » et T2 « tumeur palpable mais confinée à la glande prostatique ». T1c décrit les tumeurs non palpables détectées par des biopsies prostatiques aléatoires effectuées en raison d'un test de PSA élevé. Les tumeurs T3 sont celles qui s'étendent au-delà de la glande, et les T4 celles qui ont envahi les organes adjacents. N1 dénote l'extension aux ganglions lymphatiques et M1, la présence de métastases.

Les patients peuvent être divisés en groupes de pronostic bien défini sur la base des caractéristiques cliniques du stade T au TR, du taux de PSA et de la classification de Gleason. Les patients à faible risque sont définis comme le stade clinique T1c ou T2a (tumeur impliquant la moitié d'un lobe), une PSA < 10 et un score de Gleason ≤ 6. Les patients à risque intermédiaire ont un stade clinique T2b (tumeur impliquant plus de la moitié d'un lobe mais non les deux lobes), une PSA de 10 à 20, ou un score de Gleason de 7. Les patients à haut risque ont un stade clinique T2c (tumeur impliquant les deux lobes) ou plus, une PSA > 20 ou un score de Gleason ≥ 8. Ces catégories de risque ont une valeur pronostique. Après un traitement local définitif, on a montré que les patients à risque faible, moyen ou élevé ont respectivement une probabilité approximative de 15 %, 50 % et 70 % de récidive biochimique (PSA qui augmente) dans les 5 ans.

Soins et traitement

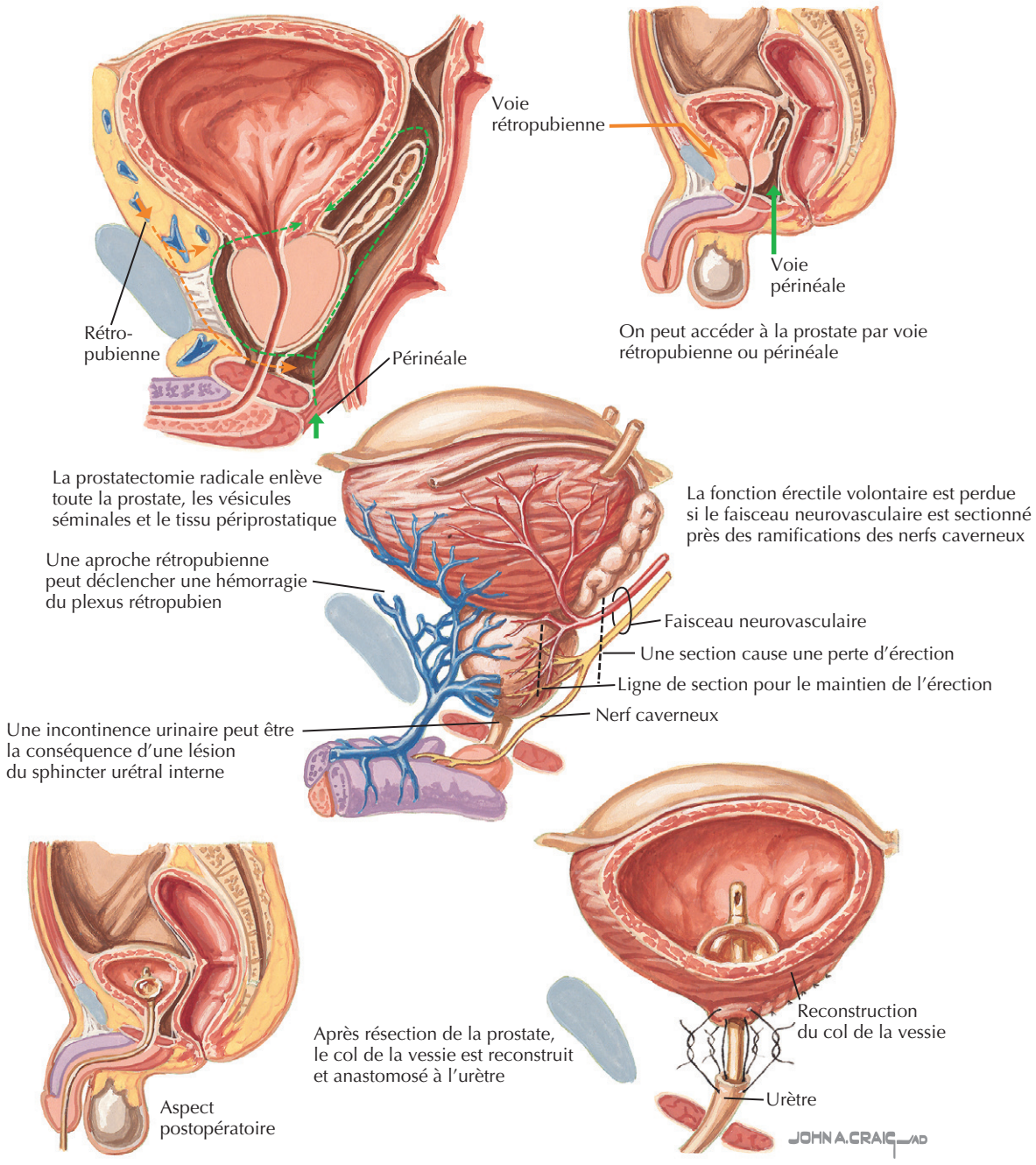
Cancer localisé

Les patients atteints de tumeur cliniquement localisée ont plusieurs options de traitement, notamment la prostatectomie radicale, la radiothérapie externe, la curiethérapie et la temporisation. On a montré que la prostatectomie radicale diminuait les mortalités spécifique et globale à 10 ans par rapport à la temporisation, mais l'on ne dispose pas d'essais randomisés comparant la chirurgie à la radiothérapie. Aussi, le traitement du cancer localisé de la prostate reste controversé. La prostatectomie radicale est le traitement le plus fréquemment choisi pour les patients de moins de 70 ans (figure 81.2). Par voie rétropubienne, l'intervention est souvent précédée d'une dissection des ganglions lymphatiques pelviens régionaux. Chez plus d'un tiers des patients atteints de tumeur cliniquement localisée, on doit attribuer un score supérieur de gravité en raison de l'envahissement capsulaire et des marges d'exérèse, ou d'une extension aux vésicules séminales ou aux ganglions lymphatiques. Le risque de trouver des ganglions lymphatiques positifs s'accroît avec le stade T, le score de Gleason et l'augmentation de la PSA. Pendant l'opération, on peut procéder à un examen histologique extemporané ; s'il révèle des métastases ganglionnaires, la prostatectomie peut être arrêtée. Les effets secondaires principaux liés à la prostatectomie radicale sont le dysfonctionnement érectile et l'incontinence urinaire.

La radiothérapie peut être appliquée par irradiation externe ou mise en place d'implants interstitiels (curiethérapie) d'iode ou de palladium. La radiothérapie externe est administrée à une dose d'environ 70 à 78 Gy en fractions quotidiennes étalées sur plus de 7 à 8 semaines. Les implants placés de façon permanente en chirurgie ambulatoire peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec l'irradiation externe. Les dispositifs de curiethérapie à haute dose insérés dans la prostate puis enlevés après moins de 1 h restent expérimentaux. La radiothérapie est associée à une dysfonction érectile et à des lésions rectales (rectite radique) ainsi que, moins souvent, à de l'incontinence urinaire. Une rétention urinaire secondaire à une inflammation de la prostate est un effet secondaire fréquent, mais passager, de la curiethérapie.

La troisième option est l'absence de traitement, aussi appelée « temporisation », « observation », « attente sous surveillance » ou « surveillance active ». Elle implique le report de traitement jusqu'à ce que des signes de progression ou le développement de symptômes apparaissent, mais on ne cherche pas d'abord à éradiquer la maladie. L'avantage

Figure 81.2 Prostatectomie radicale.



est l'absence de complications précoces associées à une thérapie agressive, mais c'est au prix d'éventuelles complications tardives liées au développement local du cancer, à la dispersion de métastases et, finalement, à la mort par cancer de la prostate, une éventualité aussi rencontrée par les hommes qui choisissent un traitement plus agressif. La temporisation peut être recommandée aux patients ayant une maladie de bas grade ou une espérance de vie de moins de 10 ans.

Le traitement du cancer localement avancé (T3 ou T4) peut comprendre la radiothérapie et la suppression androgénique. On a montré que cette combinaison thérapeutique prolongeait la vie des patients atteints d'un cancer de risque moyen ou élevé allongeait la survie et devait être fortement envisagée chez ces patients.

Récidive de la tumeur

Selon certaines estimations, jusqu'à 30 % des patients qui ont subi un traitement à visée curative pour un cancer de la prostate présumé confiné à l'organe souffriront d'une rechute, d'abord détectée par une augmentation constante

du taux de PSA, mais sans signes radiologiques ni symptômes. Ce scénario est appelé «récidive biochimique» ou «limitée à la PSA». Le traitement des patients avec récidive biochimique sera différent selon le caractère local ou systémique de la rechute. Les facteurs évocateurs d'une récidive systémique comprennent à la fois les attributs de la tumeur initiale (score de Gleason ≥ 8, invasion des vésicules séminales ou métastases ganglionnaires) et ses caractéristiques au moment de la rechute (survie sans récidive biochimique < 2–3 ans et temps de doublement rapide de la PSA, < 9 mois). Les patients présentant une récidive locale présumée peuvent bénéficier d'une thérapie locale de sauvetage. Ceux traités d'abord par prostatectomie peuvent alors être traités par radiothérapie, tandis que, chez ceux qui ont été soumis à une radiothérapie, la prostatectomie peut se révéler utile. Les patients atteints d'une rechute biochimique supposée représenter une maladie systémique sont souvent soumis à un traitement par suppression androgénique (TSA). Toutefois, le moment où le TSA doit commencer, soit immédiatement soit lorsque les métastases se manifestent cliniquement, reste controversé. Chez les patients atteints de récidive biochimique, le pronostic est varié; chez bon nombre d'entre eux, une aggravation clinique et la mort par cancer de la prostate pourront ne survenir qu'après 10 à 15 ans, période pendant laquelle ils peuvent tout aussi bien mourir d'autres affections. Bien qu'il existe certaines preuves qu'un TSA peut retarder la progression de la maladie et aboutir à une survie prolongée, les données sont indirectes et ne concordent pas. En outre, ces études ne prennent pas en compte les effets secondaires de la TSA, comme l'impuissance, l'ostéoporose et la qualité des autres paramètres vitaux. Ainsi, le moment optimal de la TSA pour ces patients n'est pas défini et devra être individualisé.

Métastases

Le cancer de la prostate métastatique est incurable. Les patients sont traités par un TSA palliatif, car les cellules cancéreuses de la prostate requièrent au départ la testostérone circulante pour leur viabilité et leur prolifération (figure 81.3). Les avantages de la castration chirurgicale par orchidectomie bilatérale sont une efficacité immédiate, l'effet permanent et un faible coût. La castration médicale par des préparations d'un agoniste à action prolongée de la gonadolibérine (LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone*), le leuprolide ou la goséréline, est en général préférée en raison du traumatisme psychologique lié à l'orchidectomie. La LHRH est normalement sécrétée par l'hypothalamus de façon pulsatile, cependant, la stimulation continue des récepteurs du LHRH par des agonistes diminue l'activation des cellules de l'hypophyse.

Les agonistes de la LHRH causent au début une hausse transitoire du taux de testostérone due à la stimulation du récepteur hypophysaire de la LHRH (aggravation transitoire) et sont donc contre-indiqués chez les hommes menacés de compression de la moelle épinière ou d'obstruction urinaire par le cancer prostatique. L'utilisation à court terme d'un agent antiandrogène, comme le flutamide ou le bicalutamide, agissant comme un inhibiteur compétitif du récepteur des androgènes, est indiquée durant les premières semaines après l'administration des agonistes du LHRH. Les effets secondaires majeurs communs au TSA, médical ou chirurgical, sont les suivants : perte de libido, dysfonction érectile, gynécomastie, bouffées de chaleur, fonte musculaire, ostéoporose, anémie et fatigue. L'ostéoporose induite par le TSA augmente la fréquence des fractures osseuses, mais les biphosphonates empêchent cette ostéoporose liée au traitement.

Le TSA n'est efficace que temporairement, car le cancer reprendra sa progression après une période médiane de 18 à 24 mois. Dans ce cas, les manipulations endocrines de deuxième ligne impliquant des antiandrogènes, des stéroïdes à faible dose ou le kétoconazole sont souvent tentées. Pour les patients qui ont été traités pendant longtemps par un antiandrogène, l'arrêt du traitement entraîne une réduction de la PSA dans 15 à 20 % des cas; cependant, les réponses à un traitement hormonal de deuxième ligne ont tendance à être rares et de courte durée.

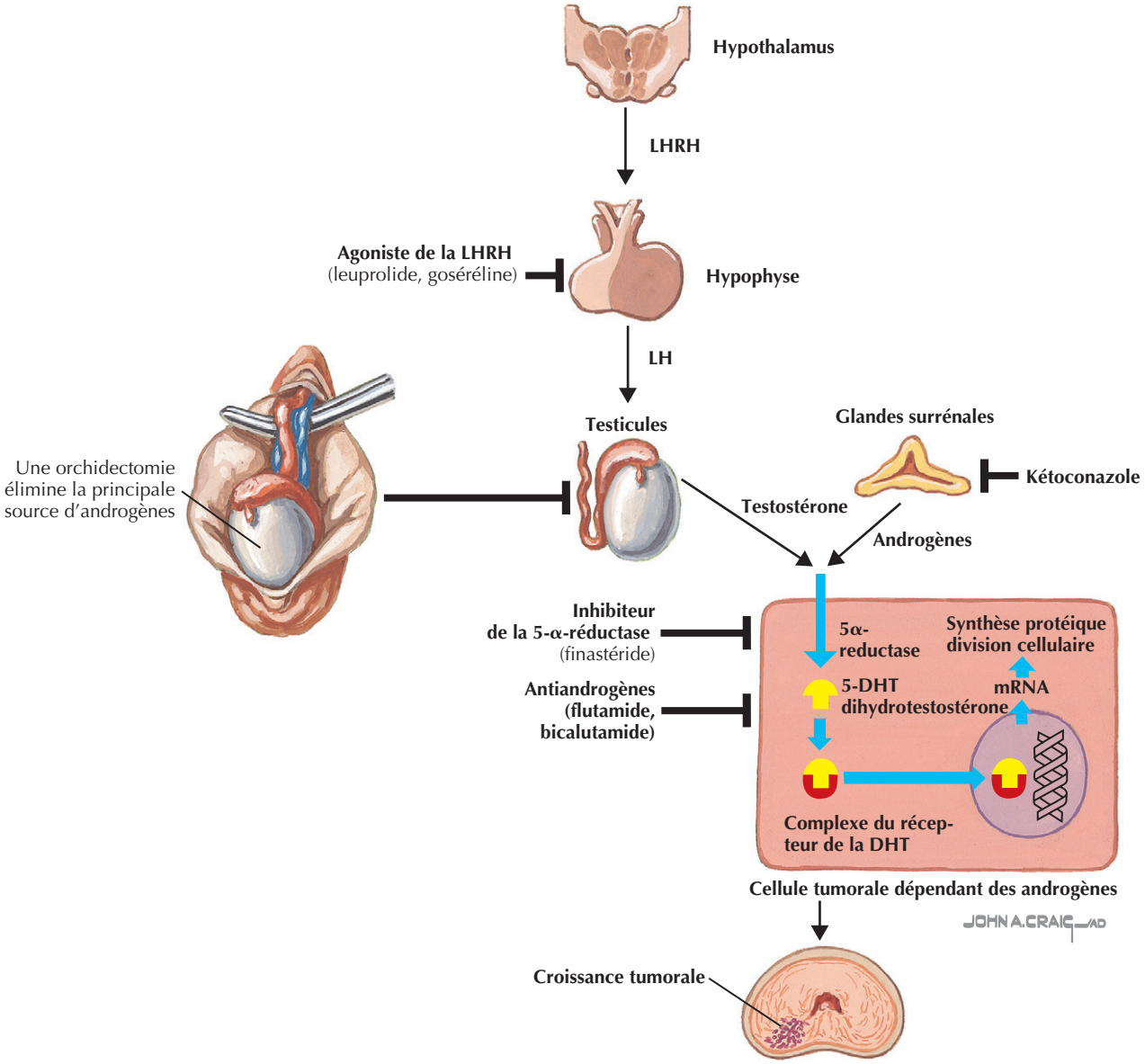
La vision traditionnelle de la résistance du cancer de la prostate à la chimiothérapie est en train de changer. La combinaison de la mitoxantrone et de la prednisone ne prolonge pas la survie des patients ayant un cancer prostatique métastatique résistant aux hormones, mais améliore le contrôle de la douleur et la qualité de vie. En outre, la chimiothérapie d'association basée sur le docétaxel s'est avérée, dans des études randomisées, prolonger de 2 à 3 mois la survie médiane par rapport à la combinaison mitoxantrone et prednisone. Le docétaxel représente le médicament actuel de référence pour les patients atteints de cancer prostatique métastatique réfractaire aux hormones.

L'acide zolédronique, un nouveau et puissant biphosphonate, diminue les complications squelettiques comme les douleurs osseuses, les fractures et la compression de la moelle épinière chez les patients atteints d'un cancer prostatique avec des métastases osseuses réfractaires aux hormones; il est actuellement indiqué comme traitement d'appoint. La douleur associée aux métastases osseuses peut être soulagée par la chimiothérapie, mais aussi par irradiation externe ou par l'administration systémique d'isotopes radioactifs ayant une affinité osseuse particulière comme le strontium-89 ou le samarium-153.

Urgences médicales au cours du traitement d'un cancer de la prostate

Le cancer de la prostate métastase fréquemment dans les os et les ganglions lymphatiques du pelvis et du rétropéritoine. C'est l'une des causes les plus fréquentes de compression de la moelle épinière, une urgence oncologique due à une métastase épidurale dans les corps vertébraux, elle se manifeste habituellement par l'accélération des

Figure 81.3 Suppression androgénique en cas de métastases.
DHT : dihydrotestostérone ; LH : hormone lutéinisante ; LHRH : *luteinizing hormone-releasing hormone* ou gonadolibérine.



douleurs dorsales sur la ligne médiane. La perte de la marche en raison de la faiblesse ainsi que l'incontinence anale et vésicale sont des symptômes tardifs, habituellement irréversibles malgré le traitement. Le diagnostic peut être fait par myélographie, tomodensitométrie ou, de manière non invasive, par résonance magnétique. Le traitement consiste en corticostéroïdes et radiothérapie ou, chez certains patients, en une intervention chirurgicale. Le recours à un agoniste de la LHRH pour des patients non castrés n'est pas recommandé dans ce cadre en raison du risque d'aggravation transitoire.

Une uropathie obstructive peut être causée par un cancer primitif de la prostate envahissant localement l'urètre et la vessie ou par une compression externe de l'uretère par des masses ganglionnaires pelviennes ou rétropéritonéales. Elle peut aboutir à une insuffisance rénale complète. La fonction rénale peut être préservée par l'allégement de l'obstruction au moyen d'un tube de néphrostomie percutanée ou la pose d'une endoprothèse.

Éviter les erreurs de traitement

Le traitement optimal du cancer localisé de la prostate est actuellement indéfini. Les décisions devraient tenir compte des facteurs de risque clinique de rechute, de l'espérance de vie et des maladies concomitantes du patient, du profil

d'effets secondaires de la thérapie et des préférences du patient. Les médecins de soins primaires devraient aider les patients à comprendre la gamme d'options disponibles et les avantages et les effets secondaires de chaque option envisagée, et éviter un traitement trop agressif dans certains cas. Des enquêtes récentes indiquent que l'utilisation de la thérapie de suppression androgénique comme traitement primaire d'une tumeur localisée et à faible risque est en hausse aux États-Unis, et cette tendance est préoccupante car elle pourrait aboutir à un traitement excessif des patients âgés atteints d'une tumeur peu évolutive.

Futures directions

Les connaissances de la séquence du génome humain et les progrès en matière de profilage moléculaire des tumeurs sont très prometteurs pour le développement de meilleurs marqueurs pronostiques et prédictifs et de médicaments visant spécifiquement les cellules cancéreuses (par exemple des médicaments inhibant les kinases). Des stratégies cherchant à améliorer le résultat du traitement des patients peu susceptibles d'être guéris par le seul traitement local (par exemple les groupes à haut risque) sont à l'étude. Les traitements du cancer prostatique réfractaire aux hormones continueront à être affinés sur la base de la chimiothérapie actuelle et de nouveaux agents visant certaines molécules spécifiques.

En outre, des améliorations techniques dans le traitement du cancer de la prostate débutant gagnent en popularité. L'utilisation de la prostatectomie par voie laparoscopique et, plus récemment, d'une prostatectomie robotique est de plus en plus répandue en raison de leur caractère moins invasif et du temps plus court de récupération des patients. Toutefois, les résultats chirurgicaux et oncologiques de ces interventions devront être évalués par des études de suivi à long terme.

Ressources supplémentaires

American Cancer Society Website. Accessible à http://www.cancer.org. Consulté le 9 octobre 2006.

Le site de l'American Cancer Society fournit d'importantes ressources pour l'éducation et les décisions thérapeutiques.

National Cancer Institute Website. Accessible à http://www.cancer.gov/cancertopics/types/prostate. Consulté le 9 octobre 2006.

Le National Cancer Institute fournit des informations détaillées sur les types de cancer les plus fréquents.

People Living with Cancer Website. Accessible à http://www.plwc.org. Consulté le 9 octobre 2006.

Le site People Living with Cancer fournit des renseignements destinés aux patients et approuvés par l'American Society of Clinical Oncology.

Stanford JL, Stephenson RA, Coyle LM, et al. Prostate Cancer Trends 1973-1995, SEER Program, National Cancer Institute. NIH Pub. n°99-4543. Bethesda, MD, 1999. Accessible à http://seer.cancer.gov/publications/prostate/. Consulté le 9 octobre 2006.

C'est l'analyse la plus complète des tendances étudiées à l'échelle de populations en matière de cancer prostatique.

Données probantes

1. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-Year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA 2005; 293 (17) : 2095-101. PMID : 15870412.

   L'évolution naturelle dite « indolente » du cancer de la prostate de faible grade plaide pour une temporisation chez certains patients.

2. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005; 352 (19) : 1977-84.

   La prostatectomie radicale peut être avantageuse à long terme.

3. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med 1997; 337 (5) : 295-300. PMID : 9233866.

   La conclusion de cet essai est favorable à l'ajout d'un traitement de suppression androgénique à la radiothérapie en cas de cancer prostatique à risque intermédiaire ou élevé.

4. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-Month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer : a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292 (7) : 821-7.

   La conclusion de cet essai est favorable à l'ajout de la suppression androgénique à la radiothérapie en cas de cancer prostatique à risque intermédiaire ou élevé.

5. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2005; 294 (4) : 433-9. PMID : 16046649.

   Cet article fournit une estimation de la mortalité par cancer de la prostate sur base des facteurs de risque clinique chez des patients en rechute biochimique.

6. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. JAMA 2004; 291 (22) : 2713-9. PMID : 15187052.

   Cette étude soutient le traitement radical précoce, en particulier chez les patients ayant une espérance de vie de plus de 15 ans.

7. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351 (15) : 1513-20. PMID : 15470214.

   Cet article établit le bien-fondé d'une chimiothérapie du cancer prostatique avancé à base de docétaxel.

8. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002; 94 (19) : 1458-68. PMID : 12359855.

   L'acide zolédronique diminue la morbidité squelettique liée au cancer prostatique avancé.

9. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351 (15) : 1502-12. PMID : 15470213.

   Cet article établit le bien-fondé d'une chimiothérapie du cancer prostatique avancé à base de docétaxel.

Mark Taylor ▪ Bert H. O'Neil

82

Cancers du tractus gastro-intestinal supérieur

Introduction

Aux États-Unis, les cancers de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal (GI) sont, par ordre de prévalence, ceux du pancréas, de l'œsophage, de l'estomac, du foie et des voies biliaires; leur ensemble regroupe les cancers meurtriers les plus répandus dans le monde. Plusieurs de ces tumeurs continuent à avoir une incidence croissante aux États-Unis, notamment le cancer de l'œsophage et le carcinome hépatocellulaire (cellules du foie) [CHC]. Le cancer du pancréas, bien que relativement rare, est la quatrième cause de décès par cancer aux États-Unis en raison de l'issue quasi fatale de chaque cas. La fréquence du carcinome spinocellulaire proximal (CSC) de l'œsophage et de l'adénocarcinome distal de l'estomac décline, alors que l'incidence de l'adénocarcinome de l'œsophage distal et du carcinome gastrique proximal a augmenté. Les cancers du tractus GI supérieur sont 2 à 3 fois plus fréquents chez les hommes que chez les femmes. Le CSC de l'œsophage est 4 à 5 fois plus fréquent chez les Afro-Américains; l'adénocarcinome est plus fréquent dans la population blanche. L'incidence du cancer de l'estomac est la deuxième après celle du cancer du poumon, avec plus de 750000 nouveaux cas diagnostiqués dans le monde chaque année. L'incidence est plus élevée dans la Fédération de Russie et le Japon. Aux États-Unis, en 1999, le nombre de nouveaux cas était de 21900, aboutissant à 13500 décès. Cela représente une baisse spectaculaire au cours des sept dernières décennies.

Cancer du pancréas

Étiologie et pathogénie

Le tabagisme est le facteur de risque le mieux établi du cancer du pancréas, ce qui représente environ 25 % des cas. Des syndromes génétiques connus et la pancréatite chronique ne comptent que pour un petit pourcentage de cas, la plupart des cas de cancer du pancréas étant de cause inconnue. L'apparition du diabète a été observée 1 à 3 ans avant le diagnostic du cancer du pancréas dans de nombreux cas.

Tableau clinique

La première manifestation la plus commune du cancer du pancréas est une douleur abdominale, ce qui n'a rien de spécifique. L'irradiation de la douleur à l'arrière est un trait distinctif avec des implications inquiétantes. Un cancer de la tête du pancréas devrait toujours être envisagé dans le diagnostic différentiel de l'ictère indolore. Une thrombose veineuse est extrêmement fréquente chez les patients atteints d'une tumeur maligne du pancréas.

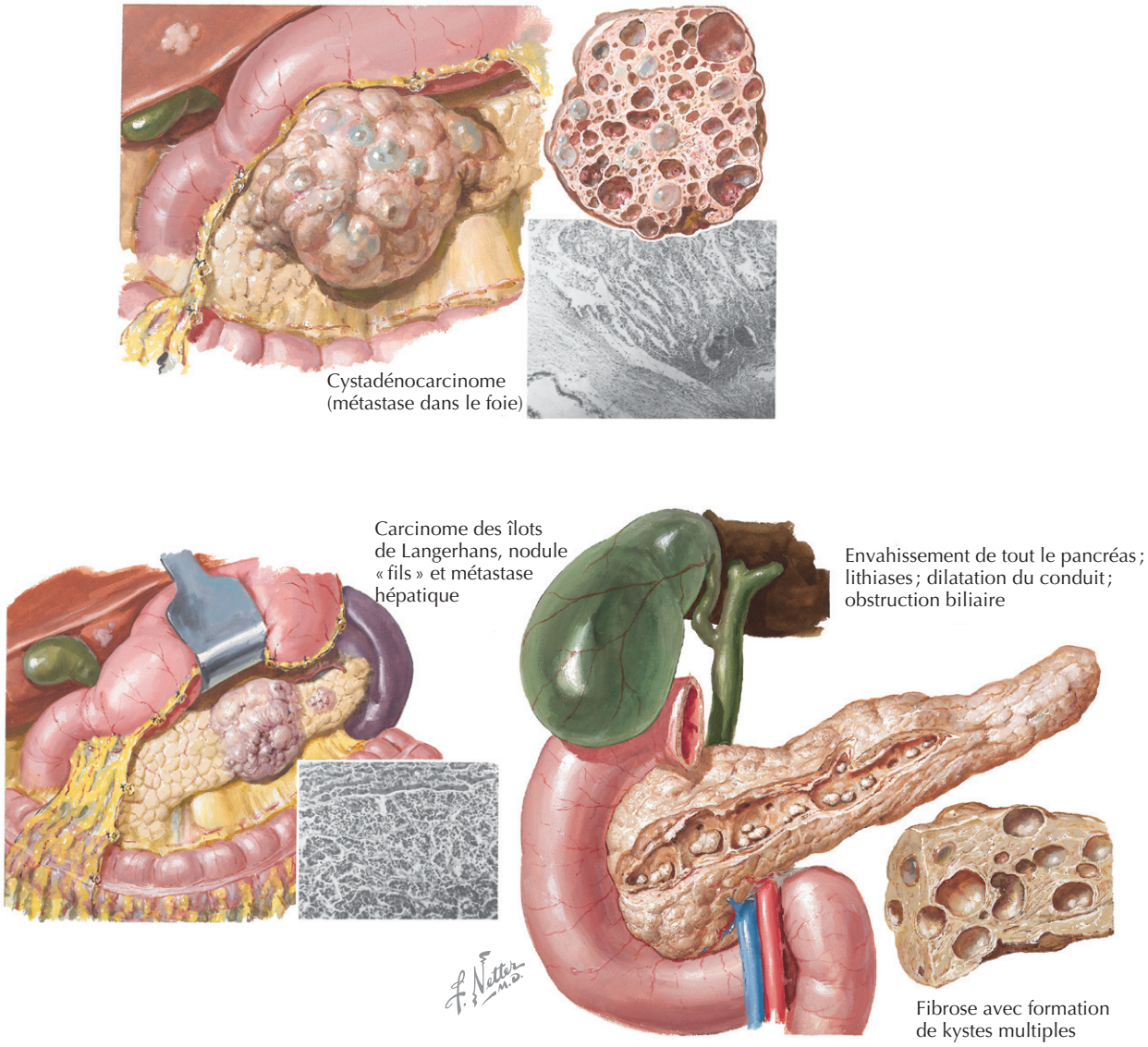
Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel pour un patient souffrant de douleurs épigastriques avec des anomalies pancréatiques en tomodensitométrie (TDM) comprend une pancréatite (qui peut imiter les tumeurs), des kystes du pancréas, des cystadénocarcinomes (une forme relativement indolente de la tumeur) et des tumeurs neuroendocrines du pancréas (figure 82.1).

Démarche diagnostique

Le diagnostic du cancer du pancréas peut parfois être difficile en raison de l'abondance de cicatrices et de foyers inflammatoires dans une masse pancréatique apparente. Il n'est pas rare que les patients avec une masse dans la tête du pancréas soient opérés sans confirmation préalable de

Figure 82.1 Tumeurs malignes : cystadénocarcinome, carcinome des îlots de Langerhans, pancréatite chronique et récidivante.



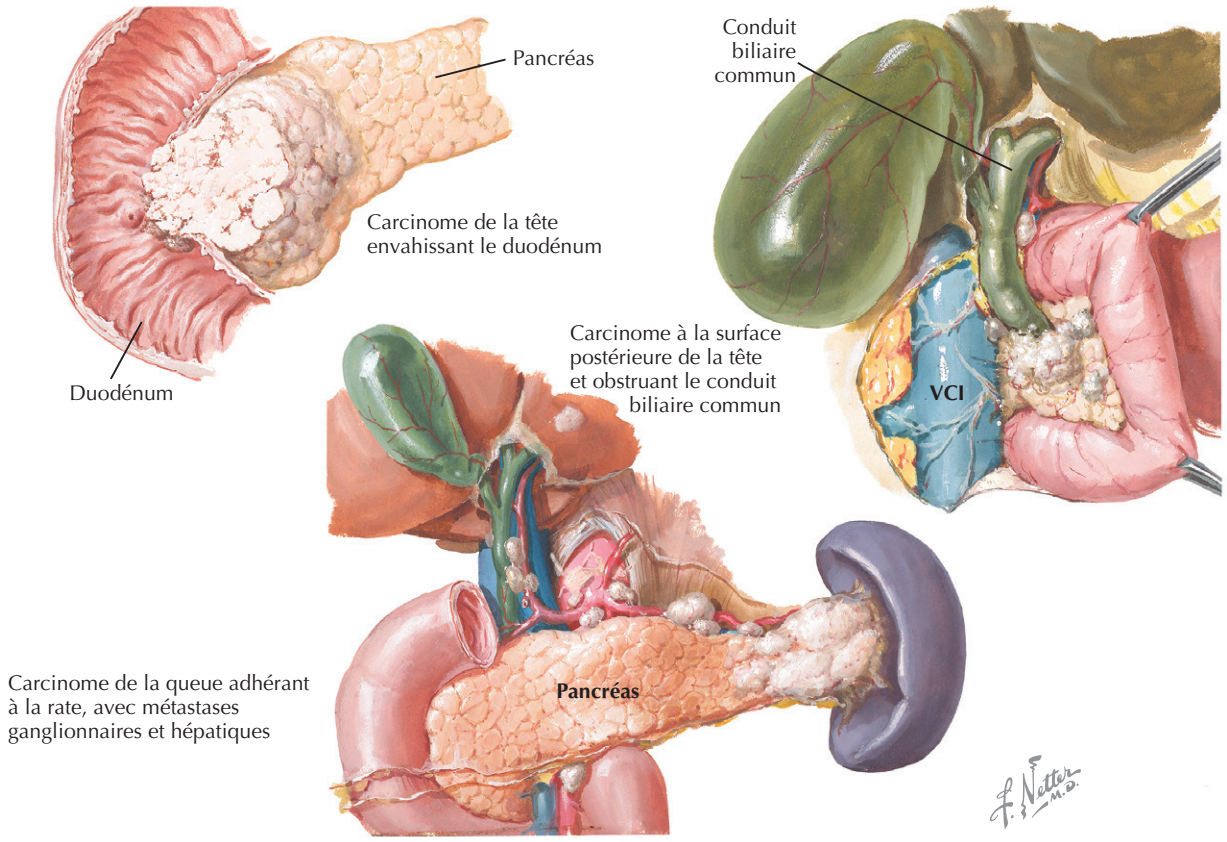
la nature tumorale du tissu tumoral. L'antigène glucidique, CA19-9, peut être un complément utile au diagnostic, mais n'est pas un marqueur spécifique. La stadification du cancer du pancréas se base sur l'imagerie de l'abdomen et du thorax, généralement par TDM. Une imagerie de haute qualité est nécessaire pour déterminer la relation entre le cancer et la vascularisation locale, ce qui détermine si la résection chirurgicale est possible.

Soins et traitement

Traitement optimal

Cancer localisé. Environ 20 % des patients ont un cancer qui se prête à la résection chirurgicale, celle-ci aboutissant à près de 20 % de chances de survie à long terme. Les tumeurs de la tête du pancréas sont traitées chirurgicalement par le procédé de Whipple, alors que les tumeurs plus distales sont traitées par pancréatectomie partielle (figure 82.2). Le traitement adjuvant est controversé ; des patients ont été traités par une combinaison de 5-fluoro-uracile et de radiothérapie sur base d'une petite étude randomisée, mais les données suivantes n'ont pas confirmé ce premier résultat. Très récemment, un groupe allemand a montré que la chimiothérapie utilisant la gemcitabine pouvait améliorer la survie sans récidive après la chirurgie, un résultat qui devrait inciter à une étude de la chimiothérapie seule comparée à la radiochimiothérapie après exérèse chirurgicale. Certains centres traitent tous les patients par une radiochimiothérapie préopératoire mais, à ce jour, aucune étude aléatoire ne soutient cette pratique. L'un des avantages du traitement préopératoire est que l'état des patients avec le

Figure 82.2 Carcinome du pancréas.



plus mauvais pronostic se détériore souvent durant l'irradiation ; on peut alors leur épargner une intervention majeure.

Cancer avancé. Un cancer pancréatique avancé est généralement soumis de manière palliative soit à une radiochimiothérapie dans le cas d'une tumeur non métastatique, mais non résécable, soit à une chimiothérapie (encore une fois, basée sur la gemcitabine) en cas de métastases. De nouveaux traitements sont absolument nécessaires pour les patients atteints de cette maladie.

Éviter les erreurs de traitement

Bien qu'une discussion détaillée des erreurs de traitement concernant la chimiothérapie sorte des objectifs de cet ouvrage, il est important que les patients atteints de tumeur du pancréas puissent être pris en charge par une équipe multidisciplinaire expérimentée qui planifiera le traitement optimal avant son application.

Cancer de l'estomac

Étiologie et pathogénie

Les facteurs environnementaux et génétiques jouent tous deux un rôle dans son développement (tableau 82.1). Pour les migrants issus de zones à haut risque qui se déplacent dans les zones à faible risque, le risque de développer ce type de cancer devient intermédiaire, de même que pour leurs générations suivantes. *Helicobacter pylori* augmente de 3 à 6 fois le risque de développer un adénocarcinome distal de type intestinal. L'incidence du cancer de l'estomac proximal a augmenté en parallèle avec le cancer de l'œsophage distal (voir la section suivante).

Tableau clinique

Le carcinome gastrique est asymptomatique à ses débuts ou suscite de vagues symptômes abdominaux : anorexie, malaise abdominal, nausées et vomissements, melæna et asthénie, qui ne sont pas clairement attribuables au cancer. Par conséquent, la plupart des cancers gastriques ne sont pas diagnostiqués avant que le cancer ne soit déjà avancé. Une satiété précoce est un symptôme associé à une infiltration carcinomateuse diffuse (figure 82.3). L'amaigrissement, chez plus de 80 % des patients, est associé à un pronostic moins favorable. Les symptômes attribuables à des métastases sont l'ictère, à la suite de l'obstruction des voies biliaires, l'ascite et des douleurs abdominales.

Diagnostic différentiel

Tant la présentation et l'aspect endoscopique du cancer gastrique peuvent imiter un ulcère gastrique bénin. D'autres

Tableau 82.1 Facteurs de risque

Cancer gastrique	Cancer de l'œsophage (carcinome épidermoïde)
Facteurs nutritionnels	
Forte consommation de sel	Alcool
Forte consommation de nitrates	
Faible apport de vitamines A et C	
Manque de réfrigération	
Exposition	
Ouvriers exposés au caoutchouc	Fumeurs
Ouvriers exposés au charbon	Ingestion d'alcalis
Infection par *Helicobacter pylori*	Infection par le virus du papillome humain
Infection par le virus d'Epstein-Barr	
Exposition au rayonnement	
Chirurgie gastrique antérieure pour maladie bénigne	
Facteurs génétiques	
Groupe sanguin A	Kératodermie
Anémie pernicieuse	Affection autosomique dominante se manifestant par une hyperkératose palmoplantaire
Cancer du côlon héréditaire sans polypose	
Syndrome de Li-Fraumeni	Syndrome de Plummer-Vinson
Syndrome autosomique dominant associant une mutation du gène suppresseur de tumeur *p53* à un sarcome des tissus mous, au cancer du sein, à un ostéosarcome, à une tumeur cérébrale, à une tumeur du cortex surrénalien, à une leucémie aiguë	Anneaux œsophagiens et anémie ferriprive
Antécédents familiaux	
Affections préexistantes	
Polypes adénomateux gastriques	Achalasie
Gastrite atrophique chronique	Sprue cœliaque
Dysplasie	Autre cancer des voies aérodigestives
Métaplasie intestinale	Œsophage de Barrett (adénocarcinome)
Maladie de Ménétrier	
Maladie peu définie, diagnostiquée chez des patients avec des plis gastriques géants, des symptômes dyspeptiques et une hypoalbuminémie due à une perte GI de protéines ; l'étiologie est inconnue	
Ulcères gastriques	

Adapté de Karpeh M, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In : DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, éds. Cancer principles and practice of oncology. 6e éd. Philadelphie : Lippincott, Williams & Wilkins ; 2001. p. 1092–126.

tumeurs malignes qui peuvent imiter le cancer de l'estomac sont des tumeurs stromales GI (avec un pronostic bien meilleur que celui des adénocarcinomes), des lymphomes et d'autres variantes rares de carcinome et de sarcome.

Démarche diagnostique

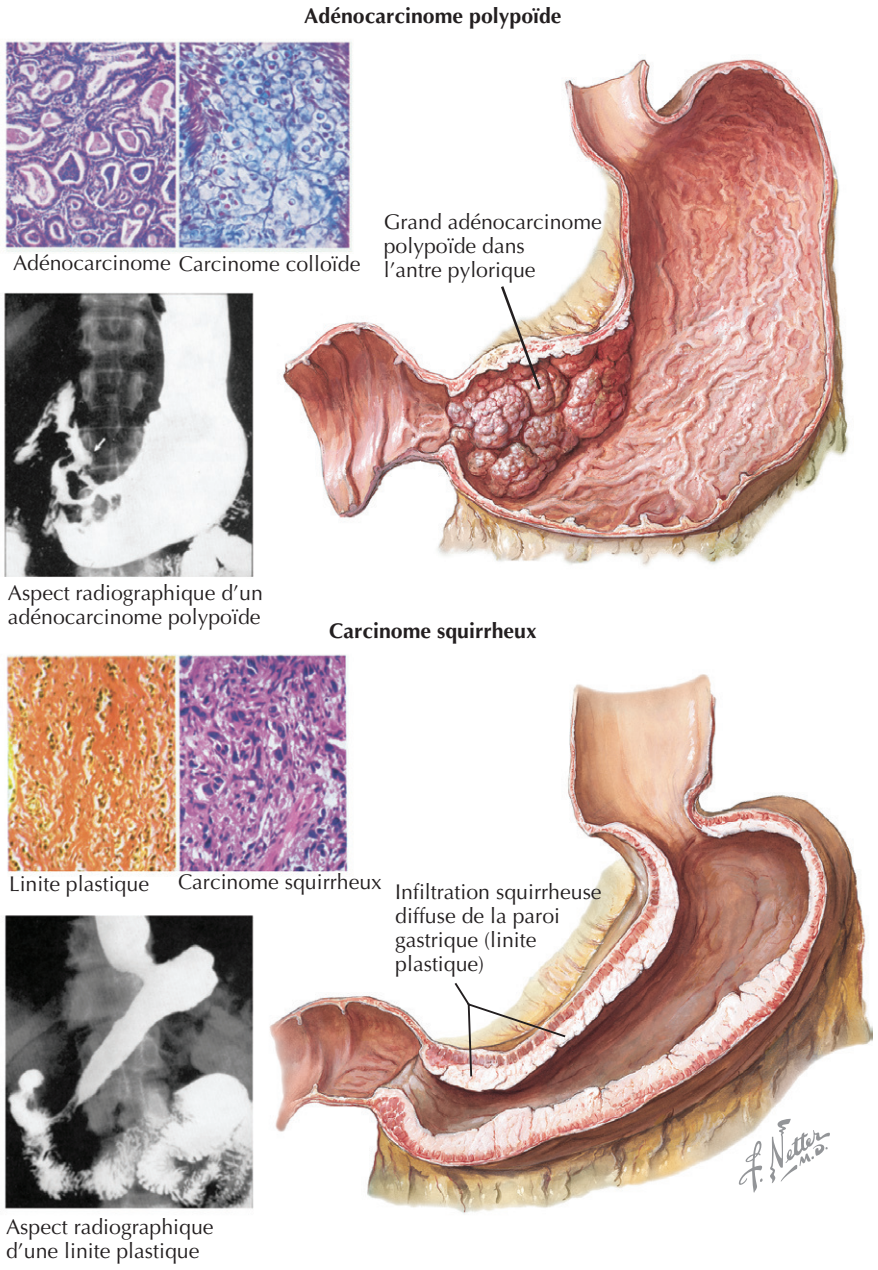
Chez de nombreux patients, c'est une endoscopie pratiquée en raison des plaintes ou d'une anémie qui conduit au diagnostic. Une endoscopie haute doit toujours suivre une coloscopie négative chez un patient atteint d'anémie ferriprive. La stadification du cancer gastrique est généralement effectuée par TDM du thorax et de l'abdomen. Les principaux sites de propagation du cancer gastrique sont le foie, les ganglions abdominaux, le péritoine et les poumons. Les métastases péritonéales sont souvent difficilement détectables par imagerie conventionnelle, en sorte qu'une laparoscopie est fréquemment effectuée avant l'intervention chirurgicale afin d'éviter une laparotomie inutile. Une propagation dans les ganglions médiastinaux est aussi fréquente, et une adénopathie sus-claviculaire (le ganglion de sœur Marie-Joseph) peut également être trouvée[1].

Pronostic

L'étendue de l'invasion et le nombre de ganglions lymphatiques concernés modifient considérablement le pronostic. Les autres facteurs de pronostic défavorable sont l'âge, le type de linite plastique, l'aneuploïdie et les tumeurs du cardia gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne. La médiane de survie pour le cancer métastatique est inférieure à 1 an, même sous traitement.

1 Une religieuse, sœur Marie-Joseph, avait remarqué que ce type de ganglion était un signe de cancer abdominal. En hommage à sa perspicacité, son nom a été repris par Sir Hamilton Bailey dans son manuel *Physical Signs in Surgery*. *(N.d.T.)*

Figure 82.3 Cancer de l'estomac : adénocarcinome polypoïde et carcinome squirrheux.



Soins et traitement

Traitement optimal

Cancer localisé. Le cancer gastrique localisé est traité par gastrectomie partielle ou totale, selon le site, ainsi que par œsophagectomie partielle pour les tumeurs de la jonction gastro-œsophagienne. L'étendue du curage ganglionnaire requis au moment de l'intervention reste controversée. Au Japon, il est très étendu et donne des taux de survie globalement meilleurs, alors qu'aux États-Unis et en Europe, il est plus limité car on pense que des opérations plus vastes ne font qu'amplifier la morbidité. Deux études randomisées comparatives des modalités opératoires entre les pays occidentaux et le Japon n'ont révélé aucune différence dans les résultats. La différence dans les résultats a été attribuée à une stadification plus précise (ce qu'on appelle le phénomène de Will Rogers) avec le procédé japonais. La mortalité opératoire est d'environ 5 %, et les séquelles à long terme sont notamment le syndrome de l'anse efférente, du pyrosis et une perte d'appétit. Un cancer gastrique peut réapparaître dans le site de la tumeur initiale, dans les ganglions lymphatiques locaux, dans la cavité péritonéale, ou plus loin, en général le foie ou les poumons. Le traitement adjuvant du cancer de l'estomac comprend actuellement une chimioradiothérapie avec une chimiothérapie supplémentaire.

Cancer avancé. Le cancer gastrique avancé ou métastatique peut être traité par chirurgie à titre palliatif, l'irradiation

étant souvent une solution de rechange raisonnable pour éviter des saignements ou des troubles alimentaires. La chimiothérapie peut soulager les symptômes, mais les effets sont en moyenne de courte durée, et la prolongation de la survie par la chimiothérapie est de l'ordre de 2 à 3 mois.

Éviter les erreurs de traitement

Bien qu'une discussion détaillée des erreurs de traitement entourant la chirurgie et la chimiothérapie sorte des objectifs de ce livre, il est important que les patients atteints de cancer gastrique soient pris en charge par une équipe multidisciplinaire expérimentée qui planifiera le traitement optimal avant de commencer le traitement.

Cancer de l'œsophage

Étiologie et pathogénie

Pour le cancer épidermoïde de l'œsophage, les facteurs de risque les plus importants sont les consommations d'alcool et de tabac, qui agissent à la fois indépendamment et en synergie. Les patients atteints de tumeurs des voies aérodigestives supérieures courent un risque annuel de 4 à 7 % de développer un cancer de l'œsophage, ce qui suggère un effet de l'alcool et du tabac sur les deux sites. Le principal facteur de risque connu d'adénocarcinome est le syndrome dit « œsophage de Barrett », qui multiplie le risque de 30 à 40 fois (figure 82.4).

Figure 82.4 Tumeurs malignes de la partie moyenne et distale de l'œsophage.

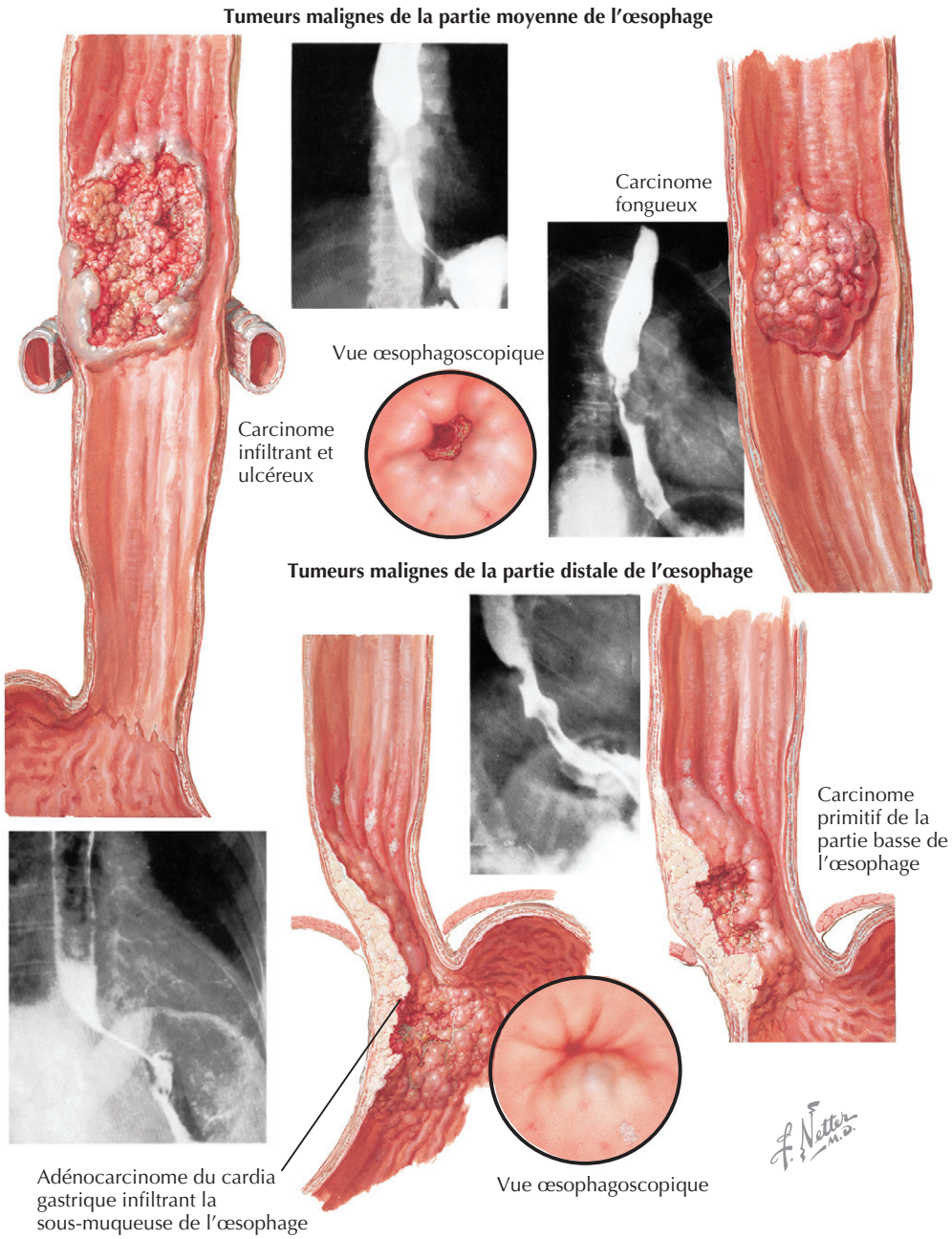


Tableau clinique

Chez 90 % des patients, la première manifestation est une dysphagie progressive, d'abord pour les solides, puis pour les liquides. Typiquement, les symptômes remontent à 3 à 6 mois avant que les patients ne consultent un médecin. La perte de poids est fréquente, et le malade peut se plaindre de toux ou contracter une pneumonie à la suite d'une fistule trachéo-œsophagienne ; des douleurs thoraciques peuvent être déclenchées par l'invasion des structures médiastinales ; la paralysie du nerf laryngé récurrent peut provoquer de l'enrouement ; d'autres signes sont l'odynophagie et l'hématémèse par saignement de la tumeur.

Diagnostic différentiel

L'encadré 82.1 énumère les diagnostics différentiels de la dysphagie œsophagienne.

Démarche diagnostique

C'est par endoscopie que l'on pose le diagnostic de cancer de l'œsophage. La stadification implique toujours une TDM, souvent une échographie endoscopique et une tomographie par émission de positons (à la recherche de métastases occultes). Une bronchoscopie s'impose si la TDM est évocatrice d'une extension trachéale (une constatation qui exclut toute possibilité de résection chirurgicale).

Encadré 82.1 Diagnostic différentiel de la dysphagie œsophagienne

Affections neuromusculaires
- Achalasie
- Troubles moteurs spastiques
  - Spasme œsophagien diffus
  - Sphincter œsophagien inférieur hypertendu
  - Œsophage casse-noisette
- Sclérodermie

Lésions obstructives
- Lésions structurelles intrinsèques
  - Tumeurs
  - Rétrécissements
  - Peptiques
  - Induites par irradiation
  - Induites par des produits chimiques
  - Induites par des médicaments
  - Anneaux du bas œsophage (anneaux de Schatzki)
  - Membranes œsophagiennes
  - Corps étrangers
- Lésions structurelles extrinsèques
  - Compression vasculaire
  - Aorte ou oreillette gauche élargie
  - Vaisseaux aberrants
  - Masses médiastinales
  - Lymphadénopathies
  - Goitre plongeant

D'après Castell DO. Approach to the patient with dysphagia. In : Yamada T, éd. Textbook of gastroenterology. 2e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins ; 1995.

Soins et traitement

Traitement optimal

Chirurgie. La chirurgie doit être envisagée pour les cancers localisés ou locorégionaux qui n'ont pas encore envahi les structures essentielles. L'état général du patient doit lui permettre de supporter une thoracotomie. Même en cas d'extension lymphatique, une intervention assure un contrôle local prolongé et soulage les symptômes. La décision quant à l'opération dépend de la localisation de la tumeur et des préférences du chirurgien. Les voies d'abord les plus courantes sont les suivantes : thoracoabdominale droite (technique d'Ivor-Lewis), thoracoabdominale gauche et trans-hiatale, les taux de morbidité et de mortalité étant similaires ; le pronostic est lié au stade tumoral et non au type d'opération. La survie à long terme après résection chirurgicale varie de 10 à 30 % dans la plupart des séries. La plupart des récidives surviennent dans le site de la tumeur initiale, alors que les métastases sont le plus souvent hépatiques et pulmonaires.

Radiothérapie et chimiothérapie. En tant que thérapie primaire, la chimioradiothérapie aboutit approximativement au même taux de guérison que la résection chirurgicale, mais ses résultats sont inférieurs dans le contrôle de la maladie locale. La chimiothérapie et la radiothérapie administrées avant la chirurgie (néoadjuvantes) ont été adoptées dans de nombreux centres sur la base des résultats d'une phase II, bien qu'elles soient encore quelque peu controversées.

Récemment, on a envisagé de traiter de manière similaire les carcinomes du cardia de l'estomac, les tumeurs de la jonction gastro-œsophagienne et l'adénocarcinome de l'œsophage. En effet, ces tumeurs malignes se ressemblent au plan épidémiologique, génétique et pronostique ; par ailleurs, le carcinome gastrique envahit fréquemment l'œsophage distal par voie sous-muqueuse.

Éviter les erreurs de traitement

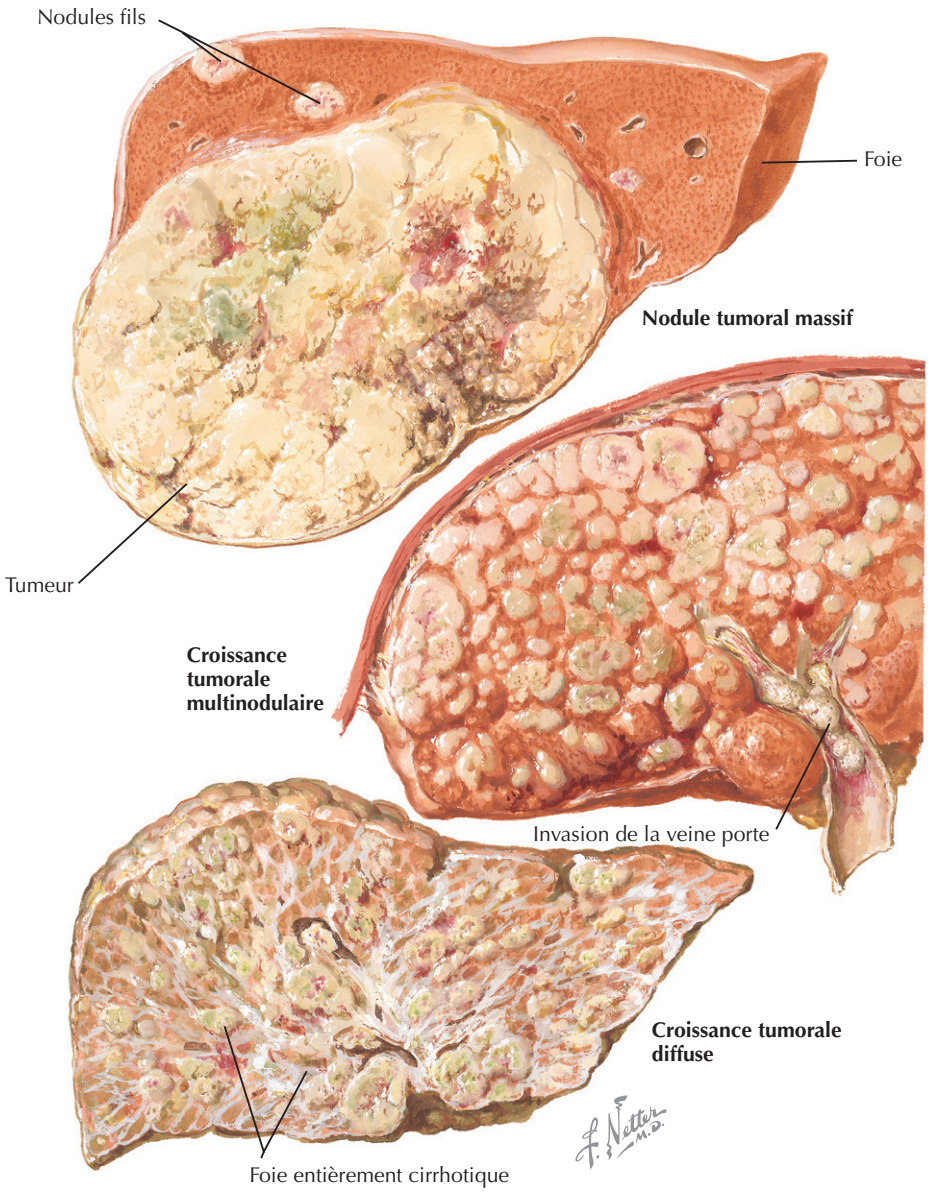
Comme dans le cas d'autres cancers étudiés dans ce chapitre, l'importance d'une équipe pluridisciplinaire dans l'évaluation initiale du patient et la prise de décision thérapeutique ne saurait être assez soulignée. Il faut que chaque cas soit considéré sous le regard particulier des divers spécialistes concernés.

Carcinome hépatocellulaire

Étiologie et pathogénie

La plupart des CHC surviennent sur la base d'une maladie chronique du foie (figure 82.5). Dans le monde, la cause la plus courante est l'hépatite virale B, qui peut conduire à un CHC avant le développement d'une cirrhose. Dans le monde occidental et le Japon, l'infection par le virus de l'hépatite C est devenue la cause la plus courante de CHC. Dans ce cas, une cirrhose importante est généralement

Figure 82.5 Carcinome hépatique primitif.



présente (>70 % des cas) au moment du diagnostic du cancer. La consommation d'alcool peut contribuer fortement au développement d'un CHC chez les patients atteints d'hépatite chronique ; la cirrhose alcoolique peut induire seule le CHC, mais beaucoup moins fréquemment. D'autres causes plus rares de maladie chronique du foie, comme l'hémochromatose, la maladie de Wilson et le déficit en α_1-antitrypsine, peuvent également prédisposer au CHC.

Tableau clinique

Les tumeurs du foie sont largement asymptomatiques. Parfois, un CHC peut être douloureux, mais d'autres symptômes sont non spécifiques, comme l'anorexie, l'amaigrissement, une ascite progressive et une encéphalopathie. Une forte hémorragie péritonéale ou des signes et symptômes de métastases peuvent être causés par un CHC. Le dépistage est recommandé chez les patients atteints d'hépatite chronique ou d'une maladie du foie à un stade terminal ; il s'effectue généralement par dosage de l'α-fœtoprotéine (AFP) sérique et, en fonction du risque encouru par le patient, par échographie ou imagerie par résonance magnétique (IRM).

Diagnostic différentiel

Les signes et les symptômes d'un CHC chevauchent ceux d'une maladie hépatique terminale progressive. Aussi, une détérioration de la fonction hépatique chez un tel patient

justifie des examens par imagerie et dosage de l'AFP sérique. Le diagnostic anatomopathologique différentiel du CHC comprend les métastases provenant d'autres sites et les tumeurs des canaux biliaires intrahépatiques (cholangiocarcinomes). La plupart des cancers métastatiques dans le foie sont des adénocarcinomes et peuvent généralement être distingués du CHC par leur morphologie ou par immunohistochimie.

Démarche diagnostique

L'imagerie de l'hépatocarcinome est difficile en raison de la maladie hépatique chronique sous-jacente. Les tomodensitogrammes tendent à sous-estimer la maladie, tandis que l'IRM montre souvent des lésions difficiles à identifier ; on distingue mal le cancer de processus non cancéreux comme l'inflammation ou la régénération hépatique. Puisque le CHC reste confiné au foie dans la plupart des cas, une exploration étendue hors du foie n'est pas nécessaire, sauf dans le cas de symptômes qui justifient une recherche plus large. Le pronostic et les options thérapeutiques sont fortement influencés par la présence d'une thrombose de la veine porte ; aussi, celle-ci doit être recherchée attentivement sur les documents d'imagerie.

Soins et traitement

Traitement optimal

Lorsque c'est possible, la transplantation ou la résection est le traitement de choix. Malheureusement, seule une minorité de patients peut bénéficier de ces thérapies. De petites tumeurs détectées lors d'un dépistage peuvent être éliminées efficacement par radiofréquence. Puisque les critères d'inscription des patients pour une transplantation hépatique changent souvent, les patients avec une maladie hépatique terminale devraient être pris en charge par une équipe pluridisciplinaire de gastroentérologues, chirurgiens, radiologues, oncologues et internistes. Le CHC qui ne se prête pas à une intervention chirurgicale ou à une ablation est très difficile à traiter. En effet, la maladie résiste à la plupart des agents de chimiothérapie, et le foie ne tolère pas la radiothérapie à faisceau externe. Un traitement potentiellement palliatif, dont l'efficacité est controversée, est l'embolisation (ou chimioembolisation) dans l'artère hépatique au moyen de particules comme le Gelfoam® ou de billes composées de différents polymères solubles.

Éviter les erreurs de traitement

Les patients atteints de cancers hépatobiliaires sont des cas compliqués, surtout en raison de la possibilité de traitement par transplantation ; ils devraient, pour l'essentiel, être pris en charge dans un centre de soins tertiaires par une équipe multidisciplinaire expérimentée.

Futures directions

Malgré des améliorations en matière de survie au cours des dernières décennies, le pronostic des cancers du tractus GI supérieur reste défavorable. En raison de la rareté relative de la plupart de ces affections dans les pays occidentaux, les progrès de la recherche ont été lents. Le cancer du pancréas reste peut-être le plus difficile de tous les cancers ; il progresse rapidement et l'on dispose de peu de traitements efficaces. Récemment, l'erlotinib, un agent ciblant le récepteur du facteur de croissance épidermique, s'est montré prometteur dans un essai randomisé bien mené, mais les gains en matière de survie n'étaient que de quelques semaines. Dans les années à venir, les effets de nouveaux agents qui ont été testés sur des tumeurs plus communes comme le cancer du poumon et le cancer du côlon seront étudiés dans les cancers du tube digestif supérieur, avec l'espoir que des améliorations du pronostic suivront. Pour l'instant, les progrès des capacités prévisionnelles, en particulier pour les patients dont on connaît le risque de développer un cancer de l'œsophage (patients avec le syndrome de l'œsophage de Barrett) ou un CHC, seront importants pour la détection de ces maladies à un stade curable.

Ressources supplémentaires

Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. Cochrane Database Syst Rev 25 (1) CD002092, 2006

Cette revue systématique des données disponibles traite de la question controversée de la thérapie appropriée du cancer de l'œsophage.

Données probantes

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures. New York : American Cancer Society ; 2004.
   L'American Cancer Society propose des mises à jour annuelles des statistiques de cancer aux États-Unis.
2. Blackstock AW, Cox AD, Tepper JE. Treatment of pancreatic cancer : current limitations, future possibilities. Oncology 1996 ; 10 (3) : 301-7 ; discussion : 308-23.
   Il s'agit d'un excellent état de la question quant au traitement du cancer du pancréas.
3. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991 ; 265 (10) : 1287-9. PMID : 1995976.
   Il s'agit d'un article important, très largement cité, sur l'épidémiologie de l'adénocarcinome de l'œsophage distal.
4. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. N Engl J Med 1999 ; 340 (12) : 908-14. PMID : 10089184.
   Cet essai européen, bien mené, a démontré l'absence apparente de bénéfice quant à la survie après une lymphadénectomie étendue à la japonaise chez des patients occidentaux atteints d'un cancer de l'estomac.
5. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis 2005 ; 9 (2) : 191-211. PMID : 15831268.

Les auteurs présentent une revue intéressante de l'épidémiologie du CHC.

6. Braga L, Guller U, Semelka RC. Modern hepatic imaging. Surg Clin North Am 2004; 84 (2) : 375-400. PMID : 15062651.
   Il s'agit d'une bonne revue des techniques d'imagerie diagnostique couramment utilisées (USG, TDM, IRM, TEP) dans l'évaluation des métastases hépatiques et du CHC.
7. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. Cancer 1998; 83 (10) : 2049-53. PMID : 9827707.
   Les auteurs fournissent ici un article complémentaire à leur travail antérieur et pionnier.
8. El-Seraq HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States : an update. Ann Intern Med 2003; 139 (10) : 817-23.
   Cet article a confirmé une augmentation significative de l'incidence du CHC aux États-Unis.
9. Konner J, O'Reilly E. Pancreatic cancer : epidemiology, genetics, and approaches to screening. Oncology 2002; 16 (12) : 1615-22, 1631-2; discussion : 1632-3, 1637-8.
10. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastrœsophageal junction. N Engl J Med 2001; 345 (10) : 725-30. PMID : 11547741.
    Cette étude a défini la norme thérapeutique actuelle pour le cancer de l'estomac résécable aux États-Unis.
11. Neuhaus P, Oettle H, Post S, et al. A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs. observation in patients with resected pancreatic cancer. ASCO Meeting Abstracts 2005; 23 : LBA4013.
12. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Engl J Med 1991; 325 (16) : 1132-6. PMID : 1891021.
    C'est l'un des deux articles qui ont décrit simultanément cette importante association épidémiologique.
13. Oettle H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial. JAMA 2005; 297 (3) : 267-77.
    Dans cet essai, la chimiothérapie a été utilisée seule en tant que traitement adjuvant du cancer du pancréas; cet article a défini la norme thérapeutique européenne pour cette indication.
14. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991; 325 (16) : 1127-31. PMID : 1891020.
    C'est l'un des deux articles qui ont décrit simultanément cette importante association épidémiologique.
15. Shaheen NJ. Advances in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Gastroenterology 2005; 128 (6) : 1554-66. PMID : 15887151.
    L'auteur présente une revue experte et à jour de la pathogénie et des controverses qui entourent le traitement de l'œsophage de Barrett.

Robert S. Tomsick

83

Cancer de la peau

Introduction

Le cancer de la peau est un problème de santé majeur aux États-Unis ; on y diagnostique, chaque année, 1,3 million de nouveaux cas non mélaniques et 51 000 nouveaux mélanomes. Les cancers non mélaniques et les mélanomes représentent ensemble 40 % de toutes les tumeurs malignes. Le coût annuel des traitements des cancers cutanés non mélaniques aux États-Unis approche 650 millions de dollars. L'incidence tant des cancers cutanés non mélaniques que des mélanomes a augmenté de façon constante. Cette augmentation est probablement due à l'exposition au soleil, à l'accroissement de la longévité et à une surveillance accrue. La détection précoce et le traitement peuvent avoir un impact significatif sur la morbidité et la mortalité.

Carcinome basocellulaire

Étiologie et pathogénie

Le carcinome basocellulaire (CBC) est le cancer le plus fréquent de la peau ; il représente plus de 75 % de tous les cancers non mélaniques de la peau. Il y a entre 750 000 et 900 000 nouveaux cas aux États-Unis chaque année. Le rayonnement ultraviolet de la lumière solaire est la cause principale, les coups de soleil et la dose cumulée au cours des années jouant un rôle important. Aussi, la plupart de ces cancers sont situés sur les zones exposées au soleil, 85 % d'entre eux sur la tête et le cou. L'incidence augmente avec l'âge ; il est rare chez les personnes de moins 50 ans. Les personnes à peau claire, aux yeux bleus et avec des cheveux blonds sont plus à risque en raison de leur manque relatif de photoprotection par les pigments naturels de la mélanine.

Tableau clinique

Le patient ignore souvent ces tumeurs indolores, qui croissent très lentement. Souvent, un léger saignement après un traumatisme mineur (par exemple se laver le visage) conduit le malade chez le médecin. L'aspect clinique le plus commun d'un CBC est une papule ou un nodule discret, lisse, rose à reflets translucides ou nacrés, avec des télangiectasies et un bord arrondi. Une érosion ou une ulcération se forme fréquemment au centre de la tumeur, mais l'aspect peut varier considérablement. Un CBC superficiel peut se présenter comme une plaque rouge mince et écailleuse, facilement confondue avec un eczéma ou une teigne. Un CBC morphéiforme peut ressembler à une cicatrice blanche ou jaunâtre. Les CBC pigmentés ont le plus souvent un aspect piqueté bleu-noir, ou peuvent contenir suffisamment de mélanine pour apparaître comme un nodule noir.

Diagnostic différentiel

Le type nodulaire commun de CBC a un aspect distinctif que l'on ne peut manquer de diagnostiquer à cause de ses reflets nacrés et de la dépression ou ulcération centrale (figure 83.1). Parfois, un CBC nodulaire peut ressembler à un adénome sébacé ou à d'autres tumeurs des annexes cutanées. Un CBC superficiel est souvent confondu avec une kératose actinique, une teigne ou un eczéma. Un CBC morphéiforme peut ressembler à du tissu cicatriciel, une morphée ou une radiodermite chronique. Le CBC pigmenté est rarement confondu avec un mélanome.

Démarche diagnostique

Le diagnostic clinique n'est pas difficile, mais il est en général confirmé par une biopsie.

Figure 83.1 Carcinome basocellulaire nodulaire.



Soins et traitement

Traitement optimal

Les CBC croissent lentement, et le traitement n'est généralement pas urgent. Les métastases sont rares, mais la tumeur est capable de croître de manière illimitée et de causer des destructions locales. Aussi, l'ablation complète de la tumeur est indiquée. Un CBC avec un aspect histopathologique morphéiforme, infiltrant ou micronodulaire est plus difficile à guérir. Des tumeurs dans certains sites du visage sont plus résistantes à l'ablation quelle que soit la méthode utilisée. Les zones à haut risque comprennent le canthus interne, le sillon nasolabial, le pli alaire, le sillon rétro-auriculaire et la conque. La sélection du traitement nécessite la prise en compte de plusieurs facteurs : la taille et l'emplacement de la tumeur, son sous-type histologique, son accès, le coût du traitement, le temps disponible pour le traitement, la compétence du médecin, l'âge des patients et les conditions d'intervention médicale. Les lignes directrices pour l'application des différentes modalités sont les suivantes.

Curetage et électrofulguration

Ces procédés conviennent pour de petites tumeurs (< 1 cm), situées dans des sites non sujets à de fréquentes récidives, ayant un aspect histologique non agressif, pouvant être traitées rapidement et facilement, lorsque la guérison par seconde intention convient et que l'on souhaite minimiser les coûts.

Cryochirurgie

Ce sont les mêmes indications que celles du curetage et de l'électrofulguration.

Radiothérapie

Elle est indiquée pour des tumeurs plus volumineuses, chez des patients plus âgés, lorsque des tissus doivent être conservés et si des cicatrices disgracieuses doivent être évitées.

Chimiothérapie topique (5-fluoro-uracile)

Elle ne convient que pour les tumeurs superficielles (dans l'épiderme et à la jonction dermoépidermique) et permet d'éviter ou de minimiser les cicatrices.

Excision chirurgicale

Elle s'applique à toute tumeur qu'elle qu'en soit la taille, le site ou le type histopathologique ; elle permet une guérison rapide et la planification de l'emplacement de la cicatrice.

Chirurgie micrographique de Mohs

Elle s'impose pour des tumeurs de toute taille, mais de type histopathologique agressif, situées dans des sites propices aux récidives ; elle s'impose aussi pour des tumeurs récurrentes et lorsqu'il faut épargner davantage de tissu que lors d'une excision chirurgicale traditionnelle.

Le pronostic du CBC est excellent. Globalement, le taux de guérison à 5 ans pour les petites tumeurs primitives (c'est-à-dire non traitées auparavant) est d'environ 95 %, quel que soit le traitement utilisé, mais ce taux élevé de guérison ne pourra être atteint lorsque la tumeur est volumineuse, mal située ou si elle a certains caractères histopathologiques agressifs.

Éviter les erreurs de traitement

Le simple avantage d'une biopsie avant le traitement définitif est de prévenir la plupart des cas de traitements insuffisants ou excessifs. Les commentaires du pathologiste devraient signaler si le type histopathologique de la tumeur justifie un traitement particulier. Par exemple, en obtenant un rapport de biopsie qui confirme le caractère infiltrant du CBC, le médecin saura que son intervention doit être plus agressive ; il devra recourir par exemple à l'excision au scalpel ou à la chirurgie micrographique de Mohs et non à un traitement par curetage et électrofulguration, qui serait insuffisant.

Une autre erreur de traitement serait de ne pas tenir compte de la localisation et de la taille de la tumeur maligne.

Futures directions

De nouveaux modes de traitement sont l'application topique d'imiquimod, la thérapie photodynamique et les rétinoïdes systémiques. Mais ce sont les programmes de prévention qui pourraient avoir le plus grand impact : éducation du public visant à limiter l'exposition au soleil, à utiliser des crèmes solaires et des vêtements de protection, généralisation du dépistage du cancer de la peau par

des médecins, sensibilisation des patients à l'autoexamen et suppression des cabines de bronzage.

Carcinome spinocellulaire

Étiologie et pathogénie

Parmi la population blanche des États-Unis, le carcinome spinocellulaire (CSC) est le deuxième cancer cutané le plus commun, avec une incidence de 7 à 12 pour 100 000. Il est associé aux coups de soleil et à l'accumulation des périodes d'exposition aux rayons ultraviolets. Il survient plus souvent chez les sujets aux yeux bleus, aux cheveux blonds et à la peau claire. Les personnes exerçant un métier en plein air ou qui, au cours de leurs loisirs, s'exposent longuement au soleil, ainsi que celles qui vivent dans les régions subtropicales ou tropicales, sont les plus à risque. La plupart des CSC se développent probablement à partir d'une lésion antérieure, la kératose actinique, un foyer de dysplasie intraépidermique précancéreuse provoquée par l'exposition chronique au soleil. Il s'agit d'une lésion érythémateuse et squameuse de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Les squames peuvent être si épaisses qu'elles forment une corne cutanée. Un CSC in situ est appelé maladie de Bowen (figure 83.2).

Des facteurs autres que les rayons du soleil peuvent jouer un rôle important dans la pathogénie, notamment certaines souches de virus du papillome humain, surtout dans les régions périunguéales et génitales, des agents topiques (goudron, créosote, moutarde azotée) et certains produits chimiques ingérés (arsenic). Tout foyer inflammatoire chronique de la peau peut induire un CSC, mais en général il faut des années avant que le cancer n'apparaisse; par exemple, des lésions chroniques du lupus érythémateux discoïde et des ulcères vasculaires peuvent prédisposer au CSC. Il est bien connu que des CSC se développent facilement sur d'anciennes cicatrices de brûlures et dans des sites qui ont été exposés à une radiothérapie, des décennies après la lésion initiale ou le traitement.

Figure 83.2 Maladie de Bowen.



Tableau clinique

Un CSC se présente sous forme de papules, de nodules ou de plaques, qui sont érythémateuses et hyperkératosiques (figure 83.3). La maladie de Bowen se manifeste par une plaque mince, rosée, squameuse, qui peut mimer une infection fongique superficielle ou une dermatite; la squame peut être mince ou compacte, jaune et épaisse. Bien que la tumeur commence dans l'épiderme et puisse rester superficielle pendant longtemps, finalement, elle envahit le derme, et même des tissus sous-cutanés, formant une masse nodulaire en profondeur. L'érosion de l'épiderme ou une ulcération plus profonde peut survenir tôt ou tard. La vitesse de croissance est variable. La tumeur peut grandir lentement ou doubler de taille en quelques semaines. Lors d'une phase initiale superficielle, elle peut être indiscernable d'une kératose actinique ou d'un eczéma. Plus tard, sa nature maligne devient plus évidente lorsqu'un nodule ulcéré se développe plus en profondeur. L'aspect clinique, même d'un CSC avancé, peut ne pas être suffisamment distinct de celui d'autres cancers cutanés moins fréquents; toutefois, une localisation dans une zone cutanée altérée par le soleil ou dans une cicatrice de brûlure ou de radiodermite doit faire suspecter le diagnostic de CSC.

Figure 83.3 Carcinome spinocellulaire.



Diagnostic différentiel

Un CSC in situ peut ressembler à une kératose actinique, à un eczéma, à une dermatophytose ou, dans le périnée, à une maladie de Paget extramammaire. Un CSC invasif doit être différencié de la kératose actinique, d'un kératoacanthome, de granulomes et d'une grande variété de tumeurs cutanées bénignes et malignes, primitives et métastatiques.

Démarche diagnostique

Un diagnostic définitif peut rarement être posé sur base du seul examen clinique. Une biopsie cutanée est toujours nécessaire.

Soins et traitement

Traitement optimal

Les modalités et les critères de sélection utilisés dans le traitement d'un CBC le sont également pour le CSC. Le pronostic du CSC cutané est bon. En général, les guérisons à 5 ans dépassent 90 %, bien que ce taux diminue avec le caractère plus invasif de la tumeur et son extension en profondeur. Les métastases ne sont pas rares; elles approchent 3 à 4 %. Les tumeurs sur les oreilles et les lèvres et celles qui se développent sur d'anciennes brûlures ou des sites de radiothérapie sont particulièrement susceptibles de métastaser.

Éviter les erreurs de traitement

Obtenir un diagnostic définitif par biopsie est important avant de procéder à l'ablation de la tumeur. Il importe également que la technique de traitement soit adaptée à la taille et à l'emplacement de la tumeur.

Futures directions

Comme dans le cas du CBC, ce sont les programmes de prévention qui auront le plus grand impact sur cette maladie. Des traitements fondés sur la pathogénie actuellement testés comprennent des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, des immunomodulateurs topiques et des inhibiteurs de la signalisation *hedgehog* [1].

Mélanome

Étiologie et pathogénie

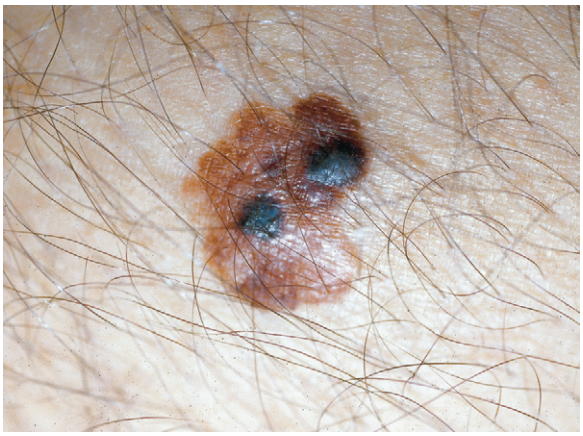
Les mélanomes se développent le plus souvent chez les sujets à peau claire et sont inhabituels chez les personnes à peau brune. Dans 1 à 6 % des cas, il existe des antécédents familiaux. Le risque pourrait être accru chez les patients porteurs de nombreux nævus pigmentaires, surtout si certains de ces nævus sont dysplasiques. Les mélanomes se développent le plus souvent dans la peau d'apparence normale, mais peuvent évoluer à partir d'un nævus préexistant de type congénital ou acquis. Des antécédents de changement perceptibles dans toute lésion pigmentée sont d'une importance primordiale. Bien qu'il existe une association entre les mélanomes et une exposition au soleil, il est assez fréquent que les mélanomes se développent dans des sites relativement protégés du soleil; la tête et le cou, le torse et les extrémités supérieures et inférieures sont des sites fréquents. Habituellement, ils apparaissent d'abord comme des lésions pigmentées non palpables. Leur apparence anodine et leur petite taille font qu'ils sont négligés ou considérés comme des grains de beauté ou des taches séniles. Ils s'étendent latéralement à la jonction dermoépidermique, et la croissance de leur diamètre ainsi que des irrégularités à leur périphérie doivent éveiller l'attention du patient ou du médecin. Finalement, les lésions, qui se présentaient comme des taches non palpables, deviennent nodulaires.

Le taux de diagnostic du mélanome a doublé depuis 1986. Pourtant, on n'observe pas de changement dans le taux de mortalité du mélanome, ni de modification dans l'incidence de la forme avancée. Certains auteurs prétendent qu'il n'existe pas d'épidémie de mélanomes, mais bien une épidémie de biopsies et de diagnostics.

Tableau clinique

À l'examen, on voit généralement une lésion pigmentée dont la couleur peut varier du brun clair au noir, mais des zones rouges ou blanches ne sont pas rares (figure. 83.4). La taille de la lésion peut varier de quelques millimètres à plusieurs centimètres, et les bords sont souvent irréguliers et imprécis. Une ulcération est un changement tardif. La variation naturelle de l'aspect des nævus pigmentaires bénins rend le diagnostic difficile.

Figure 83.4 Mélanome.



1 Cette voie est impliquée dans le développement du tractus gastro-intestinal chez de nombreuses espèces. Récemment, la suractivation de cette voie a été mise en évidence dans des cancers du tractus gastro-intestinal. *(N.d.T.)*

Diagnostic différentiel

Le mélanome doit le plus souvent être différencié des nævus bénins, congénitaux ou dysplasiques ; d'une kératose séborrhéique ; d'un tatouage, d'un corps étranger ou, dans le cas du mélanome achromique, d'un granulome pyogène.

Démarche diagnostique

Plusieurs outils ont été développés récemment pour faciliter le diagnostic des mélanomes. L'épiluminescence est l'utilisation d'une loupe avec lumière incidente pour l'examen des lésions et des subtiles variations dans l'aspect pigmentaire, qui sont des signes potentiels de malignité. La microscopie digitale par épiluminescence convient pour le stockage et la comparaison des clichés des lésions suspectes. Finalement, le diagnostic est posé par l'examen histopathologique de la biopsie. Une biopsie par incision d'une partie de mélanome ne prédispose pas à des métastases et n'aggrave pas le pronostic, mais il est important d'obtenir un échantillon représentatif afin de poser le diagnostic et d'établir le pronostic. Une biopsie par rasage ne convient pas, car elle ne permet pas d'évaluer la profondeur de l'invasion des mélanomes. Le dermatopathologiste établira le diagnostic de mélanome tout en évaluant le degré d'invasion. Un certain nombre de subdivisions existent, basées sur les caractéristiques histopathologiques et cliniques : lentigo malin, mélanome nodulaire, mélanome superficiel, mélanome acral lentigineux et mélanome desmoplastique. Ces classifications sont moins importantes que le degré d'invasion pour la planification du traitement et l'évaluation du pronostic.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement des mélanomes est chirurgical. L'étendue de la résection dépend de l'emplacement, de la taille et de la profondeur d'invasion du mélanome. La biopsie permet une stadification histopathologique, qui est établie sur le degré d'invasion mesuré en millimètres (indice de Breslow). L'indice de Breslow est le facteur prédictif le plus important de survie pour les patients atteints de mélanome. Chez les patients atteints d'une tumeur de moins de 0,76 mm d'épaisseur, la survie à 5 ans est de 96 %, tandis que les patients porteurs de tumeurs de plus de 4 mm ont une survie de 47 % à 5 ans. Les mélanomes plus grands, plus profonds et ceux de la tête, du cou, des mains et des pieds nécessitent des marges d'excision plus larges. L'indice de Breslow détermine les marges de l'excision de peau normale. En général, elles sont les suivantes : 0,5 à 1,0 cm pour les mélanomes in situ ; 1,0 cm pour ceux dont l'indice est inférieur à 1 mm ; 1 à 2 cm lorsque l'indice est de 1 à 2 mm ; 2 à 2,5 cm pour des indices supérieurs à 2 mm.

Traitement supplémentaire

Le curage sélectif des ganglions lymphatiques chez les patients atteints d'un mélanome limité à la peau ne s'est pas avéré capable d'améliorer la survie, mais il peut la prolonger lorsque les ganglions lymphatiques régionaux sont envahis cliniquement. Par lymphoscintigraphie, on peut identifier, dans le site de drainage, le premier ganglion (« sentinelle ») et le prélever pour la détection d'éventuelles métastases. Il s'agit d'un procédé de stadification utile, mais il n'apporte aucun avantage de survie pour le patient et ne constitue pas la norme thérapeutique. L'interféron α_{2b} pour les patients avec métastases a été approuvé par la Food and Drug Administration américaine, même si des études prospectives n'ont démontré aucun avantage statistiquement significatif. De nombreux essais de thérapie vaccinale antitumorale sont en cours mais, pour le moment, aucun traitement adjuvant systémique ne prolonge la survie.

Éviter les erreurs de traitement

L'erreur la plus courante dans le traitement des lésions pigmentées est le diagnostic incorrect de la lésion. Les mélanomes peuvent simuler cliniquement diverses lésions bénignes pigmentées, et vice-versa. La biopsie cutanée est indispensable avant le traitement. On peut éviter une autre erreur en enlevant l'entièreté de la tumeur lors de la biopsie ; en effet, on élimine ainsi le risque d'erreur d'échantillonnage qui aboutirait à un examen limité à une partie non représentative de la lésion.

Suivi

L'observation des patients qui ont eu un CBC ou un CSC devrait se poursuivre durant 5 ans avec des examens cutanés de routine et une palpation des ganglions lymphatiques pour la détection d'une éventuelle récidive ou de nouvelles tumeurs cutanées primitives. Environ 30 à 50 % des patients atteints de cancer de la peau développent un cancer cutané distinct au cours des quelques années ultérieures. La fréquence des examens de suivi varie selon la nature de la tumeur initiale, la gravité des dommages dus au soleil et les altérations précancéreuses.

Les patients qui ont eu un mélanome devraient être suivis tout au long de leur vie pour la détection d'une récidive ou le développement d'un deuxième mélanome primitif, ce qui se produit chez pas moins de 8 % des patients. Initialement, les visites de contrôle ne devraient pas être espacées de plus de 6 mois, s'étendant à 12 mois au cours des années postopératoires plus tardives. Les patients ayant des antécédents familiaux de mélanome et un nævus dysplasique doivent être suivis de plus près. Un dépistage de métastases occultes d'un mélanome antérieur n'est généralement pas justifié, même si des radiographies thoraciques sont souvent prises chez les patients dont les mélanomes sont plus épais.

Tous les patients doivent être sensibilisés aux risques d'exposition au soleil et doivent utiliser des écrans solaires qui ont un facteur de protection solaire de 15 ou plus et qui protègent des rayons ultraviolets A et B. Le suivi devrait également comprendre en routine un apprentissage à l'autoexamen.

Futures directions

Bien que le principal traitement pour tous les cancers de la peau reste l'ablation chirurgicale, plusieurs nouvelles modalités de traitement sont en cours d'essai. La thérapie photodynamique consiste en l'administration systémique ou topique d'un produit chimique photosensible, suivie d'une exposition du site à une lumière intense ou à un rayon laser en vue de la destruction plus ou moins sélective de la tumeur, les tissus adjacents étant relativement épargnés. Des immunomodulateurs sont actuellement testés. L'imiquimod, une amine hétérocyclique, a montré une puissante action antivirale et antitumorale à la fois expérimentalement et dans de récents essais cliniques. Le recours à la radiothérapie est à nouveau envisagé, car certains mélanomes se sont révélés radiosensibles.

Ressources supplémentaires

Giblin AV, Thomas JM. Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2007; 60 (1) : 32-40. [Epub July 7, 2006]. PMID : 17126264.

Cette revue basée sur la littérature aborde également l'étiologie et les questions de sensibilisation du public.

Gloster Jr HM, Neal K. Skin cancer in skin of color. J Am Acad Dermatol 2006; 55 (5) : 741-60. PMID : 17052479.

Bien que beaucoup plus fréquent chez les Blancs, le cancer de la peau chez les personnes à peau sombre n'est pas rare et peut avoir une morbidité et une mortalité plus importantes.

Lewis KG, Jellinek N, Robinson-Bostom L. Skin cancer after transplantation : a guide for the general surgeon. Surg Clin North Am 2006; 86 (5) : 1257-76 viii.

Cette revue aborde les problèmes thérapeutiques difficiles soulevés par les cancers de la peau chez des personnes ayant subi une transplantation.

Données probantes

1. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. Ann Surg 1996; 224 : 255-66. PMID : 8813254.

   Cet article montre qu'un curage ganglionnaire sélectif n'améliore pas globalement la survie à 5 ans, mais procure un certain avantage à un sous-ensemble de patients de moins de 60 ans.
2. Buzaid AC, Ross MI, Balch CM, et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. J Clin Oncol 1997; 15 : 1039-51. PMID : 9060544.

   Cet article montre que l'épaisseur et l'ulcération de la tumeur restent les facteurs les plus importants en matière de pronostic.
3. Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian CK, et al. The role of sentinel node biopsy for melanoma : evidence assessment. J Am Acad Dermatol 2006; 54 : 19-27. PMID : 16384752.

   Selon l'auteur, « Il n'existe aucune preuve concluante ou hautement probante qu'une biopsie positive du ganglion sentinelle, suivie immédiatement par un curage complet des ganglions lymphatiques, améliore la survie globale chez les patients atteints de mélanome ».
4. Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Treatment of primary cutaneous melanoma. JAMA 2001; 285 : 1819-21. PMID : 11308377.

   Cet article présente un résumé succinct des options chirurgicales actuelles pour le traitement du mélanome.
5. Martinez JC, Otley CC. The management of melanoma and nonmelanoma skin cancer : a review for the primary care physician. Mayo Clin Proc 2001; 76 : 1253-65. PMID : 11761506.

   Les auteurs proposent aux médecins de soins primaires des directives raisonnables.
6. MEDLINEplus Health Information. Skin cancer. 2002. Accessible à http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/skincancer.html. Consulté le 14 décembre 2002.

   Ce site contient une foule de renseignements, pour le médecin et les patients, concernant tous les types de cancer cutané.
7. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2006; 355 : 1307-17. PMID : 17005948.

   Les auteurs montrent que les taux de survie liés spécifiquement au mélanome étaient similaires dans les deux groupes.
8. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Diagnosis and Treatment of Early Melanoma. January 27-29, 1992. Am J Dermatopathol 1993; 15 : 34-43. PMID : 8434730.

   Cet article constitue un bon résumé des opinions émises par des experts.
9. Randle HW. Basal cell carcinoma. Identification and treatment of the high-risk patient. Dermatol Surg 1996; 22 : 255-61. PMID : 8599737.

   L'auteur identifie les CBC qui ont des caractéristiques exposant le patient à un risque accru de récidive et ceux qui devraient conduire le clinicien à un traitement plus agressif et à un suivi attentif.
10. Skin Cancer Foundation. Accessible à http://www.skincancer.org. Consulté le 15 décembre 2002.

    Ce site est une précieuse source d'informations pour les patients concernant tous les types de cancer cutané, y compris leur prévention et leur traitement.
11. Szepietowski JC, Salomon J. Typical and atypical locations of basal-cell carcinoma : relationship with clinical and histological types. Skin Cancer 2000; 15 (4) : 193-200.

    Voici un guide raisonnable des sous-types de CBC et de leur traitement.
12. Welch, HG, Woloshin S, Schwartz LM. Skin biopsy rates and incidence of melanoma : population-based ecological study. BMJ 2005; 331 (7515) : 481.

    Les auteurs concluent : « L'augmentation apparente de l'incidence [du mélanome] est en grande partie le résultat d'un contrôle diagnostique accru et n'est pas liée à une augmentation effective de l'incidence. »
13. Verma, S, Quirt I, McCready D, et al. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. Cancer 2006; 106 (7) : 1431-42.

    Ces auteurs suggèrent que l'interféron à haute dose peut réduire la mortalité à 2 ans, mais n'apporterait aucun effet bénéfique aux patients avec extension de la tumeur au ganglion sentinelle.

F. Marshall Allen ▪ William W. Shockley

84

Cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx

Introduction

La cavité buccale et l'oropharynx sont les sites les plus communs des cancers de la tête et du cou. Aux États-Unis, on dénombre 30 000 nouveaux cas de cancer survenant dans ces sites ; ils sont responsables de 8 000 décès par an. Dans les pays en développement, ces chiffres sont nettement supérieurs, le cancer de la cavité buccale étant la troisième tumeur maligne par ordre de fréquence après les cancers du col utérin et de l'estomac. Le carcinome spinocellulaire (CSC) est responsable de plus de 90 % des tumeurs malignes de la cavité buccale et oropharyngée ; il est suivi par des tumeurs malignes des glandes salivaires accessoires dans la cavité buccale et des lymphomes dans l'oropharynx. Ce chapitre est limité au CSC de la cavité buccale et de l'oropharynx.

Étiologie et pathogénie

La cavité buccale est définie comme la région qui commence au vermillon des lèvres[1] et qui s'étend postérieurement jusqu'à la fin de la voûte palatine en haut, les papilles caliciformes en bas, et les piliers antérieurs des amygdales latéralement. Les sites particuliers de la cavité buccale sont les lèvres, la muqueuse buccale, les gencives et les crêtes alvéolaires, le palais dur, le plancher de la bouche, le trigone rétromolaire et les deux tiers antérieurs de la langue. L'oropharynx commence au bord postérieur de la cavité buccale et s'étend en arrière jusqu'à la paroi postérieure du pharynx, en bas jusqu'à l'épiglotte et en haut jusqu'au palais mou. Les sites particuliers de l'oropharynx sont la base de la langue (le tiers postérieur), les parois latérales et postérieure du pharynx, la zone des amygdales (y compris les amygdales pharyngées, les piliers des amygdales et les fosses des amygdales) et le palais mou. Ensemble, la cavité buccale et l'oropharynx jouent un rôle important dans la protection des voies respiratoires, la déglutition et la communication. La perte ou l'altération de ces fonctions augmente avec l'étendue de la tumeur, et leur préservation est un principe thérapeutique capital.

La consommation d'alcool et le tabagisme sont les principaux facteurs de risque de CSC de la tête et du cou ; ils seraient en cause dans 75 % des cancers oraux. Le risque de cancer de la tête et du cou, qui est augmenté par le tabagisme de 1,9 fois chez les hommes et de 3,0 fois chez les femmes, est proportionnel au nombre de paquets de cigarettes fumées par an et à la consommation journalière d'alcool. D'autres formes de tabagisme, comme le cigare, la pipe et le tabac sans fumée, sont également associées à ces lésions. Bien que l'alcool et le tabac soient considérés comme des facteurs de risque indépendants de CSC, leur consommation simultanée exerce un effet synergique sur la prédisposition au cancer. L'induction de mutations du gène *p53* dans la muqueuse oropharyngée a été décrite chez les patients avec des antécédents d'alcoolisme et de tabacomanie. La noix d'arec, improprement appelée noix de bétel, est le fruit du palmier à bétel *Areca catechu*. Elle est consommée dans de nombreux pays d'Asie sous forme d'une préparation à mâcher appelée « bétel ». Son usage à long terme constitue un autre facteur de risque. En outre, plusieurs études ont montré une association entre le virus du papillome humain et un sous-ensemble du CSC. Bien qu'il soit inclus dans la description

1 Une *lèvre* comprend une partie cutanée, une muqueuse sèche et une muqueuse humide ; la muqueuse sèche, vermillon, est exposée au soleil, au froid et au vent. *(N.d.T.)*

des cancers de la cavité buccale, le CSC de la lèvre diffère des autres CSC de la cavité orale par son facteur de risque principal, qui est l'exposition aux rayonnements ultraviolets. D'autres associations comprennent une immunosuppression à long terme et la syphilis tertiaire.

Tableau clinique

Le CSC de la cavité buccale et de l'oropharynx peut se manifester de diverses manières. Le patient peut ressentir une gêne apparemment inoffensive, mais persistante, dans la bouche ou la gorge. Certains patients peuvent remarquer une lésion buccale ou pharyngée. En cas de suspicion clinique, on prêtera une attention particulière aux antécédents. Des signes suspects sont : des saignements, une mauvaise haleine, de la dysphagie, une odynophagie, une dysarthrie, des paresthésies, des douleurs buccodentaires, une otalgie, des prothèses mal ajustées, un trismus ou une perte de poids. Des antécédents de tabagisme et de consommation d'alcool doivent alerter le clinicien du haut risque de CSC buccal et oropharyngé encouru par le patient.

L'examen physique complet s'effectue à l'aide d'une lampe frontale et de miroirs dentaires qui facilitent l'accès à toutes les muqueuses buccales et oropharyngées. Les lésions du trigone rétromolaire et de la partie antérieure du plancher de la bouche échappent facilement lors d'un examen sommaire, en raison de leur emplacement derrière les dents. Un abaisse-langue est indispensable pour la détection de ces lésions « cachées ». Après examen de toutes les muqueuses, il faut palper le plancher de la bouche, la langue, la base de la langue et la région des amygdales. La présence d'une masse palpable, d'une surface indurée, d'une ulcération ou d'une zone sensible devrait alerter le clinicien de l'existence possible d'un cancer. À la palpation, il faut évaluer la fixation au périoste sous-jacent et noter l'implication mandibulaire ou maxillaire éventuelle. La fonction nerveuse crânienne devrait être contrôlée avec une attention particulière portée au nerf hypoglosse ainsi qu'aux branches mandibulaires et linguales du nerf trijumeau. Un trismus peut indiquer une invasion des muscles masticateurs. La palpation de la nuque à la recherche de lymphadénopathies est indispensable.

Cavité orale

Le CSC de la cavité buccale touche le plus souvent la langue (30 à 40 %), les lèvres (25 à 30 %) et le plancher de la bouche (15 %). À l'intérieur de la cavité buccale, le CSC peut se manifester comme un ulcère chronique, une lésion exophytique ou une masse indurée infiltrante. Les lésions primitives de la langue sont le plus souvent localisées dans la partie postéroexterne (75 %) et antéroexterne (20 %) [figure 84.1]. Ces tumeurs sont souvent asymptomatiques et ce n'est qu'à un stade avancé qu'elles se manifesteront par de la douleur, des saignements, de la dysphagie, des dents branlantes ou des difficultés d'articulation.

Un CSC de la lèvre (voir la figure 84.1) se présente comme une lésion ulcéreuse chronique, croûteuse ou une lésion hyperkératosique écailleuse du vermillon ; environ 90 % des CSC surviennent sur la lèvre inférieure car elle est plus exposée au soleil. L'âge où le CSC de la lèvre se développe le plus souvent se situe entre 50 et 70 ans.

Un cancer primitif des crêtes gingivales maxillaires et mandibulaires représente 10 % de tous les cancers de la cavité buccale, avec un âge moyen de 66,7 ans. Comme la gencive est proche de l'os, il n'est pas rare que la tumeur se manifeste d'abord par l'invasion osseuse.

Une masse palpable dans le cou représentant une métastase dans un ganglion lymphatique est présente lors d'un premier examen chez 15 à 30 % des patients atteints de CSC de la cavité buccale (figure 84.2). Cependant, les métastases du cou sont moins fréquentes (10 %) en cas de CSC de la lèvre inférieure. Les ganglions lymphatiques sous-mentonniers et sous-maxillaires constituent le premier relais dans le drainage de la majeure partie de la cavité buccale, et sont donc les plus susceptibles d'être envahis par des métastases. Les ganglions lymphatiques jugulaires supérieurs et profonds sont également souvent impliqués. En raison d'un drainage lymphatique abondant et de la position proche de la médiane de nombreux cancers de la cavité orale, des métastases ganglionnaires cervicales bilatérales ou controlatérales sont relativement fréquentes.

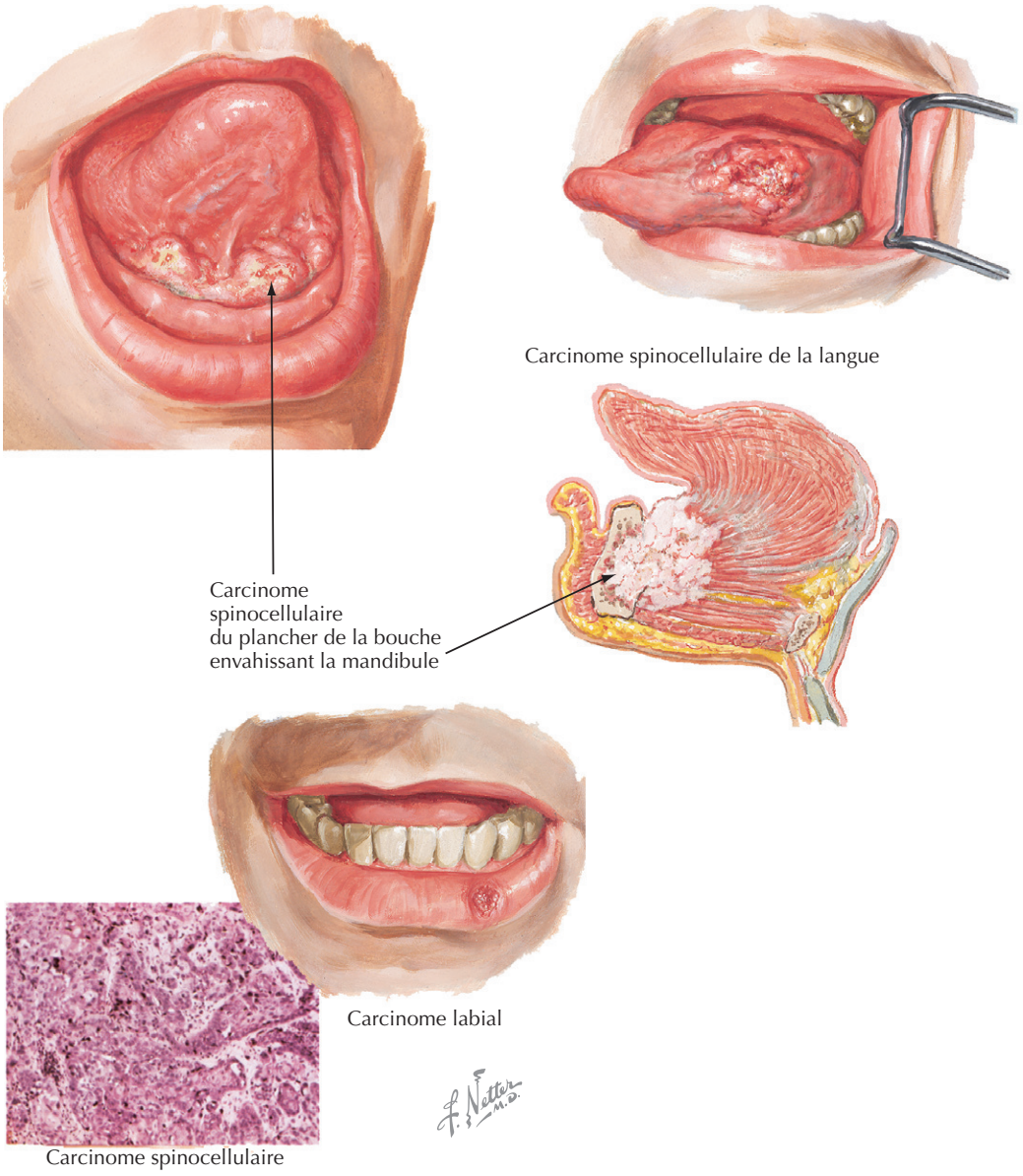
Oropharynx

Les tumeurs oropharyngées apparaissent généralement comme des ulcérations ou des infiltrations de la muqueuse. Un CSC de la base de la langue (voir la figure 84.2) n'est souvent pas visible lors d'un examen physique de routine et n'est perceptible que par la palpation. Les sites les plus communs pour le CSC oropharyngé sont les amygdales et le pilier antérieur des amygdales. Comparé à son équivalent de la cavité buccale, le CSC de l'oropharynx reste asymptomatique plus longtemps, ne se manifestant qu'à un stade avancé. Les premiers symptômes les plus communs sont la douleur et la dysphagie. Dans les cas plus avancés, ces symptômes peuvent s'accompagner de dysarthrie, d'otalgie projetée, d'amaigrissement, d'hémoptysie, d'enrouement et de stridor. Des métastases ganglionnaires cervicales sont identifiables d'emblée chez 60 % des patients et atteignent le plus souvent les ganglions jugulaires profonds.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel porte sur les processus inflammatoires et des lésions bénignes (voir chapitre 11), les tumeurs des glandes salivaires (carcinome adénoïde kystique, carcinome mucoépidermoïde et adénocarcinome), un lymphome (impliquant surtout des amygdales) et des cancers des sinus et du nez, qui peuvent envahir la cavité buccale et l'oropharynx.

Figure 84.1 Tumeurs malignes de la cavité buccale.

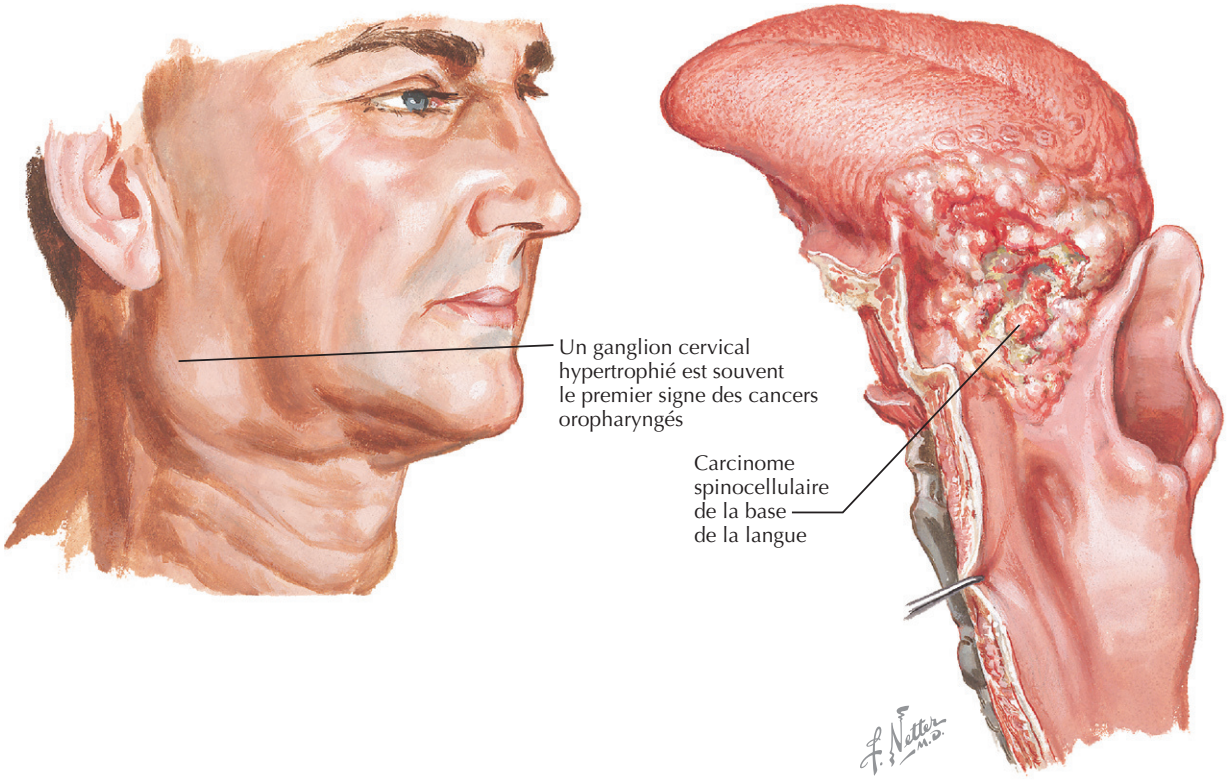


Le concept de champ de cancérisation, où une dysplasie épithéliale étendue apparaît chez des individus à haut risque, est applicable au CSC des voies aérodigestives supérieures. L'incidence de CSC primitifs synchrones des voies aérodigestives supérieure serait de 3 à 15 %.

Les lésions précancéreuses doivent être reconnues et suivies de près car l'identification précoce des lésions asymptomatiques réduit nettement la morbidité et la mortalité. L'érythroplasie est la lésion précancéreuse la plus importante de la cavité buccale et de l'oropharynx. On la décrit généralement comme une lésion rouge, légèrement surélevée, ou une lésion atrophique à surface lisse et rouge. Dans 90 % des cas, au premier examen, l'érythroplasie représente soit une dysplasie, soit un carcinome in situ, soit un CSC. Elle peut également représenter une lésion inflammatoire de la muqueuse; le traitement comprend l'élimination des facteurs irritants et le traitement de l'infection, avec un contrôle après 10 à 14 j. Si la lésion n'a pas disparu, une biopsie par incision à la périphérie de la lésion est recommandée afin d'exclure un carcinome.

Une leucoplasie (figure 84.3), définie comme une tache blanche de la muqueuse qui n'est associée à aucune autre maladie, devient cancéreuse dans moins de 5 % des cas. Le traitement d'une leucoplasie implique des examens périodiques par le clinicien. Une biopsie est nécessaire uniquement pour les lésions qui croissent rapidement, deviennent symptomatiques ou sont par ailleurs cliniquement suspectes. Le lichen plan (LP) est rarement associé à une tumeur maligne (3 à 5 %), et l'observation ou un traitement symptomatique suffisent dans la plupart des cas. Un LP érosif

Figure 84.2 Tumeurs malignes de l'oropharynx.



mérite parfois une biopsie diagnostique, car ce sous-type est plus susceptible de se transformer en cancer buccal. Comme une leucoplasie, toutes les zones de LP qui paraissent suspectes doivent subir une biopsie.

Démarche diagnostique

Une anamnèse et un examen physique complets constituent l'étape la plus importante du diagnostic des lésions de la cavité buccale et de l'oropharynx. Un diagnostic précoce est d'une importance capitale, car de petites lésions asymptomatiques peuvent être traitées avec un taux élevé de succès et une morbidité minime. Une fois que les lésions deviennent symptomatiques, le taux de guérison chute, et la morbidité des modalités thérapeutiques augmente de façon spectaculaire.

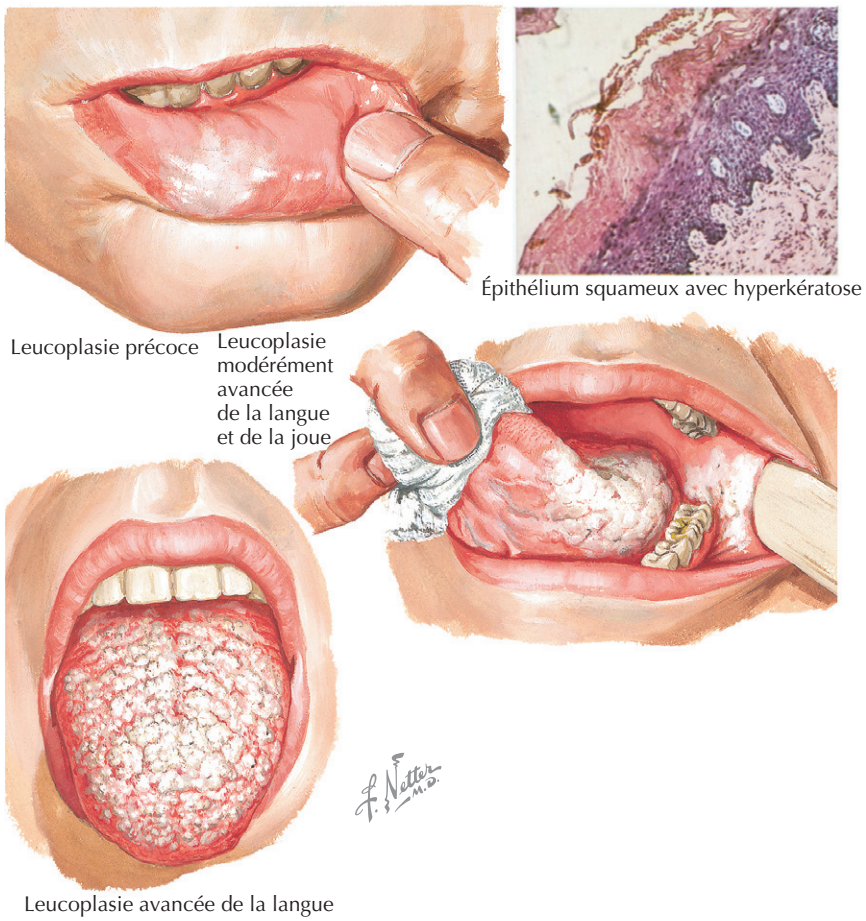
Après un traitement de 10 à 14 j et l'élimination des irritants, la lésion doit être réévaluée. Si aucune amélioration notable n'est survenue, la biopsie est indiquée. Un mal de gorge qui ne répond pas au traitement médical, une otalgie en absence de pathologie auriculaire ou une dysphagie inexpliquée requièrent des examens supplémentaires. La biopsie des lésions suspectes peut être réalisée sous anesthésie locale si la lésion est facilement accessible. La biopsie ne doit pas être excisionnelle; elle devrait inclure une section de la lésion, ainsi qu'une petite partie de la muqueuse adjacente d'apparence normale. La biopsie des lésions oropharyngées peut être difficile à effectuer sans anesthésie générale.

Soins et traitement

Prise en charge

Si la lésion est un CSC débutant et superficiel de la cavité buccale, l'excision sans résection étendue peut être appropriée. Par ailleurs, une fois le diagnostic confirmé ou fortement suspecté, le patient doit subir une panendoscopie (laryngoscopie, bronchoscopie, et endoscopique) qui exclura un éventuel deuxième CSC primitif des voies aérodigestives supérieures. Un deuxième cancer primitif surviendra chez pas moins de 15 % des patients atteints d'un CSC de la cavité buccale ou de l'oropharynx. Les examens préopératoires comprennent une radiographie pulmonaire et un bilan hépatique pour exclure des métastases à distance ou un cancer pulmonaire synchrone. Pour certains cancers de la cavité buccale, l'appareil de radiographie dentaire convient mieux pour l'examen de la mandibule. La tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être indiquées afin de mieux définir l'emplacement et l'étendue de la tumeur et les métastases cervicales. En règle générale, une TDM du cou avec produit de contraste (de la base du crâne aux clavicules) est particulièrement utile et opportune. Cependant, en cas de cancer de la base de la langue ou de suspicion d'une invasion périneurale, les plans tissulaires sont mieux mis en évidence par l'IRM. Parfois, ces examens d'imagerie identifient des ganglions lymphatiques pathologiques non palpables à l'examen physique.

Figure 84.3 Leucoplasie.



La stadification de la tumeur fournit l'information pronostique la plus fiable. La classification sur base du système tumeur-nœuds (pour ganglions)-métastases (TNM) est appliquée selon les directives de l'American Joint Committee on Cancer (tableau 84.1). Les lésions précoces T1 et T2 sont associées à un taux de survie de 60 à 95 % à 5 ans en l'absence de métastases ganglionnaires cervicales. En présence de métastases cervicales, le taux de survie à 5 ans n'atteint plus que 25 à 40 %. Lorsque les cancers sont plus avancés (stades T3 et T4), la survie à 5 ans est de 11 à 40 %. En général, les cancers oropharyngés ont un plus mauvais pronostic que les tumeurs de la cavité buccale.

D'autres considérations en matière de pronostic sont notamment l'épaisseur de la tumeur et l'âge des patients. On a montré récemment que l'épaisseur tumorale affectait le pronostic des CSC de la cavité buccale, les lésions de plus de 5 mm d'épaisseur étant associées significativement à un taux plus faible de survie à 5 ans. Un CSC chez des patients jeunes (< 35 ans) est généralement de mauvais pronostic, la plupart de ces tumeurs étant agressives.

Traitement optimal

Une stadification précise est essentielle pour l'élaboration d'un plan de traitement approprié. Le traitement comporte une excision chirurgicale, la radiothérapie et la combinaison de diverses modalités. La chimiothérapie seule ne s'est pas avérée capable de guérir un CSC de la tête et du cou, mais elle peut être utile dans le traitement palliatif de la maladie avancée.

Les lésions précoces (T1 et T2 précoce) sont généralement sensibles à une seule forme de traitement. La résection chirurgicale avec une marge large (1 à 2 cm) est le traitement de choix pour la plupart de ces lésions. L'irradiation constitue une solution de rechange pour les patients en mauvaise santé ou chez qui la morbidité chirurgicale est jugée trop élevée. Les lésions avancées (T2 infiltrante, et tous les T3 et T4) nécessitent une combinaison de traitements. Dans la cavité buccale, la résection est accompagnée d'une radiothérapie postopératoire. Un CSC oropharyngé avancé est traité par chimiothérapie combinée à l'irradiation ou par résection et radiothérapie adjuvante. Les tumeurs des amygdales et de la base de la langue sem-

Tableau 84.1 Stadification de l'AJCC des cancers de la cavité orale et de l'oropharynx

Tumeur primitive (T)	**Cancer oropharyngé**
Tx : tumeur primitive qui ne peut être évaluée	T1 : diamètre de la tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension
T0 : aucun signe de tumeur primitive	T2 : diamètre de la tumeur > 2 cm, mais pas > 4 cm
Tis : carcinome in situ	T3 : diamètre de la tumeur > 4 cm
T1 : 2 cm ou moins	T4a : la tumeur envahit le larynx, le muscle profond ou extrinsèque de la langue, le ptérygoïdien interne, le palais dur ou la mandibule
T2 : tumeur de plus de 2 cm mais pas plus de 4 cm	
T3 : plus de 4 cm	
T4 (lèvre) : la tumeur envahit des structures adjacentes (par ex. l'os cortical, le nerf dentaire inférieur, le plancher de la bouche, la peau du visage)	T4b : tumeur envahissant le muscle ptérygoïdien latéral, les plaques ptérygoïdes, le nasopharynx latéral ou la base du crâne, ou enveloppant l'artère carotide
T4a (cavité buccale) : tumeur envahissant les structures adjacentes (par ex. l'os cortical, le muscle profond [extrinsèque] de la langue, le sinus maxillaire, la peau)	
T4b (cavité buccale) : tumeur envahissant l'espace masticateur, les plaques ptérygoïdes ou la base du crâne, ou enveloppant l'artère carotide interne	
Adénopathies régionales (N)	**Métastases à distance (M)**
Nx : les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être examinés	Mx : les métastases à distance ne peuvent être évaluées
N0 : pas de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux	M0 : pas de métastases à distance
N1 : métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral, < 3 cm dans la plus grande dimension	M1 : présence de métastases à distance
N2 : métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral, > 3 cm mais < 6 cm dans sa plus grande dimension ; ou dans de multiples ganglions lymphatiques homolatéraux, aucun > 6 cm dans la plus grande dimension ; ou dans les ganglions lymphatiques bilatéraux ou controlatéraux, aucun de plus de 6 cm dans la plus grande dimension	
N2a : métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral, > 3 cm, mais < 6 cm dans la plus grande dimension	
N2b : métastases dans de multiples ganglions lymphatiques homolatéraux, aucun > 6 cm dans la plus grande dimension	
N2c : métastases dans les ganglions lymphatiques bilatéraux ou controlatéraux, aucun > 6 cm dans la plus grande dimension	
N3 : métastase dans un ganglion lymphatique, > 6 cm dans la plus grande dimension	

AJCC : American Joint Committee on Cancer.
D'après l'American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 6e éd. New York : Springer-Verlag ; 2002.

blent répondre particulièrement à la chimioradiothérapie comme traitement principal.

Le traitement dépend de la taille de la tumeur primitive et de l'extension éventuelle aux ganglions. Les patients avec des lésions précoces et sans signe clinique d'invasion lymphatique peuvent être suivis de près sans traitement spécifique visant les ganglions lymphatiques cervicaux. Pour une tumeur plus avancée, la dissection du cou avec résection des ganglions lymphatiques à risque ou une irradiation cervicale est nécessaire, même en l'absence de métastase cliniquement évidente. La présence de ganglions lymphatiques cervicaux nécessite un curage ganglionnaire et une radiothérapie adjuvante.

Le traitement du cancer avancé de la cavité buccale et de l'oropharynx aboutit souvent à une perte fonctionnelle. En commençant par une irradiation ou une thérapie préservant l'organe, suivie de l'exérèse chirurgicale de la tumeur résiduelle, on peut diminuer la morbidité à long terme. Malgré une amélioration continue dans les modalités techniques d'intervention et de reconstruction, le traitement peut être suivi de dysphagie, de dysarthrie et de fausse déglutition. Les patients ont souvent besoin d'une trachéotomie et de tubes d'alimentation dans la période postopératoire immédiate, certains d'entre eux pour une période prolongée. Xérostomie, mucite, fibrose, lymphœdème et dysphagie sont des effets secondaires fréquents de la radiothérapie.

Éviter les erreurs de traitement

La reconnaissance précoce des signes et des symptômes du cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx est essentielle pour un traitement optimal. L'orientation vers un otorhinolaryngologiste dans les meilleurs délais contribuera à l'établissement d'un diagnostic correct et d'une prise en charge adéquate. Une masse cervicale ne doit pas être excisée sans un examen approfondi de la tête et du cou en vue de la détection d'un site primaire. Une telle exploration comprend une laryngoscopie au moyen d'une fibre optique souple pour évaluer l'étendue de la tumeur et la présence possible d'une seconde tumeur primitive. Une aspiration à l'aiguille fine d'une masse cervicale avec une tumeur primitive inconnue sera également une aide dans le diagnostic et la prise en charge avant l'excision chirurgicale.

Futures directions

Plusieurs nouveaux agents chimiothérapeutiques, tels que les inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique, pourraient s'avérer efficaces comme traitements adjuvants des tumeurs de la tête et du cou. D'autres domaines prometteurs comprennent l'utilisation des rayonnements peropératoires et l'analyse génétique par puces à ADN. Celle-ci fournira probablement des biomarqueurs tissulaires utiles à l'identification des patients prédisposés à un CSC de la tête et du cou ou de ceux qui pourraient bénéficier de certaines modalités thérapeutiques. Dans le domaine de la chirurgie, la biopsie du ganglion sentinelle est en cours d'évaluation comme alternative potentielle au curage ganglionnaire chez les patients avec de plus grandes lésions primaires sans signe de propagation ganglionnaire.

Bien que de nombreuses nouvelles options thérapeutiques doivent bientôt être disponibles, le rôle du tabac et de l'alcool dans le développement du cancer de la bouche et de l'oropharynx ne saurait être trop souligné. L'évitement de ces facteurs de risque est la mesure la plus efficace pour réduire l'incidence des cancers de la tête et du cou, et le clinicien doit prendre la responsabilité de l'éducation des patients avec autant de sérieux que sa démarche diagnostique et thérapeutique.

Ressources supplémentaires

Spiegel JH, Jalisi S. Contemporary diagnosis and management of head and neck cancer. Otolaryngol Clin North Am 2005 ; 38 (1) : xiii-xiv.

Ce recueil d'articles est axé sur les derniers algorithmes utiles au diagnostic et au traitement du cancer de la tête et du cou.

Warner GC, Reis PP, Makitie AA, et al. Current applications of microarrays in head and neck cancer research. Laryngoscope 2004 ; 114 (2) : 241-8. PMID : 14755198.

Cet article fournit une introduction à la technologie des puces à ADN et à la façon dont elle est actuellement appliquée à la recherche d'un cancer de la tête et du cou.

Données probantes

1. Gassner HG, Sabri AN, Olsen KD. Oropharyngeal malignancy. In : Cummings CW, Haughey BH, Thomas JR, éds. Cummings' otolaryngology head and neck surgery. 4e éd. Philadelphie : Elsevier Mosby ; 2005. p. 1717-57.

   Ce chapitre d'un ouvrage important d'otolaryngologie est une revue approfondie de la démarche diagnostique et de la prise en charge du cancer de l'oropharynx.
2. Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. CA Cancer J Clin 1995 ; 45 (6) : 328-51. PMID : 7583906.

   Cet important document concerne la démarche diagnostique du CSC oral et oropharyngé chez des patients asymptomatiques par évaluation des facteurs de risque et par la réalisation d'un examen physique approfondi. Le traitement des lésions précancéreuses et l'utilisation de la coloration au bleu de toluidine sont discutés.
3. Prince S, Bailey BM. Squamous carcinoma of the tongue : review. Br J Oral Maxillofac Surg 1999 ; 37 (3) : 164-74. PMID : 10454022.

   Les auteurs présentent une revue utile sur le cancer confiné à la langue en mettant l'accent sur le pronostic et les résultats.
4. Summerlin DJ. Precancerous and cancerous lesions of the oral cavity. Dermatol Clin 1996 ; 14 (2) : 205-23. PMID : 8725579.

   Cet article guide le lecteur et lui fait mieux comprendre les caractéristiques anatomocliniques du cancer de la cavité buccale et des lésions précancéreuses.
5. Wein RO, Weber RS. Malignant neoplasms of the oral cavity. In : Cummings CW, Haughey BH, Thomas JR, éds. Cummings' otolaryngology head and neck surgery. 4e éd. Philadelphie : Elsevier Mosby ; 2005. p. 1579-617.

   Ce chapitre d'un ouvrage important d'otolaryngologie est une revue approfondie de la démarche diagnostique et de la prise en charge du cancer de l'oropharynx.

John F. Boggess ▪ Victoria Lin Bae-Jump

85

Cancer du col de l'utérus

Introduction

Depuis son adoption aux États-Unis dans les années 1940, le dépistage universel par le test de Papanicolaou (test Pap) a diminué les décès par cancer du col de l'utérus de plus de 70 %. Le dépistage du cancer du col est le programme de dépistage du cancer qui s'est avéré historiquement le plus utile.

Bien que le frottis Pap ait réduit les décès par cancer du col de l'utérus aux États-Unis, les défis restent nombreux. L'obstacle le plus important est le non-respect des recommandations de dépistage, en particulier chez les femmes âgées, les minorités ethniques sans assurance et les populations rurales. Aux États-Unis, 50 à 70 % des cas de cancer du col surviennent chez les femmes qui n'ont jamais été examinées ou qui ne l'ont pas été au cours des 5 dernières années. Il existe de réelles disparités raciales dans l'incidence et la mortalité par cancer du col de l'utérus, le groupe ethnique avec le risque le plus élevé étant les femmes vietnamiennes. Bien que le cancer du col de l'utérus n'intervienne que pour 2 % des décès par cancer chez la femme, il se classe deuxième chez les femmes âgées de 20 à 39 ans.

La prévention du cancer du col de l'utérus et de sa mortalité est possible parce que :

1. la progression des anomalies cellulaires, appelées dysplasie de bas grade (DBG), vers une dysplasie plus sévère dite de haut grade (DHG), puis vers un carcinome in situ (CIS) pour aboutir finalement à un cancer invasif, est généralement lente, laissant ainsi le temps à la détection ;
2. des anomalies cellulaires associées peuvent être identifiées ;
3. un traitement efficace est disponible pour les lésions précancéreuses.

Bien que le dépistage ait réussi à réduire l'incidence du cancer épidermoïde et de la mortalité, l'incidence des cancers glandulaires ou adénocarcinomes est en hausse.

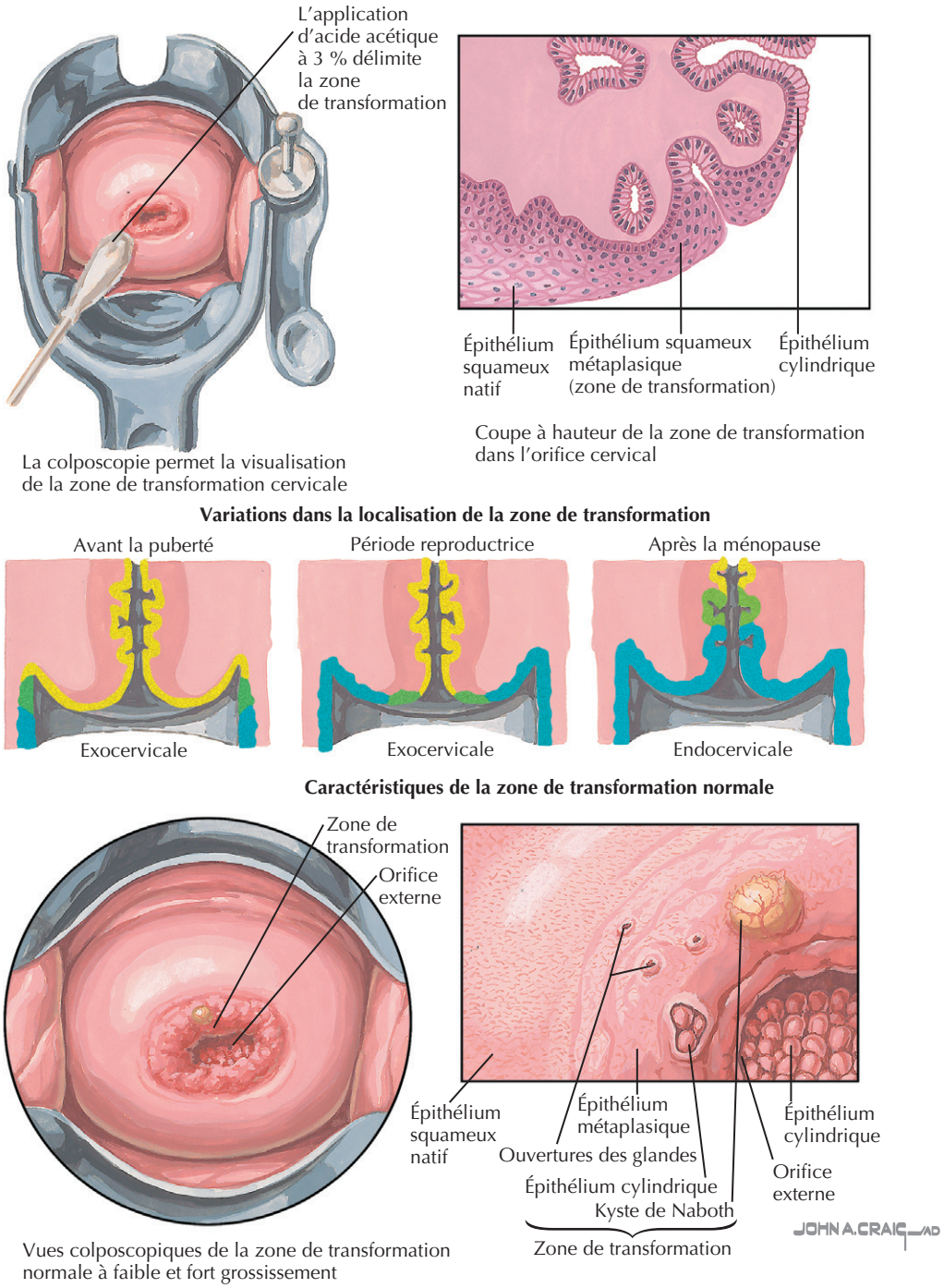
Étiologie et pathogénie

La plupart des cancers du col de l'utérus se développent dans la zone de transformation du col utérin, la région où les cellules épithéliales du col de l'utérus et du vagin subissent une transformation métaplasique de l'épithélium cylindrique qui tapisse les glandes endocervicales. La figure 85.1 montre les structures du col utérin examinées au colposcope. La susceptibilité des femmes à un cancer épidermoïde est due à la fragilité de ce tissu et à son exposition directe à des agents cancérigènes de l'environnement, le plus important étant le virus du papillome humain (VPH).

Le VPH joue un rôle déterminant dans le développement du cancer du col utérin. Dans 85 à 99 % des cancers épidermoïdes du col utérin et 75 à 95 % des néoplasies intraépithéliales cervicales (NIC) de haut grade, on trouve de l'ADN du VPH. Ce virus se transmet principalement par voie sexuelle et peut persister dans les tissus de la vulve, du vagin et du col utérin durant toute la vie d'une femme. En tant que groupe comprenant plus de 100 types viraux, les VPH causent un éventail très varié de maladies. Les VPH de types 6 et 11 provoquent des verrues et les types 16 et 18 causent le cancer. Parmi les femmes sans anomalies cytologiques du col au départ, celles qui sont porteuses de types de VPH à risque élevé sont prédisposées à des tumeurs de haut grade 58 à 71 fois plus que celles qui n'ont pas de VPH détectable.

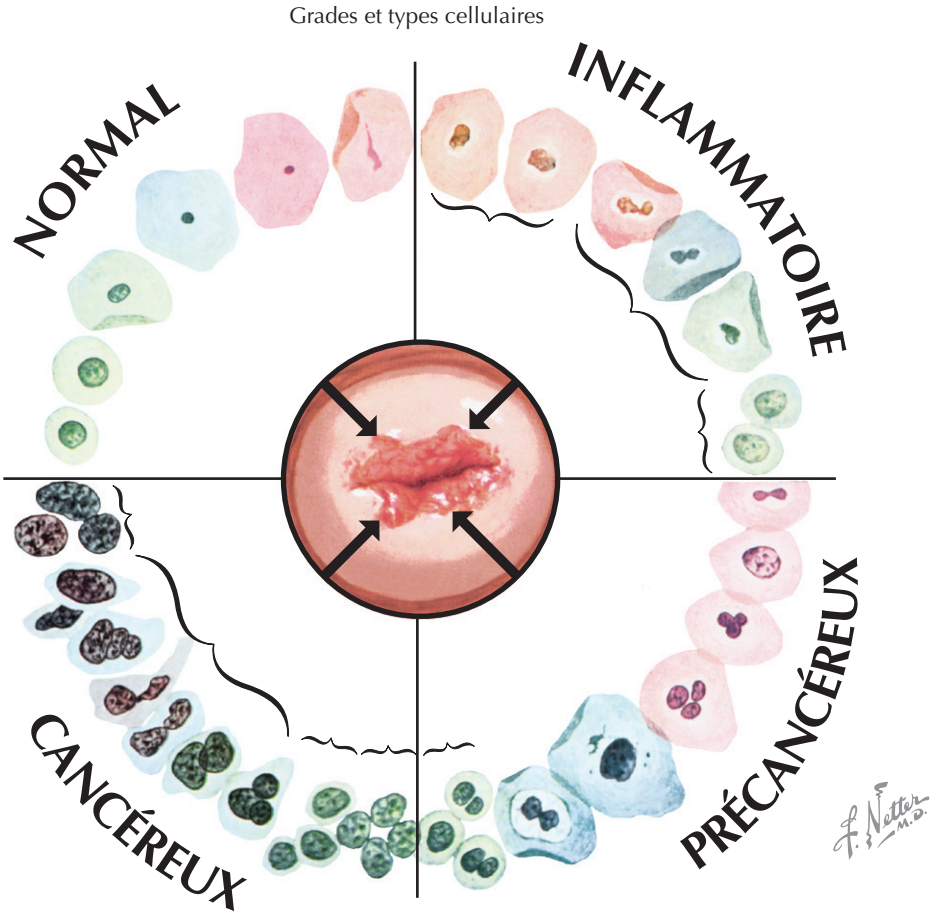
L'ADN du VPH doit s'intégrer dans l'ADN génomique de l'hôte afin d'entraîner les changements qui conduisent au cancer du col. Cet événement semble être rare, mais il est essentiel pour la progression du cancer. En l'absence d'intégration du virus, le cycle vital normal du virus produit des changements morphologiques dans l'épithélium cervical caractéristiques de la DBG. Avec l'intégration du virus, des modifications cellulaires caractéristiques d'une DHG

Figure 85.1 Colposcopie.



et, finalement, du cancer sont observées (figure 85.2). Des facteurs interdépendants tels que l'âge, l'état nutritionnel, la fonction immunitaire, le tabagisme et peut-être des polymorphismes génétiques silencieux conditionnent l'incorporation de l'ADN viral. On estime que près de 100 % des CIS et des lésions cancéreuses ont intégré l'ADN du VPH par rapport à une petite minorité de lésions dysplasiques de bas grade. Le délai entre l'infection virale simple et l'intégration de l'ADN, c'est-à-dire l'oncogenèse, est inconnu et peut être influencé par le profil à risque de la patiente. Des études de l'évolution naturelle confirment que, dans la plupart des cas, le cours de l'infection et les anomalies cervicales progressent d'une manière ordonnée en s'aggravant progressivement. Ainsi, la séquence des changements associés à l'infection par le VPH et le développement du cancer du col évolue en parallèle avec des changements cytologiques observables et se prêtant bien à la surveillance par des tests Pap.

Figure 85.2 Pathologie cellulaire cervicale dans le tissu squameux.



Aux États-Unis, le pic d'incidence et de prévalence de l'infection par le VPH survient chez les femmes âgées de 25 ans, mais chez plus de 30 % des femmes ménopausées, on peut détecter l'ADN du VPH par des méthodes comme la réaction en chaîne à la polymérase. Parce que la plupart des cancers du col sont associés à l'infection à VPH, indépendamment de l'âge d'incidence du cancer, le dépistage des modifications épithéliales causées par le virus est indiqué dans tous les groupes d'âge.

Tableau clinique

Le cancer du col ne se manifeste cliniquement que lorsqu'il est profondément invasif; il se propage alors localement par le système lymphatique ou la circulation sanguine (figure 85.3). Les néoplasies cervicales préinvasives sont rarement associées à des symptômes. Avec l'évolution vers un cancer invasif, les femmes tendent à se plaindre de pertes vaginales anormales et de saignements entre les règles, en particulier après une douche vaginale ou un coït. La douleur, une perte d'appétit et un amaigrissement sont autant de manifestations tardives. Le mal de dos peut indiquer une obstruction urétérale liée à l'envahissement de la paroi pelvienne. La participation de la vessie ou du rectum peut entraîner des saignements ainsi que la formation de fistules.

Diagnostic différentiel

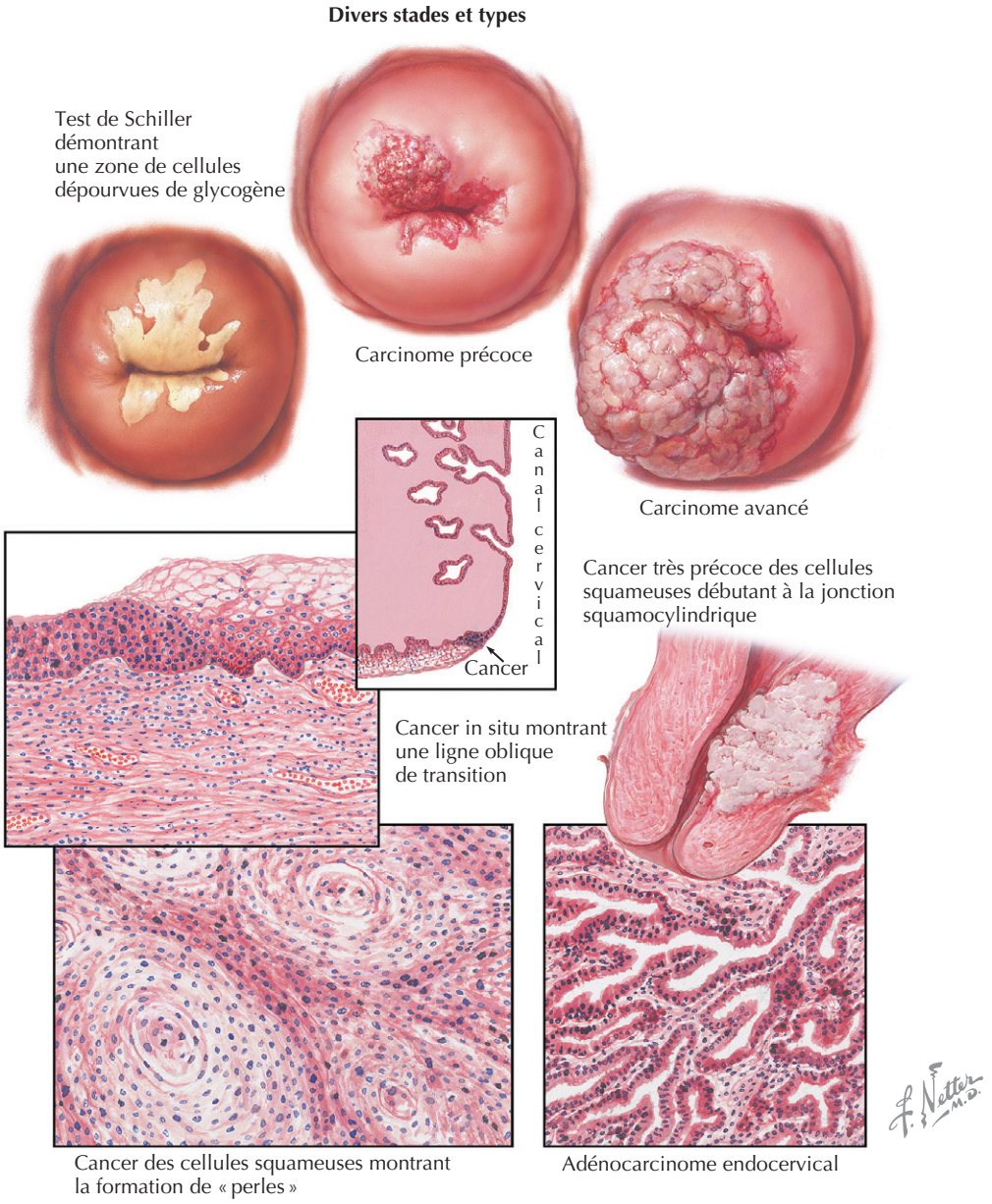
De nombreuses pathologies du col, y compris l'infection des voies génitales, peuvent fausser l'interprétation des tests Pap et aboutir à des conclusions faussement positives. Certaines affections bénignes telles que des fibromes, une infection herpétique primaire, l'endométriose et des polypes du col peuvent causer une masse cervicale palpable ou visible. Le cancer de l'utérus peut s'étendre au col et au vagin et doit être envisagé dans le diagnostic différentiel.

Soins et traitement

Dépistage

Le test de dépistage Pap est recommandé chez les femmes qui sont sexuellement actives ou qui ont 18 ans ou plus.

Figure 85.3 Le cancer du col de l'utérus.



Après trois ou plusieurs examens annuels consécutifs avec des résultats normaux, le test Pap peut être effectué moins fréquemment et laissé à la discrétion du médecin. Chez les femmes asymptomatiques ayant subi une hystérectomie et qui n'ont pas d'antécédents de dysplasie ou de cancer des organes génitaux, les tests Pap ne sont pas nécessaires.

Triage habituel des tests Pap anormaux

Le traitement et la prise en charge des anomalies cytologiques décelées au dépistage requièrent l'intervention d'un spécialiste formé à la colposcopie et au traitement des dysplasies cervicales préinvasives. Les cas objectivés de cancer invasif du col doivent être adressés à un gynécologue oncologue. Pour comprendre le triage des tests de Pap anormaux, il faut connaître la classification Bethesda actuelle des anomalies des tests Pap (encadré 85.1). Les femmes ayant deux cellules squameuses atypiques de signification indéterminée (ASCUS, *atypical squamous cell of undetermined significance*) ou une DBG au test Pap devraient subir une colposcopie et une biopsie dirigée. Un seul test Pap révélateur de DHG ou d'un cancer requiert une colposcopie immédiate. Chaque fois qu'une lésion cliniquement suspecte ou une ulcération du col est observée, la colposcopie avec biopsie s'impose quel que soit le résultat du test Pap. La colposcopie comprend un examen du col au fort grossissement et après application d'acide acétique dilué, ce qui donne un aspect blanc à

Encadré 85.1 Le système de Bethesda 2001 (abrégé)

Qualité du prélèvement
- Satisfaisant pour l'évaluation (notez la présence ou l'absence d'éléments endocervicaux ou de la zone de transformation)
- Insatisfaisant pour l'évaluation (précisez la raison)
- Échantillon rejeté/non apprêté (précisez la raison)
- Échantillon apprêté et examiné, mais insatisfaisant pour l'évaluation des anomalies épithéliales en raison de... (précisez la raison)

Classification générale (facultatif)
- Absence de lésion intraépithéliale ou de malignité
- Anomalie des cellules épithéliales
- Autre

Interprétation et résultat
- Pas de lésion intraépithéliale ou maligne
- Micro-organismes
- *Trichomonas vaginalis*
- Micro-organismes fongiques compatibles morphologiquement avec une des espèces de *Candida*
- Changement dans la flore suggérant une vaginite bactérienne
- Bactéries morphologiquement compatibles avec une des espèces d'*Actinomyces*
- Changements cellulaires compatibles avec le virus herpès simplex
- Autres modifications non néoplasiques (rapport optionnel ; liste non exhaustive)
- Modifications cellulaires réactives associées à :
  - inflammation (y compris la cicatrisation typique)
  - irradiation
  - dispositif contraceptif intra-utérin
- Présence de cellules glandulaires bénignes après hystérectomie
- Atrophie
- Anomalies des cellules épithéliales
- Cellules squameuses
- Cellules squameuses atypiques (ASC, *atypical squamous cells*)
  - de signification indéterminée (ASC-US, *undetermined significance*)
  - ne peut exclure une DHG (ASC-H)
- Dysplasie de bas grade de l'épithélium squameux (DBG) comprenant : le virus du papillome humain (VPH), une dysplasie légère ou une néoplasie intraépithéliale cervicale (NIC) 1
- Dysplasie de haut grade de l'épithélium squameux (DHG) comprenant : une dysplasie modérée à grave ou un CIS ; NIC 2 et NIC 3
- Carcinome des cellules squameuses (ou malpighien)
- Cellules glandulaires
- Cellules glandulaires atypiques (CGA) [précisez endocervicales, endométriales ou non autrement spécifiées]
- Cellules glandulaires atypiques (CGA), penchez pour le caractère néoplasique (précisez endocervicales, ou non autrement spécifiées)
- Adénocarcinome endocervical in situ (AIS)
- Adénocarcinome
- Autre (liste non exhaustive)
- Cellules de l'endomètre chez une femme âgée de plus de 40 ans

Examen automatisé et tests accessoires (à inclure le cas échéant)

Notes et recommandations (facultatif)

Adapté de Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system : terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002 ; 287 (16) : 2116.

l'épithélium dysplasique et le fait ainsi ressortir. Des ponctions biopsies dirigées de toutes les lésions blanchies par l'acide acétique et de toutes les zones ulcéreuses montrant des aspects vasculaires atypiques sont effectuées pour que l'on puisse déterminer quelles sont les patientes qui requièrent un traitement et qui ont besoin d'un suivi de routine ou d'être suivies de près (figure 85.4).

Un curetage de l'endocol est effectué lorsque la zone de transformation ne peut être visualisée complètement ou lorsqu'une lésion visible s'étend dans le canal cervical. Dans la plupart des cas, une DBG prouvée histologiquement s'avère bénigne ; il suffit alors de répéter le test Pap à intervalles réguliers, à la condition que les patientes respectent les contrôles.

Les lésions DHG sont beaucoup plus susceptibles d'évoluer vers un cancer invasif et sont donc traitées. Si toute la lésion est visible sur la colposcopie, l'élimination de tout l'épithélium anormal ainsi que de la zone de transformation intégrale est effectuée par cryothérapie, ablation par laser, ou excision par boucle électrique. Si la lésion n'est pas totalement visible ou si elle est grande, la conisation à froid est préférable.

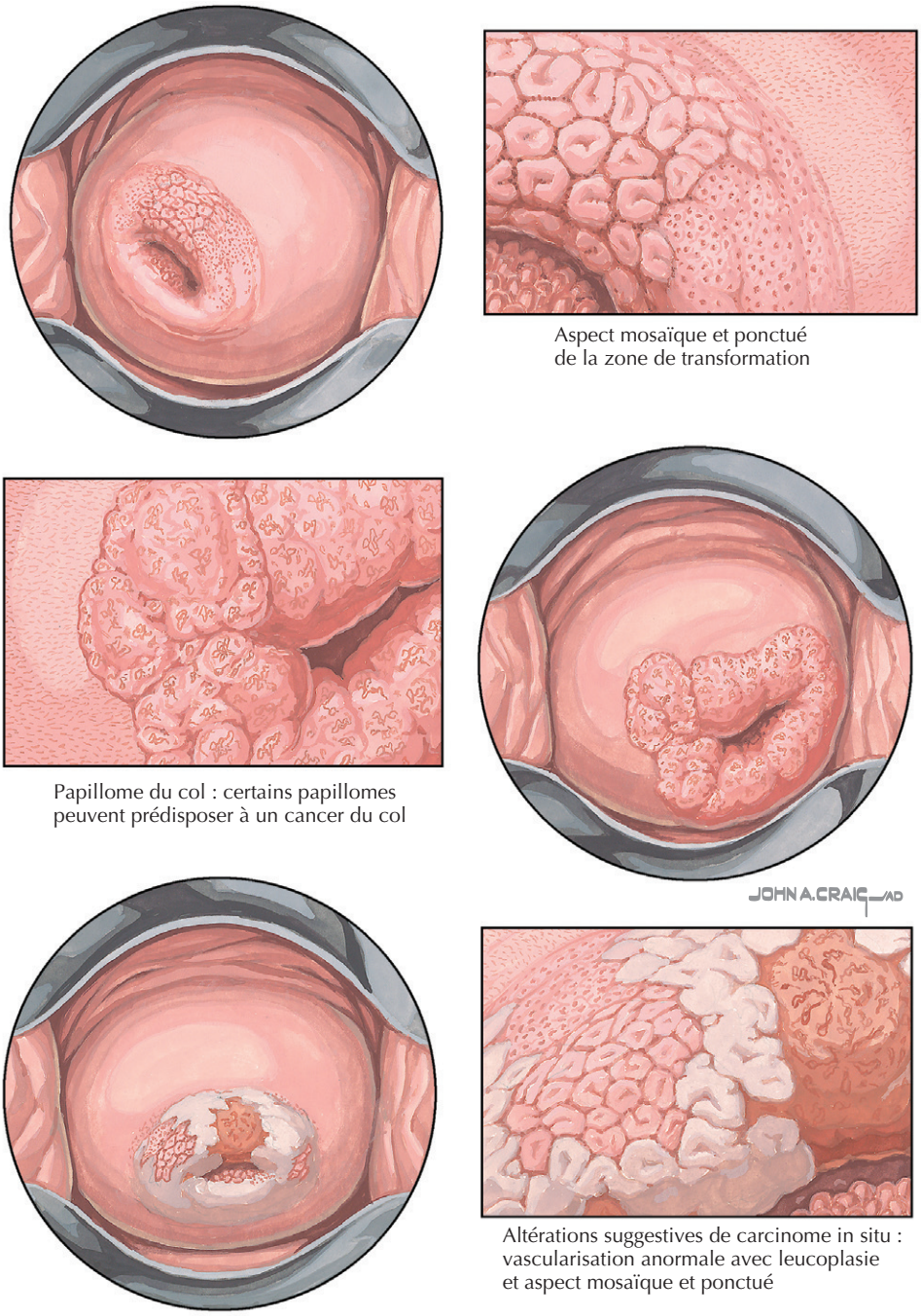
Le suivi des patientes avec une DBG ou qui ont subi un traitement définitif comprend un test Pap tous les 3 à 6 mois jusqu'à ce que trois tests Pap normaux soient obtenus. Un dépistage annuel doit être ensuite poursuivi. Des anomalies cytologiques détectées au cours du suivi de dépistage justifient une colposcopie.

Une hystérectomie peut être appropriée pour certaines femmes qui ne sont plus en âge de procréer et qui désirent un traitement définitif. Dans ce cas, il faut être prudent et exclure toute invasion tumorale.

Traitement optimal des lésions invasives

Le système de stadification actuel de l'International Federation of Gynecology and Obstetrics (Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique) est présenté dans l'encadré 85.2. Une tumeur au stade précoce peut être traitée à la fois par résection chirurgicale et par radiothérapie. Le choix de la méthode repose sur divers facteurs sociaux et cliniques. Pour les tumeurs de stade II et plus, l'irradiation est la base du traitement, avec ajout de

Figure 85.4 Vues colposcopiques des altérations du col utérin.



la chimiothérapie afin de potentialiser l'efficacité de l'irradiation.

La radiothérapie peut être utilisée à tous les stades de la maladie, mais la chirurgie seule est limitée aux patientes aux stades I et IIa. La survie à 5 ans pour un cancer du col au stade I est d'environ 85 % à la suite soit d'une radiothérapie soit d'une hystérectomie radicale. L'avantage de la prise en charge chirurgicale est évident chez les femmes jeunes chez qui conserver la fonction ovarienne est important.

Le principe directeur derrière le traitement chirurgical d'une tumeur invasive du col utérin est basé sur le constat que ce type de cancer se propage typiquement localement et dans les ganglions lymphatiques régionaux, d'une manière graduelle et prévisible. Une résection en bloc de la tumeur primitive avec des marges nécessite la dissection radicale des deux tissus paramétriaux et l'excision de 2 à 3 cm de marge vaginale. Le degré de résection est adapté à la taille de la lésion primaire. Si une extension extracervicale significative dans les tissus paramétriaux ou les gan-

Encadré 85.2 Stadification du cancer du col

Stade I

Le carcinome est strictement limité au col (l'extension au corps devrait être ignorée).

- *Stade IA*. Cancer invasif identifié seulement au microscope. Toutes les lésions macroscopiques, même avec une invasion superficielle, sont des cancers de stade IB. L'invasion est limitée au stroma et s'étend sur une profondeur maximale de 5 mm et ne dépassant pas 7 mm en largeur.
  - *Stade IA1*. Invasion du stroma ne dépassant pas 3 mm en profondeur et pas plus large que 7 mm.
  - *Stade IA2*. Invasion du stroma supérieure à 3 mm mais ne dépassant pas 5 mm, avec une largeur ne dépassant pas 7 mm. La profondeur de l'invasion ne devrait pas être supérieure à 5 mm mesurée à partir de la base de l'épithélium, de surface ou glandulaire, d'où elle provient. L'envahissement vasculaire ou lymphatique ne devrait pas modifier la stadification, mais devrait être spécifiquement enregistré afin que l'on puisse déterminer s'il doit influer sur les décisions thérapeutiques.
- *Stade IB*. Lésions cliniques limitées au col ou lésions infracliniques plus importantes que celles du groupe IA.
  - *Stade IB1*. Lésions cliniques ne dépassant pas 4 cm.
  - *Stade IB2*. Lésions cliniques supérieures à 4 cm.

Stade II

Le cancer s'étend au-delà du col, mais ne s'est pas étendu à la paroi du bassin. Le carcinome implique le vagin mais n'atteint pas le tiers inférieur.

- *Stade II A*. Pas d'envahissement paramétrial évident.
- *Stade II B*. Envahissement paramétrial évident.

Stade III

Le cancer s'est étendu à la paroi pelvienne. À l'examen rectal, on ne trouve pas d'espace libre de cancer entre la tumeur et la paroi du bassin. La tumeur touche le tiers inférieur du vagin. Tous les cas avec hydronéphrose ou un dysfonctionnement rénal sont inclus, sauf si l'on sait que d'autres facteurs sont en cause.

- *Stade IIIA*. Pas d'extension à la paroi pelvienne.
- *Stade IIIB*. Extension à la paroi abdominale et/ou hydronéphrose ou dysfonctionnement rénal.

Stade IV

Le cancer s'est étendu au-delà du petit bassin ou a envahi la muqueuse de la vessie ou du rectum. Un œdème bulleux en tant que tel ne permet pas la classification au stade IV.

- *Stade IVA*. Extension de la tumeur aux organes adjacents.
- *Stade IVB*. Extension aux organes distants

Adapté de Modifications in the staging for stage I vulvar and stage I cervical cancer. Report of the FIGO Committee on Gynecologic Oncology. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Int J Gynaecol Obstet 1995; 50 (2) : 215–6.

glions lymphatiques est démontrée, l'hystérectomie doit être abandonnée en faveur de la radiothérapie. L'examen postopératoire de la pièce d'hystérectomie et des ganglions lymphatiques à la recherche de métastases ganglionnaires occultes, d'envahissement paramétrial ou d'invasion extensive de l'espace lymphatique est essentiel dans la sélection des patientes qui pourraient bénéficier d'une radiothérapie adjuvante.

La radiothérapie peut être administrée par voie externe pelvienne à une dose totale de 5000 cGy et sous forme de brachythérapie appliquée, par voie transvaginale, au col, au vagin et aux tissus paramétriaux pour qu'une dose totale de 7500 cGy soit atteinte. Chez des patientes sélectionnées porteuses de tumeurs volumineuses ou chez qui des ganglions pelviens sont envahis, les champs d'irradiation doivent être étendus afin d'inclure les ganglions lymphatiques para-aortiques.

Des rapports récents montrant une augmentation de l'efficacité de la radiothérapie par une chimiothérapie à base de platine à faible dose ont fait de cette combinaison le traitement de référence des extensions extracervicales.

Les récidives locorégionales du cancer du col peuvent souvent être traitées efficacement, et une survie à long terme est possible pour certaines patientes. Après la prise en charge chirurgicale initiale et en l'absence de métastases à distance, les récidives pelviennes peuvent être traitées par radiothérapie à visée curative. Des métastases pulmonaires isolées peuvent être traités par exérèse chirurgicale avec de bons résultats chez les patientes sans récidive dans d'autres sites. La chimiothérapie contre une tumeur avancée ou récurrente fournit des réponses de courte durée dans 30 % des cas.

Éviter les erreurs de traitement

Bien que des algorithmes de dépistage pour la prévention du cancer du col se soient avérés utiles, des erreurs se produisent et constituent les causes les plus communes de litiges. Deux raisons expliquent la plupart des erreurs : d'une part, le cytopathologiste n'a pas détecté une anomalie à la suite d'une erreur humaine ou des limites de la sensibilité du test Pap ; d'autre part, le triage et le suivi des anomalies Pap ont été inadéquats. De nombreuses innovations technologiques, comme la cytologie en phase liquide et le dépistage assisté par ordinateur, ont amélioré progressivement la sensibilité du test Pap pour la détection des lésions de haut grade. En outre, l'intégration du dépistage du VPH peut améliorer la sensibilité du dépistage, mais c'est au détriment de la spécificité.

Tous les centres cliniques qui effectuent des frottis de dépistage doivent mettre en place une organisation qui permet le suivi des patientes et la communication à celles-ci de tout résultat anormal, ce qui doit s'accompagner d'informations sur les altérations trouvées afin que les patientes respectent les recommandations. Plusieurs systèmes de logiciels informatiques sont disponibles pour l'automatisation de la communication et la rédaction des invitations en cas de résultats anormaux non expliqués ; ils peuvent ainsi réduire le risque d'erreurs.

Futures directions

Compte tenu du rôle pathogénique du VPH dans le cancer du col et la prévalence du virus chez les femmes sexuellement actives, de nombreuses recherches ont porté sur l'élaboration d'un vaccin contre le VPH. Deux vaccins prophylactiques contre le VPH sont disponibles, le Gardasil® (Merck & Co) et le Cervarix® (Glaxo-Smith-Kline).Tous deux sont composés de pseudoparticules virales recombinantes non infectieuses des VPH 16 et 18, qui sont impliquées dans environ 70 % des cancers du col. Le Gardasil® protège également contre les VPH 6 et 11, associés aux verrues génitales. Les résultats des essais randomisés à grande échelle de phase II et III de ces vaccins ont été impressionnants, assurant près de 100 % de protection à court terme de la dysplasie cervicale. Des effets protecteurs persistant au-delà de 2 ans pour chacun de ces vaccins ont été observés.

Le vaccin quadrivalent Gardasil® est approuvé par l'US Food and Drug Administration pour être utilisé chez les filles et les femmes âgées de 9 à 26 ans. En juin 2006, le Federal Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Comité consultatif fédéral sur les pratiques vaccinales] a recommandé la vaccination systématique des filles de 11 à 12 ans avec trois doses de ce vaccin. Cette vaccination peut débuter dès 9 ans. L'ACIP a également approuvé la vaccination pour toutes les filles et les femmes âgées de 13 à 26 ans, indépendamment de l'activité sexuelle antérieure.

Bien que ces vaccins très efficaces et bien tolérés soient fort prometteurs quant à leurs effets sur la réduction de la dysplasie et le cancer du col, plusieurs questions subsistent quant à la mise en œuvre de la vaccination de routine et à la durabilité de l'immunité. Il est également difficile de savoir si ces vaccins peuvent protéger de manière croisée contre les autres types de VPH ou s'ils peuvent également être efficaces chez les hommes. Un autre problème est celui de la distribution, bien nécessaire, de ces vaccins aux femmes économiquement défavorisées, dans l'espoir d'alléger le fardeau mondial des maladies du col utérin.

La vaccination contre le VPH et les technologies récentes de dépistage sont très prometteuses, mais la prévention des décès par cancer du col aux États-Unis reste imparfaite en raison de la non-observance des directives de dépistage. Des études montrent que ce respect des recommandations dépend grandement de l'insistance des médecins quant à l'importance du dépistage. Une disparité raciale existe toujours dans les résultats des traitements. Le National Cancer Institute (NCI) a reconnu que l'identification de biomarqueurs qui caractériseraient mieux les anomalies cytologiques cliniquement importantes améliorerait considérablement le rapport coût/efficacité des algorithmes actuels de dépistage. Une conséquence de l'amélioration de la sensibilité des méthodes actuelles de dépistage est une perte de spécificité. Le nombre de femmes ayant des résultats anormaux au test Pap a considérablement augmenté depuis que le système de Bethesda a été adopté en 1988. Les techniques de dépistage, comme la cytologie liquide et l'analyse assistée par ordinateur, ont une plus grande sensibilité, mais leur coût est prohibitif pour de nombreuses patientes.

Sur la base d'une étude récente de tests Pap peu anormaux, le NCI a conclu que les femmes dont le résultat du test Pap est l'ASCUS sans VPH à risque élevé peuvent être contrôlées annuellement. Les résultats de cette étude sont importants, étant donné que l'ASCUS est l'anomalie la plus courante du test Pap, mais sa corrélation avec une dysplasie prouvée par biopsie concerne moins de la moitié des femmes.

Une prévention du cancer du col plus efficace passera nécessairement par de nouvelles technologies, mais il faut aussi tenir compte de l'acquis du passé et l'exploiter au mieux en se rappelant que, parmi les stratégies de prévention du cancer, c'est le dépistage des lésions du col utérin qui a connu le plus grand taux de succès.

Ressources supplémentaires

Centers for Disease Control and Prevention. Accessible à http://www.cdc.gov/cancer/cervical. Consulté le 23 juin 2007.

Les CDC mettent à la disposition des patientes un site Internet convivial, bien organisé et très utile, qui passe en revue les facteurs de risque, le dépistage et les manifestations cliniques.

Données probantes

1. Berek JS, Hacker NF, éds. Practical gynecologic oncology. 3e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
   Cet ouvrage constitue une excellente ressource d'informations sur le dépistage, l'épidémiologie et le traitement du cancer du col de l'utérus.
2. National Cancer Institute. Accessible à http://www.cancer.gov. Consulté le 8 mai 2007.
   Ce site web fournit des renseignements bien à jour pour les patientes et les cliniciens sur les dernières recommandations concernant le dépistage et le traitement du cancer du col de l'utérus.
3. Rock JA, Thompson JD, éds. Te Linde's operative gynecology. 8e éd. Philadelphie : Lippincott-Raven; 1997.
   Cet ouvrage est un excellent atlas des interventions chirurgicales gynécologiques, mettant l'accent sur l'histoire et la technique.
4. Schiller JT, Lowy DR. Prospects for cervical cancer prevention by human papillomavirus vaccination. Cancer Res 2006; 66 (21) : 10229-32. PMID : 17079437.
   Les auteurs fournissent une excellente revue des innovations récentes dans le dépistage du cancer du col de l'utérus.
5. US Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2e éd. Washington, DC : US Dept of Health and Human Services; 1996.
   Il s'agit d'une méta-analyse de toute la littérature disponible portant sur le dépistage du cancer du col de l'utérus.

W. Kimryn Rathmell ▪ Paul A. Godley

86

Cancer du testicule

Introduction

Le cancer du testicule est le principal cancer chez les hommes âgés de 15 à 35 ans, même s'il est responsable de moins de 1 % de toutes les tumeurs humaines. Jusqu'à 95 % des tumeurs testiculaires dans ce groupe d'âge proviennent des cellules germinales, le reste étant principalement représenté par les lymphomes et certaines tumeurs du stroma gonadique. Les cancers des cellules germinales testiculaires sont principalement des séminomes purs ou des tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS) [carcinome embryonnaire, tumeur du sac vitellin, tératome, choriocarcinome].

En 2006, environ 8250 nouveaux cas de tumeurs des cellules germinales testiculaires ont été diagnostiqués aux États-Unis. Avec la mise en œuvre de stratégies efficaces de chimiothérapie, moins de 5 % des patients touchés succomberont à la maladie. L'incidence du cancer du testicule a continué à augmenter au cours des dernières décennies. Bien que la cause de cette tendance demeure inconnue, la maladie est beaucoup plus répandue chez les Blancs que chez les Afro-Américains, et l'augmentation de l'incidence semble se limiter aux Blancs. L'incidence du cancer du testicule chez les Afro-Américains est d'environ un quart de celle observée chez les Blancs.

Étiologie et pathogénie

Plusieurs facteurs de risque sont associés au développement de ce cancer, mais aucun d'entre eux ne sera identifié chez la plupart des patients. Le risque accru associé à la cryptorchidie est particulièrement significatif, et les patients avec une ectopie du testicule qui n'est pas corrigée avant l'âge de 5 ans courent un risque particulièrement élevé de développer un carcinome dans les deux testicules. Environ 10 % des tumeurs testiculaires sont associées à une cryptorchidie, 25 % de ces tumeurs survenant dans le testicule normalement descendu. La transformation maligne d'un testicule cryptorchide survient 3 à 14 fois plus souvent que celle d'un testicule normal. D'autres facteurs de risque sont l'infertilité ou l'hypofertilité, l'infection par le VIH et des antécédents familiaux de cancer des testicules.

Tableau clinique

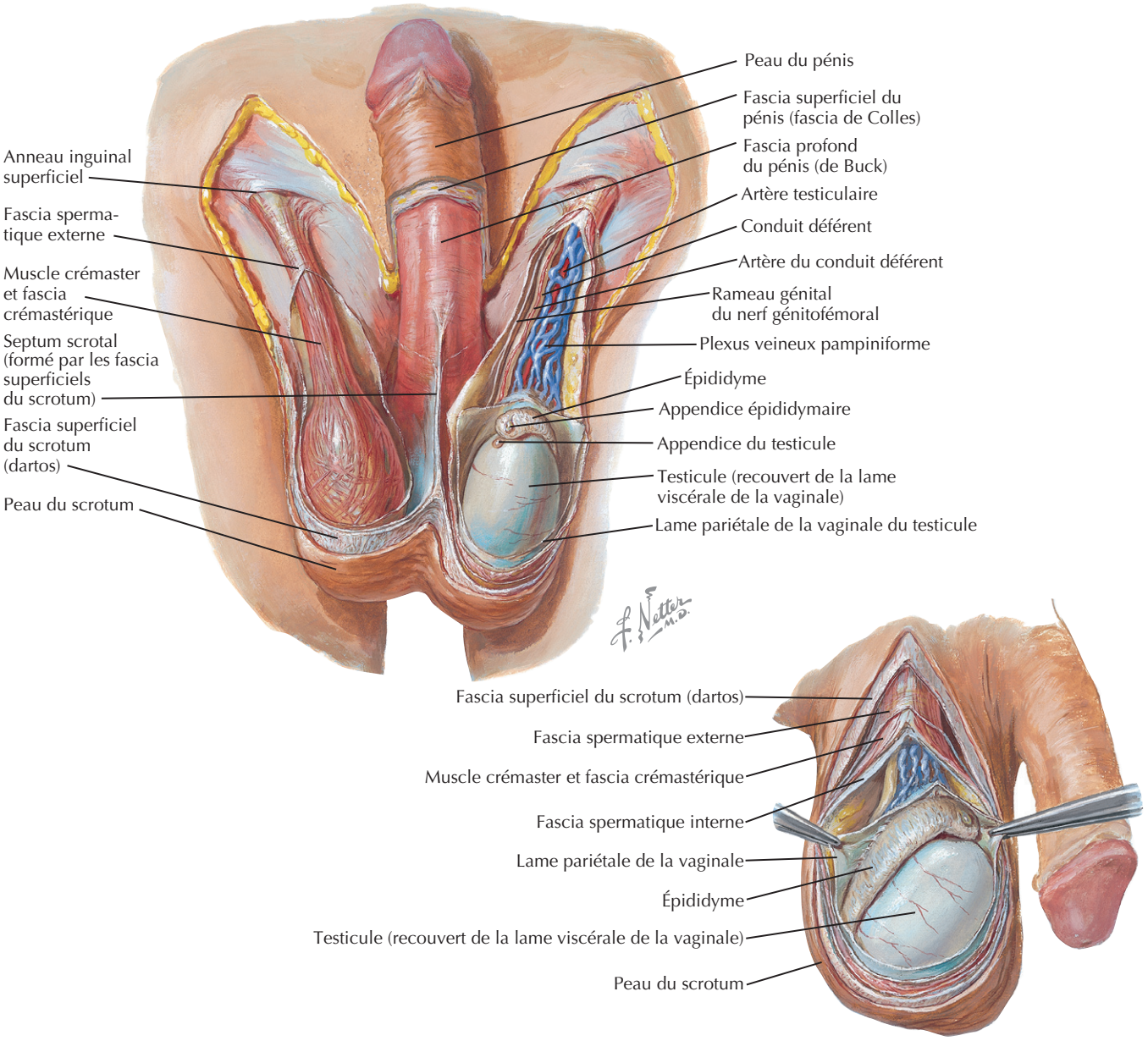
Une tumeur germinale testiculaire se manifeste le plus souvent comme un nodule indolore sur le testicule, même si environ 30 % des patients signalent une douleur testiculaire sourde. Environ 10 % des patients se plaignent de douleur testiculaire aiguë, et 10 % ont des symptômes ou des signes de métastases (figure 86.1). Toute lésion ou symptôme inquiétant nécessite un examen immédiat par échographie, une technique très sensible pour le diagnostic de ce type de tumeur. En général, l'aspect des tumeurs germinales testiculaires à l'échographie est celui d'irrégularités parenchymateuses dans un testicule par ailleurs d'apparence lisse et homogène (figure 86.2).

Les tumeurs des cellules germinales se développent parfois en dehors du testicule, généralement le long de la ligne médiane du corps à partir de cellules embryonnaires. Une autre présentation est celle de métastases, sans évidence de cancer testiculaire primitif. Dans ce cas, la tumeur primitive s'est atrophiée. Ces scénarios cliniques doivent être suspectés en l'absence de masse testiculaire et lorsque l'on trouve des adénopathies sur la ligne médiane et d'autres signes compatibles avec un cancer testiculaire sous-jacent. Enfin, des phénomènes paranéoplasiques comme la gynécomastie ou d'autres signes ou symptômes de maladie systémique peuvent augmenter la difficulté du diagnostic.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du cancer du testicule comprend les autres causes possibles de nodularité, de douleur ou d'enflure testiculaire. La torsion d'un testicule, une épididymite ou un hydrocèle sont en tête de la liste des

Figure 86.1 Le scrotum et son contenu.



diagnostics différentiels. Les diagnostics supplémentaires à envisager comprennent une orchite, un traumatisme ou un hématome, une hernie et une gomme syphilitique.

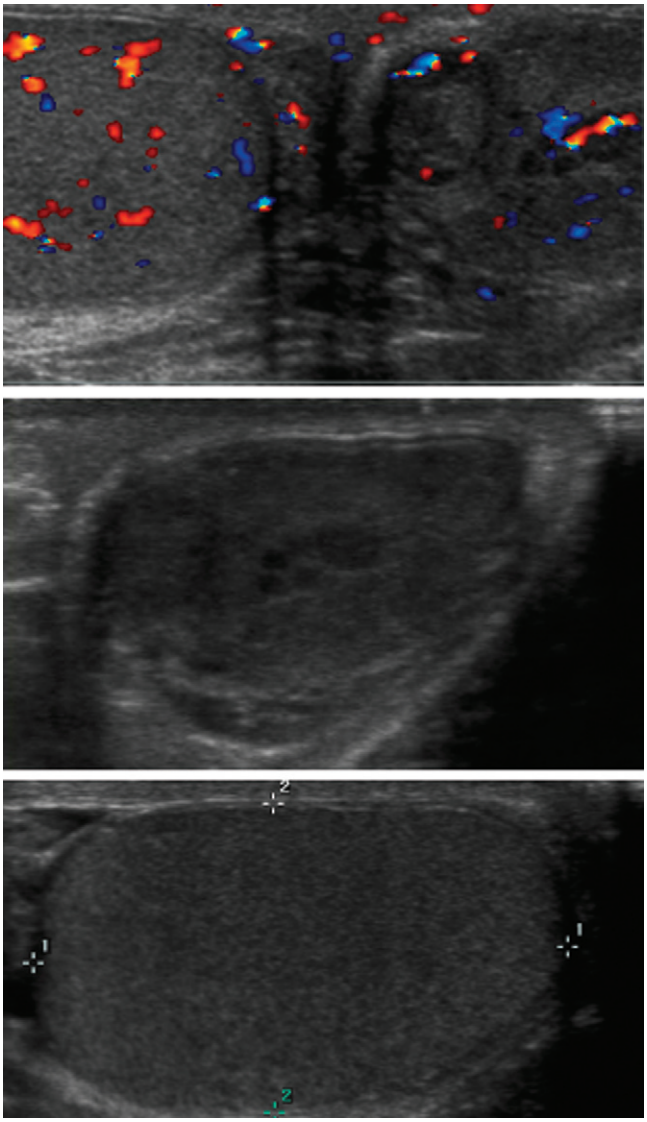
Démarche diagnostique

Biologie des cancers testiculaires

Les tumeurs du testicule sécrètent souvent des marqueurs biologiques détectables dans le sang. La disponibilité de marqueurs sériques fiables a considérablement amélioré le dépistage et l'identification des tumeurs d'origine germinale. Dans de nombreux cas, les taux d'α-fœtoprotéine (AFP), de gonadotrophine chorionique humaine (β-HCG) et de lactate déshydrogénase (LDH) fournissent des informations rapides sur l'activité de la tumeur des cellules germinales testiculaires. L'utilisation additionnelle de marqueurs tumoraux dans la stadification, la surveillance et le pronostic est discutée plus loin dans ce chapitre. Lors d'une détection de nodule testiculaire, il faut immédiatement demander le dosage de ces marqueurs.

L'AFP est communément sécrétée par les cellules embryonnaires des tumeurs des cellules germinales non séminomateuses. Cette protéine n'est pas produite par les cellules de séminome pur et marque toujours la présence de cellules non séminomateuses soit dans la tumeur primitive, soit dans un site métastatique, même lorsque le type histologique penche vers un diagnostic de séminome pur.

Figure 86.2 Résultats de l'échographie testiculaire.



A, Comparaison du flux vasculaire du testicule normal (à gauche) et du testicule malade (à droite). **B,** Images d'échographie conventionnelle d'un testicule montrant des lésions peu échogènes sur un fond homogène. **C,** Cliché échographique homogène et neutre d'un testicule normal.

La demi-vie de l'AFP sérique, qui est de 6 j, peut compliquer l'interprétation des résultats lorsque les échantillons ont été prélevés peu après l'orchidectomie.

La β-HCG est sécrétée par les cellules géantes du syncytiotrophoblaste, qui peuvent entrer dans la composition d'un choriocarcinome, d'un carcinome embryonnaire et d'un séminome pur. Comme hormone fonctionnelle, la β-HCG peut induire des phénomènes paranéoplasiques, tels que la gynécomastie, par augmentation de la sécrétion testiculaire d'estrogènes.

Plusieurs marqueurs cytogénétiques sont associés à des tumeurs germinales du testicule. En particulier, l'isochromosome 12p (i12p) est une anomalie cytogénétique fréquente qui peut être identifiée dans chacun des types histologiques des cellules germinales tumorales et qui annonce un pronostic moins favorable.

Classification anatomopathologique

La classification des tumeurs germinales du testicule comprend deux grandes subdivisions : le séminome et la TGNS. L'incidence de chacun de ces deux types histologiques est à peu près équivalente. Certains éléments de l'examen histologique sont particulièrement importants pour le plan de traitement. En particulier, la présence de cellules tumorales dans le cordon spermatique ou une invasion lymphovasculaire laissent présager un risque accru de propagation de la maladie dans l'abdomen.

Tumeur germinale non séminomateuse

Puisque le cancer du testicule dérive de cellules pluripotentes, l'histologie d'une TGNS est généralement mixte, bien qu'un type tumoral, ou plusieurs, puisse prédominer. Les cellules qui ressemblent à celles de tissu embryonnaire, de tératome ou de sac vitellin, peuvent être mélangées aux cellules dérivées du séminome. Ces tumeurs peuvent produire tous les marqueurs classiques ou certains d'entre eux ; d'habitude, elles produisent à la fois l'AFP et la β-HCG (figure 86.3).

Séminome

Le séminome testiculaire est un sous-type unique de tumeur testiculaire. Bien que la propagation des deux types de tumeur testiculaire soit identique, la sensibilité à la chimiothérapie, et en particulier à l'irradiation, du séminome pur rend cette distinction cruciale pour le traitement, le suivi et le pronostic. Le diagnostic de séminome exige non seulement la présence abondante de cellules séminomateuses dans la tumeur, mais aussi l'*exclusion* de cellules malignes dotées d'autres caractéristiques. La présence même faible d'un autre type de cellules est suffisante pour le diagnostic de TGNS mixte. Typiquement, le séminome ne sécrète pas de marqueurs tumoraux mesurables, mais cette tumeur peut parfois entraîner des tests positifs pour la β-HCG. En revanche, la présence de taux sériques mesurables d'AFP ou de LDH devrait alerter le médecin de la présence d'une TGNS.

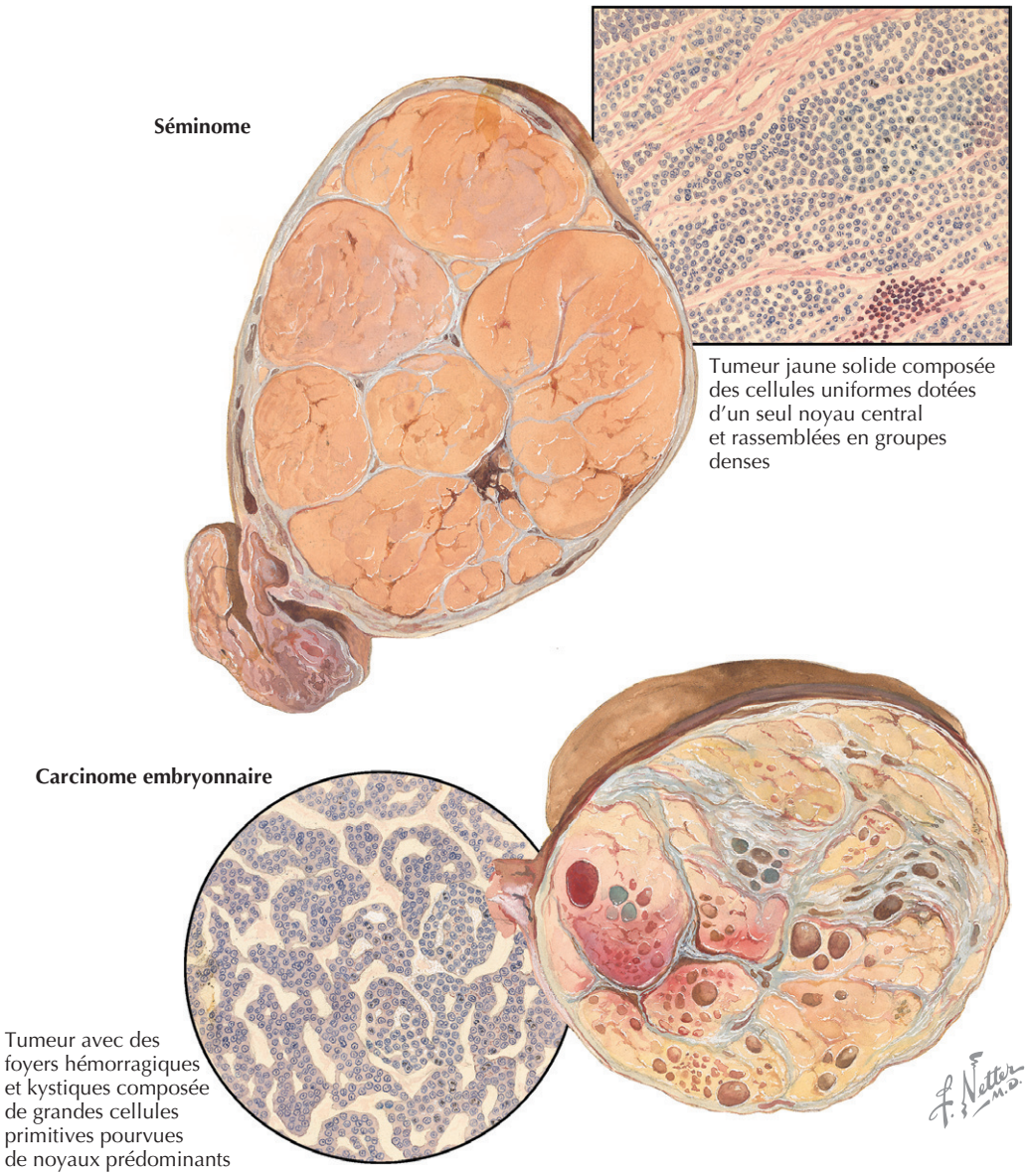
Tumeurs stromales gonadiques

Des tumeurs dérivant du stroma gonadique sont rares. Elles constituent un sous-ensemble distinct et sont classées comme tumeurs des cellules de Leydig, de Sertoli ou gonadoblastomes. Ensemble, elles représentent moins de 5 % de toutes les tumeurs d'origine testiculaire.

Stadification

La stadification des tumeurs germinales du testicule repose sur les critères suivants : invasion du contenu scrotal,

Figure 86.3 Tumeurs testiculaires I : séminome, carcinome embryonnaire.



adénopathies rétropéritonéales, taux des marqueurs tumoraux et présence de métastases (à l'exclusion des métastases pulmonaires). Lorsque l'on trouve un nodule testiculaire, le clinicien doit garder à l'esprit que le drainage lymphatique primaire du testicule suit le trajet que le testicule fœtal a suivi au cours de sa descente à partir de la région du hile rénal homolatéral (figure 86.4). Lorsque la stadification a été établie sur base de l'algorithme classique de classification TNM (*tumor*, *node*, *metastasis*), les patients sont classés dans l'une des trois catégories de groupes à risque : risque faible, risque intermédiaire et haut risque. Le premier objectif est de prédire une survie à long terme sans récidive de maladie, c'est-à-dire la guérison. La stadification du risque est également un facteur déterminant dans le choix de la chimiothérapie. On dispose de tableaux permettant la stadification TNM et les critères d'inclusion dans les catégories de risque (tableaux 86.1, 86.2, 86.3 et 86.4).

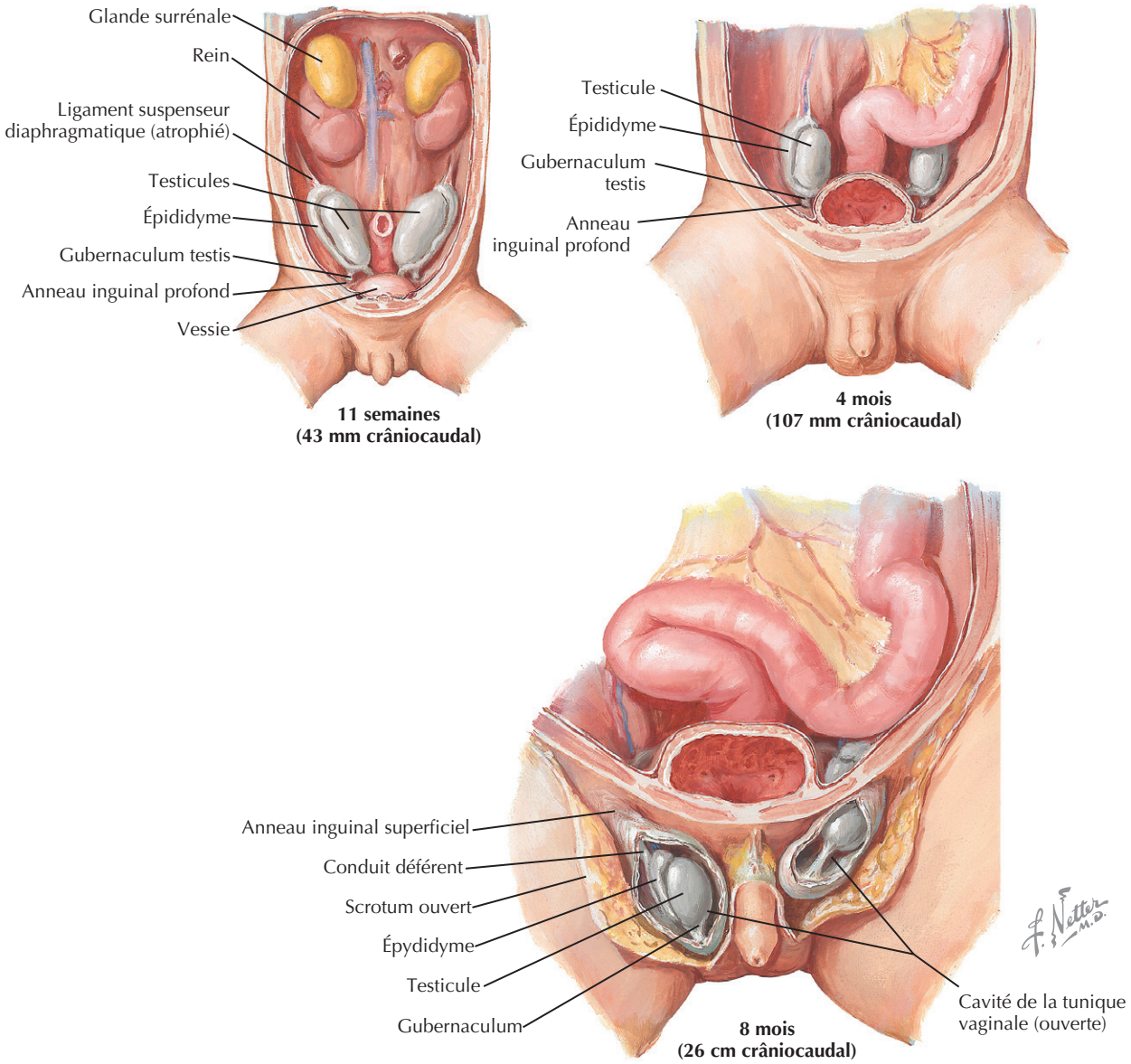
Soins et traitement

Traitement optimal du séminome

Stade I

Le traitement de séminome de stade I reste un sujet de vive controverse, car 15 à 20 % des patients auront une récidive rétropéritonéale. Les séminomes sont radiosensibles, et l'application de 20 à 30 Gy à la région sous-diaphragmatique, y compris les ganglions lymphatiques para-aortiques,

Figure 86.4 Descente des testicules à travers la paroi corporelle profonde.



est devenue le traitement habituel chez la plupart des patients. L'utilisation de plus en plus fréquente d'un seul adjuvant comme le cisplatine ou le carboplatine en un ou deux cycles est de plus en plus considérée comme une alternative appropriée à la radiothérapie. Cependant, 85 % ou plus des patients au stade I pourront survivre longtemps sans récidive sans traitement supplémentaire à l'orchidectomie. Par conséquent, pour certains patients qui se soumettent à une surveillance stricte (tableau 86.5), ou pour lesquels la radiothérapie ou la chimiothérapie est contre-indiquée, l'orchidectomie seule est une option raisonnable. Avec la radiothérapie ou la chimiothérapie, le taux de récidive chez ces patients après un traitement adjuvant est inférieur à 5 %.

Stade II

Le séminome de stade II est traité comme une TGNS de stade II par chimiothérapie conventionnelle (voir plus bas, « Principes de la chimiothérapie »).

Traitement d'une tumeur non séminomateuse

Principes de la chimiothérapie

Le cisplatine est l'agent chimiothérapeutique le plus efficace dans le traitement des tumeurs germinales testiculaires ; le carboplatine n'est pas une alternative, sauf comme adjuvant contre un séminome pur. Depuis l'avènement des

Tableau 86.1 Stratification du pronostic des séminomes et des tumeurs non séminomateuses

Pronostic	Séminome	Tumeur non séminomateuse
Favorable	Tous sites initiaux, marqueurs normaux, pas de métastase viscérale non pulmonaire	Tumeur testiculaire ou rétropéritonéale *et* absence de métastases viscérales non pulmonaires *et* tous les marqueurs bas : AFP < 1000; β-HCG < 5000; LDH < 1,5 × N
Intermédiaire	Tous sites initiaux, marqueurs normaux, pas de métastase viscérale non pulmonaire	Tumeur testiculaire ou rétropéritonéale primitive *et* pas de métastase viscérale non pulmonaire *et* tous les marqueurs à des taux intermédiaires : AFP : 1000–10 000; β-HCG : 5000–50 000; LDH : 1,5–10 × N
Défavorable		Tumeur primitive médiastinale *ou* métastases viscérales autres que pulmonaires *ou* hausse de tous les marqueurs : AFP > 10 000; β-HCG > 50 000; LDH > 10 × N

AFP : α-fœtoprotéine; β-HCG : gonadotrophine chorionique humaine; LDH : lactate déshydrogénase; N : limite supérieure de la normale.

Tableau 86.2 Stades TNM et marqueurs sériques

Stade T	Stade de la tumeur	Stade M	Stade métastatique
pTx	La tumeur primitive ne peut être évaluée	Mx	Les métastases à distance ne peuvent être évaluées
pT0	Aucun signe de tumeur primitive	M0	Pas de métastase
pT1s	Cancer des cellules germinales intratubulaires	M1	Métastase à distance
pT1	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme, pas d'invasion lymphatique ou vasculaire; la tumeur peut envahir l'albuginée mais pas la tunique vaginale	M1a	Métastase ganglionnaire extrarégionale ou pulmonaire
pT2	Tumeur limitée au testicule et à l'épididyme avec invasion vasculaire ou lymphatique, ou tumeur s'étendant à travers l'albuginée avec envahissement de la tunique vaginale	M1b	Métastase à distance ailleurs que dans les ganglions lymphatiques non régionaux et les poumons
pT3	Extension au cordon spermatique	**Stade S**	**Marqueurs sériques**
pT4	Invasion du scrotum	Sx	Dosages des marqueurs non disponibles ou non exécutés
Stade N	**État ganglionnaire (nodal)**	S0	Tous les marqueurs dans les limites de la norme
Nx	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être évalués	S1	LDH : < 1,5 × N; AFP < 1000; β-HCG < 5000
N0			
N1	Pas d'extension aux ganglions lymphatiques régionaux	S2	LDH : 1,5–10 × N; AFP : 1000–10 000; β-HCG : 5000–50 000
N2			
N3	Masse totale des ganglions lymphatiques ≤ 2 cm Masse totale des ganglions lymphatiques = 2–5 cm Masse totale des ganglions lymphatiques > 5 cm	S3	LDH > 10 × N; AFP > 10 000; β-HCG > 50 000

AFP : α-fœtoprotéine; β-HCG : gonadotrophine chorionique humaine; LDH : lactate déshydrogénase; N : limite supérieure de la normale.

combinaisons polychimiothérapeutiques comprenant le cisplatine, les tumeurs germinales testiculaires sont devenues des cancers hautement curables, même à un stade avancé. Les efforts d'amélioration des progrès récents dans le traitement des tumeurs germinales testiculaires du traitement actuel portent sur la réduction de la gravité des séquelles à court terme et à long terme de la chimiothérapie sans en compromettre l'efficacité. Pour les tumeurs germinales testiculaires, on recourt en général à la cure BEP, à base de bléomycine, d'étoposide et de cisplatine, qui sont administrés en cycles de 3 semaines. Les effets secondaires à long terme sont une cardiopathie ischémique prématurée, une maladie rénale et l'hypertension. Un autre effet tardif qui doit être envisagé chez les patients soumis à une chimiothérapie est l'impact négatif potentiel sur la fertilité. Bien que, chez ces patients, le nombre et la viabilité

Tableau 86.3 Définition des stades

Stade	Définition
I	Limité au testicule
Ia	T1, N0, M0, S0
Ib	T2-T4, N0, M0, S0
Is	Tout T, N0, M0, S1-3
II	Extension aux ganglions régionaux
IIa	Tout T, N1, M0, S0-1
IIb	Tout T, N2, M0, S0-1
IIc	Tout T, N3, M0, S0-1
III	Métastases
IIIa	Tout T, tout N, M1a, S0-1
IIIb	Tout T, N1-3, M0, S2 Tout T, tout N, M1a, S2
IIIc	Tout T, N1-3, M0, S3 Tout T, tout N, M1a, S3 Tout T, tout N, M1b, tout S

Tableau 86.4 Estimations de la survie à 5 ans sans récidive pour chaque stade du cancer testiculaire

Stade	Séminome	Tumeur non séminomateuse	Général
Stade I	99 %	98 %	98 %
Stade II	95 %	95 %	95 %
Stade III	90 %	76 %	78 %
Tous les stades			96 %

Tableau 86.5 Calendrier du suivi

Année	Examen	Marqueurs	Imagerie
1	Mensuellement	Mensuellement	Tous les 2 mois
2	Tous les 2 mois	Tous les 2 mois	Tous les 4 mois
3–5	Tous les 3 mois	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois
> 5	Annuellement	Au besoin	Au besoin

des spermatozoïdes soient souvent déficients, lorsqu'une chimiothérapie est envisagée, il faut les avertir du risque de stérilité et leur proposer une conservation de sperme.

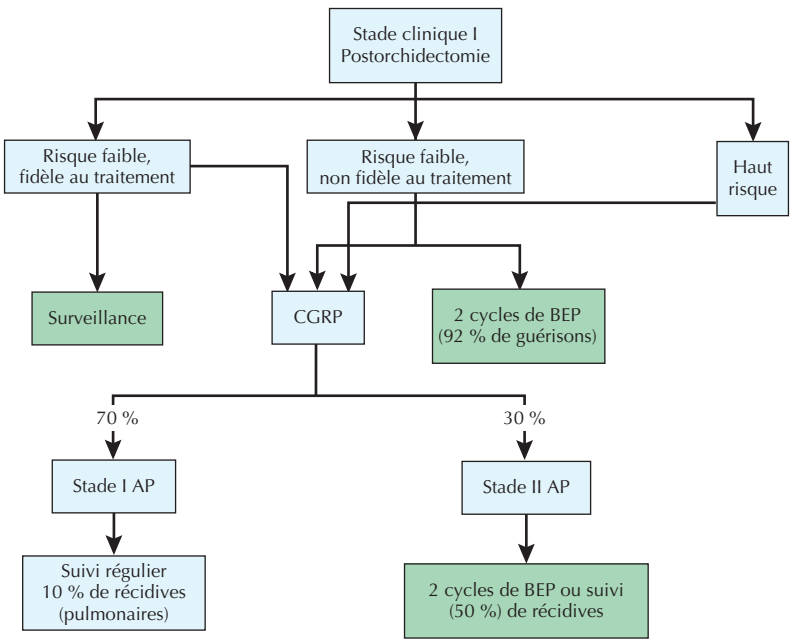
Traitement optimal au stade I

Les TGNS sont moins radiosensibles que les séminomes purs, et donc un traitement adjuvant par irradiation n'est pas pris en compte dans l'algorithme thérapeutique de la tumeur au stade I (figure 86.5). Ces patients courent un risque de rechute de 25 à 35 %, mais après un traitement de sauvetage, le taux de guérison approche 95 %. Trois options thérapeutiques appropriées sont possibles :

1. un curage ganglionnaire rétropéritonéal (CGRP) chirurgical ;
2. une chimiothérapie adjuvante ;
3. une surveillance attentive (voir le tableau 86.5).

Le traitement chirurgical de ces tumeurs requiert la participation d'un chirurgien urologique qualifié. Bien que

Figure 86.5 Algorithme thérapeutique pour une tumeur non séminomateuse au stade I.
AP : anatomopathologie ; BEP : bléomycine, étoposide et cisplatine ; CGRP : curage ganglionnaire rétropéritonéal.



les interventions laparoscopiques constituent un apport intéressant et potentiellement très utile au traitement, un CGRP à ciel ouvert homolatéral reste l'opération de référence.

La chirurgie offre l'avantage de fournir à la fois du matériel diagnostique et un contrôle local. Lorsque le prélèvement du CGRP ne révèle rien d'anormal, le risque de récidive abdominale est pratiquement nul. Ces patients, cependant, gardent un risque global de récidive d'environ 10 %, le premier site de récidive étant pulmonaire; ils devraient être soumis à un suivi annuel régulier pour la détection d'une éventuelle récidive. Si le prélèvement du CGRP met en évidence une tumeur germinale, l'intervention a néanmoins réduit le risque de récidive abdominale. Toutefois, la possibilité de récidive à l'intérieur ou à l'extérieur de l'abdomen reste importante (environ 50 %). Ces patients doivent continuer à être suivis attentivement, notamment par l'imagerie et les dosages de marqueurs tumoraux, pendant au moins 5 ans, à moins que l'on envisage une chimiothérapie adjuvante. Les effets potentiels tardifs du CGRP comprennent l'éjaculation rétrograde à la suite de lésions du système nerveux le long de la chaîne ganglionnaire. En raison de ce risque, un chirurgien urologique expérimenté devrait avoir une formation spécifique dans les interventions devant respecter les connexions nerveuses. Avec les nouveaux modes d'opération, le risque d'éjaculation rétrograde est inférieur à 5 à 10 %, mais le risque de petites et grandes complications du CGRP est plus grand lorsque celui-ci est effectué après la chimiothérapie.

La chimiothérapie adjuvante (classiquement, deux cycles de BEP) permettra de réduire le risque de récidive à moins de 5 %. Enfin, pour les patients respectueux des instructions médicales et dont la tumeur primitive est considérée comme à faible risque, on peut se limiter à une surveillance étroite; il s'agit là d'une alternative raisonnable au CGRP et à la chimiothérapie adjuvante.

Traitement optimal au stade II

La chirurgie et la chimiothérapie sont les piliers du traitement des patients au stade II. Le CGRP est considéré comme le traitement de référence lorsque les marqueurs sont négatifs après l'orchidectomie. Une chimiothérapie d'appoint est considérée en cas de persistance de cellules tumorales et selon le degré de leur extension. Une chimiothérapie en cas de pronostic favorable consiste en quatre cycles d'EP ou trois cycles de BEP. Des essais cliniques randomisés ont montré que les deux traitements avaient des résultats équivalents. Par ailleurs, le recours à la chimiothérapie en premier lieu est également une mesure appropriée. On doit réséquer toute masse résiduelle rétropéritonéale afin de prévenir la dégénérescence maligne de ce qui pourrait être un tératome mature. Si la situation clinique le permet, il est également acceptable de se limiter à une surveillance attentive. Les patients qui entrent dans les catégories de pronostic intermédiaire ou défavorable contrastant avec le stade apparent devraient être traités par chimiothérapie additionnelle ou considérés comme candidats potentiels à un essai clinique.

Au cours de la chimiothérapie, les cliniciens doivent être attentifs à tout développement de masses rétropéritonéales ou situées ailleurs. Elles pourraient être le signe du caractère réfractaire de la tumeur primitive, mais le plus souvent, dans ces masses, ce sont des cellules tératomateuses qui se multiplient malgré l'efficacité de la chimiothérapie sur les autres cellules germinales.

Traitement optimal au stade III

Le traitement d'une tumeur au stade III est pratiquement semblable à celui appliqué à un stade II. Une chimiothérapie ordinaire suivie d'une résection des masses résiduelles, en l'absence d'élévation persistante des marqueurs, est appropriée en cas de tumeur de pronostic favorable. En cas de tumeur de pronostic intermédiaire ou défavorable, il convient d'appliquer une chimiothérapie intensive, comprenant quatre cycles de BEP, ou même d'envisager le recours à une forme de thérapie encore en essai clinique.

Prise en charge des récidives ou d'une tumeur réfractaire

De nombreux protocoles ont été élaborés pour le traitement de sauvetage en cas d'échec d'une première chimiothérapie. La plupart reposent encore sur le cisplatine, le médicament chimiothérapeutique le plus actif. Des cures basées sur plusieurs agents, associant l'ifosfamide et la vinblastine ou le paclitaxel au cisplatine, sont suivies de taux raisonnables de réponse et améliorent même la survie. De plus, l'utilisation de la chimiothérapie ablative suivie d'autogreffe de cellules souches a été utilisée avec succès dans des centres spécialisés. Si une récidive survient longtemps après le premier traitement, reprendre une chimiothérapie à base d'EP ou de BEP peut s'avérer efficace.

Éviter les erreurs de traitement

La principale erreur dans le traitement par chimiothérapie BEP du cancer testiculaire est d'ordre posologique. Des doses inadéquates peuvent être très toxiques pour les poumons et les reins et causer une forte fièvre avec neutropénie. Afin de minimiser ce type d'erreur, il importe de recourir, en cas de chimiothérapie, à des feuilles d'ordonnance normalisées, de préférence informatisées, et à un système redondant de contrôle des calculs de doses.

Futures directions

Lorsqu'un traitement à visée curative s'adresse à une population jeune, il faut prêter une attention particulière aux effets à long terme de toute intervention thérapeutique. Bien que le taux élevé de guérison du cancer testiculaire soit un grand succès, la recherche se concentre maintenant

sur la prévention des effets secondaires tardifs, notamment les troubles coronariens précoces, les neuropathies et l'insuffisance rénale. En effet, les patients traités à la fin de leur adolescence et au début de l'âge adulte peuvent atteindre l'âge de la retraite et le dépasser. C'est pourquoi il faut bien informer les patients sur les complications possibles qui pourront survenir dans les mois et les années qui suivront le traitement. À cet effet, l'organisation d'un système efficace de prise en charge assurant un soutien et un suivi à long terme serait bien utile.

Ressources supplémentaires

American Cancer Society. Accessible à http://www.cancer.org. Consulté le 29 septembre 2006.

Le site de l'American Cancer Society fournit des informations abondantes utiles pour la formation et la prise de décisions thérapeutiques.

Lance Armstrong Foundation Survivor Care. Accessible à http://www.laf.org. Consulté le 29 septembre 2006.

Ce site informatif s'adresse aux survivants d'un cancer.

National Cancer Institute : Testicular Cancer Home Page. Accessible à http://www.cancer.gov/cancertopics/types/testicular/. Consulté le 29 septembre 2006.

Le National Cancer Institute fournit des informations détaillées sur les types de cancer les plus fréquents.

NCCN Guidelines for the Management of Testicular Cancer, vol. 1, 2006. Accessible à http://www.nccn.org. Consulté le 29 septembre 2006.

Le NCCN met à jour régulièrement les algorithmes de prise en charge thérapeutique des types de cancer les plus fréquents.

People Living with Cancer. Accessible à http://www.plwc.org. Consulté le 29 septembre 2006.

Ce site web fournit aux patients des renseignements approuvés par l'American Society of Clinical Oncology.

Données probantes

Des protocoles de chimiothérapie pour les TGNS aux stades II et III sont soutenus par des essais cliniques randomisés de phase III. Le groupe de travail américain chargé d'évaluer la qualité des données fournies (US Preventive Services Task Force Rating) a émis un avis favorable, et les recommandations en faveur du traitement de chimiothérapie sont A -[1].

1. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ cell cancer. N Engl J Med 1997 ; 337 (4) : 242-53. PMID : 9227931.

   Cet article de revue consacré au cancer testiculaire a été rédigé de manière claire et fait autorité en la matière.

2. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. J Clin Oncol 2003 ; 21 (8) : 1513-23. PMID : 12697875.

   Les effets tardifs de la chimiothérapie peuvent être importants en cas de traitement d'une population jeune. Cet article décrit une séquelle tardive préoccupante de la chimiothérapie.

3. International Germ Cell Collaborative Group. International germ cell consensus classification : a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 1997 ; 15 (2) : 594-603. PMID : 9053482.

   Il s'agit d'une évaluation des facteurs propres à la tumeur et au patient qui influent sur le pronostic des cancers testiculaires. Le système de classification utilisé actuellement est établi sur cette publication, qui a fait autorité.

4. McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, et al. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. Cancer 2003 ; 97 (1) : 63-70. PMID : 12491506.

   Cet article examine les tendances dans l'incidence des tumeurs germinales au cours des 30 dernières années.

5. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical research council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. J Clin Oncol 1992 ; 10 : 1762-8. PMID : 1403057.

   Cet article examine l'utilité d'une surveillance continue destinée à la détection d'une récidive chez des patients atteints d'une tumeur de stade I comme alternative possible à une chirurgie ou à une chimiothérapie adjuvante.

6. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four courses of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors : the Indiana University experience. J Clin Oncol 1998 ; 16 (2) : 702-6. PMID : 9469360.

   Cette étude a établi la validité des trois cycles de chimiothérapie, qui sont devenus la nouvelle référence thérapeutique pour les tumeurs germinales de pronostic favorable. On a ainsi réduit considérablement la toxicité à court et à long terme de la chimiothérapie.

7. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumours. Lancet 2001 ; 357 : 739-45. PMID : 11253966.

   Cette étude a établi la supériorité du traitement BEP ordinaire par rapport à des variantes. L'impact de cette étude a été de montrer la nécessité d'une chimiothérapie intensive pour optimiser les effets sur la survie.

8. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med 1987 ; 316 : 1435-40. PMID : 2437455.

   Ce travail pionnier a établi la chimiothérapie BEP comme traitement de référence du cancer testiculaire.

1 Les cotes, qui vont de A à I, reflètent à la fois la fiabilité des résultats des essais cliniques et le rapport entre efficacité et effets secondaires. *(N.d.T.)*

Thomas E. Stinchcombe

87

Cancer de la thyroïde

Introduction

Le cancer de la thyroïde est relativement rare. Aux États-Unis, on estimait à 30 000 les nouveaux cas survenus en 2006 ; ceux-ci auraient abouti à 1 500 décès. La tumeur se manifeste souvent sous forme de nodule thyroïdien ; or, la prévalence des nodules thyroïdiens est élevée. On estime qu'aux États-Unis, 275 000 nouveaux nodules thyroïdiens sont détectés chaque année et qu'environ 5 % des adultes ont un nodule thyroïdien palpable. Cependant, seuls 5 % des nodules palpables sont cancéreux. Ainsi, malgré la relative rareté des cancers thyroïdiens, de nombreux patients subiront un examen pour rechercher cette tumeur.

Tableau clinique

Les antécédents cliniques peuvent conduire au diagnostic. Une augmentation de volume très rapide en quelques heures suggère qu'une hémorragie est survenue dans un nodule thyroïdien existant. La plupart des nodules hémorragiques sont bénins, mais jusqu'à 10 % peuvent être cancéreux. Une croissance rapide en quelques semaines doit faire penser à un cancer. Les nodules thyroïdiens qui sont plus grands (> 3 cm) et qui se développent en un court laps de temps (< 2 mois) sont suggestifs de cancer anaplasique, de lymphome ou de métastase dans la thyroïde. Toutefois, la taille absolue du nodule thyroïdien ne signifie pas qu'il s'agit d'un cancer, mais l'accroissement de volume d'un nodule et une croissance rapide au cours d'une thérapie de remplacement de la thyroïde sont suspects.

Le sexe du patient, son âge, l'exposition environnementale et les antécédents familiaux peuvent fournir des informations utiles supplémentaires et susceptibles d'aider à l'évaluation du risque de malignité. Un nodule thyroïdien chez un homme est 2 fois plus souvent néoplasique qu'un nodule chez une femme. Le risque de cancer est plus élevé chez les plus jeunes ; environ 20 % des nodules solitaires chez les patients de moins de 20 ans sont malins. Des antécédents d'exposition à une irradiation cervicale augmentent le risque de développement de tumeurs thyroïdiennes bénignes et malignes. Dans les années 1950 et 1960, l'irradiation thérapeutique de la nuque était de pratique courante pour des infections cutanées, des amygdales hypertrophiées, des végétations ou un thymome. L'accident nucléaire de Tchernobyl a répandu à travers l'Europe des isotopes d'iode de courte demi-vie qui se sont déposés en Russie, Ukraine et Biélorussie. Dans ces régions, l'incidence du cancer thyroïdien a augmenté de 12 à 34 fois, surtout chez les enfants. Une histoire attentive de l'exposition au rayonnement est particulièrement importante pour les immigrants provenant de ces pays.

Des antécédents de malignité, la présence d'un syndrome tumoral et d'autres syndromes cliniques devraient faire suspecter un cancer de la thyroïde. Le syndrome de néoplasie endocrine multiple (NEM) de types IIA et IIB éveille la suspicion de cancer médullaire de la thyroïde (CMT). Un NEM IIA comprend un CMT (tous les cas), un phéochromocytome et une hyperparathyroïdie, alors que le NEM IIB comprend un CMT, un neurinome des muqueuses et un phéochromocytome, ces patients ayant tendance à présenter un habitus marfanoïde. Le cancer thyroïdien papillaire peut aussi avoir un caractère familial ; 5 à 10 % des patients atteints ont des antécédents familiaux de cancer de la thyroïde. Le syndrome de Gardner et la maladie de Cowden (hamartomes multiples) sont associés à un cancer thyroïdien bien différencié.

Diagnostic différentiel et démarche diagnostique

Le diagnostic différentiel du nodule thyroïdien est vaste (encadré 87.1). Un examen approfondi de la tête et du cou doit être la première étape de l'évaluation. La taille, le nombre et la consistance des nodules doivent être notés. La glande thyroïde et les nodules thyroïdiens se déplacent avec la déglutition, tandis qu'une masse extérieure à la

Encadré 87.1 Diagnostic différentiel des nodules thyroïdiens

Cancers
- Carcinome thyroïdien
- Métastases thyroïdiennes
- Lymphome thyroïdien

Tuméfactions non cancéreuses
- Goitre nodulaire non toxique
- Thyroïdite de Hashimoto
- Adénome bénin
- Kyste
- Nodule hémorragique
- Thyroïdite pyogène
- Thyroïdite subaiguë (de Quervain)
- Thyroïdite de Riedel
- Hyperplasie nodulaire

thyroïde ne le fait pas. Il faut rechercher toute adénopathie par une palpation attentive de la nuque. Des ganglions lymphatiques agrandis, multiples ou fixes sont évocateurs de cancer. L'étape suivante de l'évaluation est une aspiration à l'aiguille fine (AAF). Ce test est précis, entraîne peu de complications et fournit des résultats généralement en quelques jours. La sensibilité et la spécificité sont respectivement d'environ 90 et 70 %. Les résultats d'une AAF sont généralement rapportés comme bénins, malins, suspects ou non révélateurs. Une biopsie non révélatrice, souvent en raison de l'insuffisance de cellules, ne doit pas être considérée comme preuve d'un processus bénin. Quand un diagnostic définitif ne peut être posé par la cytologie, c'est le degré de suspicion clinique qui doit alors guider la démarche. On a rapporté que la valeur prédictive négative était de 97 %, mais une biopsie négative alors que la suspicion clinique de cancer est forte doit être suivie d'une biopsie chirurgicale ou guidée par échographie. Si la biopsie à l'aiguille fine est évocatrice d'un lymphome, une biopsie excisionnelle doit être poursuivie.

Plusieurs tests de laboratoire sont souvent inclus dans l'évaluation initiale. Le taux de thyréostimuline (TSH) informera sur le caractère eu-, hypo- ou hyperthyroïdien du patient; il est également utile si, dans le diagnostic différentiel, l'on suspecte une affection bénigne, comme la thyroïdite de Hashimoto. Chez les patients ayant un taux élevé de TSH, il faut demander des tests complets de la fonction thyroïdienne. Si un patient a des antécédents personnels ou familiaux de CMT ou si l'AAF est évocatrice de CMT, un dosage de la calcitonine sérique et un dépistage du proto-oncogène *RET* doivent être inclus dans l'évaluation initiale. Le phénotype de la maladie est corrélé avec la position et le type de la mutation du proto-oncogène *RET*. Les dosages de la thyroglobuline sont utiles pour la détection d'une récidive de cancer thyroïdien bien différencié après thyroïdectomie totale, mais ils ne devraient pas faire partie de l'évaluation initiale. L'utilisation de l'iode radioactif ou du technétium 99m pour l'évaluation d'un nodule thyroïdien est d'utilité limitée et ne permet pas de distinguer les nodules malins des bénins. La technique d'imagerie initiale la plus appropriée est une échographie thyroïdienne. Elle permet la détection des nodules non palpables, l'examen des ganglions lymphatiques cervicaux éventuellement impliqués et le suivi de l'évolution des nodules. Certaines caractéristiques échographiques sont évocatrices de tumeur maligne; toutefois, ces anomalies ne permettent pas une distinction précise entre lésions malignes et bénignes. Guider l'AAF par échographie peut augmenter la sensibilité de la biopsie en réduisant le risque de manquer le nodule en question.

Soins et traitement

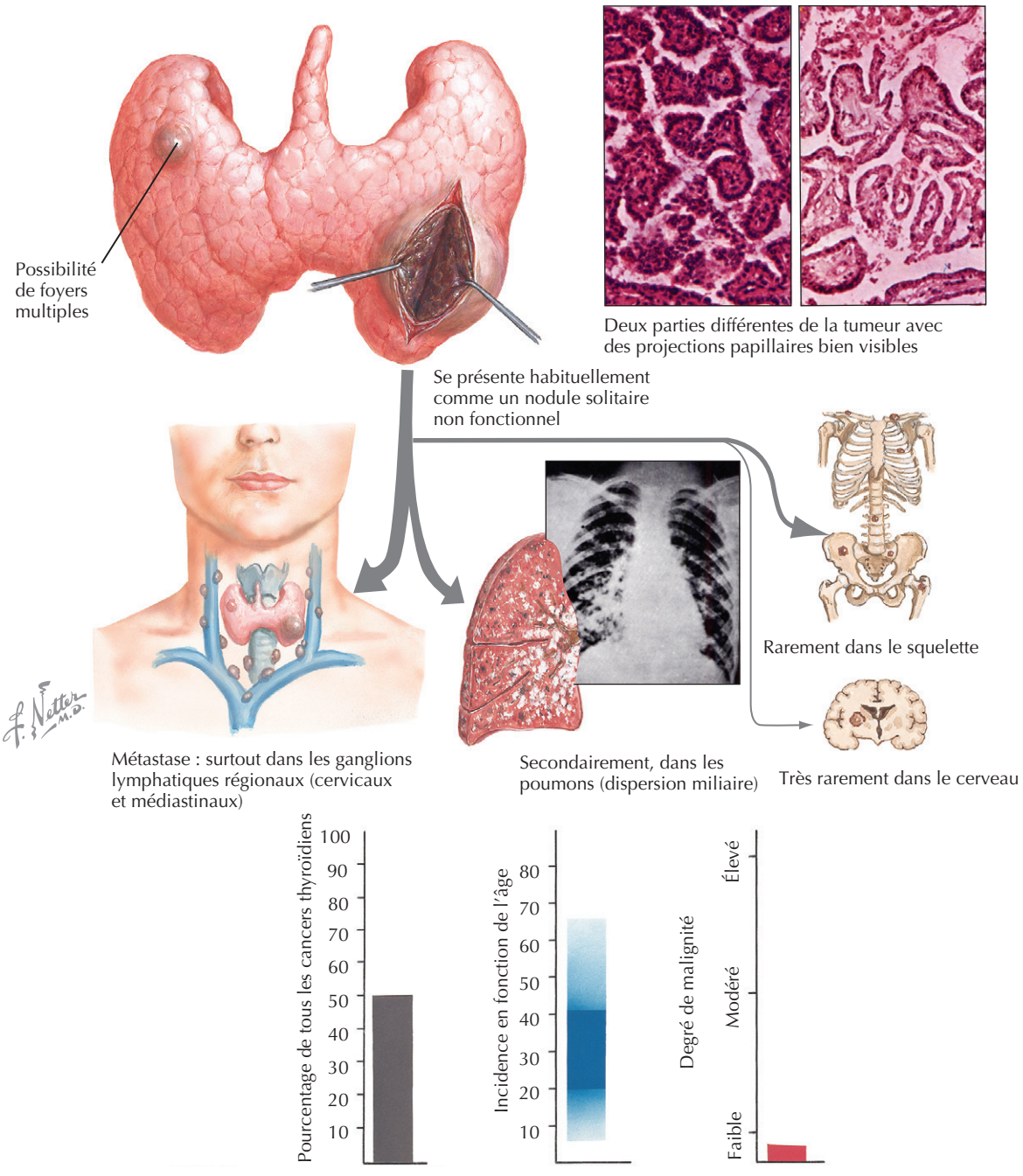
Traitement chirurgical

Les cancers de la thyroïde sont souvent classés en trois grandes catégories : bien différenciés, peu différenciés et médullaires, l'histologie conditionnant directement la prise en charge chirurgicale. Le traitement principal du cancer thyroïdien est la résection chirurgicale. Celle-ci doit être précédée d'une laryngoscopie par fibre optique, qui permettra la détection éventuelle d'une paralysie des cordes vocales. En effet, la recherche d'une paralysie des cordes vocales basée uniquement sur les symptômes et les antécédents est peu sensible, alors qu'une paralysie vocale peut être un signe d'invasion du nerf laryngé récurrent ou des voies aériennes. L'utilisation de la tomodensitométrie (TDM) a comme conséquence de retarder d'environ 6 à 8 semaines la scintigraphie à l'iode radioactif et le traitement. Aussi, le recours à la TDM devrait se limiter à la sélection des patients chez qui les informations supplémentaires fournies par cet examen pourront améliorer la résection chirurgicale. Les patients avec des adénopathies palpables ou visibles à l'échographie et les patients avec un diagnostic de cancer papillaire, qui a un taux plus élevé d'envahissement ganglionnaire, devraient subir une TDM préopératoire. Une évaluation approfondie de l'atteinte ganglionnaire avant l'opération facilitera le curage ganglionnaire qui sera ainsi mieux dirigé et plus complet au cours de l'opération. Dans ce cas, l'amélioration de la résection chirurgicale est probablement plus avantageuse qu'un traitement postopératoire précoce par l'iode radioactif.

Cancers thyroïdiens bien différenciés

Les cancers thyroïdiens papillaires, folliculaires et le carcinome à cellules de Hurthle sont bien différenciés. Le type papillaire est associé à une structure microscopique appelée psammome qui peut être calcifiée et apparaître comme une microcalcification à l'échographie (figure 87.1). Une des caractéristiques du cancer thyroïdien papillaire est sa tendance à être multifocal; environ un tiers des patients ont une atteinte des ganglions lymphatiques au moment du diagnostic. Parmi les cancers thyroïdiens bien différenciés, le type papillaire a le plus faible taux de métastases à

Figure 87.1 Caractéristiques cliniques du carcinome papillaire de la thyroïde. Possibilité de foyers multiples.



distance. Histologiquement, le type folliculaire est caractérisé par une invasion capsulaire ou vasculaire. Il a tendance à se développer sous forme d'une tumeur solitaire, mais il a une évolution clinique plus agressive et un taux plus élevé de métastases à distance que le cancer papillaire. Au moment du diagnostic, environ 10 à 15 % des patients ont des métastases. Le carcinome à cellules de Hurthle se caractérise par la présence d'oncocytes riches en mitochondries (cellules Hurthle) avec invasion vasculaire et capsulaire. Le diagnostic de cancer à cellules de Hurthle et de cancer thyroïdien folliculaire ne peut être posé qu'à l'examen d'une pièce opératoire, car le diagnostic requiert l'observation de l'invasion capsulaire ou vasculaire.

Le premier principe de la prise en charge chirurgicale d'un cancer thyroïdien bien différencié est la nécessité d'une résection complète de la masse tumorale et des ganglions lymphatiques impliqués. L'étendue de l'opération, thyroïdectomie partielle ou totale, reste une question débattue. La plupart des études sont rétrospectives et n'apportent pas de réponse définitive en faveur de l'un ou

l'autre procédé. Il existe plusieurs systèmes de stratification du risque qui permettent une meilleure évaluation de la probabilité de récidive, et de nombreux médecins sélectionnent le type d'intervention chirurgicale en se basant sur le risque de récidive. Toutefois, le recours à ces systèmes de stratification est difficile, car les critères auxquels ils se réfèrent ne sont pas connus avant l'opération. Les patients sans signes de nodules dans le lobe controlatéral ni extension dans des ganglions lymphatiques et considérés comme n'ayant qu'un faible risque de récidive peuvent probablement être traités efficacement par une simple résection du lobe concerné et de l'isthme. Une thyroïdectomie totale est, en revanche, recommandée pour les patients chez qui l'on craint que le risque de récidive ne soit élevé. Aux États-Unis, la plupart des chirurgiens effectuent une thyroïdectomie totale. Une telle intervention offre l'avantage d'une élimination des cellules tumorales occultes qui pourraient infiltrer le lobe controlatéral. Par ailleurs, elle permet la détection sensible des récidives grâce aux dosages réguliers de la thyroglobuline ainsi que l'utilisation de l'iode radioactif pour l'ablation de tissu thyroïdien résiduel. Les patients sans signe clinique d'atteinte ganglionnaire ne nécessitent pas de curage cervical, alors que les patients chez qui l'on palpe des adénopathies avant l'opération devront subir une résection de ces ganglions, mais un curage cervical complet n'est pas nécessaire.

Cancers thyroïdiens peu différenciés

Le cancer thyroïdien anaplasique ainsi que les carcinomes insulaires et à grandes cellules sont souvent inclus dans la catégorie des cancers thyroïdiens peu différenciés. La forme anaplasique est la plus agressive, la survie médiane étant, dans la plupart des études, de 3 à 6 mois; elle représente environ 1 à 2 % de tous les cancers de la thyroïde. La plupart des patients se présentent avec une extension locale avancée et des symptômes comme du stridor, de la dysphagie, de la dyspnée, de la douleur et une sensibilité cervicales. Des métastases ganglionnaires régionales, une paralysie des cordes vocales et une invasion directe des tissus environnants sont fréquentes. Lorsqu'ils se présentent pour la première fois, de nombreux patients ont déjà des métastases, les sites les plus fréquents étant les os, les poumons et le cerveau. Histologiquement, le cancer thyroïdien anaplasique peut être confondu avec un lymphome et un CMT, mais les CMT se reconnaissent à leur coloration positive pour la calcitonine et les cellules lymphomateuses peuvent être identifiées par leur expression de l'antigène leucocytaire commun. Fréquemment, maintenir les voies aériennes ouvertes pour prévenir la mort par asphyxie est un élément essentiel du traitement palliatif de ces patients. Si une obstruction des voies respiratoires survient de manière urgente, il faut recourir à une trachéotomie. Même si la situation n'est pas urgente, il faut envisager une trachéotomie élective associée à de la radiothérapie. Celle-ci peut aboutir à un contrôle local dans environ 80 % des cas, mais ne contrôle pas l'affection à long terme.

Cancer médullaire de la thyroïde

Le traitement chirurgical du CMT diffère. Les directives actuelles recommandent que le traitement chirurgical comprenne une thyroïdectomie totale et un curage cervical radical. Les chances de guérison biochimique, définie comme la normalisation des taux de calcitonine basale et stimulée, sont tributaires de la présence ou de l'absence d'atteinte des ganglions lymphatiques.

Il faut contrôler les taux de calcitonine avant l'intervention. Si le taux postopératoire reste élevé, la persistance de cellules tumorales dans le cou est peu probable, mais il faudra rechercher les métastases par TDM thoracique et abdominale ou par imagerie par résonance magnétique (IRM). En cas de CMT persistant ou récurrent, la résection chirurgicale dans des centres expérimentés donnera une guérison biochimique chez environ 20 % des patients. Ceux qui sont considérés comme ayant un syndrome NEM et qui ont un risque élevé de développer un cancer thyroïdien peuvent subir une thyroïdectomie prophylactique.

Traitement postopératoire

Les trois composantes des soins postopératoires sont l'ablation de la thyroïde par l'iode radioactif, la suppression de la sécrétion de TSH et un suivi régulier pour la détection de toute récidive. Quels sont les patients qui devraient subir une ablation thyroïdienne par l'iode radioactif? Les opinions varient et le débat se poursuit. Ce traitement n'est généralement pas proposé aux patients dont la tumeur est inférieure à 1 cm, car le risque de récidive est considéré comme faible. Certains cliniciens recourent à l'iode radioactif chez les patients porteurs d'une tumeur de plus de 1,5 ou 2 cm, indépendamment des facteurs de risque, alors que d'autres ne l'utilisent que chez des patients dont la tumeur excède 2 cm ou chez ceux qui présentent d'autres facteurs de risque. On a montré que le traitement par l'iode radioactif dans les tumeurs à haut risque réduisait le taux de récidive et de mortalité due au cancer.

Avant l'administration de l'iode radioactif, on demande au patient d'interrompre son traitement à l'hormone thyroïdienne jusqu'à ce que la TSH atteigne 30 µUI/ml. Cela peut prendre environ 4 à 6 semaines. Deux semaines avant le traitement, le patient est placé sous régime alimentaire faible en iode et subit alors une scintigraphie du corps entier à l'iode radioactif en faible dose, ce qui peut aider à choisir la dose thérapeutique appropriée d'iode radioactif. L'ablation par iode radioactif est généralement effectuée après scintigraphie du corps entier, et cet examen est répété après l'administration du traitement. Chez les patients qui ont subi une TDM avec un produit de contraste iodé dans les 6 à 9 mois précédents, on doit mesurer la clairance urinaire de l'iode sur urines de 24 h. Elle doit être inférieure à 200 µg/j par gramme de créatinine avant l'ablation par l'iode radioactif. L'administration de l'iode radioactif doit être retardée jusqu'à ce que ce niveau soit atteint.

Le traitement à l'hormone thyroïdienne débute après le traitement à l'iode radioactif, et la dose est ajustée afin de supprimer la sécrétion de TSH. Certaines études indiquent que le maintien de cette suppression durant toute la vie diminue le taux de récidives tumorales, le niveau optimal de suppression pouvant varier en fonction du risque de récidive. La surveillance devrait consister en examens physiques et dosages de TSH, de la thyroglobuline et des anticorps antithyroglobuline tous les 6 à 12 mois. Les dosages des anticorps contre la thyroglobuline sont nécessaires car ces anticorps rendent le dosage de la thyroglobuline non fiable. En raison de la variabilité des résultats entre laboratoires, les taux de thyroglobuline doivent idéalement être mesurés dans le même laboratoire. Les patients avec des métastases à distance ou une invasion des tissus mous lors de la stadification initiale, ou dont le taux de thyroglobuline devient détectable, doivent subir des examens périodiques du cou et une scintigraphie à l'iode radioactif tous les 12 mois. Un dosage de la thyroglobuline après stimulation par la TSH recombinante est approprié chez les patients à faible risque. Mais ce test, ainsi que les tests diagnostiques à l'iode radioactif, ne peut pas être utilisé chez les patients ayant subi une thyroïdectomie subtotale. Lorsque les patients ont un taux de thyroglobuline élevé, la recherche de métastases doit être lancée. La mise au point initiale comprend en général une échographie pour la recherche d'une récidive locale et une scintigraphie à l'iode radioactif. Si la tumeur produit de la thyroglobuline, mais a peu d'avidité pour l'iode radioactif, une tomographie par émission de positons au 18-fluorodésoxyglucose peut fournir des informations précieuses. La TDM et la scintigraphie osseuse sont également fréquemment utilisées.

Récidive ou métastases

Une récidive survient chez environ un tiers des patients, et la plupart au cours des 10 années suivant le diagnostic. La fréquence des métastases à distance varie en fonction du type histologique : 10 % environ dans le cancer papillaire, 25 % quand il est folliculaire et 35 % pour le carcinome à cellules de Hurthle. Le pronostic est favorable pour les patients dont les métastases pulmonaires captent avec avidité l'iode radioactif et défavorable lorsque les métastases squelettiques sont peu avides d'iode radioactif. En cas de suspicion de récidive locale, compte tenu des risques d'une intervention cervicale supplémentaire, le diagnostic doit être confirmé par AAF. La résection chirurgicale de la récidive locale est le traitement privilégié, et elle est généralement suivie par une ablation à l'iode radioactif. Une radiothérapie à faisceau externe convient pour les cancers récurrents qui ne peuvent être réséqués et qui ne répondent pas à l'iode radioactif. La fibrose qui se développe après une radiothérapie externe complique ou empêche les autres interventions chirurgicales. Il convient dès lors de n'appliquer ce traitement qu'après consultation des collègues chirurgiens.

Lorsque les patients ont des métastases non résécables ou à distance, le traitement principal est l'iode radioactif, qui peut s'avérer très efficace. Cependant, chez environ un tiers des patients, les cellules tumorales se dédifférencient et perdent ainsi la capacité de produire la thyroglobuline et de concentrer l'iode radioactif. Cela rend le suivi de la charge tumorale difficile, et l'iode radioactif inefficace. La chimiothérapie est généralement le traitement des cancers métastatiques. Plusieurs agents ont été testés, mais on n'a pas encore défini une chimiothérapie optimale pour un cancer thyroïdien bien différencié. Pour une tumeur anaplasique, des agents tels que la doxorubicine et le paclitaxel ont montré une efficacité d'environ 20 %. En cas de métastase d'un CMT, si elle est localisée, la résection chirurgicale est adéquate. Si les métastases sont diffuses, l'efficacité de la chimiothérapie est limitée. Vu le manque de traitement efficace du cancer thyroïdien métastatique, quel qu'en soit le type, l'enrôlement des patients dans des essais cliniques est essentiel pour le développement de nouvelles options thérapeutiques.

Éviter les erreurs de traitement

Une erreur décisionnelle clinique potentielle est l'interprétation négative du résultat d'une biopsie histologiquement suspecte mais non concluante. Si la suspicion clinique de malignité est élevée, des résultats non concluants devraient conduire à une AAF guidée par échographie ou à une biopsie chirurgicale. Dans le bilan préopératoire, une erreur potentielle est l'utilisation aveugle de la TDM, qui peut limiter la possibilité pour le patient de recevoir de l'iode radioactif après la résection. Seuls des patients soigneusement sélectionnés devraient être soumis à une TDM préopératoire. Durant la période de surveillance postopératoire, deux erreurs potentielles sont une suppression insuffisante de la fonction thyroïdienne et un suivi biochimique inadéquat. Le cancer anaplasique de la thyroïde est rare, mais très agressif, et si l'on se préoccupe trop tard des complications respiratoires potentielles, une trachéotomie d'urgence pourrait s'imposer.

Futures directions

Les médicaments actuellement utilisés pour traiter les récidives et les métastases sont assez décevants, d'où l'effort croissant de développement de nouveaux agents plus efficaces. Ces dernières années, on a commencé à comprendre les mécanismes du développement de tumeurs malignes, en particulier du rôle des proto-oncogènes. Des agents qui visent précisément ces voies font actuellement l'objet d'essais cliniques. L'oncogène *RET* et les gènes des kinases RAF sont fréquemment mutés dans le cancer papillaire, et l'on s'intéresse aux inhibiteurs polyspécifiques des tyrosine kinases, ZD6474 et AZD6244, qui ciblent cette voie. Ces agents sont actuellement en essais de phase II. D'autres thérapies sélectives sont en développement et entreront bientôt en essais cliniques.

Ressources supplémentaires

Lansford CD, Teknos TN. Evaluation of the thyroid nodule. Cancer Control 2006; 13 (2) : 89-98. PMID : 16735982.

Il s'agit d'un article concis, bien mis à jour, expliquant clairement l'attitude à prendre face à un nodule thyroïdien.

Patel KN, Shaha AR. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. Cancer Control 2006; 13 : 119-28. PMID : 16735986.

Il s'agit là d'une excellente revue d'une maladie rare et très difficile à prendre en charge et à traiter.

Sherman SI, Angelos P, Ball DW, et al. Thyroid carcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2005; 3 (3) : 404-57. PMID : 16002006.

Cet article fournit des directives et des algorithmes clairs pour l'évaluation et la prise en charge du cancer de la thyroïde.

Slough CM, Randolph GW. Workup of well-differentiated thyroid carcinoma. Cancer Control 2006; 13 (2) : 99-105. PMID : 16735983.

Cette excellente revue concerne la préparation d'une intervention chirurgicale pour cancer de la thyroïde.

Sturgeon C, Angelos P. Identification and treatment of aggressive thyroid cancers. Part 1 : Subtypes. Oncology 2006; 20 (3) : 253-60. PMID : 16629257.

Première partie d'une excellente revue consacrée aux différents types des formes agressives du cancer de la thyroïde.

Sturgeon C, Angelos P. Identification and treatment of aggressive thyroid cancers. Part 2 : Risk assessment and treatment. Oncology 2006; 20 (4) : 397-408. PMID : 16683416.

Deuxième partie d'une excellente revue consacrée au pronostic et au traitement des cancers agressifs de la thyroïde.

Données probantes

1. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel : phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. Thyroid 2000; 10 (7) : 587-94. PMID : 10958311.

   Cette étude a démontré l'activité du paclitaxel dans le cancer de la thyroïde anaplasique.

2. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70 (4) : 830-5. PMID : 2180978.

   Ce document concerne les cancers de la thyroïde associés à la maladie de Graves.

3. Bitton RN, Sachmechi I, Tabriz MS, et al. Papillary carcinoma of the thyroid with manifestations resembling Graves' disease. Endocr Pract 2001; 7 (2) : 106-9. PMID : 11421555.

   Cet article décrit les facteurs de risque pour le cancer de la thyroïde.

4. Bouvet M, Feldman JI, Gill GN, et al. Surgical management of the thyroid nodule : Patient selection based on the results of fine-needle aspiration cytology. Laryngoscope 1992; 102 (12 Pt 1) : 1353-6.

   Cet article décrit le rôle de l'AAF dans l'évaluation d'un nodule thyroïdien.

5. Castro MR, Gharib H. Thyroid nodules and cancer. When to wait and watch, when to refer. Postgrad Med 2000; 107 (1) : 113-6, 119-20, 123-4.

   Cette revue aide à résoudre un dilemme clinique fréquent.

6. Eng C. Familial papillary thyroid cancer : many syndromes, too many genes? J Clin Endocrinol Metab 2000; 85 (5) : 1755-7.

   L'auteur décrit les cancers familiaux de la thyroïde.

7. Frank-Raue K, Hoppner W, Frilling A, et al. Mutations of the ret proto-oncogene in German multiple endocrine neoplasia families : relation between genotype and phenotype. German Medullary Thyroid Carcinoma Study Group. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81 (5) : 1780-3.

   Ce document examine la relation importante entre le proto-oncogène RET *et le phénotype.*

8. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. Cancer 1997; 79 (3) : 564-73. PMID : 9028369.

   Les auteurs fournissent une classification des facteurs actuels de pronostic du cancer de la thyroïde et de sa récurrence.

9. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. AMES prognostic index and extent of thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer in the United States. Surgery 2004; 136 (3) : 609-16. PMID : 15349109.

   Le présent document comprend un index pronostique qui permet d'estimer le risque de récurrence et l'ampleur de l'intervention chirurgicale.

10. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. N Engl J Med 2004; 351 : 1764-71. PMID : 15496625.

    Il s'agit d'une excellente revue de ce problème clinique courant.

11. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56 (2) : 106-30. PMID : 16514137.

    Ceci est une revue de l'épidémiologie des cancers de la thyroïde avec les taux et les décès attendus pour 2006.

12. King AD, Ahuja AT, King W, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of a large, rapidly growing, thyroid mass. Postgrad Med J 1997; 73 (861) : 412-4. PMID : 9338026.

    Cette revue décrit l'utilité de l'échographie.

13. Lansford CD, Teknos TN. Evaluation of the thyroid nodule. Cancer Control 2006; 13 (2) : 89-98. PMID : 16735982.

    Cette revue complète et utile est fortement recommandée.

14. Leonard N, Melcher DH. To operate or not to operate? The value of fine needle aspiration cytology in the assessment of thyroid swellings. J Clin Pathol 1997; 50 (11) : 941-3. PMID : 9462245.

    Les auteurs discutent de l'utilité de l'AAF dans l'évaluation d'une tuméfaction de la thyroïde.

15. Machens A, Gimm O, Hinze R, et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma : oncological features and biochemical properties. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86 (3) : 1104-9. PMID : 11238493.

    Cet article décrit les relations entre génotype et phénotype.

16. Maxon HR, Thomas SR, Saenger EL, et al. Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland. Am J Med 1977; 63 (6) : 967-78. PMID : 343589.

    Ce document décrit les risques d'une radiothérapie préalable dans le développement du cancer de la thyroïde.

17. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993; 328 (8) : 553-9. PMID : 8426623.

    Il s'agit d'une excellente revue sur la prise en charge d'un nodule thyroïdien solitaire.

18. Mazzaferri EL. Thyroid cancer in thyroid nodules : finding a needle in the haystack. Am J Med 1992; 93 (4) : 359-62. PMID : 1415298.

    Les auteurs traitent de la prise en charge d'un nodule thyroïdien.

19. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994; 97 (5) : 418-28. PMID : 7977430.

    Cet article riche d'informations décrit le suivi des patients traités par résection chirurgicale.

20. McHenry CR, Slusarczyk SJ, Khiyami A. Recommendations for management of cystic thyroid disease. Surgery 1999; 126 (6) : 1167-72. PMID : 10598203.

    Cet article propose des lignes directrices et des recommandations pour la prise en charge de la maladie kystique de la thyroïde.

21. Nel CJ, van Heerden JA, Goellner JR, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid : a clinicopathologic study of 82 cases. Mayo Clin Proc 1985; 60 (1) : 51-8.

    Cet article décrit les caractéristiques cliniques et histologiques du cancer thyroïdien anaplasique.

22. Pasieka JL. Anaplastic thyroid cancer. Curr Opin Oncol 2003 ; 15 (1) : 78-83. PMID : 12490766.
L'auteur décrit les options de traitement pour le cancer thyroïdien anaplasique.
23. Patel KN, Shaha AR. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. Cancer Control 2006 ; 13 (2) : 119-28. PMID : 16735986.
Les auteurs présentent une excellente revue à propos d'une maladie rare et très difficile à prendre en charge et à traiter.
24. Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, et al. Pediatric thyroid nodules : disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. Pediatrics 1995 ; 95 (1) : 46-9. PMID : 7770308.
Cet article concerne les nodules thyroïdiens dans la population pédiatrique.
25. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. N Engl J Med 1985 ; 313 (7) : 428-36. PMID : 3894966.
Il s'agit d'une revue consacrée à la maladie nodulaire de la thyroïde.
26. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma : a multivariate analysis of prognostic variables. J Clin Endocrinol Metab 1988 ; 67 (3) : 501-8. PMID : 3410936.
Ce document fournit des données pronostiques en cas de métastases.
27. Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordonez NG. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma : treatment results in 101 patients. J Clin Endocrinol Metab 1985 ; 60 (2) : 376-80. PMID : 3965495.
Cet article décrit la distribution des métastases et les réponses au traitement.
28. Shaha AR. Controversies in the management of thyroid nodule. Laryngoscope 2000 ; 110 (2Pt 1) : 183-93.
L'auteur traite de la prise en charge d'un nodule thyroïdien.
29. Sherman SI, Angelos P, Ball DW, et al. Thyroid carcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2005 ; 3 (3) : 404-57. PMID : 16002006.
Cet article fournit des directives et des algorithmes clairs pour l'évaluation et le traitement du cancer de la thyroïde.
30. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer 1985 ; 56 (9) : 2155-60. PMID : 3902203.
Cet essai démontre l'activité de la doxorubicine dans le traitement du cancer thyroïdien avancé.
31. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. Arch Intern Med 1996 ; 156 (19) : 2165-72. PMID : 8885814.
Les auteurs présentent les lignes directrices pour la prise en charge du cancer de la thyroïde.
32. Slough CM, Randolph GW. Workup of well-differentiated thyroid carcinoma. Cancer Control 2006 ; 13 (2) : 99-105. PMID : 16735983.
Excellente revue sur la prise en charge des cancers bien différenciés de la thyroïde.
33. Sturgeon C, Angelos P. Identification and treatment of aggressive thyroid cancers. Part 1 : Subtypes. Oncology 2006 ; 20 (3) : 253-60. PMID : 16629257.
Première partie d'une excellente revue consacrée aux différents types des formes agressives du cancer de la thyroïde.
34. Sturgeon C, Angelos P. Identification and treatment of aggressive thyroid cancers. Part 2 : Risk assessment and treatment. Oncology 2006 ; 20 (4) : 397-408. PMID : 16683416.
Deuxième partie d'une excellente revue consacrée au pronostic et au traitement des cancers agressifs de la thyroïde.
35. Weber T, Schilling T, Buchler MW. Thyroid carcinoma. Curr Opin Oncol 2006 ; 18 (1) : 30-5. PMID : 16357561.
Les auteurs mettent à jour les options thérapeutiques face à un cancer de la thyroïde.

Stephen A. Bernard ▪ Thomas E. Stinchcombe

88

Soins palliatifs pour les patients atteints de cancer avancé

Introduction

Les soins prodigués à une personne en fin de vie sont qualifiés de «palliatifs». La médecine palliative est de plus en plus reconnue comme une activité clinique distincte, les principes du traitement symptomatique étant intégrés en chirurgie, pédiatrie, médecine familiale et médecine interne. L'objectif des soins est le soulagement des symptômes et de la souffrance chez les personnes atteintes d'une maladie avancée. Bien que la médecine palliative concerne souvent les patients atteints de cancer, actuellement, elle s'adresse également aux patients en insuffisance cardiaque ou pulmonaire terminale ou atteints d'une affection neurodégénérative comme la maladie d'Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique. Bien que la prise en charge médicale simple d'un symptôme comme la douleur ne nécessite pas ce type d'approche spécialisée, la souffrance est plus efficacement soulagée dans un contexte plus large offrant les avantages d'un encadrement psychologique, qui aide le malade au plan spirituel, social et existentiel. C'est le recours à une approche multidisciplinaire mobilisant les multiples moyens susceptibles d'aider le patient à se préparer à la mort qui distingue les soins palliatifs d'autres disciplines.

Prise en charge du patient

L'approche d'un patient cancéreux à la fin de sa vie doit tenir compte de la futilité des traitements supplémentaires, axés sur la maladie. Ce qui s'est avéré particulièrement difficile aux États-Unis en raison de l'environnement dans lequel le cancer est traité. Cet environnement a conduit à une réduction continue du nombre de jours d'hospitalisation, la sortie du patient signifiant, de manière indirecte, l'arrêt du traitement actif.

Dans une revue récente, Okon et Gomez font ressortir le caractère multidimensionnel des soins palliatifs. On doit traiter la douleur en tenant compte du contexte général, à savoir l'état dépressif du patient, l'impact sur les fonctions vitales et la nécessité du soutien social. Les auteurs proposent plusieurs démarches et moyens qui permettent d'évaluer l'impact de la perte d'autonomie et de communication, de la cessation des occupations professionnelles, du fardeau économique ainsi que les questions existentielles et transcendantales sur les symptômes à l'approche de la mort.

Douleur

La douleur ressentie par les patients cancéreux en fin de vie est souvent due aux effets combinés de la maladie et du traitement. Selon des études de ces populations à travers le monde, 70 à 80 % des patients atteints de cancer éprouvent de la douleur et, chez au moins un tiers de ces patients, la douleur interfère avec les fonctions. Des points qui sont importants dans l'histoire du patient sont l'emplacement, le caractère et la gravité. Le rôle du mouvement (douleur incidente) est également important. La perception de la douleur est fréquemment influencée par d'autres symptômes (par exemple la fatigue, la faiblesse, les nausées, la constipation, la dyspnée, la toux) ou par des facteurs psychologiques (par exemple la dépression, l'anxiété et des sentiments de désespoir ou de colère). L'impact de la douleur sur les activités quotidiennes et le comportement psychosocial du patient varie considérablement. La douleur et le contexte dans lequel elle est ressentie peuvent changer fréquemment; aussi, il faut prévoir des réévaluations à des

intervalles qui tiennent compte de la fréquence des changements.

Physiopathologie de la douleur

Les voies afférentes de la douleur dans le système nerveux commencent par les nocicepteurs, des récepteurs spécialisés qui répondent aux stimulus physiques ou chimiques nocifs et qui sont largement distribués dans l'organisme, sauf dans le cerveau. Les fibres afférentes de la douleur pénètrent dans la moelle épinière par la racine dorsale et établissent des synapses dans la corne dorsale, puis montent par la voie spinothalamique et la voie spinoréticulaire jusqu'au thalamus et jusqu'au système réticulaire. Les voies efférentes, qui modulent la transmission nociceptive, prennent leur origine dans le système nerveux central et descendent dans la colonne latérale postérieure pour rejoindre les nerfs périphériques. Les voies efférentes sont activées par les endorphines, mais peuvent l'être aussi à leur origine par les opioïdes, qui imitent les endorphines. Un neurotransmetteur, la sérotonine, est également soupçonné de jouer un rôle important dans certaines de ces voies descendantes, ce qui pourrait expliquer l'activité des antidépresseurs dans le traitement de la douleur.

Classification de la douleur

La douleur nociceptive résulte d'une stimulation directe des nocicepteurs par stimulation physique ou chimique des terminaisons nerveuses due à des lésions tissulaires ; elle est souvent divisée en douleur somatique et viscérale. La douleur somatique est décrite comme une douleur sourde, souvent bien localisée. La douleur viscérale est mal localisée et décrite comme une sensation de serrement ou de pression ; elle peut être projetée dans des sites cutanés éloignés. Elle est causée par l'infiltration, la compression ou la distension des viscères thoraciques ou abdominaux, qui sont innervés par le système nerveux sympathique. La douleur neuropathique se manifeste par une sensation de brûlure ou de picotements avec des accès intermittents de douleur lancinante ; elle résulte de l'infiltration tumorale ou de la compression d'un nerf périphérique ou de la moelle épinière. Ce type de douleur est également perçu dans les neuropathies diabétiques ou dans les névralgies post-zostériennes.

Traitement optimal de la douleur

Si la maladie est sensible au traitement, soigner le trouble sous-jacent peut soulager la douleur de manière significative. Toutefois, pour la plupart des patients, un traitement symptomatique sera également nécessaire au cours de leur maladie. La prise en charge de la douleur cancéreuse se base en général sur l'échelle analgésique développée, il y a 20 ans, par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Dans une revue de l'histoire de cette échelle à trois niveaux, Foley insiste sur le caractère multidimensionnel de la douleur prise en compte dans ce document. Pour de nombreux patients atteints de cancer, le traitement commence par de puissants opioïdes classés par l'OMS au niveau 3. Chez la plupart de ces patients, la douleur ne sera pas contrôlée par les médicaments des niveaux 1 et 2. Les médicaments de niveau 3 comprennent la morphine, l'hydromorphone et la méthadone. Une analgésie peut avoir été utilisée au début de la maladie, mais avec la progression de celle-ci ou l'impossibilité de soulager la douleur par le traitement axé sur la maladie, le traitement symptomatique par de puissants opioïdes et d'autres mesures devient plus important. L'irradiation d'une lésion osseuse douloureuse peut encore se révéler utile pour ces patients, et plusieurs des schémas de traitement de courte durée appliqués en dehors des États-Unis sont désormais utilisés dans ce pays avec d'excellents résultats. La stabilisation de la colonne vertébrale par un appareillage externe peut diminuer la douleur incidente. Les biphosphonates pour certaines tumeurs, comme celles du sein, de la prostate, et pour le myélome, peuvent soulager la douleur des métastases osseuses. Bien que l'échelle analgésique OMS ne soit pas idéale, elle reste la référence la plus connue pour l'adoption des principes de traitement de la douleur cancéreuse à travers le monde. Actuellement, plus de 30 lignes directrices ont été proposées dans plus de 12 pays. À l'échelle mondiale, l'accès aux médicaments contre la douleur demeure un problème majeur.

Éviter les erreurs de traitement

Une revue exhaustive n'est pas l'objectif de ce chapitre, qui se limite à quelques sujets discutés brièvement. Chez presque tous les patients, il faut trouver l'équilibre délicat entre le soulagement de la douleur et les effets secondaires des analgésiques. Plusieurs de ces agents posent des problèmes particuliers. Par exemple, l'utilisation d'un médicament comme le fentanyl, administré en microgrammes, avec une pompe contrôlée par le patient, requiert une programmation minutieuse de la pompe. Les médicaments à longue demi-vie, comme la méthadone, peuvent avoir des effets cumulatifs qui peuvent ne pas être immédiatement visibles. Récemment, l'US Food and Drug Administration a publié un avertissement à propos de ce médicament, signalant le risque de troubles du rythme cardiaque. La plupart des opioïdes sont éliminés par des enzymes qui les catabolisent dans le foie (système du cytochrome P-450) ; il y a aussi la possibilité des interactions médicamenteuses cliniquement apparentes, comme la phénocopie[1], qui pourraient se produire avec la codéine et d'autres médicaments affectant l'isoenzyme CYP 2D6.

---

1 Modification non héréditaire, due à des conditions particulières de milieu, et qui simule un phénotype semblable d'origine génétique. *(N.d.T.)*

Les conversions de tous les opiacés, notamment de la méthadone, requièrent que l'on prenne en compte la question de la tolérance croisée incomplète pour le nouveau médicament, conduisant à un surdosage si la dose initiale n'est pas réduite.

Anorexie et cachexie

Par « cachexie cancéreuse », on entend la perte de poids et, en particulier, la perte de masse musculaire et de tissu adipeux généralement associée à un cancer avancé. Le syndrome de perte d'appétit et de perte de poids est aussi fréquent chez le patient cancéreux avancé que celui de la douleur. Bien que d'autres affections, comme le sida, entraînent une perte de poids similaire, l'altération du métabolisme est plus profonde en cas de cancer. Contrairement à l'inanition, la dépense énergétique et la protéolyse sont beaucoup plus intenses. Bien qu'on ait pensé, à l'origine, qu'il s'agissait d'une forme de privation due à la forte consommation calorique par la tumeur, des travaux récents montrent que le mécanisme est plus complexe. Des substances produites par la tumeur, comme le facteur inducteur de protéolyse, favorisent la dégradation des protéines. En réaction à la tumeur, le patient peut libérer des agents tels que le facteur de nécrose tumorale (TNF, *tumor necrosis factor*), l'interleukine 6 et l'interleukine 1 ; ces cytokines inflammatoires accélèrent encore la perte de poids. Le fonctionnement du système nerveux autonome peut également être altéré ; par exemple, la vidange de l'estomac et le transit intestinal peuvent être ralentis.

L'anorexie est définie comme une diminution de la consommation alimentaire, au point que l'apport calorique ne compense plus les dépenses énergétiques. Dans le cancer avancé, ce symptôme est dû à plusieurs causes. Il s'agit notamment de la modification des seuils du goût pour les substances amères et sucrées ; des changements dans l'environnement oropharyngé dus au traitement et aboutissant à des dommages à la muqueuse et à un assèchement salivaire. Le degré des symptômes peut varier selon le type de tumeur et son traitement. Les deux syndromes surviennent souvent simultanément, et les symptômes peuvent être très perturbants pour le patient, pour sa famille ou le personnel soignant, mais ils ne sont pas toujours causes d'inconfort pour le patient. Il est important d'informer le patient et sa famille.

Traitement optimal

Le traitement initial consiste à encourager l'augmentation de l'apport oral ou l'utilisation de suppléments riches en calories. Cependant, avec l'aggravation de l'affection, ces mesures peuvent ne pas suffire. Le recours à la nutrition parentérale totale ne s'est pas avérée bénéfique en améliorant la survie dans divers types de cancers, tant chez les adultes que chez les enfants. Traiter les symptômes qui peuvent contribuer à ce syndrome est un point important du traitement de l'anorexie et de la cachexie.

Certains médicaments peuvent augmenter l'appétit ou la sensation de bien-être, mais ils aboutissent moins souvent à l'amélioration des paramètres objectifs comme la prise de poids ou une augmentation de la masse musculaire. Les effets négatifs potentiels doivent être mis en balance avec les bénéfices relativement modestes. Souvent, les décisions sont prises en fonction des préférences du patient et de la famille, ainsi que du degré d'anxiété et d'inconfort lié à l'anorexie et à la cachexie.

Les corticostéroïdes, en général la dexaméthasone ou la méthylprednisolone, sont très souvent utilisés. Des essais ont montré une amélioration de l'appétit et de l'état général, mais il faut tenir compte des risques d'effets indésirables, comme les hémorragies gastro-intestinales, le développement du syndrome cushingoïde et une myopathie. Ces médicaments relativement bon marché sont également bénéfiques pour le traitement des nausées et douleurs chroniques, et peuvent l'être dans le traitement de la fatigue associée au cancer. La dose appropriée et la durée de traitement n'ont pas encore été définitivement établies.

L'agent progestatif, l'acétate de mégestrol, est souvent utilisé dans cette situation. Plusieurs études ont montré son efficacité dans l'augmentation de l'appétit et la prise alimentaire chez de nombreux patients. La dose utilisée variait de 480 à 1600 mg par jour. Les effets secondaires sont la rétention hydrique, l'œdème et la dysfonction érectile chez les hommes. D'aucuns craignent une possible augmentation du risque de thrombose veineuse profonde. Avant de recourir à l'acétate de mégestrol, il faut tenir compte de son coût élevé, surtout en comparaison de celui des corticoïdes.

Les nouvelles thérapies

Le dronabinol, un dérivé de la marijuana, a montré certains effets bénéfiques comme la stimulation de l'appétit et l'atténuation des nausées chroniques, d'où son utilisation dans le traitement de la cachexie et de l'anorexie cancéreuses. Comme on pouvait s'y attendre, il agit également sur l'humeur et provoque de la somnolence et de la confusion. On pense que la thalidomide diminue les taux de TNF, une cytokine considérée comme responsable de l'anorexie et de la cachexie. Une étude préliminaire a révélé une certaine efficacité thérapeutique. La thalidomide peut être bénéfique dans le traitement de l'insomnie, également associée au syndrome. Il s'agit d'un produit tératogène et qui peut avoir des effets indésirables comme la sécheresse de la bouche, la somnolence et la neuropathie périphérique. On pense que la mélatonine, qui est relativement bien tolérée, modifierait aussi les taux de TNF. Une étude préliminaire a révélé une certaine efficacité dans la prévention de la perte de poids chez les patients atteints de cancer métastatique. Les stéroïdes anabolisants ont été considérés

comme un traitement possible de ces symptômes, mais un récent essai comparatif randomisé a montré qu'ils étaient moins efficaces que la dexaméthasone ou l'acétate de mégestrol. Récemment, l'attention s'est portée sur l'utilisation de la ghréline, un peptide qui stimule la prise alimentaire.

Hydratation

Souvent, les patients atteints de cancer avancé réduisent leur apport oral en raison de la fatigue, des nausées et vomissements persistants ainsi que de l'anorexie et de la cachexie. Les membres de la famille et du personnel médical posent alors la question des avantages palliatifs de l'hydratation par voie intraveineuse. Les membres de la famille craignent que le patient ne meure de soif si des liquides intraveineux (LIV) ne lui sont pas administrés, et cette peur est souvent aggravée lorsque le patient a des muqueuses sèches ou des signes de déshydratation. La famille peut avoir le sentiment que la décision d'interrompre l'hydratation par voie intraveineuse fait suite à la décision de laisser mourir le patient, et elle doit être informée avant toute discussion ou décision d'abandonner ou d'interrompre l'hydratation.

Les risques et les avantages des LIV font l'objet de débat dans la communauté des soins palliatifs parce que les nombreuses études évaluant leur utilisation ont été menées auprès de populations très hétérogènes. Les symptômes, les résultats cliniques et les méthodes d'évaluation variaient entre les études, ce qui rend difficile une comparaison directe. L'argument en faveur des LIV est qu'ils réduiraient le risque de délire lié à la déshydratation et la fréquence des effets indésirables des médicaments en raison d'une insuffisance rénale. Il n'existe aucune preuve que l'utilisation des LIV dans ce cadre prolonge la vie de façon significative. Les arguments contre l'utilisation des LIV sont essentiellement le risque de surcharge liquidienne et les avantages possibles d'une certaine déshydratation, comme la diminution des sécrétions pulmonaires et gastro-intestinales, ce qui susciterait moins de nausées et de vomissements, ainsi qu'une diminution du débit urinaire et, dès lors, moins d'incontinence et une diminution des recours aux cathéters urinaires.

De nombreux patients se plaignent de soif ou de bouche sèche durant la phase terminale de leur maladie, ce qui peut provoquer une gêne importante pour le patient et sa famille. Selon McCann et al., 66 % des patients admis dans une unité de soins palliatifs se plaignaient de soif ou de bouche sèche à l'admission, mais avec l'utilisation de petites quantités de liquide par voie orale, de morceaux de glace et les soins de routine de la bouche, ces symptômes étaient soulagés pendant plusieurs heures chez la plupart des patients. Cette étude soutient le recours à ces mesures simples pour soulager la soif ou la bouche sèche avant que l'on ne doive envisager la perfusion de LIV.

Éviter les erreurs de traitement

Compte tenu de la relative rareté des données sur les risques et les avantages de l'hydratation par voie intraveineuse ainsi que des risques et avantages relatifs d'un manque de liquide dans le contexte palliatif, il est impossible de faire des recommandations définitives sur le sujet. Souvent, la décision devra être prise en fonction de l'état et des souhaits du patient et de sa famille, ainsi que de l'avis du médecin et du personnel soignant le patient. Une attention particulière à la quantité de liquide peut éviter une dégradation rapide de la fonction rénale et les effets neurotoxiques potentiels induits par les opioïdes, mais en même temps, il ne faut pas exagérer l'hydratation et aggraver ainsi la dyspnée.

Futures directions

Dans le monde, il existe un nombre croissant de spécialistes en soins palliatifs, tant dans les pays développés qu'en développement. Aux États-Unis, l'organisation d'une spécialité distincte est en cours. Cependant, pour que de tels programmes puissent se développer, il faudra résoudre le problème du remboursement. Quoi qu'il en soit, la demande pour ces services continue d'augmenter.

Ressources supplémentaires

The Cochrane Collection Website. Reviews of evidence-based palliative care. Accessible à http://www.cochrane.org/reviews/en/topics/85.html. Consulté le 4 novembre 2006.

Okon T, Gomez C : Patient evaluation in palliative care. Accessible à http://www.uptodateonline.com.libproxy.lib.unc.edu. Consulté le 26 août 2006.

Il s'agit d'un des nombreux sujets abordés par ce site traitant des soins palliatifs.

Walker P, Bruera E. ed. Palliative care. Hematol Oncol Clin North Am 2002 ; 16 (3) : 511-762. PMID : 12170565.

Tout ce numéro de juin 2002 est consacré à des sujets en relation avec les soins palliatifs.

Données probantes

1. Bernard S, Bruera E. Drug interactions in palliative care. J Clin Oncol 2000 ; 18 (8) : 1780-99. PMID : 10764440.

   Les auteurs passent en revue les interactions entre les classes ordinaires de médicaments utilisés en soin palliatif.

2. Bruera E, Neumann cm, Pituskin E, et al. Thalidomide in patients with cachexia due to terminal cancer : preliminary report. Ann Oncol 1999 ; 10 : 857-9. PMID : 10470435.

   Cet essai de la thalidomide pour soulager des symptômes comme l'anorexie et la cachexie a donné des résultats positifs ; toutefois, l'étude ne portait que sur 28 patients.

3. Cleary J. Putting evidence about cancer pain into practice : the role of clinical guidelines. Cancer Pain Release 2005 ; 18 : 1-12.

   Cette interview de l'un des responsables chargés de réviser les directives de l'American Pain Society de 2005 porte sur les buts, les points de vue actuels à propos des directives et de leurs limites.

4. Foley K. Appraisal of the WHO Analgesic Ladder on its 20th anniversary. Cancer Pain Release 2006; 19 : 1-8.
Cet entretien avec l'un des responsables qui ont établi l'échelle analgésique de l'OMS porte sur sa justification, ses limites et sont utilisation future.
5. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research : methadone hydrochloride information. Accessible à http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/methadone/default.htm. Consulté le 19 janvier 2007.
6. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. Pain 1999; 82 : 263-74. PMID : 10488677.
Cette étude, qui concernait 51 cliniciens et 1095 patients dans 24 pays, fait le point sur la douleur cancéreuse. Le modèle multivarié a suggéré que la présence de la douleur aiguë, la douleur somatique et la baisse de l'indice de performance étaient les indicateurs les plus importants de douleur intense.
7. Clark D, Centeno C. Palliative care in Europe : an emerging approach to comparative analysis. Clin Med 2006; 6 : 197-201. PMID : 16688982.
L'article présente la diversité des soins palliatifs dans les pays européens et décrit les orientations futures cherchant à mieux intégrer les soins palliatifs dans les prestations des soins de santé.
8. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. N Engl J Med 1994; 330 : 592-6. PMID : 7508092.
Cette enquête portant sur un groupe de 1308 patients ambulatoires fréquentant les établissements de l'Eastern Oncology Group a montré que 67 % se plaignaient de douleur, et 36 % éprouvaient une telle douleur qu'elle interférait avec la fonction. Dans 42 % des cas, la douleur n'était pas correctement traitée.
9. Fainsinger R, Bruera E. When to treat dehydration in a terminally ill patient? Support Care Cancer 1997; 5 (3) : 205-11.
Cet article passe en revue les questions d'hydratation et de déshydratation chez le patient en phase terminale ; il suggère que l'hydratation peut avoir certains avantages. Les auteurs discutent des avantages et des inconvénients de chacun des choix dans cette controverse.
10. Loprinzi CL, Kuglet JW, Sloan JA, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. J Clin Oncol 1999; 17 : 3299-306. PMID : 10506633.
Cette étude randomisée en double insu a montré que l'acétate de mégestrol améliorait aussi bien que la dexaméthasone l'appétit des patients souffrant d'anorexie et de cachexie cancéreuses.
11. McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A. Comfort care for terminally ill patients. The appropriate use of nutrition and hydration. JAMA 1994; 272 : 1263-6. PMID : 7523740.
Les auteurs font état d'observations et d'interventions chez des patients admis dans une unité de soins palliatifs. Les malades n'ont pas éprouvé de soif si ce n'est quelques-uns au début. Les symptômes ont pu être atténués par de petites quantités de liquide administrées par voie orale, ce qui suggère qu'une hydratation plus forte n'était pas nécessaire.
12. Pereira J, Lawlor P, Vigano A, et al. Equianalgesic dose ratios for opioids : a critical review and proposals for long-term dosing. J Pain Symptom Manag 2001; 22 (2) : 672-87.
Les auteurs passent en revue la littérature concernant les doses équianalgésiques, y compris les articles sur la méthadone, et discutent des divergences entre les données fournies.

William C. Miller ▪ Cynthia Gay

89

Fièvre d'origine inconnue

Introduction

La fièvre accompagne de nombreuses maladies aiguës, et disparaît en général spontanément. Cependant, certains patients développent une fièvre prolongée sans cause évidente, ce qui pose un défi diagnostique pour les médecins.

Petersdorf et Beeson ont établi la définition classique de la fièvre d'origine inconnue (FOI) en 1961 sur les critères suivants : (1) maladie d'une durée de plus de 3 semaines, (2) température de 38,3 °C à plusieurs reprises et (3) diagnostic incertain après 1 semaine d'exploration à l'hôpital. Bien que cette définition de FOI ait été très utile, les changements dans la pratique de la médecine ont considérablement modifié l'approche des patients présentant une fièvre persistante. En 1991, Durack et Street ont proposé des révisions, notamment le remplacement du troisième critère par trois visites ambulatoires ou 3 j d'hospitalisation. Ce critère peut également être remplacé par un diagnostic incertain après 1 semaine d'évaluation. En outre, Durack et Street ont proposé de distinguer la notion de FOI classique des FOI nosocomiales, neutropéniques ou associées au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), compte tenu des différences dans les étiologies et des affections sous-jacentes.

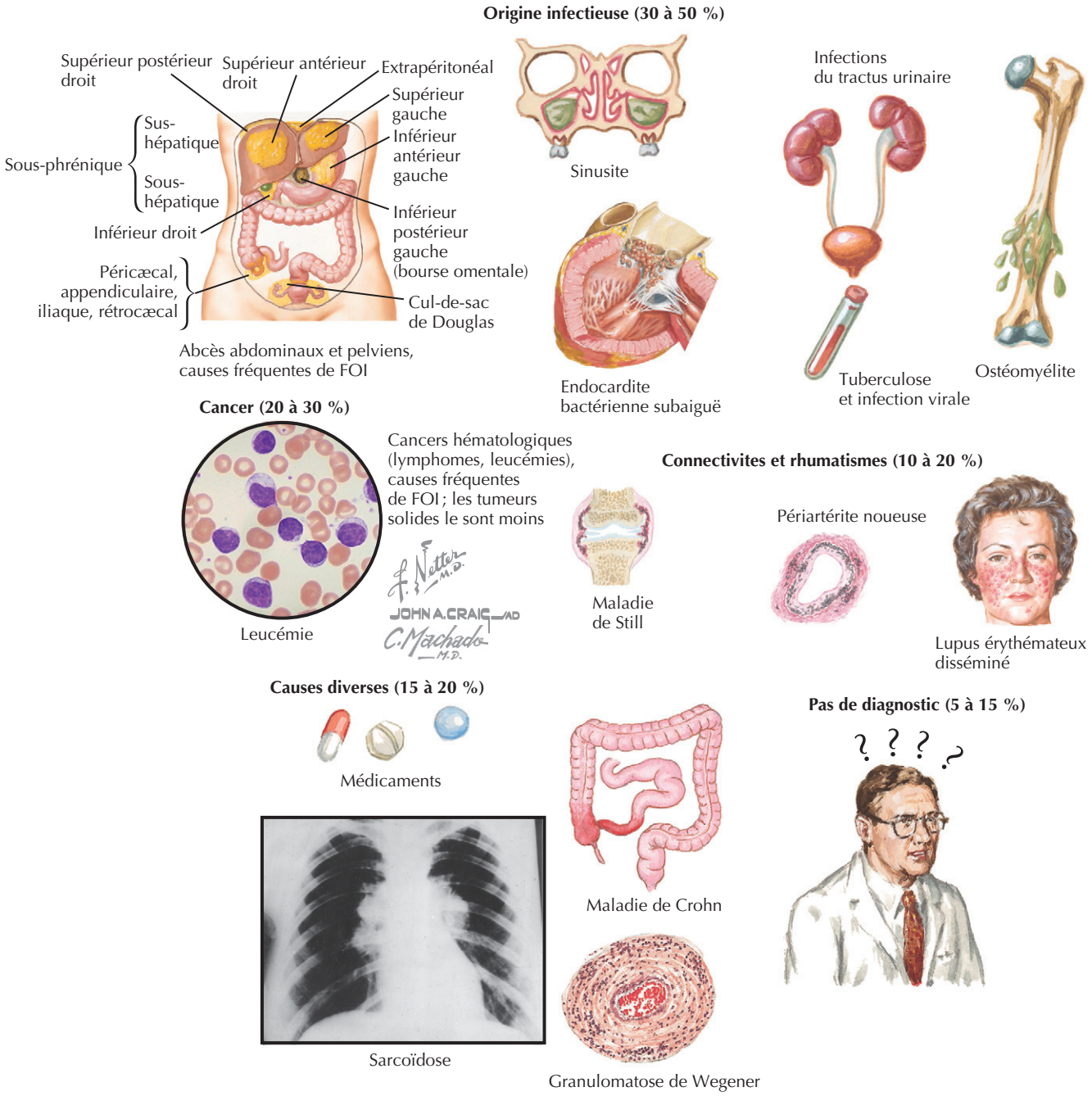
Étiologie et pathogénie

Plus de 200 maladies peuvent être à l'origine d'une FOI. Les cinq catégories principales sont les infections, le cancer, les maladies inflammatoires non infectieuses, des affections diverses et des maladies non diagnostiquées (figure 89.1). Les infections représentent environ 30 à 50 % des cas ; les tumeurs malignes, 20 à 30 % ; les maladies inflammatoires non infectieuses, 10 à 30 % ; les affections diverses, 15 à 25 % ; et les maladies non diagnostiquées, 5 à 15 %. La plupart des séries de cas de FOI montrent que les infections sont le plus souvent en cause, mais certaines études ont montré une augmentation des cas dus à des maladies inflammatoires non infectieuses. La prévalence des maladies fébriles varie géographiquement, les infections étant plus fréquentes dans les pays en développement et les régions tropicales. Les causes varient également selon l'état du patient lui-même, par exemple une immunosuppression sous-jacente ou selon des expositions à un milieu hospitalier ou d'autres services de santé.

Les infections les plus couramment identifiées sont les abcès, la tuberculose et les infections virales. Les abcès, principalement intra-abdominaux, sont restés la principale cause de FOI au cours des trois dernières décennies. Les abcès hépatiques, sous-hépatiques et sous-diaphragmatique sont fréquents. Les autres localisations sont rétropéritonéales, spléniques, appendiculaires, péricoliques, périnéphrétiques et pelviennes. Des abcès occultes sont favorisés par le diabète, des médicaments immunosuppresseurs, une intervention chirurgicale préalable et la cirrhose.

Dans la plupart des séries de cas, la tuberculose est la cause la plus commune de FOI ; elle se manifeste souvent sous une forme miliaire ou extrapulmonaire. Les infections virales ont été de plus en plus reconnues en raison de la disponibilité des tests pour le cytomégalovirus (CMV) et le virus d'Epstein-Barr (EBV). L'infection par le VIH compliquée d'une infection opportuniste aiguë ou non diagnostiquée peut aussi causer une FOI. Une infection aiguë par le VIH comme cause de fièvre n'est souvent pas prise en compte, mais doit faire partie du diagnostic différentiel chez les personnes qui se présentent avec un syndrome de type mononucléose, notamment chez celles dont l'exposition sexuelle ou aux drogues par injection est à haut risque. À leur retour chez eux, les voyageurs atteints de FOI peuvent être atteints de paludisme, de fièvre typhoïde mais aussi souvent d'une infection aiguë par le VIH. De nombreuses autres infections ont été associées à une FOI, notamment la maladie des griffes du chat (infection à

Figure 89.1 Causes possibles de fièvre d'origine inconnue.



Bartonella spp.), la brucellose, l'histoplasmose, la leishmaniose, le paludisme, la psittacose, la fièvre récurrente et la leptospirose.

Une endocardite bactérienne subaiguë (EBS), une ostéomyélite, une sinusite ou une infection des voies urinaires figurent également parmi les causes d'une FOI. Une EBS est une cause moins fréquente que dans le passé en raison de l'amélioration des méthodes d'hémoculture et de l'échocardiographie. Toutefois, des cas confirmés, avec culture négative (sans l'administration d'antibiotiques avant la collecte de l'échantillon pour hémoculture) constituent encore 3 à 5 % des grandes séries. Une endocardite à hémoculture négative est plus fréquente en cas d'infection par *Coxiella burnetii* (fièvre Q), *Tropheryma whippelii*, *Brucella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Histoplasma*, *Legionella* et *Bartonella* spp., ainsi que le groupe HACEK, qui comprend *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* et *Ingella* spp. Les micro-organismes à croissance difficile peuvent échapper à la culture de routine.

Plusieurs maladies néoplasiques peuvent provoquer de la fièvre et se manifester comme une FOI. C'est particulièrement le cas des tumeurs malignes hématologiques,

notamment le lymphome de Hodgkin et les lymphomes non hodgkiniens, une leucémie pouvant aussi provoquer une FOI, mais moins fréquemment. La fréquence est encore moindre pour les tumeurs solides. Un carcinome des cellules rénales peut causer une FOI, mais cela ne s'observe que dans 2,5 % des cas. Le carcinome du côlon peut provoquer une fièvre persistante. Les autres tumeurs solides, s'accompagnant parfois de FOI, sont les suivantes : carcinome hépatocellulaire, carcinome gastrique, cancer du pancréas, mésothéliome et léiomyosarcome.

Les deux maladies rhumatologiques les plus courantes associées à une FOI sont la maladie de Still (arthrite rhumatoïde juvénile) et l'artérite à cellules géantes. La maladie de Still survient chez les jeunes adultes ; elle entraîne une fièvre épisodique, des arthralgies, une arthrite et, souvent, une éruption cutanée. La fièvre peut précéder l'apparition des symptômes articulaires, mais le diagnostic ne peut être posé avant que l'arthrite ne se développe. L'artérite à cellules géantes est une cause importante de FOI chez les patients âgés de plus de 50 ans ; elle s'accompagne d'une forte accélération de la vitesse de sédimentation (VS). Une FOI chez les patients âgés est le plus souvent due à des maladies inflammatoires non infectieuses ; celles-ci, dans les pays développés, sont plus souvent en cause que les infections. La périartérite noueuse est rare mais est une cause importante de FOI. D'autres maladies rhumatologiques responsables de FOI comprennent notamment le lupus érythémateux disséminé (LED), la polymyosite, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Takayasu et la cryoglobulinémie mixte.

De nombreux autres troubles relèvent de la catégorie des affections diverses. La fièvre due à des médicaments est une autre cause fréquente. La fièvre médicamenteuse peut être causée par des réactions allergiques, des réactions idiosyncrasiques ou une modification de la thermorégulation. La fièvre médicamenteuse est plus fréquente chez les patients hospitalisés et ceux atteints du sida. Elle peut survenir sans autres symptômes ou signes, mais est suggérée par une éruption simultanée ou une éosinophilie périphérique.

La fièvre factice est identifiée le plus souvent chez les jeunes qui ont certains liens avec la profession médicale ; elle est étonnamment fréquente. Plusieurs maladies granulomateuses sont associées à une FOI, notamment la maladie de Crohn, la granulomatose de Wegener, la sarcoïdose et l'hépatite granulomateuse. L'hépatite alcoolique peut être associée à une fièvre persistante et semble être courante dans les centres de réhabilitation. Parmi les autres affections à l'origine d'une FOI, on peut encore citer des embolies pulmonaires récurrentes, une maladie thyroïdienne, un hématome, un myxome auriculaire et la fièvre méditerranéenne familiale. La fièvre peut aussi résulter d'une dysfonction hypothalamique liée à des accidents vasculaires cérébraux massifs et à des lésions cérébrales anoxiques.

Malgré une évaluation diagnostique adéquate, une proportion significative de patients avec une FOI resteront sans diagnostic. Beaucoup de ces patients guérissent sans traitement et sans séquelles. D'autres développeront des manifestations de leur maladie sous-jacente au fil du temps, pour aboutir finalement à un diagnostic définitif.

Tableau clinique

En cas de FOI, la fièvre peut être forte ou faible et relativement constante ou intermittente. En général, plus la fièvre est prolongée, moins il est probable qu'une infection en soit la cause. D'autres symptômes et manifestations peuvent ou ne pas être présents. S'ils sont présents, ils peuvent fournir des indices cruciaux pour le diagnostic. Le moindre signe ne devrait pas être ignoré ou rejeté.

Diagnostic différentiel

Comme nous l'avons vu, une grande variété de maladies peuvent causer une FOI. En abordant le patient qui répond aux critères d'une FOI, il faut d'abord se demander si celle-ci est de type classique, nosocomial, neutropénique ou associé au VIH. Une FOI classique survient chez une personne immunocompétente, qui consulte en ambulatoire et dont la fièvre est confirmée lors d'au moins trois consultations ou persiste depuis au moins 3 semaines. La fièvre qui apparaît après l'admission à l'hôpital, qui persiste pendant au moins 3 j et qui reste sans diagnostic après les premiers examens est qualifiée de FOI nosocomiale. Le diagnostic différentiel des FOI nosocomiales doit distinguer les affections suivantes : infection par des bactéries résistantes aux antibiotiques, fièvre médicamenteuse, thrombose veineuse profonde secondaire à l'immobilité, colite à *Clostridium difficile*, fièvre postopératoire non infectieuse due à la réaction inflammatoire et infections secondaires liées à certains dispositifs placés pendant ou après l'intervention : sonde urinaire, canule respiratoire ou cathéter intravasculaire. En outre, l'intubation trachéale et gastrique ainsi que les tubes d'alimentation entérale augmentent le risque de sinusite nosocomiale, qui peuvent se manifester comme une FOI dans les unités de soins intensifs.

Parmi tous les groupes de patients, ce sont les immunodéprimés qui ont la plus forte incidence de FOI, qui souvent n'entraîne pas de signes ou symptômes inflammatoires. Une FOI chez un patient neutropénique ou infecté par le VIH modifie et élargit le diagnostic différentiel de manière significative. La démarche diagnostique chez des patients neutropéniques ou immunodéprimés doit faire envisager les hypothèses suivantes : réactivation d'une infection virale latente comme celle par le virus de l'herpès, infection fongique, notamment par *Candida* spp. et *Aspergillus* spp., fièvre médicamenteuse et réaction du greffon contre l'hôte. Chez les patients infectés par le VIH, le diagnostic différentiel des étiologies infectieuses s'élargit pour inclure les infections opportunistes comme la toxoplasmose, une infection disséminée par un membre

du complexe *Mycobacterium avium*, une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, et une infection par le CMV ; il peut être guidé par comptage des cellules CD4.

Puisque les causes les plus courantes de fièvre sont les infections, un antécédent de voyage est capital, car il doit faire suspecter la possibilité d'une maladie tropicale ou d'une infection associée à une zone géographique particulière, par exemple la fièvre pourprée des Montagnes rocheuses au sud-est et dans le Midwest des États-Unis, ainsi que le paludisme et la leishmaniose dans les régions endémiques. Il faut interroger le patient sur des antécédents de contact éventuel avec des animaux ou des insectes afin d'évaluer le risque d'infection transmise par des arthropodes, en particulier pendant les saisons où les moustiques et les tiques sont le plus actifs.

Des signes suggestifs de l'implication d'un système d'organes particuliers devraient rétrécir le spectre du diagnostic différentiel. Par exemple, une atteinte des ganglions lymphatiques peut faire penser notamment à un lymphome, une infection par le CMV, l'EBV, une tuberculose, une toxoplasmose, une infection par *Bartonella* spp. (maladie des griffes du chat).

Démarche diagnostique

Une étape essentielle dans l'évaluation d'une FOI, bien que souvent négligée, est l'objectivation de la fièvre. Si la fièvre n'est pas démontrée lors de l'évaluation, le patient devrait prendre sa température à l'aide d'un thermomètre fiable. Cependant, l'objectivation et l'évaluation des modalités de la fièvre permettent rarement de poser le diagnostic.

Une anamnèse très approfondie et un examen physique sont indispensables (figure 89.2). Ce sont eux qui, souvent, fournissent les indices conduisant aux mesures appropriées qui suivront. L'anamnèse devrait comporter des questions détaillées sur les médicaments, les antécédents médicaux, chirurgicaux, l'exposition à la tuberculose, les tests antérieurs à la tuberculine, la consommation d'alcool et de drogues illicites, les voyages nationaux ou à l'étranger, les contacts avec des animaux, les risques professionnels, les antécédents sexuels, les contacts avec des malades et les activités de loisir. Un interrogatoire minutieux portant sur tous les systèmes du corps humain est indispensable pour détecter des symptômes relativement mineurs qui pourraient fournir des indices importants pour le diagnostic. En cas d'immunosuppression, il faudra augmenter le nombre d'examens de laboratoire et radiographiques initiaux et accélérer la démarche diagnostique, vu le risque de détérioration rapide.

On portera une attention particulière à l'examen de la peau, des tempes, des yeux, de la cavité buccale, des ganglions lymphatiques, de la thyroïde et des organes génitaux dans le cadre d'un examen global. Chez les hommes, la prostate devrait être examinée et un examen pelvien attentif est essentiel chez la femme, à la recherche d'une maladie inflammatoire pelvienne. Des résultats positifs de l'examen physique devraient entraîner des investigations ciblées et mener à un diagnostic précoce. Toutefois, des signes physiques subtils peuvent échapper, surtout chez les patients âgés. Les signes peuvent également changer au fil du temps, nécessitant des examens répétés et soigneux.

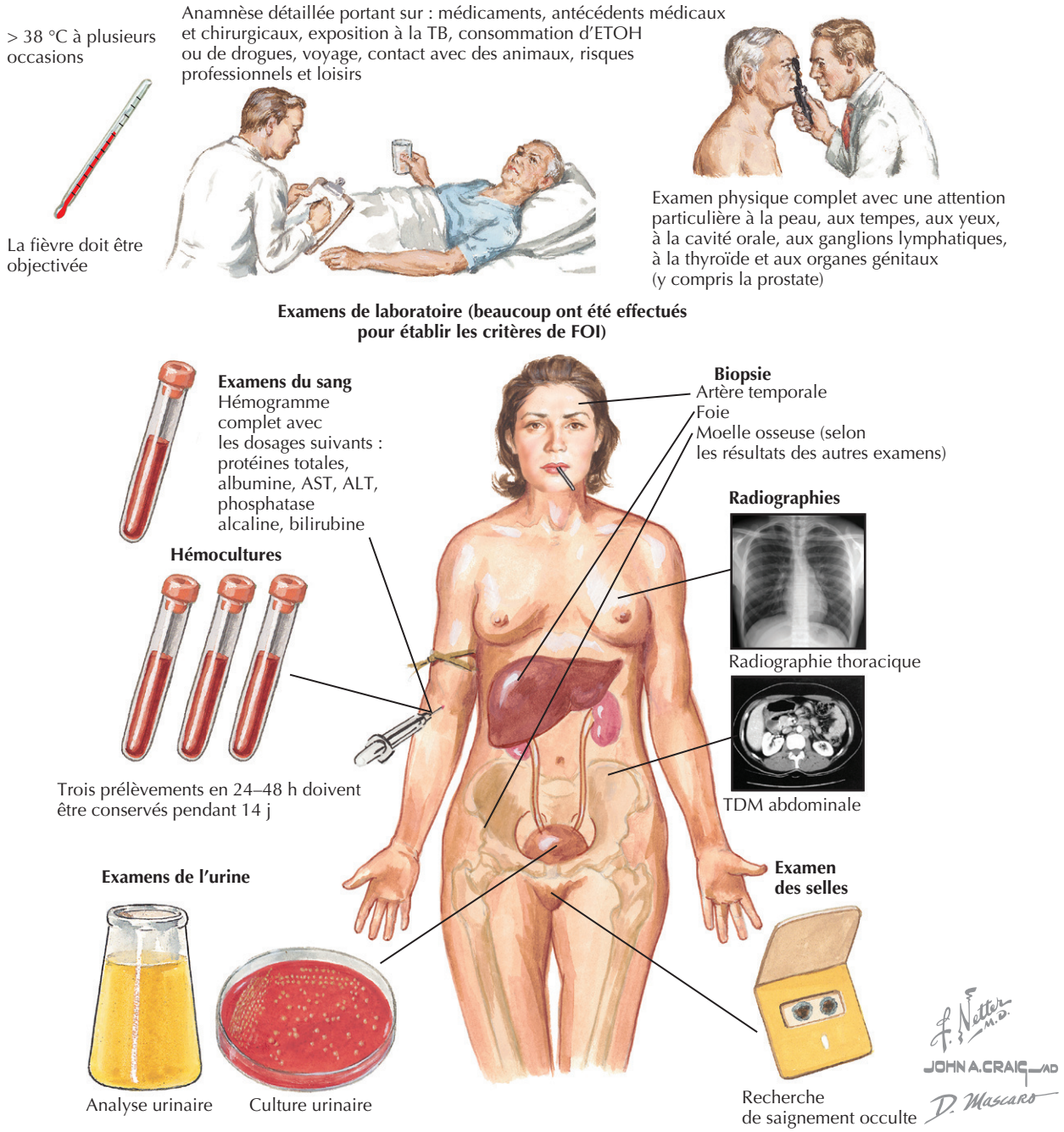
De nombreux tests de laboratoire courants sont susceptibles d'avoir été effectués avant qu'un patient ne remplisse les critères de FOI. Les premiers examens de laboratoire doivent inclure des analyses de routine, comme un hémogramme complet et les dosages suivants : protéines totales, albumine, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, phosphatase alcaline et bilirubine. Il faut effectuer une analyse et une culture d'urine. Un test de grossesse s'impose afin d'exclure la possibilité d'une grossesse extra-utérine comme cause de fièvre, en particulier si la femme se plaint d'une gêne abdominale.

En règle générale, trois hémocultures espacées sur une période de 24 à 48 h sont suffisantes. Des hémocultures peuvent être faussement négatives en cas d'antibiothérapie, ce qui peut nécessiter de répéter les cultures si le traitement empirique a commencé avant les cultures. Si les critères de FOI sont remplis, des hémocultures pour les pathogènes rares s'imposent. Les hémocultures doivent être conservées jusqu'à 14 j. Une culture rendue plus sensible, par exemple par le procédé de centrifugation-lyse, devrait être envisagée pour assurer la détection d'organismes d'identification difficile. Il est recommandé de communiquer directement avec le laboratoire de microbiologie afin de choisir les procédés les mieux adaptés pour dépister des organismes rares ou d'identification difficile.

Il faut pratiquer une radiographie pulmonaire ainsi qu'un test cutané à la tuberculine dès le début de l'évaluation, mais une cutiréaction négative n'exclut pas la tuberculose. La sensibilité à la tuberculine dans la tuberculose extrapulmonaire est souvent relativement faible, et les patients immunodéprimés peuvent être anergiques. Une biopsie des ganglions envahis, de la moelle osseuse ou du foie est souvent nécessaire, parce que les résultats de la coloration des bacilles acidorésistants dans les expectorations et de la culture sont moins souvent positifs en cas tuberculose miliaire. Il faut rechercher les saignements occultes dans les selles au moins trois fois pour obtenir des indices de maladies gastro-intestinales, comme la maladie de Crohn ou un carcinome du côlon.

Afin d'exclure une infection par le VIH, il faut pratiquer une recherche d'anticorps, si l'on suspecte une infection chronique, et du virus lui-même si l'infection paraît aiguë. La VS peut fournir des informations utiles. Dans la plupart des cas, une VS supérieure à 100 mm/h suggère la présence d'une maladie systémique majeure, comme une artérite à cellules géantes ou une tuberculose. Malheureusement, une VS légèrement ou modérément élevée (20 à 40 mm/h) est fréquente en cas de FOI et peut être difficile à interpréter, surtout chez les patients âgés. Une VS normale est un argument contre une connectivite.

Figure 89.2 Démarche diagnostique face à une fièvre d'origine inconnue.
TB : tuberculose ; ETOH : alcool ; AST : asparate aminotransférase ; ALT : alanine aminotransférase.



Une tomodensitométrie (TDM) de l'abdomen et du bassin s'impose dès le début des investigations, car cette technique peut facilement identifier un abcès occulte, qui est une des causes les plus communes de FOI. Elle peut également contribuer au diagnostic définitif en guidant le prélèvement d'une biopsie guidée. Une TDM thoracique peut mettre en évidence des anomalies pulmonaires difficilement détectables par radiographie. Si une vasculite est suspectée, une imagerie par résonance magnétique (IRM) ou une angiographie devrait être pratiquée.

Plusieurs techniques scintigraphiques ont été utilisées pour la mise au point d'une FOI. Les tests les plus couramment utilisés font appel au gallium 67 et aux leucocytes marqués à l'indium. Les scintigraphies osseuses sont parfois utiles dans le diagnostic de l'ostéomyélite occulte ou de métastases. La tomographie par émission de positons au 18F-fluorodésoxyglucose a également été utilisée. En général, ces tests ne permettent pas un diagnostic précis, mais à l'occasion, ils peuvent donner une orientation pour une évaluation plus approfondie. En général, il ne faut

recourir à la médecine nucléaire qu'en deuxième ligne, c'est-à-dire en l'absence d'indices de diagnostic clinique ou lorsque ceux-ci sont confus. Les médecins ne doivent pas se fier aveuglément à ces tests et doivent interpréter leurs résultats avec prudence.

Chez les patients plus jeunes, des études sérologiques peuvent contribuer au diagnostic. Lors de l'examen initial d'un patient atteint de fièvre persistante, il faut prélever des échantillons de sérum et les congeler pour des tests ultérieurs, mais, d'une manière générale, l'utilisation sans discernement de la sérologie n'est pas rentable. Compte tenu de la faible prévalence de nombreuses maladies responsables de FOI, la probabilité d'obtenir un test sérologique positif est faible, et certains résultats peuvent être faussement positifs. Un exemple classique est celui des tests sérologiques pour la maladie de Lyme, qui n'est pas associée à une FOI, mais peut donner des résultats faussement positifs. Les tests sérologiques devraient généralement être choisis uniquement sur base d'indices diagnostiques fournis par l'anamnèse, l'examen physique et les tests de routine. Cependant, la sérologie de routine pour certains pathogènes peut se justifier dans les zones endémiques, par exemple pour *Brucella*, *Leishmania* spp. et la fièvre Q dans les pays méditerranéens et du Moyen-Orient. Une autre exception importante est celle des tests sérologiques pour le diagnostic de LED, pour lequel des anticorps antinucléaires et anti-ADN bicaténaire doivent être recherchés chez la plupart des jeunes patients souffrant de fièvre persistante.

Chez les patients ayant des adénopathies et une fièvre persistante, les tests sérologiques pour le CMV, l'EBV et le VIH peuvent être indiqués, mais il faut interpréter avec prudence les titres d'anticorps contre le CMV et l'EBV. Pour le dépistage sérologique du VIH et la détection d'une éventuelle séroconversion, les tests doivent être répétés après 2 à 3 mois. La réaction en chaîne à la polymérase (PCR) permet un diagnostic plus rapide de diverses infections; elle est disponible pour l'EBV, le CMV, la tuberculose, le VIH et les herpès virus humains 6 et 7.

Des biopsies, notamment de la moelle osseuse et du foie, peuvent être d'importants outils diagnostiques dans l'interprétation d'une FOI. Une biopsie de la moelle osseuse peut être utile pour l'identification d'une tumeur maligne hématologique et de la tuberculose miliaire. Tous les prélèvements biopsiques doivent être mis en culture pour la mise en évidence des mycobactéries ainsi que des bactéries et des champignons. Une aspiration de la moelle osseuse seule n'est probablement pas suffisante pour l'identification de la cause d'une FOI. La biopsie hépatique peut fournir un diagnostic, mais n'est indiquée que si des anomalies sont détectées dans les résultats des tests de routine de la fonction hépatique.

Une biopsie de l'artère temporale est indiquée dès qu'un patient âgé se présente avec un FOI et une VS élevée. Les signes et symptômes de l'artérite à cellules géantes peuvent être minimes et consister seulement en une fièvre persistante. Pour la biopsie, il faut prélever au moins 2 à 3 cm de l'artère temporale, et des prélèvements bilatéraux peuvent être nécessaires.

Chez les patients âgés, une coloscopie à la recherche d'un carcinome du côlon est justifiée. Une échocardiographie, transthoracique et transœsophagienne, peut aussi être envisagée à la recherche de lésions valvulaires compatibles avec une endocardite, surtout si les hémocultures ont été rendues ininterprétables par une antibiothérapie préalable.

Une laparoscopie est parfois nécessaire lorsque d'autres examens n'ont pas fourni de diagnostic. La plupart des affections intra-abdominales peuvent être identifiées par TDM, et des biopsies peuvent être réalisées par voie percutanée avec guidage TDM. En règle générale, si les études d'imagerie sont négatives, une exploration chirurgicale de l'abdomen n'est pas indiquée.

Chez de nombreux patients, on ne trouvera pas d'explication à la FOI malgré une évaluation intensive. Si c'est le cas et que l'état général du patient n'est pas en danger, une période d'observation est indiquée. Elle pourra conduire à de nouvelles conclusions menant au diagnostic, à moins que les symptômes ne disparaissent spontanément.

Soins et traitement

Une prise en charge appropriée d'une FOI dépend en premier lieu de l'identification de l'étiologie sous-jacente. Toutefois, certaines règles générales sont d'application.

Au début de l'évaluation d'une FOI, en particulier chez les patients plus âgés, la prise de tous les médicaments non essentiels devrait être interrompue, y compris les médicaments utilisés depuis longtemps. La fièvre médicamenteuse peut être causée par des traitements de longue durée. Si la fièvre disparaît après l'arrêt du traitement médicamenteux, des investigations coûteuses auront été évitées.

Les essais thérapeutiques empiriques doivent, autant que possible, être évités, en particulier lorsque les patients atteints d'une FOI classique sont immunocompétents. Compte tenu de la résolution spontanée fréquente de la FOI, la guérison ne peut être attribuée au traitement avec certitude. En outre, l'utilisation d'agents thérapeutiques, en particulier les antibiotiques, peut masquer des constatations ou des résultats de tests qui pourraient aboutir à un diagnostic définitif.

En revanche, un traitement empirique précoce aux antibiotiques et, parfois, aux antifongiques est la pierre angulaire de la prise en charge des patients atteints de FOI avec neutropénie. Ces patients prennent régulièrement des antibiotiques et des antifongiques à titre prophylactique avant l'apparition de fièvre, et nécessitent éventuellement un élargissement du traitement antimicrobien pendant la poursuite de la démarche diagnostique. La fièvre disparaît souvent après la normalisation du nombre des neutrophiles, sans que le diagnostic ait pu être posé. Une antibiothérapie empirique peut également se justifier dans le cas d'une FOI nosocomiale ou associée au VIH, en fonction de la gravité et de la nature des agents infectieux suspectés.

Traitement optimal

Le traitement d'une FOI est spécifique de la cause de la fièvre, et le pronostic est déterminé à la fois par la cause et par la présence d'une immunosuppression sous-jacente ou de comorbidité.

Éviter les erreurs de traitement

Une anamnèse et un examen physique incomplets sont probablement les erreurs les plus graves dans la recherche des causes possibles d'une FOI. Des essais thérapeutiques empiriques doivent être évités, sauf pour les cas où tous les efforts diagnostiques ont échoué, l'état clinique du patient ne permettant pas qu'on se limite à la seule observation attentive. Si le traitement antimicrobien empirique est lancé, des cultures doivent être obtenues, si possible, avant l'administration afin de permettre un traitement ciblé et optimisé contre l'agent pathogène identifié par la culture.

Futures directions

Une FOI restera un défi diagnostique important malgré les progrès de l'imagerie et de nouveaux tests permettant un diagnostic rapide des nombreuses causes de fièvre persistante. Divers pathogènes peuvent être détectés par PCR ou par des anticorps spécifiques de leurs antigènes, et il est probable que leur nombre ne fera que grandir au cours de la prochaine décennie. De nouveaux outils de génétique moléculaire sont en développement pour des syndromes dont le diagnostic est difficile, comme la fièvre méditerranéenne familiale et le syndrome de Muckle-Wells. De telles analyses génétiques peuvent s'avérer utiles pour certaines maladies sélectives. Les cas qui restent non diagnostiqués constituent un défi important pour le médecin.

Ressources supplémentaires

Erten N, Saka B, Ozturk G, et al. Fever of unknown origin : a report of 57 cases. Int J Clin Pract 2005 ; 59 : 958-60. PMID : 16033620.

Knockaert DC. Fever of unknown origin in adults. Clin Infect Dis 1997 ; 24 : 291-302. PMID : 9114175.

Mourad O, Palda V, Detsky A. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Intern Med 2003 ; 163 : 545-51. PMID : 12622601.

Sørensen HT, Mellemkjaer L, Skriver MV, et al. Fever of unknown origin and cancer : a population-based study. Lancet 2005 ; 6 : 851-95.

Données probantes

1. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin reexamined and redefined. Curr Clin Top Infect Dis 1991 ; 11 : 35-51. PMID : 1651090.

   Les auteurs réexaminent la FOI et fournissent un nouveau cadre de réflexion sur ce syndrome à une époque où les examens s'effectuent plus fréquemment en ambulatoire. Les auteurs considèrent également la FOI dans des populations particulières, comme la FOI nosocomiale.

2. Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin : a systematic review of the literature for 1995-2004. Nucl Med Commun 2006 ; 27 (3) : 205-11. PMID : 16479239.

   Il s'agit d'une analyse systématique de la littérature de 1995 à 2004, y compris les rapports en provenance des pays en développement, sur la FOI classique. Les auteurs ont examiné des séries de cas pour évaluer les tests servant à déterminer la cause de FOI ; une méthode standardisée de diagnostic pour tous les cas de FOI n'a pu être dégagée.

3. Hirschmann JV. Fever of unknown origin in adults. Clin Infect Dis 1997 ; 24 (3) : 291-302. PMID : 9114175.

   L'auteur passe en revue les causes fréquentes de FOI et les démarches diagnostiques à tenir en face d'un tel syndrome.

4. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults : 40 years on. J Intern Med 2003 ; 253 (3) : 263-75. PMID : 12603493.

   Les auteurs rapportent les résultats d'une analyse systématique de la littérature de 1990 à 2002 consacrée à la FOI, en se concentrant sur les changements survenus pendant cette période et comparés à une analyse préalable de la littérature de 1961 à 1990 effectuée par la même équipe.

5. Mackowiak PA, Durack DT. Fever of unknown origin. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, éds. Principles and practice of infectious diseases. 6e éd. Philadelphie : Churchill Livingstone ; 2005. p. 718-27.

   Les auteurs présentent une revue exhaustive consacrée à la FOI avec une attention particulière pour les différentes formes : classique, nosocomiale, associée à une immunodéficience, liée au VIH en plus de la FOI des voyageurs. Ils discutent de manière approfondie le diagnostic différentiel pour chaque catégorie et fournissent des recommandations quant à l'anamnèse, au diagnostic, à l'imagerie pour la mise au point d'une FOI.

6. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin : report of 100 cases. Medicine 1961 ; 40 : 1-30. PMID : 13734791.

   Dans ce document historique, Petersdorf et Beeson ont élaboré les critères pour la définition d'une FOI ; ils ont constitué la référence médicalement reconnue pour l'évaluation clinique et les études des FOI jusqu'en 1991, date à laquelle des changements à la définition originelle ont été proposés.

7. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin. Arch Intern Med 2003 ; 163 (9) : 1033-41. PMID : 12742800.

   Dans cette étude prospective de FOI, uniquement parmi des patients immunocompétents, entre 1990 et 1999, les auteurs rapportent les proportions de patients ayant eu un diagnostic précoce (23,1 %), intermédiaire (13,1 %) ou tardif (30,0 %). Dans 33,8 % des cas, le diagnostic est resté inconnu.

Joseph J. Eron ▪ Cynthia Gay

90

Septicémie

Introduction

Le syndrome clinique associant fièvre, tachycardie, hypotension et acidose métabolique en présence d'une infection suspectée ou démontrée a été désigné par divers termes comme «septicémie», «sepsis», «syndrome septique» et «choc septique». Ces termes sont utilisés de façon interchangeable par certains cliniciens, mais les experts ont élaboré des définitions plus précises pour fournir aux cliniciens et aux chercheurs cliniques une base commune pour leurs observations et leurs traitements. Néanmoins, il a été montré et il est utile de savoir que les patients peuvent évoluer de manière continue d'un état de sepsis au choc septique.

Le sepsis est défini comme une réaction systémique à une infection présumée ou confirmée (micro-organismes dans un site normalement stérile), avec les signes cliniques suivants : température corporelle anormale (> 38 °C ou < 36 °C), tachycardie, acidose métabolique, généralement accompagnée d'alcalose respiratoire compensatoire et tachypnée, avec augmentation ou diminution du nombre de globules blancs. Dans le sepsis grave, la perfusion insuffisante d'un organe entraîne par exemple une diminution de la fonction rénale, une hypoxémie ou une altération de l'état mental. Par «choc septique», on entend un état d'hypotension avec perfusion insuffisante d'organe malgré une réanimation liquidienne adéquate (tableau 90.1).

Le sepsis et le choc septique sont des affections fréquentes très difficiles à traiter. Souvent, le diagnostic microbiologique est obscurci en raison d'un traitement antimicrobien administré avant que les patients n'arrivent à l'hôpital ou au cours de la réanimation d'urgence, avant que les résultats des cultures ne soient connus. Souvent, les patients souffrent d'une maladie sous-jacente grave comme une immunosuppression, un cancer hématologique ou autre et, parfois, de graves perturbations des défenses, par exemple à la suite de brûlures étendues. L'état mental des patients peut être altéré, ce qui rend l'anamnèse impossible ou peu fiable. La progression rapide vers une défaillance multiviscérale peut rendre difficile l'identification du processus pathogène initial, qui pouvait être une pneumonie, une pyélonéphrite ou une infection intra-abdominale.

Le sepsis est la dixième cause de décès aux États-Unis et la principale cause de décès chez les patients gravement malades. Toutefois, ce syndrome peut être directement responsable d'un décès à la suite de maladies comme le cancer et la pneumonie, classées indépendamment comme causes de mortalité. Environ 80 % des cas de sepsis grave dans les unités de soins intensifs aux États-Unis et en Europe durant les années 1990 sont survenus après admission pour des causes indépendantes. Aux États-Unis, l'incidence du sepsis a presque quadruplé de 1979 à 2000, pour atteindre environ 660 000 cas annuels de sepsis ou de choc septique (240 cas pour 100 000 habitants). La mortalité due à un sepsis reste élevée malgré des évolutions récentes montrant un déclin dans certains contextes.

Étiologie et pathogénie

Par souci de cohérence dans ce chapitre, la septicémie et le choc septique seront considérés comme dus à un micro-organisme, avec ou sans infection sanguine prouvée. D'autres affections peuvent causer des syndromes cliniques indiscernables d'une infection liée au sepsis, même si les mécanismes exacts conduisant aux manifestations cliniques de ces conditions soient moins clairement définis.

Jadis, aux États-Unis, des bacilles à Gram négatif étaient le plus souvent associés à une bactériémie et au sepsis. Au cours des 15 à 20 dernières années, des coques à Gram positif, comme *Staphylococcus aureus*, des staphylocoques à coagulase négative et les entérocoques sont devenus plus fréquents, particulièrement comme causes de bactériémie nosocomiale. Les tendances récentes montrent également une augmentation des cas de sepsis sévère causé par des

Tableau 90.1 Critères diagnostiques du sepsis

Syndrome	Critères	Commentaire
Sepsis	Infection confirmée ou suspectée dans un site normalement stérile	Une hypotension liée à un sepsis ne peut avoir d'autre cause.
	Température > 38 °C ou < 36 °C	
	Fréquence cardiaque > 90/min	
	Fréquence respiratoire > 20/min ou $PaCO_2$ < 32 mmHg	
	Leucocytes > 12 000/mm³ ou < 4000/mm³ ou > 10 % de formes immatures	
	Pression artérielle systolique de < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg, ou une réduction de > 40 mmHg par rapport à la ligne de base	
Sepsis grave	Acidose lactique	Implique un dysfonctionnement d'organe associé au sepsis à distance du site d'infection. L'hypotension peut être corrigée par réanimation liquidienne.
	Oligurie	
	État mental altéré	
	Lésion pulmonaire grave	
Choc septique	Requiert l'administration d'un vasopresseur pour maintenir la pression artérielle	L'hypotension persiste malgré une réanimation liquidienne adéquate.

$PaCO_2$, pression partielle artérielle du dioxyde de carbone ; PAM, pression artérielle moyenne.

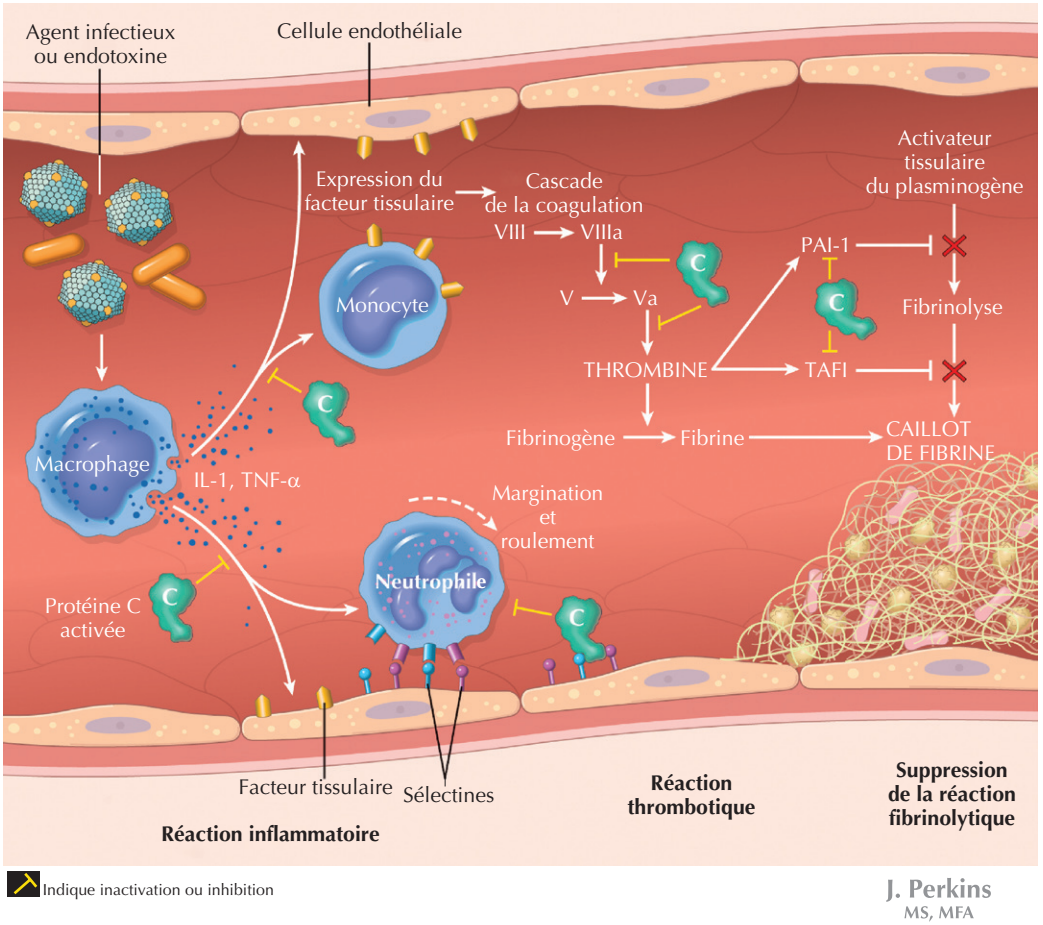
champignons, en particulier *Candida* spp. Cependant, presque toute infection microbiologique invasive peut conduire au sepsis et au choc septique. Les agents étiologiques potentiels comprennent les rickettsies et des organismes de type rickettsies ; des champignons, comme *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp. ; des parasites comme ceux du paludisme. Une toxoplasmose aiguë chez les patients immunodéprimés et même certaines infections virales peuvent également être en cause. Les poumons, l'abdomen et les voies urinaires sont les sites les plus courants de l'infection, mais l'origine de l'infection reste non identifiée dans près d'un tiers des cas. Les résultats de l'hémoculture ne sont positifs que dans 30 % des cas. Des cultures d'autres prélèvements comme les expectorations, l'urine, le liquide céphalorachidien ou le liquide pleural peuvent révéler une étiologie spécifique, mais des sites d'infection localisée d'où le syndrome provient peuvent ne pas être accessibles à la culture.

Les agents infectieux activent à la fois des réactions inflammatoires et anti-inflammatoires, qui dépendent en partie des monocytes, des macrophages et des polynucléaires neutrophiles. Ces cellules activées interagissent avec des récepteurs endothéliaux conduisant à la libération de cytokines, notamment le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interleukine 1 (IL1), des protéases, des leucotriènes, des dérivés réactifs de l'oxygène, l'oxyde nitrique, l'acide arachidonique et le facteur d'activation plaquettaire. De multiples interactions dans les endothéliums vasculaires entraînent des lésions dans les petits vaisseaux, des thromboses et des fuites capillaires, encore aggravées par l'activation des cascades de la coagulation et du complément. Une perturbation endothéliale diffuse aboutit à une hypoxie tissulaire et finalement au dysfonctionnement de l'un ou l'autre organe.

La physiopathologie exacte qui sous-tend le développement du sepsis grave et le choc septique reste insaisissable, probablement en raison de l'hétérogénéité des patients, des agents infectieux et des événements qui déclenchent les mécanismes inflammatoires. Jadis, la théorie dominante interprétait le choc septique comme une réaction inflammatoire incontrôlée à une bactériémie, une endotoxémie, une fongémie ou une infection grave plus localisée (figure 90.1). Elle était fondée principalement sur des études animales dans lesquelles on trouvait des taux élevés de cytokines circulantes comme le TNFα. Cependant, les taux de TNFα et d'IL1, qui sont les principales cytokines inflammatoires, sont exponentiellement plus élevés chez ces animaux que chez les patients septiques. Il faut toutefois noter que l'on a trouvé des concentrations élevées de TNFα chez l'homme en cas de sepsis faisant suite à une méningococcémie, ainsi qu'une corrélation avec le taux de mortalité. Toutefois, les recherches chez l'homme ont révélé qu'une réaction inflammatoire systémique excessive, avec des taux élevés de TNF, de TNFα ou d'IL1β, était beaucoup moins fréquente que prévu.

Le rôle précis de TNFα et de l'IL1 dans la physiopathologie du sepsis reste à déterminer. Ces cytokines induisent l'adhérence des leucocytes à l'endothélium, qui est suivie par la libération du facteur d'activation des plaquettes, de l'IL8, des métabolites de l'acide arachidonique

Figure 90.1 Septicémie.
PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1 ou inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène ; TAFI : Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor ou inhibiteur de la fibrinolyse activé par la thrombine.



et des facteurs de coagulation, qui contribuent tous à l'induction de la fièvre, de la tachycardie, de la tachypnée, des anomalies de ventilation et de perfusion, de l'acidose lactique et de la coagulation intravasculaire disséminée. Toutefois, des travaux plus récents ont révélé que les patients en sepsis présentaient des signes d'immunosuppression, notamment une sensibilité accrue aux infections nosocomiales, une perte d'hypersensibilité retardée et une défaillance dans l'élimination des pathogènes. Une théorie récente propose que le sepsis débuterait par une augmentation des médiateurs inflammatoires, mais progresserait ensuite vers un état immunosuppresseur au cours duquel les réactions anti-inflammatoires prédomineraient.

Tableau clinique

La manifestation initiale du sepsis peut être discrète, mais la progression rapide du syndrome rend généralement le diagnostic évident, même si l'agent infectieux spécifique peut rester inconnu. Des changements mineurs de l'état mental ou de la confusion peuvent être des signes très précoces de sepsis. Chez des patients surveillés étroitement, on a constaté qu'une hyperventilation survenait tôt chez les patients qui évoluaient vers un état septique. La plupart des patients sont soit en hyperthermie ou en hypothermie et se plaignent de sensations de froid et de frissons. Chez certaines personnes âgées ou affaiblies, en dehors des signes de confusion ainsi que d'orthostatisme ou d'hypotension, les symptômes peuvent être minimes. Le nombre de neutrophiles peut être élevé, mais la neutropénie est aussi une manifestation commune.

Bien que la limite entre les manifestations cliniques primaires et les complications ultérieures soit arbitraire, les complications du sepsis, notamment la perfusion insuffisante de certains organes, la coagulopathie et les lésions endothéliales, représentent un continuum allant du syndrome septique au choc. Les conséquences d'une hypoperfusion d'organes, comme une hypotension, une oligurie, une hypoxémie, une acidose et des anomalies de la fonction hépatique peuvent constituer les premières manifestations. Les patients peuvent également avoir des signes de consommation des facteurs de coagulation avec thrombopénie

entraînant une hémorragie ; la fonction myocardique peut être déprimée, ce qui se manifeste par une augmentation de la fréquence et du débit cardiaque. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou un syndrome de fuite capillaire pulmonaire peuvent survenir un peu plus tardivement. En raison de la progression très rapide du sepsis, certains patients peuvent se présenter avec un SDRA.

Diagnostic différentiel

D'autres processus ou des stimulus peuvent causer des réactions inflammatoires systémiques entraînant un syndrome clinique qui se confond avec un sepsis. Des brûlures et une pancréatite sont les causes non infectieuses les plus fréquentes, mais la confusion est possible aussi avec une insuffisance surrénalienne, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde, une tamponnade cardiaque, une dissection ou une rupture d'anévrisme de l'aorte, une hémorragie occulte et le surdosage d'un médicament. D'autres causes de lésions tissulaires comme celles causées par un traumatisme peuvent également entraîner un syndrome semblable à celui d'un sepsis.

Démarche diagnostique

Les signes diagnostiques du choc septique peuvent être discrets au début du syndrome, mais ils deviennent généralement évidents une fois que le processus a évolué. Déterminer la source de l'infection et identifier l'agent microbien spécifique sont les principaux problèmes diagnostiques. Les antécédents, notamment les affections prédisposantes, un traitement antimicrobien récent, un régime alimentaire particulier, un voyage et certains contacts peuvent fournir des informations utiles. Si possible, on devrait interroger le patient sur le développement des symptômes afin de localiser la source de l'infection. Les cultures de sang, d'urine et d'expectorations sont essentielles et, si cela paraît indiqué, il faudra également mettre en culture du liquide céphalorachidien, la sérosité de plaies ou du liquide péritonéal. Si possible, il faudrait obtenir le diagnostic avant l'administration d'antibiotiques, qui risqueraient d'interférer dans la démarche diagnostique. La plupart des études rétrospectives évaluant l'effet d'une antibiothérapie chez les patients septicémiques rapportent une diminution de la mortalité lorsque des agents antimicrobiens empiriques « appropriés » ont été pris dans les 48 h qui ont suivi les prélèvements pour hémoculture. Par ailleurs, il ne faut pas négliger la culture de selles et le dépistage de la toxine de *Clostridium difficile*.

Soins et traitement

Le traitement est divisé en plusieurs catégories : le soutien hémodynamique, les antimicrobiens, l'oxygénation tissulaire et l'interruption spécifique de la cascade inflammatoire. Malgré les progrès de l'antibiothérapie au cours des 50 dernières années, la mortalité du syndrome de sepsis grave n'a pas diminué de manière spectaculaire. Le déséquilibre entre la demande et l'apport en oxygène aboutit à une hypoxie dans tous les tissus et organes en raison des caractéristiques physiologiques du sepsis et du choc septique, notamment une vasodilatation périphérique, une diminution de la fonction cardiaque, une perte de volume intravasculaire due à une dysfonction endothéliale et une augmentation des besoins métaboliques. Les récents progrès thérapeutiques sont :

1. la protéine C activée humaine recombinante en cas de sepsis grave ;
2. les corticoïdes en cas de choc septique ;
3. une prise en charge orientée vers la correction de l'insuffisance de la perfusion tissulaire *(early goal-directed therapy)* ;
4. la thérapie intensive à l'insuline (voir plus bas).

En 2003, un groupe d'experts s'est à nouveau réuni pour mettre à jour les recommandations principales pour la prise en charge du sepsis grave et du choc septique à partir des données disponibles (tableau 90.2). Ses principales recommandations sont présentées ci-après.

Traitement optimal

Les prélèvements pour culture devraient être obtenus avant l'administration d'antibiotiques, et l'antibiothérapie devrait idéalement être dirigée contre des pathogènes spécifiques. Cependant, au début d'un choc septique, l'agent pathogène précis est généralement inconnu et peut le rester même après des examens approfondis. En général, à moins que l'on ne connaisse avec une quasi-certitude la nature de l'agent pathogène, la gravité de la maladie impose le recours à une antibiothérapie à large spectre et son lancement dans l'heure de la suspicion ou du diagnostic de sepsis grave. Le tableau 90.3 suggère une antibiothérapie empirique chez les patients en état de sepsis ou de choc septique dans divers contextes.

Le concept de thérapie orientée est axé sur l'optimisation de l'apport d'oxygène aux tissus tels que mesurés par la saturation en oxygène du sang veineux mêlé, le pH ou le taux artériel de lactate. Cette approche a démontré une meilleure survie par rapport à la réanimation liquidienne standard et au maintien de la pression artérielle. Les objectifs physiologiques pendant les 6 premières heures de la réanimation sont les suivants :

1. pression veineuse centrale : 8 à 12 mmHg ;
2. pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg ;
3. saturation veineuse centrale en oxygène ≥ 70 % ;
4. diurèse ≥ 0,5 ml/kg/h (en utilisant la transfusion, des agents inotropes et de l'oxygène supplémentaire avec ou sans ventilation mécanique).

Dans une étude randomisée et contrôlée, la protéine C activée humaine recombinante, (drotrécogine α), qui active la fibrinolyse et inhibe la thrombose et l'inflammation, a

Tableau 90.2 Recommandations fondées sur des données probantes pour le traitement d'un sepsis

Modalité de traitement	Recommandation	Degré de preuve
Antimicrobiens	Des antibiotiques devraient être administrés par voie intraveineuse dans l'heure en cas de suspicion de sepsis	E
Bicarbonate	Non indiqué pour une acidose lactique avec un pH ≥ 7,15 due à une perfusion insuffisante	C
Cultures	Des prélèvements pour cultures doivent être obtenus à partir des sites appropriés avant l'administration des antimicrobiens	D
Prophylaxie des thromboses veineuses profondes	Faibles doses d'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire ou recours à un dispositif mécanique si l'utilisation d'héparine est contre-indiquée	A
Réanimation liquidienne	Des colloïdes ou cristalloïdes naturels ou artificiels conviennent ; les résultats des études comparatives ne montrent pas de supériorité de l'une de ces formules.	C
Contrôle de la glycémie	Maintien de la glycémie < 150 mg/dl (8,3 mmol/l)	D
	Perfusion continue d'insuline et de glucose avec contrôle de la glycémie toutes les 30–60 min pour atteindre l'objectif cité ci-dessus	
Réanimation initiale dans les 6 premières heures	Buts de la réanimation dans les 6 premières heures : ▪ pression veineuse centrale : 8–12 mmHg ▪ pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg ▪ débit urinaire ≥ 0,5 ml/kg/h ▪ saturation en oxygène ≥ 70 % dans le sang veineux central ou mêlé	B
Ventilation mécanique	Volumes courants faibles de 6 ml/kg de poids corporel prédit tout en maintenant des pressions de plateau < 30 cm H_2O en cas de LPA/SDRA	B
Protéine C activée humaine recombinante	Indiquée pour APACHE II ≥ 25, défaillance de plusieurs organes, ou SDRA du au sepsis ou à un choc septique, et s'il n'y a aucune contre-indication absolue liée à un risque de saignement ou une contre-indication relative pour laquelle le risque dépasse le bénéfice	B
Transfusion sanguine	Transfusion de globules rouges si la saturation en oxygène n'atteint pas 70 % dans le sang veineux central ou mêlé après les 6 premières heures	B
	Transfusion de globules rouges seulement si l'hémoglobine < 7,0 g/dl (< 70 g/l) après une hypoperfusion résolue, en l'absence de maladie coronarienne ou d'acidose lactique au cours de la réanimation initiale	
Stéroïdes	Corticostéroïdes intraveineux (hydrocortisone 200–300 mg/j pendant 7 j en 3–4 doses fractionnées ou en perfusion continue) en cas de choc septique ne répondant pas à la réanimation liquidienne Des doses > 300 mg d'hydrocortisone quotidienne ne peuvent pas être utilisées comme traitement du sepsis grave ou d'un choc septique	C
Prophylaxie de l'ulcère de stress	Inhibiteurs des récepteurs H_2 pour tous les patients atteints de sepsis grave	A

APACHE : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation ; LPA : lésion pulmonaire aiguë ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.
Valeur des recommandations : A, appuyée par au moins deux études cotées I ; B, appuyée par une étude cotée I ; C, appuyée par des études cotées II ; D, appuyée par au moins une étude cotée III ; E, appuyée par des données probantes cotées IV ou V.
Cote des données probantes : I, élevée, basée sur des essais randomisés dont les résultats sont évidents ; II, basse, basée sur des essais randomisés avec des résultats incertains ; III, étude non randomisée, contrôles contemporains ; IV, étude non randomisée, contrôles historiques et opinion d'experts ; V, séries de cas, études non contrôlées et opinion d'experts.
Adapté de Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004 ; 32 (3) : 858–73.

Tableau 90.3 Antibiothérapie empirique

Contexte clinique	Thérapies possibles
Admission en ambulatoire	Céphalosporine de troisième génération (par ex., la ceftriaxone, le céfotaxime) ou pipéracilline/tazobactam ou imipénème (ou méropénème ou ertapénème), chacune avec un aminoside; plus vancomycine
Intra-abdominal	Pipéracilline/tazobactam ou imipénème (ou méropénème ou ertapénème), chacune avec un aminoside; la tigécycline est une alternative lorsque *Pseudomonas* ne paraît pas incriminé; plus vancomycine
Patient hospitalisé*	Imipénème (ou méropénème ou ertapénème) ou pipéracilline/tazobactam (à des doses actives sur *Pseudomonas aeruginosa*), plus aminoside; la ceftazidime, la céfépime et la ciprofloxacine sont des autres options; plus vancomycine
Patient neutropénique	Imipénème (ou méropénème ou ertapénème), céfépime, ceftazidime, seule ou avec un aminoside; pipéracilline/tazobactam (à des doses actives sur *P. aeruginosa*) est une alternative; plus vancomycine plus fluconazole (la caspofungine convient également)
Possibilité de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline	Linézolide et daptomycine peuvent remplacer la vancomycine en fonction du site d'infection (la daptomycine ne devrait pas être utilisée dans le cas de pneumonie, et l'on a peu d'expérience sur le linézolide pour certains syndromes tels que l'endocardite et la méningite)
Possibilité de morsure de tique	Ajouter la doxycycline

* L'épidémiologie locale des infections nosocomiales et les profils de résistance aux antibiotiques doivent guider le traitement.

réduit la mortalité chez les patients en sepsis grave de 30,8 à 24,7 %. Sans surprise, on a constaté une augmentation modeste, mais statistiquement significative, de l'incidence des hémorragies graves, entre autres une hémorragie intracrânienne. Un deuxième essai a été mené pour évaluer le bénéfice de la drotrécogine α chez les adultes présentant un sepsis grave, mais un faible risque de mort, défini comme un score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) inférieur à 25 et pas plus d'un seul organe défaillant. L'étude n'a révélé aucun effet bénéfique du traitement pour ce groupe de patients, mais une incidence accrue de complications hémorragiques graves. La drotrécogine α (activée) n'est actuellement approuvée par la Food and Drug Administration américaine que pour le traitement du sepsis grave chez les patients avec plus d'un organe dysfonctionnel ou un score APACHE II supérieur à 25.

Au cours de la dernière décennie, de multiples essais de thérapies visant des médiateurs impliqués dans la cascade inflammatoire qui contribue à la pathogénie du sepsis ont été décevants. Des agents, comme les anticorps anti-endotoxine, les antagonistes du TNF, les antagonistes des récepteurs de l'IL-1 et d'autres agents n'ont pas démontré un bénéfice significatif. Cependant, plusieurs essais randomisés et contrôlés de la corticothérapie pour un choc septique ont démontré un avantage important dans la correction du choc. Les directives actuelles recommandent des corticostéroïdes par voie intraveineuse (hydrocortisone, 200 à 300 mg/j en trois ou quatre doses fractionnées pendant 7 j) pour un choc septique qui ne répond pas à la réanimation liquidienne.

Un vaste essai clinique a démontré qu'un contrôle glycémique intensif constituait un acte thérapeutique important capable de réduire la mortalité chez des patients atteints d'un sepsis grave, la glycémie étant maintenue entre 80 et 110 mg/dl (4,4 à 6,1 mmol/l) par la perfusion continue d'insuline et de glucose. L'insulinothérapie intensive pour les patients septicémiques était associée à une mortalité inférieure à celle d'un traitement conventionnel (12,5 % vs 29,5 %) et réduisait la fréquence des épisodes infectieux de 46 %. L'effet bénéfique de l'insulinothérapie intensive sur la mortalité persiste indépendamment des antécédents de diabète. Les recommandations actuelles suggèrent de maintenir la glycémie sous 150 mg/dl (8,3 mmol/l) ou entre 100 et 140 mg/dl. De fréquents contrôles sont essentiels pour éviter les lésions cérébrales dues à une hypoglycémie.

Bien que les infections liées au cathéter aient diminué avec l'amélioration des techniques de stérilisation et de l'équipement, elles restent la première cause d'infections sanguines. Plusieurs études randomisées contrôlées évaluant la prévention de ce type d'infection par l'utilisation de cathéters enduits d'héparine, de chlorhexidine-sulfadiazine et d'antibiotiques ont montré une réduction de la colonisation du cathéter, mais pas des bactériémies.

Éviter les erreurs de traitement

Les erreurs les plus graves associées au syndrome de sepsis relèvent plus souvent du diagnostic que de la thérapeutique. Il faut toujours envisager la possibilité d'une cause non infectieuse en cas de syndrome de réaction inflammatoire systémique imitant un sepsis, comme une pancréatite, une embolie pulmonaire importante et une insuffisance surrénale. Il faut aussi penser à des agents pathogènes plus inhabituels qui peuvent ne pas donner d'hémocultures positives, comme le paludisme, la tuberculose ou l'histoplasmose.

Futures directions

Le sepsis est un syndrome clinique de plus en plus fréquent, avec un taux de mortalité élevé en dépit des interventions modernes. L'échec des agents anti-inflammatoires pour améliorer le pronostic d'une septicémie a incité les chercheurs à repenser la physiopathologie sous-jacente du sepsis et du choc septique, et à examiner si le syndrome du sepsis résultait de réactions à la fois inflammatoires et immunosuppressives. Au cours de la dernière décennie, de nouvelles stratégies thérapeutiques du sepsis ont été mises au point, dont la drotrécogine α (activée), le traitement aux glucocorticoïdes pour le choc septique, une insulinothérapie intensive et la réanimation orientée. Des soins de soutien plus raffinés, basés entre autres sur la découverte de paramètres physiologiques sur lesquels il serait possible d'intervenir spécifiquement, devraient élargir les applications et augmenter la survie. Des médications agissant sur les cascades de l'inflammation et de la coagulation continuent à être développées, mais requièrent encore des études cliniques approfondies. De nouvelles stratégies visant les médiateurs de l'inflammation et leur rôle dans l'induction d'une immunosuppression dans le sepsis doivent être explorées. Vu le nombre croissant de patients âgés et immunosupprimés et la résistance croissante aux antibiotiques, l'antibiothérapie seule n'est guère susceptible de réduire la mortalité du sepsis. En conséquence, l'utilisation importante des ressources des soins de santé pour traiter le sepsis grave et le choc septique augmentera probablement.

Ressources supplémentaires

Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisones on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002 ; 288 (7) : 862-71. PMID : 12186604.

Cet article rapporte les résultats d'un essai en double insu, randomisé et contrôlé par un groupe placebo ; il portait sur les effet de l'hydrocortisone et de la fludrocortisone sur 300 patients en choc septique. Les auteurs concluent qu'une cure de 7 j d'hydrocortisone et de fludrocortisone à faible dose a réduit la mortalité des patients en état de choc septique et atteints d'une insuffisance surrénalienne relative.

Matthay MA. Severe sepsis : new treatment with both anticoagulant and antiinflammatory properties. N Engl J Med 2001 ; 344 (10) : 759-62. PMID : 11236781.

Cet éditorial accompagnait la publication de Bernard et al. (voir plus bas) sur les résultats de l'essai randomisé contrôlé de la protéine C activée dans le traitement du sepsis grave. L'éditorial évoque les théories possibles expliquant l'efficacité des médicaments et présente une critique de l'étude.

Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, et al. Severe sepsis and septic shock : review of the literature and emergency department management guidelines. Ann Emerg Med 2006 ; 48 (1) : 28-54. PMID : 16781920.

Nguyen et al. passent en revue de manière fouillée le sepsis et le choc septique en mettant l'accent sur la prise en charge précoce des infections dans les services d'urgence.

Données probantes

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992 ; 20 (6) : 864-74. PMID : 1597042.

   Ce rapport de l'ACCP/SCCM Consensus Conference Committee présente les définitions consensuelles pour le sepsis et les syndromes apparentés élaborées par le comité.

2. Andrews P, Azoulay E, Antonelli M, et al. Year in review in intensive care medicine, 2004. I. Respiratory failure, infection, and sepsis. Intensive Care Med 2005 ; 31 (1) : 28-40. PMID : 15609018.

   Andrews et al. passent en revue les résultats de recherches sur l'insuffisance respiratoire, l'infection et le sepsis. À propos du sepsis, ils présentent un résumé des conclusions des études portant sur les infections liées aux cathéters, l'endocardite, les infections nosocomiales ainsi que sur l'utilisation des antimicrobiens et sur le sepsis chez des patients infectés par le VIH.

3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States : analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001 ; 29 (7) : 1303-10. PMID : 11445675.

   Les auteurs rapportent les résultats d'une étude épidémiologique de l'incidence, des coûts et des suites du sepsis grave aux États-Unis en 1995.

4. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001 ; 344 (10) : 699-709. PMID : 11236773.

   Bernard et al. présentent les conclusions de leur essai clinique de la protéine C activée humaine dans le traitement du sepsis sévère, essai qui était randomisé, en double insu et contrôlé par placebo.

5. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004 ; 32 (3) : 858-73. PMID : 15090974.

   Il s'agit d'une revue systématique de la littérature sur le sepsis publiée par le Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Les recommandations diagnostiques et thérapeutiques sont résumées et classées en fonction de leurs priorités et de la valeur des données appuyant ces recommandations.

6. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003 : 348 (2) : 138-50. PMID : 12519925.

   Hotchkiss et al. proposent ici une revue consacrée au sepsis en mettant l'accent sur les progrès dans la compréhension de la pathogénie du sepsis et dans les stratégies thérapeutiques.

7. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 to 2000. N Engl J Med 2003 ; 348 (16) : 1546-54. PMID : 12700374.

   Il s'agit d'une étude rétrospective du sepsis dans laquelle ont été analysés les dossiers de sortie des hôpitaux participant au National Hospital Discharge Survey (Enquête nationale sur les dossiers de sortie hospitalière), fournissant ainsi un échantillon représentatif du taux national. Les auteurs rendent compte de l'évolution temporelle de l'incidence, de l'évolution du sepsis et des facteurs de risque de sepsis.

8. Munford R. Sepsis, severe sepsis, and septic shock. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, éds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6e éd. Philadelphie : Churchill Livingstone ; 2005. p. 906-22.

   Munford et al. proposent une revue exhaustive du sepsis, du sepsis grave et du choc septique englobant l'épidémiologie, les manifestations cliniques, la démarche diagnostique et le traitement du sepsis et des syndromes associés. Ils présentent une revue approfondie des données actuelles sur la physiopathologie du sepsis et des syndromes apparentés.

9. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001 ; 345 (19) : 1368-77. PMID : 11794169.

   Les auteurs rapportent les résultats d'une étude randomisée de thérapie orientée appliquée dans les services d'urgence durant les 6 premières heures de l'admission et comparés aux résultats de la thérapie standard en cas de sepsis ou de choc septique.

10. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. N Engl J Med 1999 ; 340 (3) : 207-14. PMID : 9895401.

    Cet article de Wheeler et Bernard est une mise au point sur le sepsis grave, avec un accent particulier sur la physiopathologie et le traitement de l'atteinte de certains organes.

Mary C. Bowman ▪ David A. Wohl ▪ Andrew H. Kaplan

91

Infections staphylococciques

Introduction

Au sein du genre *Staphylococcus*, une seule espèce, *S. aureus*, et un groupe d'espèces appelées staphylocoques à coagulase négative (SCN) provoquent de graves maladies humaines. *S. aureus* est la plus virulente de toutes les espèces de *Staphylococcus* et est l'un des plus importants pathogènes bactériens humains. C'est une cause majeure de graves infections nosocomiales, ainsi que d'infections non hospitalières, notamment d'infections cutanées et des tissus mous (ICTM), de septicémies, d'infections endovasculaires et des infections de cathéters à demeure ou des dispositifs prothétiques implantés. Le *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) est apparu comme le «super-microbe» responsable d'un excès de morbidité, de mortalité et d'augmentation des coûts des soins de santé. Alors qu'elle était relativement limitée à l'environnement hospitalier, une infection par un SARM est de plus en plus souvent contractée et propagée en dehors des institutions hospitalières. Les SCN, parmi lesquels *S. epidermidis* est le pathogène majeur, sont les bactéries les plus fréquemment isolées à partir des hémocultures. Bien qu'il soit le plus souvent un contaminant, *S. epidermidis* s'est avéré une véritable cause d'infection chez les patients hospitalisés porteurs de dispositifs implantés ainsi que chez des personnes immunodéprimées. La résistance des staphylocoques à de nombreuses classes d'antibiotiques est répandue et constitue un sérieux défi pour les cliniciens. Les meilleurs apports thérapeutiques sont le choix de l'antibiothérapie appropriée et de sa durée, l'élimination des tissus infectés ou des objets étrangers et le drainage chirurgical des collections liquidiennes infectées.

Épidémiologie

S. aureus est un organisme commensal le plus souvent présent dans la partie antérieure des narines. Des études montrent que les porteurs asymptomatiques de *S. aureus* sont relativement fréquents, entre 20 et 40 % des adultes, et suggèrent que 50 % des adultes sont colonisés à un moment quelconque au cours de leur vie. Les études transversales dans les populations à haut risque, notamment les personnes atteintes de diabète ou d'affections cutanées exfoliatives chroniques et celles qui sont soumises à une hémodialyse régulière, ont montré des taux de contamination dépassant 90 %. Les professionnels de la santé et les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse sont également plus souvent porteurs. La pertinence clinique de la présence asymptomatique des staphylocoques a été soulignée par plusieurs études qui ont démontré à la fois un risque accru d'infection chez les patients colonisés et une contamination des patients par des souches provenant de professionnels de la santé.

La propagation nosocomiale du *S. aureus* a de lourdes répercussions sur les résultats cliniques et les coûts des soins de santé. Ce germe est le plus souvent en cause dans les infections nosocomiales, et on estime qu'il est responsable d'une maladie clinique chez 2 % de tous les patients hospitalisés. Les patients atteints d'infection nosocomiale à *S. aureus* restent à l'hôpital environ deux fois plus longtemps et courent un risque significativement accru de mourir pendant leur hospitalisation. La transmission à grande échelle des souches résistantes aux antibiotiques β-lactamines est particulièrement préoccupante. Pratiquement, tous les isolats provenant d'infections, hospitalières ou non, résistent à la pénicilline, et des rapports récents indiquent que 55 à 59 % des isolats provenant des hôpitaux et des établissements de soins de longue durée sont résistants à la méthicilline. Les facteurs

de risque associés au SARM nosocomial sont une hospitalisation prolongée (souvent supérieure à 14 j), une thérapie antimicrobienne antérieure (en particulier avec les céphalosporines ou les fluoroquinolones), la présence dans une unité de soins intensifs ou des grands brûlés, l'hémodialyse, une infection du site opéré et la proximité d'un patient colonisé ou infecté par un SARM.

En milieu communautaire, *S. aureus* représente la cause la plus fréquente d'ICTM, et les infections à *S. aureus* qui résistent à la méthicilline et qui sont acquises dans la communauté (SARM-AC) sont devenues plus fréquentes. Des études réalisées entre 1997 et 2001 indiquent que 12 à 22 % de tous les isolats staphylococciques provenant des patients se présentant en dehors des hôpitaux étaient résistants à la méthicilline. Dans une étude réalisée en 2004, 59 % des isolats de staphylocoques obtenus strictement à partir d'ICTM ont été identifiés comme SARM-AC. Les facteurs de risque associés à l'infection à SARM-AC sont : la race afro-américaine, l'infection à VIH, une antibiothérapie au cours des 6 derniers mois et des traumatismes cutanés. La fréquence avec laquelle des foyers de SARM-AC ont été signalés parmi les personnes incarcérées, le personnel militaire, les joueurs de football et les membres d'une même famille suggère fortement que la contamination se répand dans les circonstances qui impliquent un contact étroit entre les gens ou le partage d'équipement.

Les SCN sont présents dans la flore normale de la peau humaine et des muqueuses. Historiquement, les SCN isolés à partir des hémocultures étaient considérés comme provenant d'une contamination lors du prélèvement du sang veineux. Des rapports montrent que jusqu'à 50 % des isolats positifs des hémocultures sont des SCN. Toutefois, ces dernières années, avec les progrès de la médecine, les SCN sont apparus comme de vrais agents pathogènes. Les cathéters veineux centraux à demeure et l'implantation de prothèse sont des facteurs de risque, l'infection survenant, bien sûr, plus facilement chez les sujets immunodéprimés, le plus souvent des patients atteints d'un cancer hématologique. Une interprétation erronée d'une hémoculture positive a des implications importantes. Les SCN sont pratiquement résistants à la pénicilline et aux pénicillines antistaphylococciques. Aussi, les hémocultures positives sont une indication de traitement par la vancomycine. Une importante étude de Tokars a contribué à clarifier quelles sont les cultures positives dues à des contaminants probables plutôt qu'à de vrais agents pathogènes chez les patients sans signes ni symptômes évidents de sepsis ; la distinction se base sur le nombre de cultures, le site du prélèvement et la longueur du délai avant que le test ne devienne positif.

Pathogénie

S. aureus est un organisme très robuste, capable de survivre sur les surfaces à une large variété de température, de pH et de concentration de sel. Plusieurs produits bactériens sont associés à la capacité du micro-organisme à persister dans l'environnement et à provoquer des maladies. Ils sont classés en substances qui lui permettent de survivre sur les surfaces in vivo et des toxines ou enzymes nécessaires à l'invasion des tissus et à leur destruction.

S. aureus se caractérise par sa capacité à coloniser et à survivre sur les corps étrangers implantés à demeure, comme les cathéters intraveineux ou les prothèses articulaires. Il est également souvent présent sur les épithéliums endovasculaires altérés comme des valves cardiaques anormales ou des vaisseaux sanguins thrombosés. Il s'y attache par un certain nombre de molécules bactériennes, dont l'acide téchoïque. Une fois qu'il adhère à une surface, plusieurs facteurs déjouent les mécanismes immunitaires et assurent sa persistance dans le site en question. Il se protège de l'attaque des neutrophiles par la coagulase ; sa capsule et son glycocalyx *(slime)* sont des obstacles à la phagocytose ; l'opsonisation est inhibée par le *clumping factor* (facteur d'agrégation) et par la protéine A ; sa catalase lui permet de résister à la destruction intracellulaire.

Après l'adhérence, le micro-organisme détruit les tissus infectés par diverses enzymes et toxines. Interviennent entre autres des enzymes extracellulaires qui s'attaquent aux tissus en endommageant les membranes cellulaires.

Des toxines sécrétées qui agissent à distance et sont responsables des nombreuses manifestations cliniques de l'infection à *S. aureus* sont particulièrement importantes. On distingue celles qui détruisent directement les tissus (toxines A, B, C et D) et celles qui agissent en déréglant le système immunitaire : toxines du syndrome de choc toxique (SCT), entérotoxines et toxines exfoliatives. Plusieurs des toxines staphylococciques agissent comme superantigènes. Ces protéines bactériennes interagissent avec des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II en dehors du sillon de liaison à l'antigène. Cette liaison de forte affinité active de nombreux lymphocytes T, qui libèrent alors de grandes quantités de cytokines. Celles-ci jouent un rôle critique dans la pathogénie de la plupart des manifestations cliniques de l'infection à *S. aureus*, notamment le SCT, le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et le syndrome d'intoxication alimentaire staphylococcique.

Une caractéristique importante du génome de *S. aureus* est la présence d'éléments génétiques mobiles qui peuvent transporter des gènes impliqués dans la pathogénicité et la résistance aux médicaments. Ceux-ci, généralement appelés « îlots de pathogénicité », sont capables de se déplacer entre les bactéries. On s'intéresse beaucoup actuellement aux cassettes SCC*mec* qui sont responsables de la résistance à la méthicilline et qui codent un facteur de virulence, la leucocidine de Panton-Valentine. Les séquences spécifiques des cassettes SCC*mec* (types I à IV) ont joué un rôle déterminant dans les enquêtes épidémiologiques menées sur les infections à SARM contractées dans les hôpitaux ou dans les communautés.

Tableau clinique

Les manifestations cliniques de l'infection à *S. aureus* sont protéiformes et reflètent les interactions entre l'hôte et les facteurs bactériens. Les facteurs de l'hôte le prédisposent à l'infection, mais influent aussi sur le cours de la maladie et sa présentation. Les déficits quantitatifs et qualitatifs de la fonction phagocytaire et les altérations cutanées augmentent le risque d'infection. Parmi les patients atteints d'un défaut de la phagocytose, ceux dont le chimiotactisme des neutrophiles est déficient (par exemple le syndrome de Job et le syndrome de Chediak-Higashi) ou dont la capacité de lyse intracellulaire est insuffisante (par exemple la granulomatose chronique) courent un plus grand risque. Les patients dont le diabète est mal contrôlé sont également prédisposés à une infection grave.

Infections de la peau et des tissus mous

L'infection staphylococcique de la peau et des tissus mous entraîne divers syndromes, le plus caractéristique étant la tendance du micro-organisme à former des abcès. L'infection peut être superficielle et bénigne, ne touchant qu'un follicule pileux (folliculite), mais elle peut aussi envahir le tissu entourant le follicule et causer un furoncle. Ces petits abcès peuvent fusionner et former de vastes collections de pus (anthrax). Rarement, le muscle sous-jacent et son aponévrose sont impliqués (pyomyosite et fasciite nécrosante). Les patients qui ont ainsi une infection profonde ont généralement de la fièvre, des douleurs locales et un mauvais état général. Ils nécessitent une intervention chirurgicale ainsi qu'un traitement antibiotique approprié. Les infections staphylococciques liées à la présence d'un corps étranger, comme une suture ou un drainage chirurgical, sont particulièrement préoccupantes. Les cas les plus bénins peuvent être traités de façon conservatrice par des antibiotiques oraux. Une myosite et une fasciite nécrosante nécessitent une intervention chirurgicale agressive qui permet d'établir un drainage et d'éliminer les tissus infectés. Bien que les ICTM causées par un SARM tendent à être plus fréquentes dans le milieu communautaire, on n'observe aucune différence dans les résultats cliniques par rapport aux micro-organismes sensibles quand l'intervention est appropriée.

Syndrome d'épidermolyse staphylococcique

Le syndrome d'épidermolyse staphylococcique est une maladie bulleuse qui touche presque exclusivement l'enfant. Il est causé par un staphylocoque producteur d'une toxine exfoliative. L'histologie montre un clivage de la couche granuleuse de l'épiderme. Généralement, les enfants infectés ont moins de 5 ans, sont grincheux et fiévreux. Une desquamation de la peau, apparemment non affectée (signe de Nikolski), est caractéristique. Après la rupture des bulles remplies de liquide, de vastes zones épidermiques peuvent être mises à nu, ce qui peut entraîner une déshydratation et une perte d'électrolytes potentiellement graves, en particulier chez les très jeunes enfants. La thérapie comprend des antibiotiques et un apport suffisant de liquide et d'électrolytes.

Syndrome du choc toxique staphylococcique

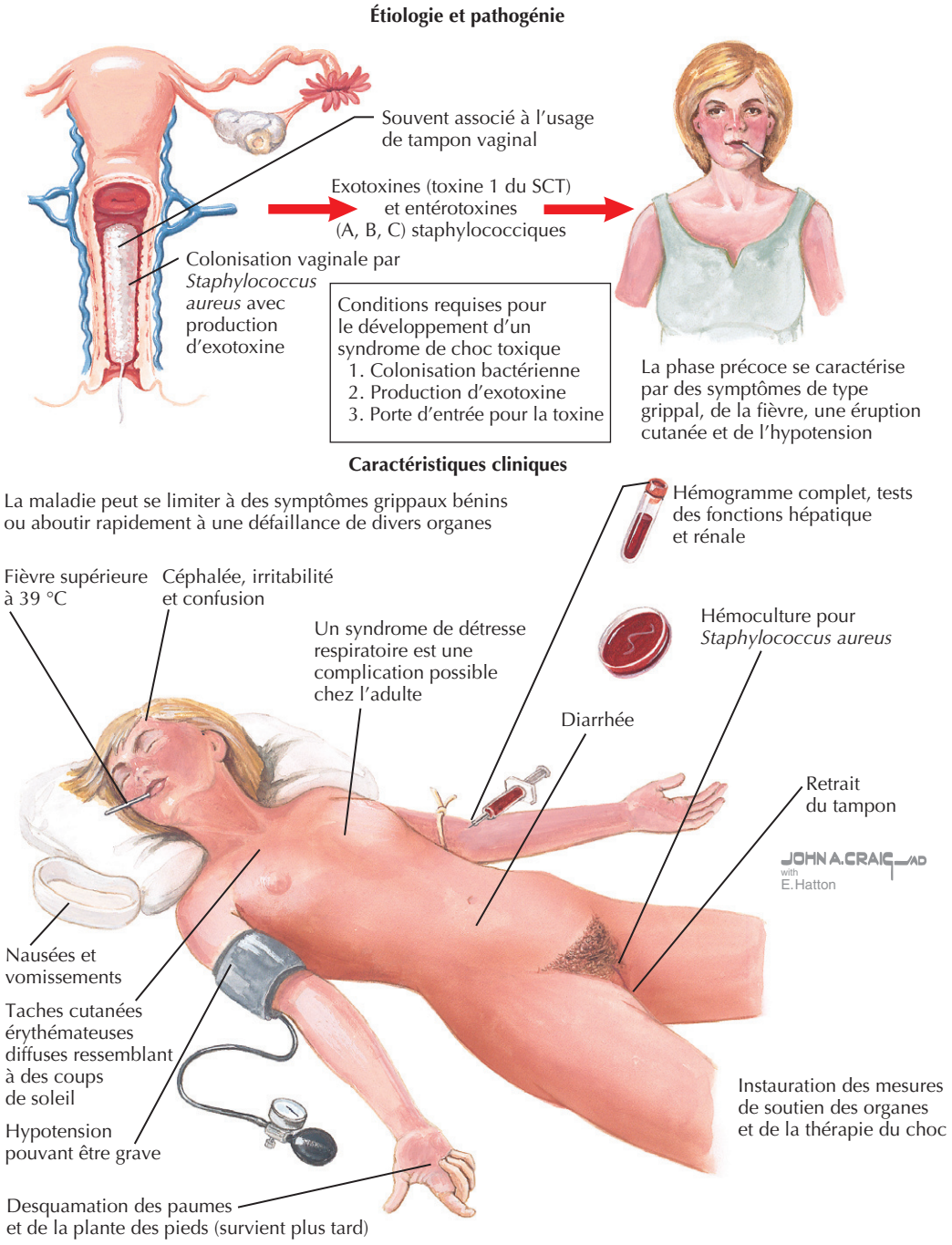
Ce syndrome causé par une toxine a été initialement décrit chez des femmes qui utilisaient des tampons vaginaux en période de menstruation (figure 91.1). Cependant, depuis lors, le SCT staphylococcique a été observé chez les hommes et chez les femmes en dehors de leurs règles. Le SCT se présente au départ comme une éruption cutanée avec de la fièvre, des myalgies, de la diarrhée et une diminution du degré de conscience. Dans les 24 à 48 h, ces premiers signes et symptômes peuvent être suivis d'insuffisance rénale, d'hépatite et d'un choc. Celui-ci peut être grave et causer une nécrose digitale. Le SCT s'accompagne souvent d'une éruption desquamative, généralement sur les mains et les pieds.

Contrairement au SCT associé aux menstruations et observé le plus souvent chez de jeunes femmes, le SCT non menstruel est souvent dû à des interventions chirurgicales et peut survenir en l'absence de signes francs d'infection active. Il faut suspecter un SCT chez tout patient qui, après une intervention chirurgicale, développe des éruptions cutanées ressemblant à des coups de soleil et un choc d'évolution rapide. Outre l'antibiothérapie spécifique de *S. aureus*, les patients atteints de SCT doivent recevoir la thérapie du choc et les soins de soutien des organes défaillants. En cas de maladie potentiellement mortelle, des immunoglobulines intraveineuses sont souvent indiquées en plus du traitement habituel. Il faut intervenir sur tout site potentiel de réplication bactérienne et de production de toxine, par exemple les sutures chirurgicales infectées, et, bien sûr, retirer l'éventuel tampon vaginal en cause.

Intoxication alimentaire staphylococcique

S. aureus cause environ 10 à 20 % des foyers d'intoxications alimentaires aux États-Unis. Le syndrome est lié à l'ingestion de l'une des diverses exotoxines bactériennes résistantes à la chaleur. Puisque la toxine préformée est présente dans la nourriture et que la réplication bactérienne n'est pas nécessaire, la maladie se caractérise par la rapidité de son apparition et de la résolution des symptômes. Les nausées et vomissements surviennent habituellement dans les 6 h de l'ingestion de la nourriture contaminée, et les symptômes se résorbent généralement en 12 h. Les patients ne sont pas fébriles, mais peuvent se sentir très mal en raison de l'hypovolémie due à la diarrhée et aux vomissements de caractère souvent explosif. Des foyers sont généralement associés à l'ingestion d'aliments partiellement cuits (par exemple une salade de pommes de terre). La thérapie est essentiellement symptomatique, des antibiotiques n'étant pas requis.

Figure 91.1 Syndrome du choc toxique.



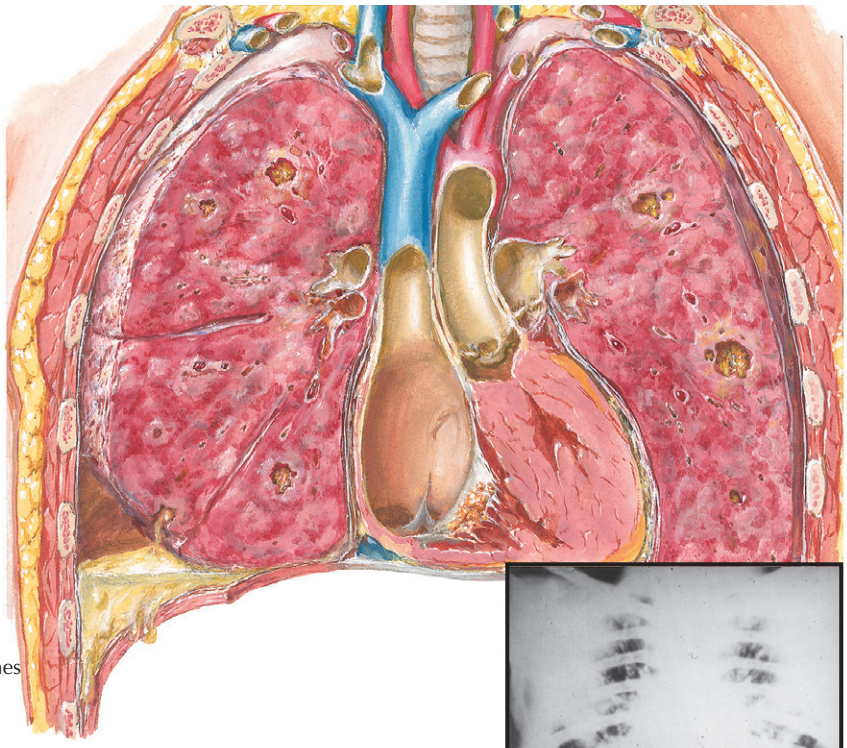
Pneumonie

S. aureus est une cause importante de pneumonie purulente (figure 91.2). Les micro-organismes accèdent aux poumons soit par aspiration du contenu du nasopharynx colonisé par des staphylocoques ou par dissémination hématogène (par exemple la diffusion d'une bactériémie ou d'emboles septiques provenant d'une endocardite droite). La pneumonie staphylococcique prend souvent un caractère fulminant et occasionne fréquemment des infiltrats qui peuvent se transformer en cavités ou former un empyème pleural. *S. aureus* est également une cause fréquente de pneumonie bactérienne secondaire à une infection par le virus de la grippe. Les antibiotiques antistaphylococciques sont habituellement efficaces dans l'élimination de l'infection ; toutefois, un drainage chirurgical peut être nécessaire en cas d'empyème pleural.

Endocardite

S. aureus, le deuxième agent étiologique le plus répandu de l'endocardite infectieuse, est responsable de 20 à 30 % des cas (figure 91.3). Bien que les valves aortiques

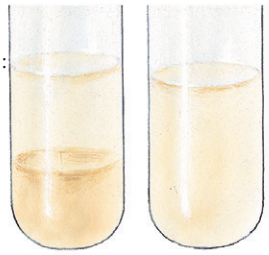
Figure 91.2 Pneumonie staphylococcique.

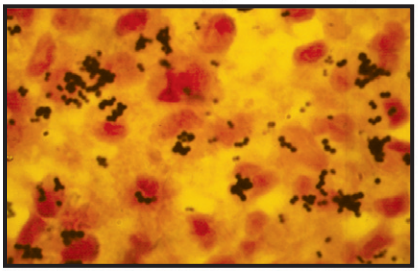


Pneumonie staphylococcique grave compliquant une endocardite avec formation d'abcès, d'un empyème, de végétations sur la valve tricuspide et d'emboles dans des branches de l'artère pulmonaire

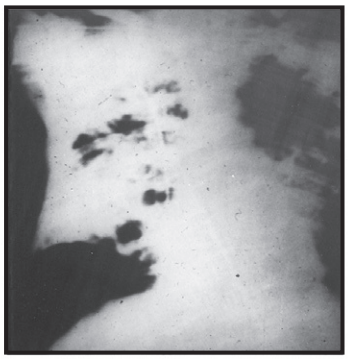
Pneumonie staphylococcique débutante

Test à la coagulase : le tube de gauche montre un caillot de plasma ; le tube de droite sert de contrôle





Staphylocoques et leucocytes polynucléaires dans une expectoration (coloration de Gram)



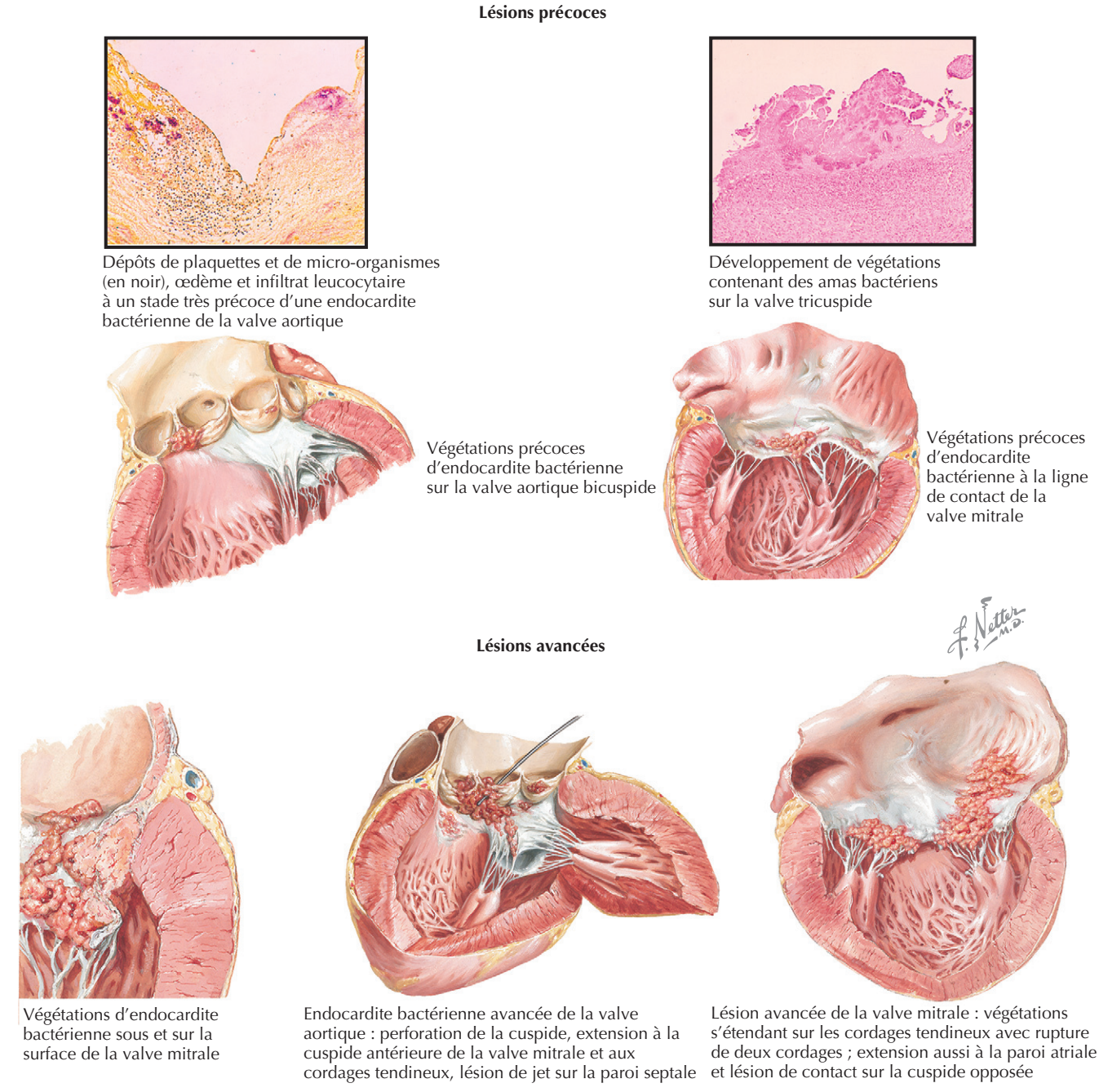
Pneumonie staphylococcique tardive avec abcès et pneumothorax

et mitrales soient le plus souvent impliquées, la valve tricuspide est plus fréquemment atteinte chez les toxicomanes qui se droguent par voie intraveineuse. Comme les autres micro-organismes, *S. aureus* s'attaque plus volontiers aux valves cardiaques anormales, par exemple lorsqu'elles sont altérées par une maladie dégénérative, un rhumatisme articulaire aigu ou une anomalie congénitale. Toutefois, les valves peuvent être normales dans pas moins d'un tiers des cas. Une endocardite staphylococcique peut également être due à l'implantation de cathéters vasculaires.

Comparée à l'endocardite due à *Streptococcus viridans*, l'endocardite staphylococcique tend à être plus agressive et se manifeste de manière aiguë. Des abcès myocardiques sont plus fréquents dans le cadre de l'endocardite à *S. aureus*, comme le sont les abcès des anneaux valvulaires, qui nécessitent souvent une réparation chirurgicale. Des embolies dans des organes importants surviennent dans près de la moitié des cas.

Le traitement consiste en une antibiothérapie appropriée. Le remplacement chirurgical de la valve infectée peut être requis en raison de troubles graves de la conduction,

Figure 91.3 Endocardite bactérienne.



d'abcès myocardiques, de signes d'instabilité valvulaire ou d'embolies dans de multiples organes, d'une bactériémie persistante malgré une antibiothérapie appropriée ou d'une insuffisance cardiaque congestive réfractaire.

Démarche diagnostique et diagnostic différentiel

L'infection à *S. aureus* peut être indiscernable des autres infections bactériennes. La culture du micro-organisme à partir des tissus infectés ou du sang est à la base du diagnostic. Compte tenu de la nature agressive de nombreuses infections à staphylocoques, il faut rester très attentif en présence de facteurs prédisposants, comme chez les patients dont la fonction phagocytaire est déficiente ou qui sont diabétiques.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement comprend essentiellement le drainage du site infecté et les antibiotiques. Des micro-organismes

résistants à la plupart des agents antimicrobiens disponibles sont régulièrement retrouvés dans les hôpitaux ainsi que dans les milieux communautaires.

La résistance peut être due soit à une production de β-lactamase soit à des altérations d'une des protéines de liaison à la pénicilline (PLP). L'enzyme β-lactamase, qui est sécrétée, inactive l'antibiotique par clivage de l'anneau β-lactame. Les micro-organismes utilisant ce mode de résistance peuvent être éliminés par des antibiotiques qui résistent à la β-lactamase comme l'oxacilline ou la nafcilline. Pour les micro-organismes possédant des PLP modifiées, représentées par les souches résistantes à la méthicilline, les pénicillines et les céphalosporines sont inefficaces. Ces β-lactamines, en visant directement les PLP, altèrent la paroi bactérienne. Les souches résistantes à la méthicilline prélevées à l'hôpital ou dans les communautés diffèrent par leur profil de sensibilité aux médicaments. On trouve également des différences géographiques dans les modes de résistance. Il est donc important d'adapter le traitement aux profils régionaux de sensibilité aux antibiotiques.

L'apparition de souches de *S. aureus* qui ont une sensibilité réduite aux antibiotiques glycopeptidiques (par exemple la vancomycine) devient particulièrement préoccupante. Plusieurs de ces isolats ont été signalés au Japon et aux États-Unis. Jusqu'à présent, ces micro-organismes ne montrent que des niveaux intermédiaires de résistance à la vancomycine et sont restés sensibles aux nouvelles classes d'antibiotiques antistaphylococciques, les oxazolidinones, la quinupristine-dalfopristine, la daptomycine, qui est un lipopeptide cyclique, et la tigécycline, qui est une glycylcycline.

De nouvelles tentatives thérapeutiques cherchent à éliminer les foyers afin de prévenir la transmission de personne à personne et de briser le cycle des ICTM récurrentes dues à un SARM chez un même individu. Il n'existe actuellement aucune directive consensuelle claire, et l'on dispose de peu de résultats d'essais contrôlés. Parmi les mesures générales, on peut citer l'administration intranasale de mupirocine, des lavages antiseptiques topiques, par exemple, au gluconate de chlorhexidine au cours des douches quotidiennes et des bains hebdomadaires chlorinés (1 cuiller à café pour 41 d'eau du bain) d'environ 10 min. Des mesures d'hygiène personnelle sont : les ongles coupés court et frictionnés quotidiennement au savon, un usage unique des serviettes de bain et des vêtements et le lavage des vêtements à l'eau chaude. Si un patient unique souffre d'infections récurrentes de SARM, des antibiotiques par voie orale doivent souvent être ajoutés. En outre, tous les membres de la maison doivent être soumis aux mesures générales de décolonisation. Une étude récente a été la première à montrer qu'une combinaison de mupirocine intranasale, de lavages au gluconate de chlorhexidine et un traitement à la rifampicine et à la doxycycline pendant 7 j avaient réussi à éradiquer des foyers de SARM chez des patients hospitalisés durant au moins 3 mois.

Éviter les erreurs de traitement

Une prise en charge appropriée de toutes les maladies infectieuses implique la reconnaissance précoce de l'infection, l'identification de la bactérie au cours du diagnostic différentiel et, si possible, le traitement par des antibiotiques actifs contre les germes infectieux pendant une durée suffisante pour que le résultat souhaité soit atteint. Parce que la plupart des infections graves causées par des staphylocoques sont manifestes, des pièges dans la prise en charge de ces maladies consistent généralement à oublier que le staphylocoque pourrait être l'agent en cause et que ce micro-organisme pourrait être résistant aux antibiotiques. Des cultures de fluides, par exemple, du liquide de drainage des plaies, des expectorations ou d'un échantillon de sang sont essentielles pour le diagnostic et pour la détermination de la sensibilité aux agents antimicrobiens.

Une erreur courante dans la prise en charge des infections endovasculaires dues à *S. aureus* est de supposer que la détection de ce micro-organisme dans l'urine indique une infection limitée aux voies urinaires. L'isolement de *S. aureus* dans les urines devrait susciter la recherche d'une endocardite ou d'une autre infection endovasculaire, car ce pathogène entre souvent dans le système génito-urinaire par voie hématogène.

Futures directions

Les études futures sont susceptibles de mieux faire comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'infection staphylococcique. La séquence complète des génomes bactériens, avec une attention particulière aux éléments génétiques mobiles, offre des perspectives très intéressantes.

Les études épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques resteront également importantes. Bien que les nouvelles classes d'antibiotiques se soient avérées capables d'éliminer les souches résistantes de *S. aureus*, et bien que la résistance à ces agents semble être rare, il est prévisible que des micro-organismes résistants prédomineront lorsque l'utilisation de ces antibiotiques se sera répandue. Par conséquent, la prévention de l'infection est d'une importance primordiale. Des stratégies basées sur la décontamination des porteurs chroniques nécessitent des investigations complémentaires, mais sont prometteuses. Le développement de vaccins et de stratégies visant à inhiber l'adhérence fait l'objet de recherches en cours.

Ressources supplémentaires

Crossley KB, Archer GL. The Staphylococci in Human Disease. New York : Churchill Livingstone ; 1997.

Cet ouvrage décrit d'une manière plus approfondie les maladies staphylococciques, certaines échappant aux objectifs du présent chapitre.

Lewis JS, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in staphylococci : should clinicians and microbiologists be concerned ? Clin Infect Dis 2005 ; 40 : 280-5.

Cet article examine l'importance clinique de la résistance inductible de S. aureus à la clindamycine. En raison de cette préoccupation, les patients

atteints de graves infections dues à un SARM-AC ne devraient pas être traités par la clindamycine seule.

Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin : epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. Antimicrob Agents Chemother 2003 ; 47 : 3040-5. PMID : 14506006.

Cet article fournit un excellent aperçu de la résistance staphylococcique et de la résistance intermédiaire à la vancomycine qui peut aider les médecins généralistes à utiliser cette dernière de manière appropriée.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, éds. Principles and practice of infectious diseases. 6e éd Churchill Livingstone : Philadelphie; 2004.

Cet ouvrage décrit de manière plus approfondie les maladies staphylococciques. Le contenu échappe aux objectifs du présent chapitre, mais il est la principale source de référence générale pour les spécialistes des maladies infectieuses.

Données probantes

1. Foster TJ. The Staphylococcus aureus «superbug». J Clin Invest 2004; 114 : 1693-6.

   Cet article passe en revue les facteurs contribuant à la virulence de S. aureus. Ce sont notamment ses PLP altérées, les molécules d'adhérence présentes à sa surface et sa capacité à produire des exotoxines qui suscitent des réactions inflammatoires et des lésions cellulaires.

2. Miller LG, Quan C, Shay A, et al. A prospective investigation of outcomes after hospital discharge for endemic, community-acquired methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* skin infection. Clin Infect Dis 2007; 44 (4) : 483-92. PMID : 17243049.

   Les auteurs rapportent les résultats d'une étude prospective comparant l'évolution à 30 j d'infections cutanées et des tissus mous par SARM-AC et par SASM-AC. Ils n'ont trouvé aucune différence significative entre les groupes lorsque les abcès ont été incisés et drainés de manière appropriée. Toutefois, on a noté que les personnes entrant en contact étroit avec d'autres porteuses de SARM-AC tendaient à contracter plus d'infection.

3. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 2006; 355 (7) : 666-74. PMID : 16914702.

   Cet article rapporte la prévalence de SARM comme cause d'infections cutanées chez des patients adultes se présentant aux urgences dans diverses régions métropolitaines des États-Unis. Il fournit également des données sur les profils de résistance et les génotypes des souches résistant aux antimicrobiens.

4. Simor A, Phillips E, McGeer A, et al. Randomized controlled trial of chlorhexidine gluconate for washing, intranasal mupirocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. Clin Infect Dis 2007; 44 : 178-85. PMID : 17173213.

   Il s'agit de la seconde étude randomisée contrôlée réalisée pour l'évaluation de l'efficacité de l'éradication des foyers de SARM. De telles thérapies, malgré l'absence de données probantes en leur faveur, sont souvent administrées à des patients souffrant d'infections récurrentes. Les résultats de cette étude, au cours de laquelle une combinaison d'agents antimicrobiens topiques et oraux a été utilisée, indiquent que l'on parvient à éliminer, pour des périodes prolongées, le SARM chez des patients hospitalisés et qu'un tel traitement est généralement bien toléré sans effets indésirables importants.

5. Tokars JI. Predictive value of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci : implications for patient care and health care quality assurance. Clin Infect Dis 2004; 39 (3) : 333-41. PMID : 15306999.

   L'auteur propose un modèle mathématique pour l'interprétation des hémocultures positives pour le SCN, qui peuvent être la conséquence d'une contamination ou d'une vraie bactériémie nécessitant un traitement antimicrobien. Ces lignes directrices cliniques sont très utiles en pratique quotidienne.

David J. Weber ▪ Amanda Peppercorn ▪ William A. Rutala

92

Cellulite infectieuse

Introduction

La cellulite infectieuse affecte la peau, mais peut s'étendre aux tissus sous-jacents. Bien qu'elle soit fréquente, son incidence et son épidémiologie sont peu définies. Selon une enquête d'un vaste plan d'étude de la santé, 2,2 % des consultations médicales seraient liées à une cellulite infectieuse.

Étiologie et pathogénie

La cellulite constitue un sous-groupe des infections de la peau et des tissus mous (figure 92.1). L'épidémiologie, la pathogénie, les manifestations cliniques, les pathogènes et le traitement diffèrent selon la profondeur de l'infection. La cellulite est une infection dermique aiguë qui s'étend et peut envahir les tissus sous-cutanés. L'érysipèle est une forme distincte de cellulite superficielle qui est associée à un gonflement cutané important mais qui respecte les tissus sous-cutanés. Les limites entre les tissus concernés et normaux sont nettes, en particulier à hauteur des proéminences osseuses, contrairement à la cellulite, dont les marges sont généralement floues. La cellulite est distincte des pyodermites primaires comme l'impétigo (une infection cutanée vésiculopustuleuse superficielle), de la folliculite (infection des follicules pileux), des furoncles (nodules inflammatoires des follicules pileux) et des anthrax (abcès du tissu sous-cutané drainés par les follicules pileux). Ces infections diffèrent de la cellulite en ce sens qu'elles sont généralement causées par *Staphylococcus aureus*, par opposition aux streptocoques, répondent souvent à des traitements locaux (agents topiques et drainage) et requièrent rarement une hospitalisation. Des infections plus profondes des tissus mous comprennent la fasciite (infection entre le tissu sous-cutané et musculaire) et la myosite (infection musculaire).

La cellulite résulte généralement d'une lésion cutanée due à un traumatisme (par exemple une coupure), d'une affection sous-jacente (psoriasis, eczéma), d'un ulcère (par exemple un ulcère diabétique ou de décubitus) ou d'infections dermiques superficielles (dermatoses, en particulier tinea pedis). Les principaux facteurs prédisposants sont les troubles veineux (par exemple une insuffisance veineuse, une saphénectomie antérieure) ou lymphatiques (par exemple une irradiation pelvienne antérieure, une filariose, une mastectomie radicale). Avoir déjà souffert de cellulite est également un facteur prédisposant. Des épisodes récurrents de cellulite sont fréquents chez les patients avec un drainage lymphatique déficient à la suite d'une mastectomie radicale ou associé à une obésité morbide.

L'érysipèle est presque toujours causé par un streptocoque β hémolytique du groupe A. Moins fréquemment, il peut se développer secondairement à une infection streptococcique du groupe C ou G, en particulier chez les patients atteints de troubles veineux ou lymphatiques. Rarement, il est dû à *S. aureus* (notamment les souches résistantes à la méthicilline), à *Streptococcus pneumoniae*, à des entérocoques ou à des bacilles à Gram négatif aérobies. Le streptocoque β hémolytique du groupe A est l'agent causal le plus courant de la cellulite. D'autres streptocoques, y compris des groupes B, C et G, sont également souvent en cause. Après les streptocoques, *S. aureus* est le pathogène le plus fréquemment impliqué dans la cellulite. Toutefois, il existe une variété d'autres agents pathogènes (tableau 92.1).

Tableau clinique

La cellulite infectieuse est un syndrome clinique en général facile à reconnaître. Les signes locaux typiques sont un érythème maculaire souvent confluent avec gonflement, chaleur et sensibilité de la zone concernée. Une lymphangite associée à une lymphadénopathie régionale sensible est fréquente. La cellulite infectieuse touche le plus souvent les membres inférieurs, suivis par les membres supérieurs, puis la tête et le cou. Des réactions

Figure 92.1 Coupe de peau montrant les couches tissulaires et les divers types d'infections.

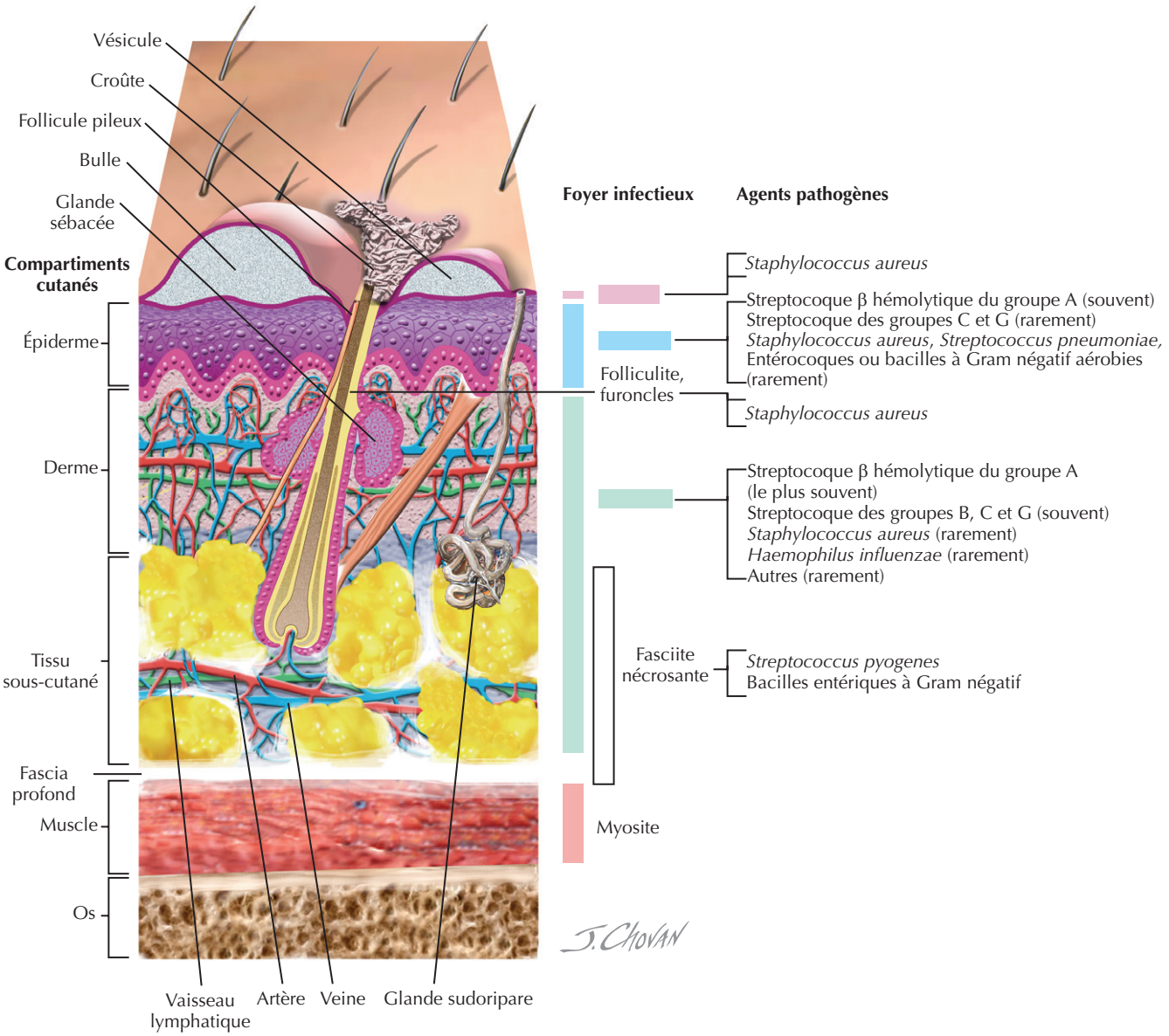


Tableau 92.1 Agents pathogènes rares responsables de cellulite et leurs facteurs de risque

Pathogène	Facteurs de risque
Aeromonas hydrophilia	Natation en eau douce ou saumâtre : traumatisme dans l'eau ou contamination de plaies ouvertes Traitement par des sangsues médicinales
SARM associé aux communautés	Participation à des sports de contact (par exemple le football), détenus dans un établissement correctionnel, utilisation de drogues injectables, tatouage sans mesures aseptiques, membre de la famille porteur ou infecté par *S. aureus*, mauvaise hygiène personnelle
	Des études récentes ont noté que les infections par SARM-AC peuvent survenir en l'absence de facteurs de risque identifiables
Erysipelothrix rhusiopathiae	Blessure et contact professionnel avec des animaux infectés, notamment les porcs, les moutons, les chevaux, les bovins, les poulets, les crabes, les poissons, les chiens et chats
Pasteurella multocida	Égratignures ou morsures de chat, morsures de chien
Pseudomonas aeruginosa	Blessure par perforation de la plante du pied ; exposition à l'eau
Vibrio vulnificus	Natation dans l'eau saumâtre ou marine : traumatisme dans l'eau ou contamination de plaies ouvertes

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline.

systémiques sont communes, en particulier la fièvre et les frissons. Les patients peuvent se plaindre de myalgies et de fatigue.

En général, le début est subaigu, la zone érythémateuse s'élargissant durant plusieurs jours, l'extension étant généralement proximale. Chez certains patients, l'apparition les symptômes peut se manifester brusquement avec une forte fièvre et des frissons prononcés. Une désorientation ou un état mental altéré peuvent survenir, surtout chez les patients âgés.

Diagnostic différentiel

L'aspect distinctif de la cellulite infectieuse conduit généralement à un diagnostic clinique précis, mais, parfois, on peut la confondre avec l'érythème migrant de la maladie de Lyme.

Une douleur intense dans un membre, une nécrose franche, des bulles ou un crépitement devraient suggérer qu'il s'agit d'une cellulite ou fasciite gangréneuse. La fasciite nécrosante est une urgence médicale qui nécessite un débridement chirurgical urgent et des antibiotiques par voie intraveineuse. Une fasciite de type I est une infection aiguë du fascia profond ; elle se développe rapidement et se caractérise par une douleur intense, un gonflement, des bulles et une nécrose cutanées. Elle est souvent accompagnée de crépitements en cas d'infection mixte causée par des espèces anaérobies et des espèces facultatives comme des streptocoques ou des bacilles à Gram négatif entériques. Lors du diagnostic différentiel face à un patient souffrant d'une douleur disproportionnée par rapport aux signes cliniques notés à l'examen physique, il faut se rappeler que la fasciite nécrosante doit être prioritairement évoquée.

La fasciite de type II est une infection aiguë, souvent accompagnée d'un syndrome de choc toxique. L'examen physique révèle une transformation rapide d'un œdème important en bulles violacées et une nécrose du tissu sous-cutané sans crépitement associé. La fasciite de type II est généralement causée par des streptocoques du groupe A.

Une thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs peut imiter la cellulite parce que les patients souffrant de TVP ont souvent un érythème cutané à hauteur de la veine concernée avec gonflement et sensibilité. La fièvre peut également accompagner une TVP. D'autres syndromes non infectieux sont responsables de confusion diagnostique ; ce sont notamment la dermatite de contact, des morsures ou piqûres d'insectes, des réactions médicamenteuses, une stase veineuse et des réactions à un corps étranger. Des syndromes moins courants peuvent aussi imiter la cellulite : larva migrans cutanée, pyoderma gangrenosum, leucémie, lymphome, maladie de Paget, panniculite, sarcoïdose, syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique), lupus érythémateux disséminé et urticaire.

Démarche diagnostique

Le diagnostic de cellulite infectieuse dépend de l'apparence de la peau et, dans la plupart des cas, ne nécessite pas l'identification de la bactérie en cause. Essayer de l'identifier par culture du sang ou d'un prélèvement cutané par ponction ou biopsie fournit rarement des résultats utiles. Dans une étude portant sur plus de 500 patients atteints de cellulite, les hémocultures n'ont été positives que dans 2 % des cas. Chez les patients exposés à un environnement particulier, il peut être utile d'essayer d'isoler l'agent pathogène par une hémoculture ou une biopsie cutanée (tableau 92.2). Ces deux examens sont également indiqués en cas de cellulite chez des patients fortement immunodéprimés (par exemple une neutropénie associée à une thérapie anticancéreuse). Chez ces patients, des infections fongiques ou systémiques d'autres origines (par exemple la candidose, l'histoplasmose et la blastomycose) peuvent se manifester sous forme de cellulite.

L'examen physique doit déterminer l'étendue de la maladie. Il faut que le patient se déshabille complètement afin que toutes les zones cutanées puissent être examinées. Afin de suivre l'effet du traitement, il faut délimiter au marqueur les limites de la cellulite. La présence de bulles, d'une nécrose, d'une diminution de la sensibilité ou de crépitements est suggestive de fasciite ou de myosite. De telles infections sont des urgences médicales et requièrent l'instauration rapide d'un traitement, une évaluation de l'étendue de l'infection par tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) ; il faut être prêt à une intervention chirurgicale urgente afin d'établir un drainage et d'éliminer le matériel nécrotique. En cas de cellulite d'un membre, il faut examiner les espaces interdigitaux à la recherche d'une infection superficielle bactérienne ou fongique, comme tinea pedis. Le traitement de ces infections superficielles réduit le risque de cellulite récurrente. Une évaluation de la circulation veineuse et artérielle dans le membre concerné est particulièrement importante puisqu'une irrigation sanguine insuffisante favorise l'infection et compromet l'efficacité du traitement antibactérien. Il faut examiner les articulations et les os proches de la cellulite, car ces structures peuvent être touchées par l'infection. En cas de cellulite faciale, il faut se rappeler qu'elle peut être la conséquence d'une sinusite ou d'une infection dentaire.

Une numération et une formule leucocytaires suffisent généralement comme tests de laboratoire. La diminution de la fièvre et du nombre de globules blancs attestera de l'efficacité de l'antibiotique.

Soins et traitement

Traitement optimal

Chez la plupart des patients atteints de cellulite infectieuse, une antibiothérapie orale en ambulatoire suffit. Un abcès requiert un drainage avec coloration de Gram et culture

Tableau 92.2 Variantes anatomiques de cellulite infectieuse et facteurs prédisposants

Variante anatomique et facteur prédisposant	Localisation	Type de bactérie probablement en cause
Cellulite périorbitaire	Périorbitaire (l'origine peut être sinusale ou dentaire)	*Staphylococcus aureus*, pneumocoque, streptocoque du groupe A
Cellulite buccale	Joue	*Haemophilus influenzae*
Cellulite compliquant un piercing	Oreilles, nez, nombril	*S. aureus*, SARM-AC, streptocoque du groupe A
Mastectomie (avec curage ganglionnaire axillaire) pour cancer du sein	Bras homolatéral	Streptocoque hémolytique non de groupe A
Tumorectomie avec radiothérapie (avec curage ganglionnaire axillaire limité) pour cancer du sein	Bras homolatéral	Streptocoque hémolytique non de groupe A
Prélèvement de la veine saphène pour un pontage coronarien	Jambe homolatérale	Streptocoque hémolytique de groupe A ou non
Liposuccion	Cuisse, paroi abdominale	Streptocoque du groupe A, *Peptostreptococcus*
Postopératoire (très tôt), infection de la plaie	Abdomen, thorax, hanche	Streptocoque du groupe A
Injection sous-cutanée de drogue *(skin popping)*	Extrémités, cou	*S. aureus*, SARM-AC, streptocoques (groupes A, C, F, G)
Cellulite périanale	Périnée	Streptocoque du groupe A, bacilles entériques à Gram négatif
Cellulite crépitante	Tronc, extrémités	*Clostridium* spp., infections mixtes (anaérobies et bacilles à Gram négatif)

SARM-AC : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline associé aux communautés.
Adapté de Swartz MN. Clinical practice : cellulitis. N Engl J Med 2004 ; 350 : 904–12.

du fluide aspiré. Il faudra hospitaliser les patients ayant les facteurs de risque suivants : absence de réponse au traitement oral dans les 72 h, incapacité à prendre les médicaments par voie orale, grave maladie sous-jacente comme une insuffisance rénale, une hépatite chronique ou un diabète insulinodépendant. Des signes et symptômes de toxicité systémique, par exemple, une tachycardie (pouls > 100/min), une hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg ou 20 mmHg sous la valeur de référence) sont également des indications d'hospitalisation. Ces patients devraient alors subir les tests de laboratoire suivants : deux hémocultures, un hémogramme complet et les dosages sanguins de l'urée, de la créatinine, du bicarbonate et de la créatinine phosphokinase.

Les indices d'infection profonde et potentiellement grave des tissus mous sont : des douleurs disproportionnées par rapport aux signes physiques ; la formation de bulles violacées et les saignements cutanés ; une desquamation ou nécrose de la peau ; une hypoesthésie de la zone concernée ; une extension rapide et la présence de gaz dans les tissus. Ces patients doivent être admis d'urgence en chirurgie. Si l'on suspecte une myosite ou une fasciite nécrosante, la TDM ou l'IRM s'avèrent souvent utiles pour l'évaluation de l'étendue de l'infection, mais ces examens ne devraient pas retarder l'intervention chirurgicale, à moins que le diagnostic ne soit mis en doute. Chez les patients atteints de choc toxique staphylococcique ou streptococcique, la clindamycine stoppe rapidement la production de toxines ; elle est administrée avec d'autres antibiotiques utilisés pour traiter les infections streptococciques (par exemple la pénicilline) ou staphylococciques (par exemple l'oxacilline ou la vancomycine).

La mupirocine topique est efficace pour un érysipèle modéré. La bacitracine et la néomycine sont considérées comme moins efficaces. Les patients qui ont de nombreuses lésions ou qui ne répondent pas aux agents topiques doivent recevoir par voie orale un antibiotique actif contre *S. pyogenes* et *S. aureus*. Ces agents comprennent la dicloxacilline (pour un adulte, 250 mg 4 fois par jour per os), la céphalexine (pour un adulte, 250 mg 4 fois par jour per os), la clindamycine (pour un adulte, de 300 à 450 mg 3 fois par jour per os) ou l'amoxicilline-clavulanate (pour un adulte, 875/125 mg 2 fois par jour per os). Le traitement doit être poursuivi pendant 7 j. La pénicilline est le médicament de choix chez les patients qui nécessitent une hospitalisation.

La cellulite associée à un furoncle, un anthrax ou un abcès est habituellement causée par *S. aureus*. Chez ces patients, l'abcès nécessite un drainage et le produit aspiré doit être examiné par coloration de Gram et culture bactérienne. Chez ces patients, il est probable qu'un *S. aureus* résistant à la méthicilline et associé à des communautés (SARM-AC) soit en cause. Le traitement ambulatoire initial devrait comprendre un agent connu pour son efficacité contre les SARM-AC comme la triméthoprime-sulfaméthoxazole (pour un adulte, 2 comprimés à double concentration 2 fois par jour per os) ou la clindamycine (pour un adulte, 300 à 450 mg 3 fois par

jour per os). Les résultats de la culture contribueront à la sélection optimale des antibiotiques. Pour les patients hospitalisés, le traitement initial devrait inclure un médicament ayant une activité contre le SARM comme la vancomycine, la daptomycine, le linézolide ou la tigécycline.

Une cellulite diffuse ou non associée à un point d'entrée est le plus souvent causée par des espèces streptococciques. Le traitement par la dicloxacilline (pour un adulte, 250 mg 4 fois par jour per os) ou la céphalexine (pour un adulte, 250 mg 4 fois par jour per os) sont habituellement efficaces chez ces patients. Pour les sujets allergiques à la pénicilline, la clindamycine (pour un adulte, 300 à 450 mg 3 fois par jour per os) est l'alternative recommandée. Des indices cliniques importants suggérant d'autres causes de cellulite sont : l'activité physique, un traumatisme, un contact avec l'eau, des morsures d'animaux, des piqûres d'insectes et des morsures humaines. Chez ces patients, les antibiotiques à plus large spectre ou plusieurs antibiotiques peuvent être nécessaires. L'administration intraveineuse de céfazoline ou d'oxacilline est raisonnable pour les patients qui nécessitent une hospitalisation, mais la possibilité d'une infection par un SARM justifie que l'on envisage un traitement à la vancomycine, daptomycine, linézolide ou tigécycline. La durée de traitement est de 7 à 10 j, en fonction de la réponse. Toutefois, le passage à la voie orale est possible si la cellulite ne s'aggrave pas et si l'on constate des signes d'amélioration comme une diminution de la douleur, de la fièvre et de la zone de cellulite (comme dit précédemment, marquer au début le contour de la zone infectée est utile pour le suivi de l'effet du traitement). Une contribution thérapeutique non négligeable est le maintien du membre atteint en position surélevée afin de réduire l'enflure et de favoriser ainsi la guérison.

Éviter les erreurs de traitement

Les patients avec une cellulite infectieuse simple traitée en ambulatoire doivent être étroitement suivis. L'absence de réponse dans les 72 h, la diffusion progressive de l'infection ou l'apparition de signes systémiques nécessitent une hospitalisation. Une cellulite associée à une morsure (l'antibiotique dépend du type de morsure), à l'usage de drogues par voie intraveineuse, à une infection associée à un traumatisme dans l'eau ainsi qu'à une infection de plaie chirurgicale requiert un spectre thérapeutique plus large ou le recours à différents agents. Une hospitalisation initiale et des antibiotiques à large spectre sont habituellement nécessaires lorsque la cellulite survient chez des patients immunodéprimés; qui montrent des signes de toxicité systémique; chez qui l'on suspecte une cellulite nécrosante, une fasciite ou une myosite; qui ont une insuffisance artérielle ou veineuse dans le membre infecté ou des troubles sous-jacents comme un diabète insulinodépendant, une insuffisance rénale ou hépatique.

Futures directions

L'épidémiologie du SARM-AC n'a pas encore été complètement définie. Il est probable que la prévalence croissante des SARM-AC nécessitera des adaptations du traitement empirique habituel de la cellulite. Une fois que leur infection initiale est guérie, la prise en charge de ces patients quant aux mesures d'hygiène personnelle et de décontamination potentielle est encore en évolution. À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé de tenter de décontaminer ces patients après un accès unique d'infection cutanée par SARM-AC.

De nouveaux médicaments actifs contre le SARM ont récemment été introduits, notamment le linézolide, la daptomycine et la tigécycline. Bien que tous soient approuvés par l'US Food and Drug Administration pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous, on n'a pas encore complètement défini les indications de ces nouveaux agents. D'autres, actifs contre les SARM, pourraient être disponibles dans un proche avenir.

Les tests rapides (par exemple la réaction en chaîne à la polymérase) pour la détection des SARM sont de plus en plus appliqués en clinique. Ces tests ont été principalement utilisés pour la détection de la colonisation chez des patients nouvellement hospitalisés afin de vérifier s'il fallait prendre des précautions de contact. L'utilité de ces tests pour le choix thérapeutique en cas d'infection cutanée n'a pas encore été évaluée.

Les tentatives visant à développer des vaccins préventifs des infections à *S. aureus* se poursuivent, mais à ce jour elles sont restées vaines.

Ressources supplémentaires

Hanson PG, Standridge J, Jarrett F, Maki DG. Freshwater wound infection due to Aeromonas hydrophila. JAMA 1977; 238 : 1053-4.

Cet article de deux pages décrit les infections contractées en eau douce et causées par Aeromonas hydrophila.

Noonburg GE. Management of extremity trauma and related infections occurring in the aquatic environment. J Am Acad Orthop Surg 2005; 13 : 243-53. PMID : 16112981.

L'auteur présente une excellente revue des infections liées à l'environnement aquatique, notamment dues à Vibrio spp., A. hydrophila, Erysipelothrix rhusiopathiae et Mycobacterium marinum. Il est question également de la prise en charge des lésions non infectieuses survenues en milieu aquatique à la suite d'un accident nautique, d'une blessure causée par une hélice, d'une morsure de murène ou de barracuda ou d'une piqûre venimeuse (par exemple d'une raie pastenague).

Ulusaraac O, Carter E. Varied clinical presentation of Vibrio vulnificus infections : a report of four unusual cases and review of the literature. South Med J 2004; 97 : 163-8. PMID : 14982266.

Les auteurs présentent quatre cas d'infection à V. vulnificus et passent en revue la littérature sur ce pathogène important.

Données probantes

1. Falagas ME, Vergidis PI. Narrative review : diseases that masquerade as infectious cellulitis. Ann Intern Med 2005; 142 : 47-55. PMID : 15630108.

Il s'agit d'une excellente revue des maladies non infectieuses qui imitent une cellulite infectieuse ; il s'agit de troubles vasculaires, de lésions dermatologiques primaires, d'affections rhumatismales, de troubles immunologiques idiopathiques, de cancers, de syndromes familiaux ou de réactions à un corps étranger.

2. Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, et al. Cost-effectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. Clin Infect Dis 1999 ; 29 : 1483-8. PMID : 10585800.

   Cet article important montre que les hémocultures sont rarement positives chez les patients atteints de cellulite.

3. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis 2005 ; 41 : 373-406. PMID : 16007535.

   Les auteurs proposent des directives exhaustives sur le diagnostic et le traitement antibiotique des infections de la peau et des tissus mous.

4. Stulberg DL, Penrod MA, Blatny RA. Common bacterial skin infections. Am Fam Physician 2002 ; 66 : 119-24. PMID : 12126026.

   Cette revue intéressante des infections bactériennes courantes de la peau traite de la cellulite, de l'érysipèle, de l'impétigo, de la folliculite, des furoncles et des anthrax.

5. Swartz MN. Clinical practice : cellulitis. N Engl J Med 2004 ; 350 : 904-12. PMID : 14985488.

   Cet article de revue sur la cellulite est exhaustif et rédigé de manière concise. Il porte entre autres sur les variantes anatomiques, les syndromes importants qui doivent être distingués de la cellulite et fait des recommandations quant au traitement initial.

Kristine B. Patterson ▪ Cam Patterson

93

Endocardite infectieuse

Introduction

L'endocardite infectieuse (EI) est une infection de la surface de l'endocarde et implique la présence de micro-organismes dans la lésion. Malgré les progrès des interventions médicales et chirurgicales, l'EI continue à causer une morbidité et une mortalité élevées, surtout en raison de l'évolution de la résistance aux antimicrobiens. Un diagnostic précoce, un traitement antimicrobien approprié et immédiat, une évaluation échocardiographique et une intervention chirurgicale en temps opportun sont les pierres angulaires d'une prise en charge réussie.

Étiologie et pathogénie

Les trois types principaux de bactérie en cause dans l'EI sont les streptocoques, les staphylocoques et les entérocoques. *Staphylococcus aureus* a désormais remplacé *Streptococcus viridans* comme agent principal en raison de la résistance accrue de *S. aureus* à l'oxacilline dans des centres tertiaires et lors d'infections communautaires. L'EI se développe habituellement à la surface d'une valve déjà endommagée, site propice à l'adhérence et à la colonisation par des bactéries, qui se répliquent alors pour atteindre la masse critique et former des végétations infectieuses matures.

Tableau clinique

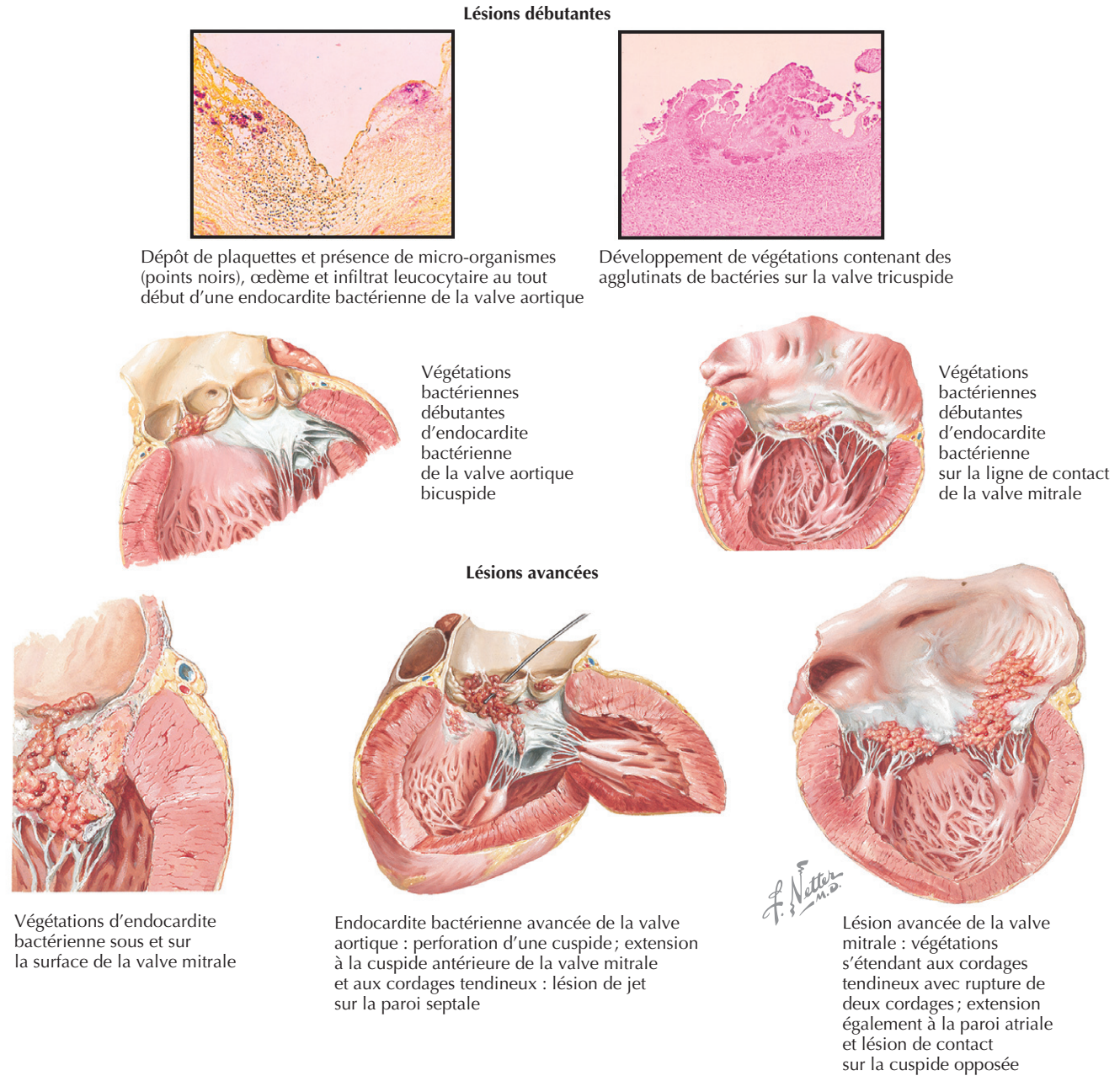
Tout système d'organes peut être impliqué chez les patients avec IE ; le tableau clinique peut donc être très variable. Quatre processus contribuent aux manifestations cliniques :

1. des complications locales causées par l'infection de la valve, par exemple un abcès périvalvulaire, une insuffisance valvulaire, des troubles de conduction ou une insuffisance cardiaque congestive (ICC) [figure 93.1] ;
2. des troubles vasculaires, notamment des embolies pulmonaires ou artérielles septiques, un anévrisme mycosique, une hémorragie intracrânienne ;
3. un ensemencement bactériémique de sites distants, menant à des complications telles qu'une ostéomyélite ou un abcès du psoas ou périrénal (figure 93.2) ;
4. des lésions immunologiques comme une glomérulonéphrite, des nodules d'Osler, des taches de Roth, la production de facteur rhumatoïde et d'anticorps antinucléaires.

Le tableau clinique de l'EI est simple lorsque les signes et les symptômes classiques sont présents : fièvre, bactériémie ou fongémie, insuffisance valvulaire, embolies périphériques et vasculite d'origine immunitaire, comme on le voit dans l'EI subaiguë. Toutefois, l'EI aiguë peut évoluer trop rapidement pour que les processus immunitaires se développent, et les patients peuvent ne présenter que de la fièvre ou des manifestations graves telles que celles liées à l'insuffisance valvulaire. Dans l'EI aiguë et subaiguë, la fièvre est le symptôme d'appel le plus fréquent.

Souvent, le diagnostic peut être posé cliniquement par un examen physique minutieux. Il portera sur les conjonctives (saignements, pétéchies) et le fond d'œil (taches de Roth), sur la fonction cardiaque (souffles nouveaux ou changeants, spécialement aortiques, régurgitation mitrale ou tricuspide et signes d'ICC) ; on recherchera une splénomégalie et l'on examinera les extrémités (hémorragies linéaires sous-unguéales, emboles septiques, placard érythémateux de Janeway ou panaris d'Osler) [figure 93.3]. L'examen physique fouillé peut être complété par plusieurs analyses de laboratoire qui peuvent donner des résultats non spécifiques, quoique suggestifs, comme une anémie, une thrombopénie, une leucocytose, un sédiment urinaire positif, une vitesse de sédimentation élevée, une hypergammaglobulinémie, un facteur rhumatoïde positif, des anticorps antinucléaires, une hypocomplémentémie et une sérologie faussement positive de maladie vénérienne ou de maladie de Lyme.

Figure 93.1 Endocardite bactérienne.



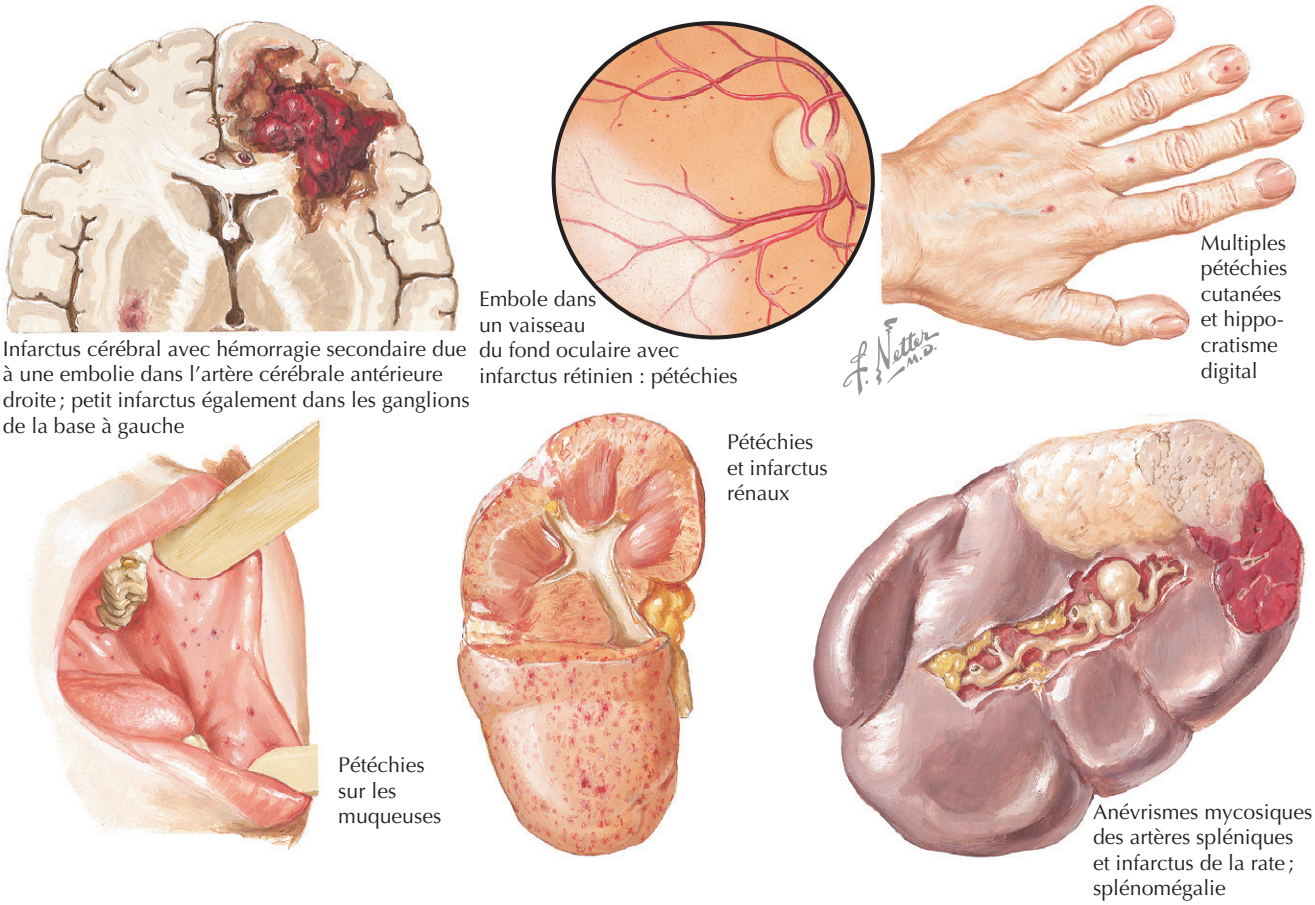
Diagnostic différentiel

Presque toute infection grave disséminée, qu'elle soit bactérienne, fongique, mycobactérienne, virale, parasitaire ou à spirochètes, peut occasionner certaines manifestations d'une EI. Diverses connectivites ou maladies auto-immunes et des cancers hématologiques peuvent aussi imiter une EI. Par un recours précoce à l'expertise du microbiologiste et du cardiologue, un diagnostic positif définitif pourra être posé et le clinicien sera averti ainsi de toutes les complications potentielles et des interventions thérapeutiques nécessaires. En revanche, un échocardiogramme négatif permettra une recherche plus précoce d'autres diagnostics.

Démarche diagnostique

Depuis 1994, la stratégie diagnostique la plus souvent appliquée reposait sur les critères de Duke, qui permettaient de stratifier systématiquement les patients suspectés d'EI en trois catégories : diagnostic confirmé, possible ou rejeté. Plus récemment, on a modifié ces critères afin d'inclure des techniques diagnostiques plus récentes. Bien que les critères modifiés de Duke puissent fournir un schéma

Figure 93.2 Endocardite bactérienne : effets des embolies à distance.



diagnostique de base, ils ne devraient pas remplacer le jugement clinique.

Microbiologie

Le premier test qui s'impose est l'hémoculture ; il faudra en effectuer au moins trois durant les premières 24 h d'observation. Si le patient a reçu des antibiotiques au cours des semaines précédentes, il sera peut-être nécessaire de les répéter encore davantage. En effet, près de 50 % des hémocultures négatives en cas d'EI peuvent être attribuées à l'utilisation d'antibiotiques avant les prélèvements. Des micro-organismes comme ceux du groupe HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* et *Kingella* spp.) et comme *Brucella* spp. croissent lentement et requièrent des cultures prolongées de l'ordre de 4 semaines. Des techniques et des milieux de culture particuliers peuvent être requis pour certains organismes (par exemple pour *Legionella* spp.). Les résultats des hémocultures sont négatifs dans plus de 50 % des cas d'endocardite fongique. Les études sérologiques sont souvent nécessaires pour le diagnostic de la fièvre Q, de la brucellose, de la légionellose et de la psittacose, et ces tests se substituent maintenant aux hémocultures.

Pathogènes spécifiques

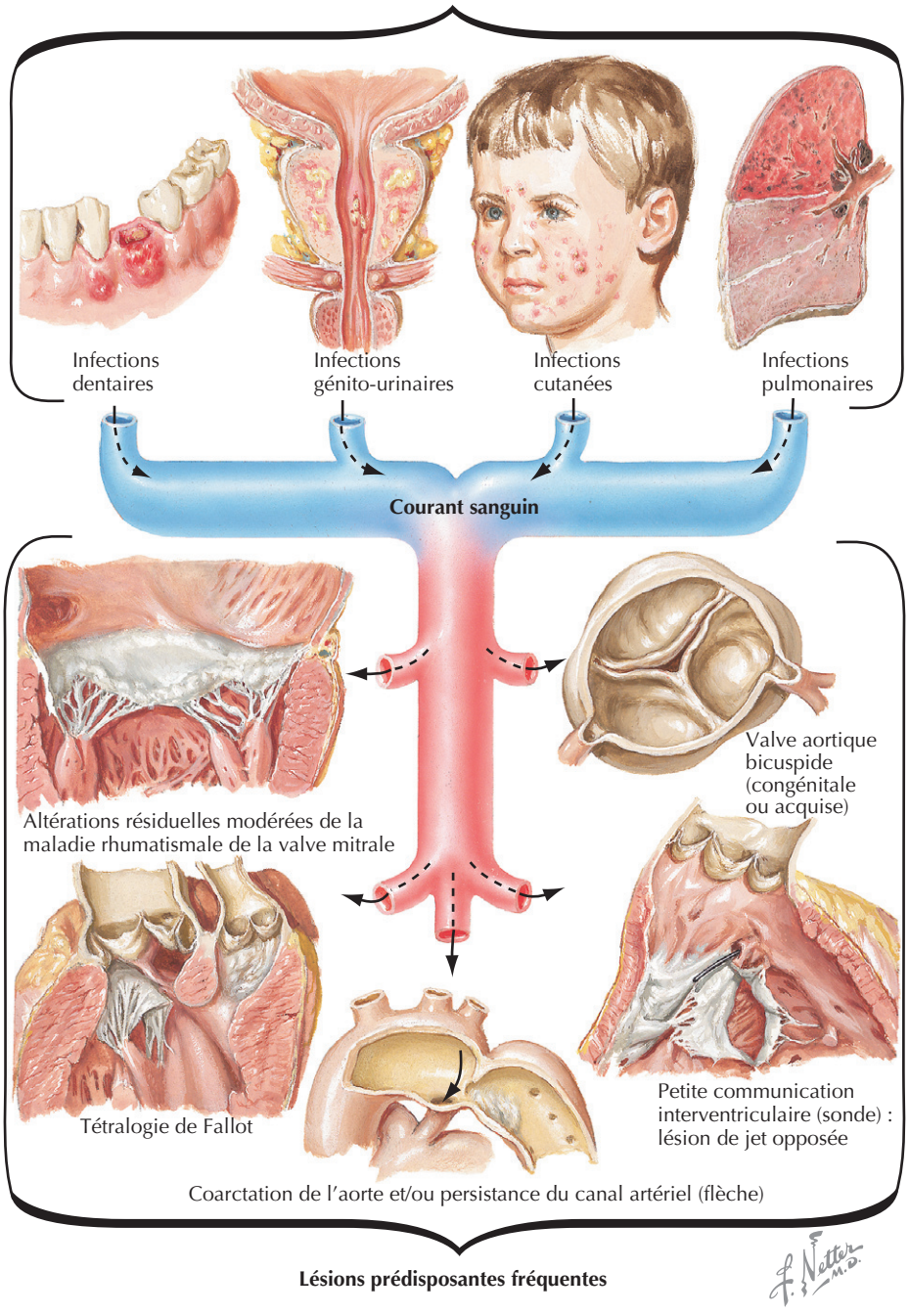
Endocardite staphylococcique

Les staphylocoques sont aujourd'hui les agents les plus fréquents d'EI, en particulier lorsque celle-ci touche des valves natives. L'implication de *S. aureus* résistant à la méthicilline est en augmentation. L'EI à *S. aureus* évolue habituellement de manière fulminante avec des abcès du myocarde et des anneaux valvulaires ainsi que le développement d'une infection généralisée. Trente pour cent des patients présentent des manifestations neurologiques. L'EI causée par *S. aureus* résistant à l'oxacilline est particulièrement fréquente chez les utilisateurs de drogues injectables (UDI) ou les patients atteints d'une infection nosocomiale. Les staphylocoques à coagulase négative sont une cause importante d'endocardite sur prothèse valvulaire (EPV). Une EI du cœur droit est plus souvent observée chez les UDI et peut être sensible ou résistante à l'oxacilline.

Endocardite streptococcique

Les streptocoques arrivent actuellement en deuxième position parmi les agents les plus souvent impliqués dans l'EI, *S. viridans* étant le plus souvent en cause. Le taux de guérison dépasse 90 %, mais des complications surviennent dans environ 30 % des cas.

Figure 93.3 Voies d'entrée fréquentes des bactéries dans l'endocardite infectieuse.



L'EI due à *S. pneumoniae* est rare et affecte généralement la valve aortique. Elle a souvent une évolution fulminante et s'accompagne fréquemment d'un abcès périvalvulaire, de péricardite et de méningite. La résistance à la pénicilline est en augmentation. Le remplacement valvulaire peut être bénéfique dans la prévention des décès prématurés.

S. anginosus tend à diffuser et à former des abcès ; il peut nécessiter un traitement plus long que celui utilisé contre d'autres streptocoques α-hémolytiques. Une EI à *S. bovis* devrait susciter la recherche d'un cancer éventuel du côlon.

L'EI due à des streptocoques déficients *(nutritionally variant)* commence généralement de manière insidieuse ; elle est souvent associée à une maladie cardiaque antérieure. Des milieux spéciaux sont nécessaires pour l'identification microbiologique. La thérapie est difficile en raison de l'embolisation systémique et des rechutes fréquentes.

Endocardite à entérocoques

L'EI à *Enterococcus faecalis* et *E. faecium* affecte généralement les hommes âgés après une intervention sur les voies

génito-urinaires ou des femmes plus jeunes après une opération obstétricale. Les manifestations périphériques classiques sont rares. La fréquence des entérocoques résistants à la pénicilline est en augmentation rapide dans les centres de soins tertiaires.

Endocardite à bactéries à Gram négatif

Les personnes qui utilisent des drogues injectables, les porteurs de prothèse valvulaire et les patients atteints de cirrhose courent un risque accru d'endocardite Gram-négatives. L'ICC est fréquente.

L'EI à *Salmonella* spp. survient généralement sur des valves anormales et les endommage fortement. Elle se complique de thrombose auriculaire, de myocardite et de péricardite. Le remplacement valvulaire après 7 à 10 j de traitement antimicrobien est généralement requis.

L'EI à *Pseudomonas* spp. est observée presque exclusivement chez les UDI et affecte souvent les valves normales. Les complications suivantes sont fréquentes : embolies, impossibilité de stériliser les valves, troubles neurologiques, abcès des anneaux valvulaires et de la rate, rechutes bactériémiques et insuffisance cardiaque progressive. Une intervention chirurgicale précoce est recommandée lorsque le cœur gauche est touché.

Neisseria gonorrhoeae cause rarement une EI, et celle-ci suit généralement un cours discret, touche principalement la valve aortique, produit de grandes végétations et des abcès des anneaux valvulaires et aboutit à une ICC ainsi qu'à une néphrite.

Endocardite HACEK

Les bacilles à Gram négatif du groupe HACEK interviennent dans 5 à 10 % des cas d'EI sur valves natives. Pour tous, l'identification est difficile ; elle peut nécessiter 3 semaines ou plus pour l'isolement primaire. L'endocardite HACEK est plus fréquente chez les patients souffrant d'infection dentaire ou chez les UDI qui contaminent l'injection par de la salive.

Endocardite fongique

Candida et *Aspergillus* sont le plus souvent en cause dans les EI fongiques. Les espèces de *Candida* sont plus fréquentes chez les personnes porteuses d'un cathéter veineux central ou nourries par voie parentérale. Les deux types de germes peuvent intervenir à la suite de prothèses valvulaires. Certaines espèces de *Candida*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*, prédominent chez les UDI. Les résultats des hémocultures sont généralement négatifs dans les EI causées par *Aspergillus* spp. Une intervention chirurgicale est presque toujours nécessaire, après une cure d'agents antifongiques, surtout chez les porteurs de prothèse valvulaire. Un traitement antifongique suppresseur à vie est souvent requis.

Endocardite à hémoculture négative

Une EI avec des cultures négatives est fréquente. Les causes sont notamment l'administration récente d'agents antimicrobiens ; la croissance lente des micro-organismes d'identification difficile, comme ceux du groupe HACEK ; une origine fongique ; *Coxiella* spp. ; des parasites intracellulaires, comme les espèces de *Bartonella* ou *Chlamydia* ; une endocardite non infectieuse.

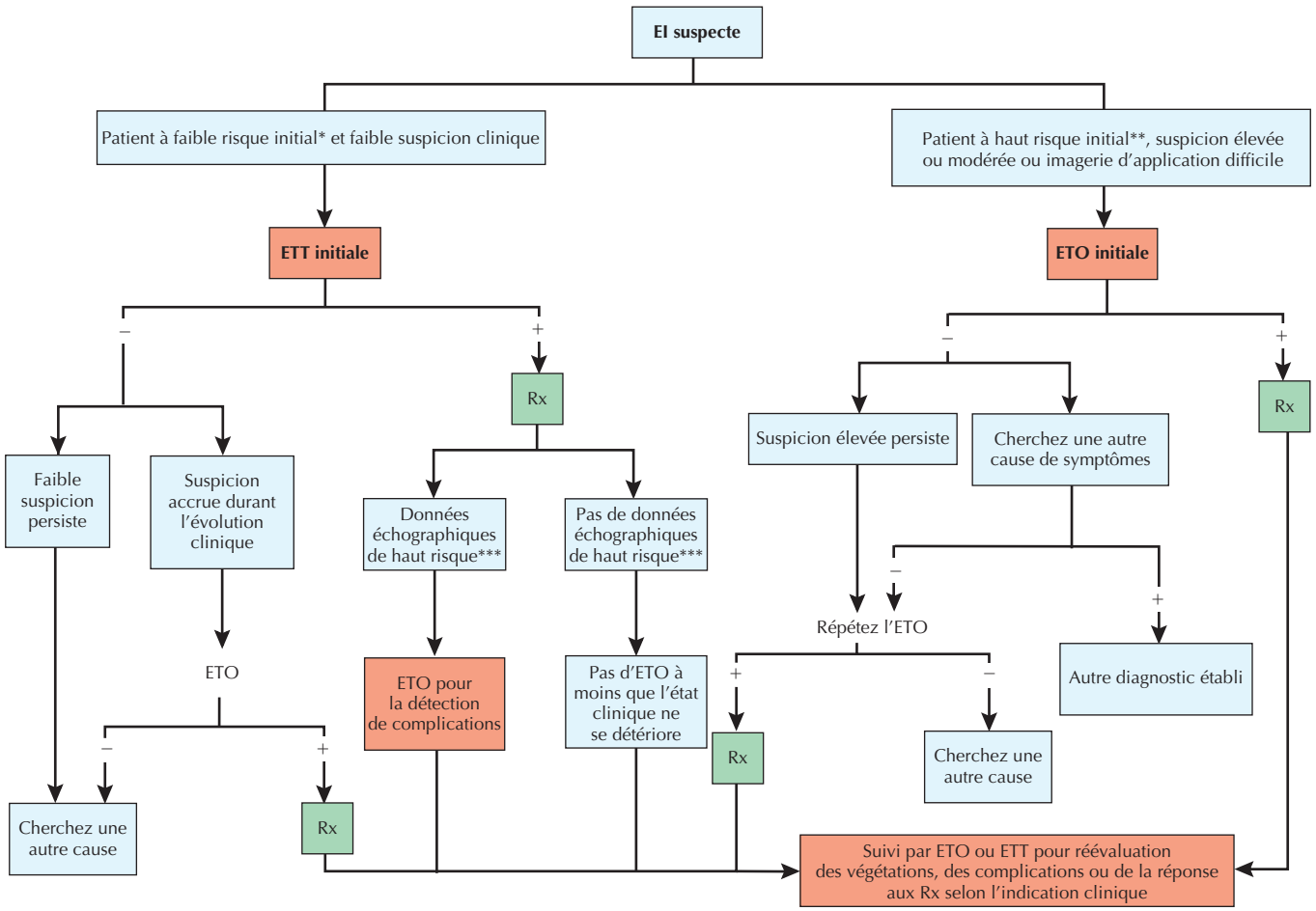
Endocardite de prothèse valvulaire

L'EPV survient chez jusqu'à 10 % des patients pendant la durée de vie de la prothèse. Une EPV précoce (dans les 60 j de l'implantation) est généralement causée par la contamination des valves pendant la période périopératoire. Une EPV (après 60 j) résulte d'une bactériémie transitoire. Les manifestations cliniques sont similaires à celles d'une EI sur valve native ; toutefois, des souffles nouveaux ou changeants sont plus fréquents. Des hémocultures positives de manière persistante et une dysfonction valvulaire observée à l'échocardiographie sont caractéristiques. L'échocardiographie transœsophagienne (ETO) est recommandée pour le diagnostic et l'évaluation des complications telles qu'un abcès périvalvulaire, une régurgitation, etc. Des staphylocoques à coagulase négative sont le plus souvent en cause au cours de la première année. Après 1 an, les pathogènes en cause sont similaires à ceux d'une EI sur valve native. La thérapie est, par nécessité, agressive. La rifampicine et la gentamicine peuvent être ajoutées à la nafcilline pour *S. aureus* sensible à la méthicilline ou à la vancomycine pour *S. aureus* résistant à la méthicilline. En cas d'EPV avec culture négative, la vancomycine et la gentamicine devraient être utilisées pour assurer une large couverture bactéricide.

Échocardiographie

L'échocardiographie, outil essentiel dans le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'EI, s'impose dans tous les cas suspects ou confirmés d'EI (figure 93.4). Une végétation ou une masse oscillante, un abcès annulaire, une déhiscence de prothèse valvulaire et une nouvelle régurgitation font partie des principaux critères de Duke et confirment ainsi l'EI. L'échographie transthoracique (ETT) est rapide, non invasive et a une excellente spécificité dans la détection des végétations (98 %), mais sa sensibilité est inférieure à 60 %. Il faut recourir à une ETT dès le début, alors que la suspicion est encore faible. Une ETO peut révéler de très petites végétations et constitue le procédé de choix pour l'évaluation de la valve pulmonaire, des prothèses valvulaires et la détection des abcès des zones périvalvulaires. La sensibilité (76 à 100 %) et la spécificité (94 %) de l'ETO sont beaucoup plus élevées que l'ETT pour les extensions périvalvulaires de l'infection. Une ETO devrait être effectuée dès le début, lorsque la suspicion clinique est élevée, notamment lorsqu'une EPV est suspectée ou lorsque les images obtenues par l'ETT ne sont pas claires en raison d'une grave maladie pulmonaire ou d'une obésité. Si la suspicion clinique d'EI persiste après une ETO initialement négative, un nouvel examen est justifié dans les

Figure 93.4 Échocardiographie dans le diagnostic et la prise en charge de l'endocardite infectieuse. EI : endocardite infectieuse ; ETO : échocardiographie transœsophagienne ; ETT : échocardiographie transthoracique ; Rx : traitement antibiotique pour endocardite.
Modifié avec autorisation de Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation 1998 ; 98 (25) : 2936–48.



** Par exemple, un patient avec fièvre et un souffle cardiaque connu et sans autre manifestation d'EI. ** Les risques élevés sont les prothèses valvulaires, plusieurs maladies cardiaques congénitales, une endocardite antérieure, un nouveau souffle, une décompensation cardiaque ou d'autres manifestations d'endocardite. *** Les données échocardiographiques de haut risque sont les végétations grandes et/ou mobiles, une insuffisance valvulaire, une suggestion d'extension périvalvulaire ou un dysfonctionnement ventriculaire secondaire.*
Rx : antibiothérapie pour endocardite.

7 à 10 j. La combinaison d'une ETO négative et d'une ETT négative a une valeur prédictive négative de 95 %.

Soins et traitement

Traitement optimal

Thérapie antimicrobienne

Après un traitement empirique initial, les agents antimicrobiens doivent être choisis en fonction de tests de sensibilité du pathogène isolé (tableau 93.1). L'administration prolongée d'agents antimicrobiens est requise, presque toujours par voie parentérale. Des combinaisons de médicaments bactéricides ou d'antibiotiques qui exercent un effet synergique et qui s'avèrent rapidement actifs sont les agents de choix. Lors de l'utilisation d'aminosides, il faut surveiller étroitement les concentrations sériques. Les échantillons de sang pour hémocultures doivent être prélevés en début de traitement pour garantir l'éradication de la bactériémie, et pendant tout le traitement lorsque la fièvre persiste ou est récurrente. Les patients atteints d'EI compliquée par des arythmies cardiaques et une ICC nécessitent une surveillance étroite dans une unité de soins intensifs. Les anticoagulants sont contre-indiqués chez les patients avec un EI sur valve native.

Bon nombre des nouveaux agents antimicrobiens peuvent n'avoir pas été étudiés spécifiquement chez les patients atteints d'EI. La daptomycine, un antibiotique lipopeptidique cyclique, est bactéricide in vitro contre la plupart des bactéries à Gram positif, spécialement *S. aureus* sensible ou non à l'oxacilline. Récemment, la daptomycine s'est avérée aussi efficace que le traitement

Tableau 93.1 Traitement antimicrobien de l'endocardite infectieuse*

Étiologie	Traitement antimicrobien
Streptococcus viridans et *S. bovis* sensibles à la pénicilline (CIM < 0,2 µg/ml)	Pénicilline G, 12–18 millions U/24 h IV en 6 doses** pendant 4 semaines *ou* ceftriaxone, 2 g IV 1 fois par jour pendant 4 semaines *ou* pénicilline G, 12–18 millions U/24 h IV en 6 doses** pendant 2 semaines *avec* gentamicine, 3 mg/kg IV tous les jours pendant 2 semaines *ou* vancomycine, 30 mg/kg/24 h IV en deux doses fractionnées pendant 4 semaines (recommandé uniquement pour les patients allergiques aux β-lactamines)
S. viridans et *S. bovis* relativement résistants à la pénicilline (CMI 0,1–0,5 µg/ml)	Pénicilline G, 24 millions U/24 h IV en continu ou 6 doses pendant 4 semaines *avec* gentamicine, 3 mg/kg IV tous les jours pendant 2 semaines (les céphalosporines de première génération peuvent remplacer la pénicilline chez les patients hypersensibles à la pénicilline, non de type immédiat), *ou* vancomycine, 30 mg/kg/24 h IV en deux doses fractionnées pendant 4 semaines (seulement recommandé pour les patients allergiques aux β-lactamines)
Entérocoques (et *S. viridans* avec une CIM de la pénicilline > 0,5 µg/ml, variant nutritionnel de *S. viridans*)	Pénicilline G, 18–30 millions U/24 h IV en 6 doses *avec* gentamicine, 1 mg/kg IV toutes les 8 h pendant 4–6 semaines, *ou* ampicilline,12 g/24 h en 6 doses *avec* gentamicine, 1 mg/kg IV toutes les 8 h pendant 4–6 semaines, *ou* vancomycine, 30 mg/kg/24 h IV en 2 doses fractionnées pendant 4–6 semaines *avec* gentamicine, 1 mg/kg IV toutes les 8 h pendant 4–6 semaines (recommandé uniquement pour les patients allergiques aux β-lactamines; les céphalosporines ne sont pas des alternatives acceptables pour les patients allergiques aux pénicillines)
Staphylocoques (sensibles à la pénicilline)	Pénicilline G, 20 millions U/24 h IV en 6 doses durant 6 semaines**
Staphylocoques (sensibles à la méthicilline, résistants à la pénicilline)	Nafcilline (ou oxacilline), 2 g IV, toutes les 4 h** pendant 6 semaines *avec* gentamicine, 1 mg/kg IV toutes les 8 h pendant 3–5 j**, *ou* céfazoline (ou d'autres céphalosporines de première génération), 2 g IV toutes les 8 h pendant 6 semaines avec gentamicine, 1 mg/kg IV toutes les 8 h** pendant 3–5 j
Staphylocoques résistants à la méthicilline	Vancomycine, 30 mg/kg/24 h IV en 2 doses fractionnées pendant 6 semaines
Micro-organismes HACEK	Ceftriaxone, 2 g IV une fois par jour pendant 4 semaines, *ou* ampicilline-sulbactam, 12 g/24 h IV en 4 doses pendant 4 semaines
Culture négative (valve native)	Ampicilline-sulbactam, 12 g/24 h IV en 4 doses pendant 4–6 semaines *avec* gentamicine, 3 mg/kg par jour pendant 4–6 semaines, *ou* vancomycine, 30 mg/kg en 2 doses pendant 4–6 semaines *plus* gentamicine, 1 mg/kg en 3 doses pendant 4–6 semaines *avec* ciprofloxacine, 1000 mg/24 h PO ou 800 mg/24 h en 2 doses IV pendant 4–6 semaines
Endocardite sur prothèse valvulaire	Reportez-vous aux directives 2005 sur l'endocardite de l'American Heart Association

CMI : concentration minimale inhibitrice.
* Doses d'antibiotiques pour les patients adultes ayant une fonction hépatique et rénale normale. Testez la souche infectante d'*Enterococcus* pour la résistance aux aminoglycosides. Une résistance élevée signifie une perte de synergie, et donc les aminosides ne doivent pas être utilisés dans ces circonstances. Le traitement doit être prolongé 8–12 semaines.
** L'administration de la pénicilline, de la nafcilline et de l'oxacilline est fréquente et souvent problématique pour des patients traités à domicile. Ces médicaments étant stables pendant 24 h à température ambiante, ils peuvent être administrés par une pompe à demeure, ne nécessitant un ajustement qu'une fois toutes les 24 h. Des aminosides sont utilisés par synergie dans les infections à Gram positif. Nécessite un traitement continu.
Adapté de Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. American Heart Association. JAMA 1995; 274 : 1706–13.

habituel en cas de bactériémie et d'EI du cœur droit. Les sujets atteints d'EI gauche étaient trop peu nombreux pour la comparaison.

Échocardiographie

Après le diagnostic initial, l'échocardiographie est utile pour la prise en charge, l'identification des patients à risque élevé de complications et l'évaluation de la nécessité d'une intervention chirurgicale. Les résultats qui indiquent un risque accru de complications ou de nécessité d'une intervention chirurgicale sont les suivants :

- végétation persistante après embolisation;
- végétations de plus de 10 mm, en particulier celles situées sur la cuspide antérieure de la valve mitrale (risque plus grand d'embolisation);
- végétations de grande taille;
- végétations qui augmentent de taille pendant le traitement;
- insuffisance aortique ou mitrale aiguë avec ICC;
- ICC ne répondant pas au traitement;
- perforation ou rupture d'une valve;
- gros abcès ou abcès ne répondant pas au traitement;

- nouveau bloc cardiaque ;
- déhiscence valvulaire.

Chirurgie cardiaque

Une intervention chirurgicale adéquate et effectuée en temps opportun peut réduire la morbidité et la mortalité de façon substantielle. Les indications relativement bien documentées d'intervention chirurgicale sont les suivantes :

- ICC réfractaire ;
- plus d'un grave épisode embolique systémique ;
- EI fongique, impliquant en particulier une prothèse valvulaire ;
- EI due à des bactéries résistantes aux antibiotiques ou thérapie antimicrobienne inefficace ;
- persistance d'hémocultures positives après 1 semaine d'antibiothérapie ;
- EI gauche à *Pseudomonas* ou *Salmonella* spp. ;
- EI sur prothèse valvulaire 12 mois ou moins après le remplacement initial ;
- constatations échocardiographiques énumérées plus haut.

Éviter les erreurs de traitement

Un traitement efficace de l'EI nécessite une approche multidisciplinaire avec la participation de spécialistes des maladies infectieuses, de cardiologie et de chirurgie cardiothoracique. Bien que des directives et des critères comme ceux de Duke soient disponibles, le traitement doit être individualisé et reposer sur le jugement clinique.

Une fois qu'une personne est soumise à une antibiothérapie appropriée, il est impératif de s'assurer de ce que les hémocultures de sang répétées deviennent négatives. Sinon, il faut réévaluer le traitement et rechercher des complications. On doit répéter les hémocultures près de la fin de l'antibiothérapie et peu après avoir terminé une thérapie pour s'assurer de la résolution ; il faut aussi refaire un échocardiogramme de base. Il est impératif d'informer les patients sur les signes et symptômes de l'EI. L'obligation d'un examen dentaire approfondi et du traitement d'une éventuelle toxicomanie est souvent négligée.

Prophylaxie

Une antibioprophylaxie est recommandée pour les patients avec un risque accru d'endocardite due à des affections cardiaques sous-jacentes subissant des interventions invasives susceptibles de générer une bactériémie. Des recommandations prophylactiques détaillées sont disponibles sur le site web de l'American Heart Association.

Futures directions

Certains cliniciens croient que la taille de la végétation et d'autres caractéristiques échocardiographiques prédisent chez qui les résultats risquent d'être mauvais et chez qui une chirurgie précoce s'impose. À l'heure actuelle, on ne dispose pas encore de critères échocardiographiques spécifiques bien démontrés. Les futures études contribueront à déterminer si des constatations échocardiographiques autres que des abcès périvalvulaires ou myocardiques s'ajoutent à la liste actuelle des indications chirurgicales.

Ressources supplémentaires

American Heart Association Website. Accessible à http://www.americanheart.org.

Le site web de l'AHA donne des orientations dans la prise en charge d'autres maladies cardiaques.

European Society of Cardiology. European Society for Cardiologist guidelines for infective endocarditis. Accessible à http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Guidelines_list.htm. Consulté le 25 novembre 2006.

Les directives européennes, qui diffèrent de celles de l'IDSA et de l'AHA, sont passées en revue.

Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA, et al. Hurst's the heart. 10e éd. New York : McGraw-Hill ; 2001.

La prise en charge de l'EI vue du point de vue d'un cardiologue est examinée en détail dans cet ouvrage.

Données probantes

1. Infectious Diseases Society of America. 2005 American Heart Association infective endocarditis guidelines. Accessible à http://www.idsociety.org/. Consulté le 25 novembre 2006.

   L'IDSA publie des directives avec mises à jour pour la prise en charge de l'EI ; il s'agit d'un instrument essentiel pour le traitement de cette maladie complexe.

2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, éds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5e éd. New York : Churchill Livingstone ; 2000.

   Ce chapitre fournit des directives plus spécifiques pour le diagnostic et le traitement des cas suspects ou confirmés d'EI. Les agents pathogènes moins courants et les EI compliquées sont passés en revue de manière approfondie.

3. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2006 ; 355 (7) : 653-65. PMID : 16914701.

   Les auteurs décrivent l'utilisation d'un antibiotique de génération plus récente dans les infections bactériennes résistantes.

Shannon Galvin

94

Méningite

Introduction

La méningite, ou inflammation des méninges, se caractérise par l'abondance de cellules (pléiocytose) dans le liquide céphalorachidien (LCR). Elle se manifeste par des maux de tête, de la fièvre, du méningisme (raideur douloureuse de la nuque), des convulsions, des déficits neurologiques focaux et des troubles de la conscience. La méningite est une maladie infectieuse relevant des urgences, exigeant une évaluation et un traitement rapides. Parce que de nombreux pathogènes, bactériens ou non, peuvent être en cause, les investigations diagnostiques peuvent être difficiles et le traitement doit être à large spectre.

Étiologie et pathogénie

La méningite peut se manifester par des signes de toxicité aiguë ou chronique, la distinction contribuant à l'identification des étiologies. Les signes d'appels aigus, les plus fréquents, sont la conséquence d'une méningite bactérienne et aseptique. Cette dernière peut survenir chez des patients atteints d'une infection virale ou victimes d'effets secondaires d'un médicament. Un syndrome subaigu, durant lequel la pléiocytose du LCR persiste pendant plus de 4 semaines, est plus susceptible d'être associé à une méningite fongique ou à une vasculite.

Méningite bactérienne aiguë

Selon de nombreuses études sur l'étiologie de la méningite bactérienne, *Streptococcus pneumoniae* serait l'agent le plus fréquemment en cause ; il interviendrait dans 50 à 60 % des cas communautaires, alors que *Neisseria meningitidis* serait responsable de 14 à 37 %. Les autres causes fréquentes sont les infections à *Haemophilus influenzae* (3 à 4 %) et *Listeria monocytogenes* (4 à 11 %). La méningite bactérienne est associée rarement à d'autres bactéries, notamment des bacilles à Gram négatif, d'autres streptocoques, *Staphylococcus aureus*, des anaérobies et des diphtéroïdes. Les personnes âgées ou les patients immunodéprimés sont plus susceptibles que les autres de développer une infection due à la listériose ou à des bacilles à Gram négatif. Les patients qui ont subi une intervention neurochirurgicale sont plus susceptibles de contracter une infection due à des micro-organismes cutanés comme *S. aureus* et *S. epidermis*, et un peu moins souvent, *Pseudomonas aeruginosa* et d'autres bacilles à Gram négatif.

Méningite virale aiguë

La méningite virale est le plus souvent causée par des virus coxsackie et échovirus. Les autres agents potentiels sont : le virus du Nil occidental, le VIH, des arbovirus, l'herpès simplex des types 1 et 2, un adénovirus, le cytomégalovirus, le virus de la varicelle-zona, le virus d'Epstein-Barr, le virus de la choriorméningite lymphocytaire et le virus de la grippe.

Autres causes de méningite aiguë et chronique

Les autres causes infectieuses de la méningite sont la cryptococcose, la tuberculose, la leptospirose, la syphilis, la maladie de Lyme, divers champignons et la méningo-encéphalite amibienne. Dans ces affections, à l'exception de la méningoencéphalite amibienne, la symptomatologie est le plus souvent subaiguë ou chronique.

La méningite aseptique peut être causée par un certain nombre de médicaments ; cela peut également être une manifestation de certaines affections rhumatologiques ou d'autres maladies systémiques (encadré 94.1). Une méningite carcinomateuse est souvent observée en cas de cancer hématologique et de certains adénocarcinomes.

Tableau clinique

Signes et symptômes

Maux de tête, fièvre, raideur de la nuque sont les symptômes principaux de la méningite. Les céphalées, généralement fortes et frontales, peuvent être accompagnées de

Encadré 94.1 Étiologie de la méningite aseptique

Virus

Échovirus, coxsackie, arbovirus, herpès simplex de type 2, VIH, chorioméningite lymphocytaire, adénovirus, oreillons, grippe, para-influenza, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, virus varicelle-zona, virus du Nil occidental, autres

Médicaments

Anti-inflammatoires non stéroïdiens, triméthoprime-sulfaméthoxazole, isoniazide, pénicilline ciprofloxacine, OKT3, azathioprine, immunoglobulines, carbamazépine, cytarabine, autres

Systémique

Sarcoïdose, syndrome de Behçet, lupus érythémateux disséminé, vasculite du système nerveux central, syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, granulomatose de Wegener, méningite carcinomateuse, autres

Autres syndromes infectieux dans lesquels les cultures de liquide céphalorachidien peuvent être négatives

Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, typhus, ehrlichiose humaine, endocardite, amibiase, autres

photophobie et de vomissements. Les symptômes plus graves et aigus suggèrent une cause bactérienne, mais il faut garder à l'esprit que la symptomatologie peut dépendre de l'état du système immunitaire des patients. Si ceux-ci sont immunodéprimés, les manifestations peuvent être plus faibles, alors que leur pronostic est défavorable. Dans les méningites bactériennes, la température dépasse habituellement 37,7 °C. Dans la méningite virale, la fièvre est souvent modérée. Elle peut être totalement absente chez les patients immunodéprimés. La raideur de la nuque est un signe spécifique avec une sensibilité d'environ 70 %. Des modifications de l'état mental surviennent en cas de méningite bactérienne dans 44 % des cas, mais se retrouvent dans seulement 3 % des cas de méningite virale. Des convulsions surviennent chez 20 à 25 % des patients atteints de méningite bactérienne, et des troubles focalisés comme des déficits des nerfs crâniens sont encore un peu plus fréquents, survenant dans 25 à 30 % de ces patients. Malheureusement, la triade classique fièvre, nuque raide et changements de l'état mental survient chez moins de la moitié des patients, même en cas de méningite bactérienne. Cependant, dans une série, 95 % avaient au moins deux des quatre symptômes : céphalées, fièvre, raideur de la nuque et altérations de l'état mental. Dans la méningite à *Neisseria* en particulier, les symptômes peuvent évoluer du début à la mort en quelques heures, avec des manifestations de sepsis précédant les symptômes méningés.

La présentation clinique et l'évolution des méningites virales sont souvent moins dramatiques que dans la méningite bactérienne. Dans la méningite virale, l'examen du LCR montre souvent une pléiocytose lymphocytaire, et la maladie a le plus souvent une évolution autolimitée de 5 à 7 j. Certains agents étiologiques moins fréquents de méningite virale, comme le virus du Nil occidental en particulier, peuvent causer un tableau mixte de méningoencéphalite avec de profonds changements de l'état mental.

Une anamnèse fouillée peut fournir des indices sur les causes plus rares. La méningite de la leptospirose survient souvent chez les patients ayant des antécédents de contact avec des rongeurs, un chien ou de l'urine de bétail ; ces patients ont souvent en même temps une jaunisse et des troubles rénaux. La syphilis et la maladie de Lyme peuvent se manifester par une méningite à liquide clair lors de leur phase secondaire et, si l'on peut obtenir les antécédents sur les risques d'exposition, ceux-ci sont souvent révélateurs. La maladie amibienne due à *Naegleria fowleri* et *Acanthamoeba* spp. est fulminante et survient généralement chez des personnes qui ont été exposées à l'eau douce de certains lacs.

Examen physique

Dans environ 88 % des cas de méningite bactérienne, on trouve des signes méningés, le plus souvent du méningisme. Les signes de Kernig et de Brudzinski sont classiques (figure 94.1). Le signe de Kernig est une douleur dans le dos lors de l'extension passive d'une jambe à hauteur du genou et de la hanche. Le signe de Brudzinski est la flexion des jambes à hauteur des hanches lorsque le cou du patient est fléchi. Un signe très sensible de méningite est l'accentuation de la céphalée lors de mouvements saccadés, par exemple lorsque le patient tourne plusieurs fois la tête rapidement.

Un examen neurologique approfondi doit être effectué, avec une attention particulière au niveau de conscience, à la présence ou à l'absence de déficit des nerfs crâniens, à un éventuel œdème papillaire et à la mise en évidence de n'importe quel trouble moteur ou sensoriel. Il faut rechercher soigneusement toute lésion cutanée. En effet, un purpura suggère fortement une méningococcie. Des pétéchies sont presque aussi souvent visibles que le purpura en cas de méningite méningocoque et peut apparaître en cas de rickettsiose et parfois de méningite pneumococcique. Des processus emboliques comme les hémorragies linéaires sous-unguéales, des lésions de Janeway et des taches de Roth suggèrent une endocardite, qui peut à la fois causer et imiter une méningite. Il faut noter qu'une valve de dérivation, une intervention neurochirurgicale antérieure et un traumatisme crânien prédisposent à la méningite.

Les patients peuvent également présenter des signes d'infections contiguës associées à la méningite bactérienne, comme une sinusite, une otite moyenne et une mastoïdite, ainsi qu'à des complications de méningite, comme une thrombose du sinus caverneux et une thrombophlébite des sinus crâniens (figure 94.2).

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel chez des patients fiévreux, se plaignant de céphalée et dont l'état mental se détériore comprend l'encéphalite, une lésion focale cérébrale, des infections

Figure 94.1 Signe de Kernig et signe de la nuque de Brudzinski.

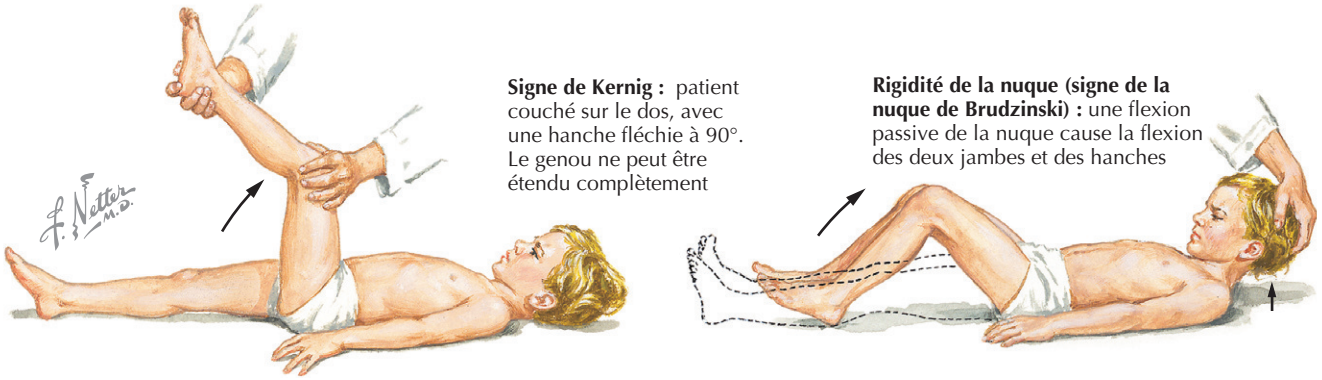
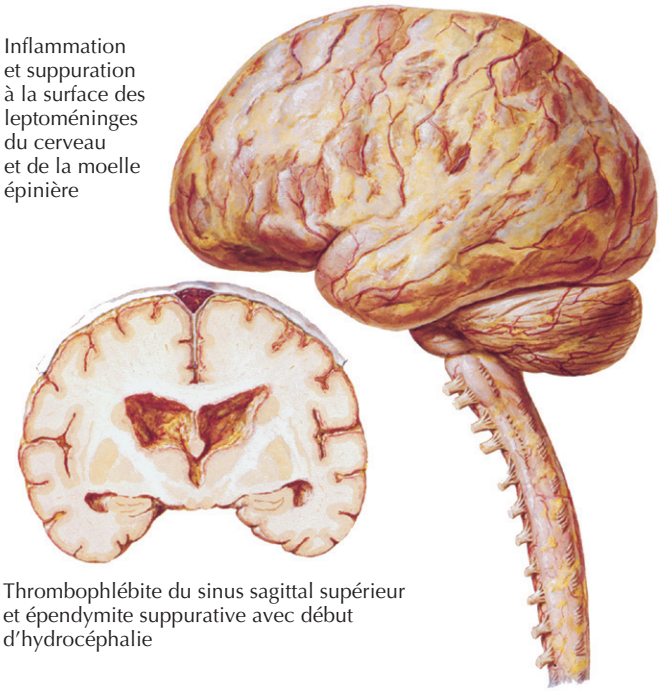


Figure 94.2 Méningite bactérienne.



systémiques, notamment une endocardite et une rickettsiose. Classiquement, on distingue l'encéphalite de la méningite par l'absence de symptômes méningés et la présence de déficits neurologiques diffus comme une activité mentale altérée, de la confusion et des convulsions. Des lésions cérébrales (infectieuses ou malignes) occasionneront des symptômes neurologiques focalisés et peuvent être détectées par tomodensitométrie (TDM). Une hémoculture pour la détection d'une bactériémie systémique et les tests diagnostiques de rickettsiose sont toujours justifiés. Dans les pays tropicaux, le paludisme cérébral doit également être envisagé.

Démarche diagnostique

Le diagnostic de méningite repose sur la ponction lombaire (figures 94.3 et 94.4). Il est important d'enregistrer la pression d'ouverture et d'observer l'apparence du LCR. Dans tous les cas, l'échantillon doit être envoyé pour numération et formule cellulaires et pour le dosage du glucose et des protéines, pour la coloration de Gram et la culture (tableau 94.1). Chez un patient immunodéprimé ou en cas d'évolution subaiguë, les tests pour la détection des maladies sexuellement transmissibles (MST) et de l'antigène cryptococcique sont utiles. D'autres tests importants sont : la réaction en chaîne de la polymérase (RCP) pour les virus de la famille herpès et les entérovirus ; la recherche des micro-organismes acidorésistants et la RCP pour la tuberculose ; la cytologie des cellules du LCR. La cytologie et la culture mycobactérienne requièrent habituellement 10 ml de liquide. Le tableau 94.1 montre des résultats typiques pour les différents types de méningite sur base des résultats immédiatement disponibles des analyses du LCR.

Une certaine confusion entoure la coordination temporelle du recours à l'imagerie et du lancement de l'antibiothérapie. Une méningite, ainsi que toute suspicion de méningite, doit être considérée comme une urgence infectieuse. Si la ponction lombaire doit être retardée, une antibiothérapie empirique doit être entreprise immédiatement. Les cultures du LCR sont souvent stériles pour les bactéries pathogènes si la ponction est faite après l'administration des antibiotiques. Le nombre de cellules et la formule dans le LCR ne sont pas fortement modifiés si la ponction est effectuée dans les 24 premières heures du traitement. Le risque de provoquer une hernie chez un patient en effectuant une ponction lombaire n'excède pas 6 %, et ne survient probablement que lorsque la pression intracrânienne n'est pas uniformément répartie, en raison de l'effet de masse. La recommandation actuelle est d'obtenir une TDM avant de pratiquer une ponction lombaire chez tous les patients comateux, chez ceux qui ont des déficits focaux ou un œdème papillaire, chez ceux qui ont eu une maladie du système nerveux central (SNC) ou des convulsions d'apparition récente et chez les patients porteurs du VIH.

La culture est le test de référence pour établir un diagnostic de méningite bactérienne. Des tests d'agglutination

Figure 94.3 Méningite bactérienne.

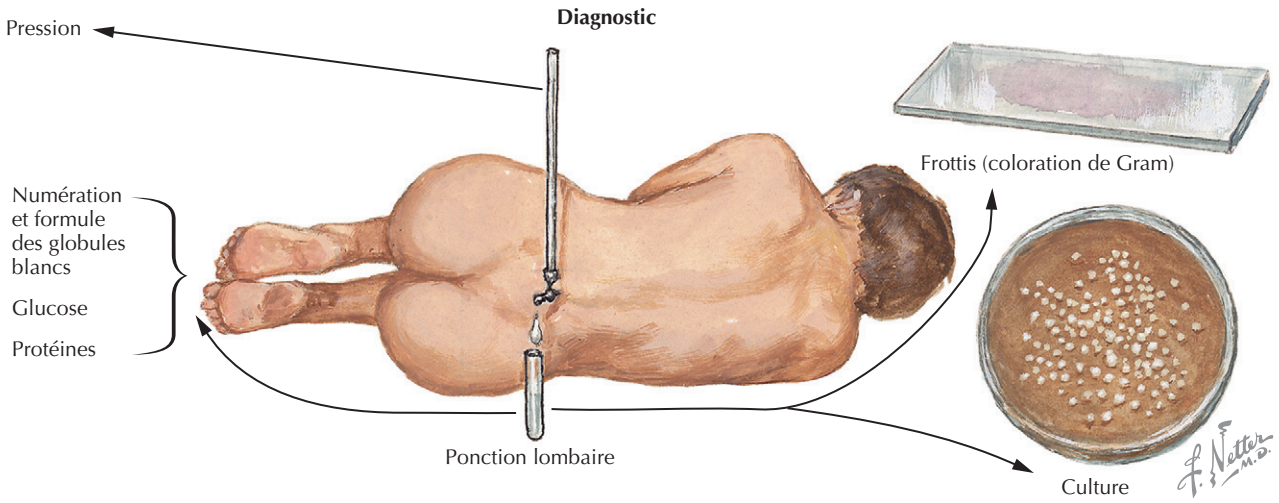
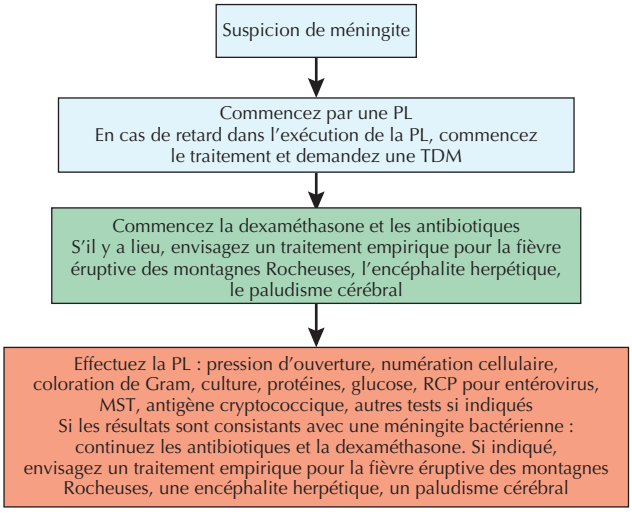


Figure 94.4 Algorithme diagnostique. MST : maladies sexuellement transmissibles ; PL : ponction lombaire ; RCP : réaction en chaîne de la polymérase ; TDM : tomodensitométrie. *Adapté de Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004 ; 39 (9) : 1267–84.*



au latex pour les pathogènes bactériens peuvent être envisagés. Cependant, la sensibilité de ces tests n'est que de 70 % ; aussi, un test négatif n'exclut pas une origine bactérienne. Des tests d'agglutination faussement positifs ont également été rapportés.

Un test de RCP sur le LCR pour les entérovirus, comme le virus Coxsackie et les échovirus, ainsi que pour les virus de l'herpès (virus herpès simplex, varicelle-zona, cytomégalovirus) sont disponibles et sont utiles dans les cas suspects de méningite virale. Un test de RCP sur le LCR et des tests sérologiques pour la détection du virus du Nil occidental et des arbovirus, comme ceux de l'encéphalite équine du Venezuela et de l'encéphalite équine de l'Est, doivent être envisagés au cours de l'été et de l'automne ou selon une exposition potentielle à des moustiques.

La neurosyphilis est associée à une légère pléiocytose du LCR, et les tests pour les MST donnent des résultats positifs dans seulement 60 % des cas. Le diagnostic de leptospirose repose sur la sérologie. Des tests sérologiques sur le LCR et le sérum peuvent être indiqués en cas de suspicion de maladie de Lyme avec atteinte du SNC, mais il vaut mieux les réserver aux patients dont le tableau clinique est suggestif, et les résultats doivent être interprétés avec prudence puisque les faux positifs et les faux négatifs sont courants. Le diagnostic de la maladie amibienne exige la mise en évidence d'amibes mobiles dans le LCR.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement a pour but de contrer tous les agents pathogènes susceptibles d'être incriminés jusqu'à ce que la méningite bactérienne ait pu être exclue (tableaux 94.2 et 94.3). La recommandation actuelle est d'utiliser une céphalosporine de troisième génération comme la ceftriaxone, 2 g par voie intraveineuse toutes les 12 h, plus la vancomycine, 1 g par voie intraveineuse deux fois par jour (maintenir des concentrations de 15–20 µg/ml). On y ajoute la dexaméthasone, qui s'est avérée capable de réduire les effets indésirables chez les adultes atteints de méningite bactérienne. La dexaméthasone doit être administrée à la dose de 0,15 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 6 h si l'on suspecte que la méningite est d'origine bactérienne ; il faut l'injecter avant ou en même temps que la première dose d'antibiotiques et poursuivre son administration pendant 4 j si la méningite bactérienne est confirmée.

Tableau 94.1 Résultats typiques des analyses du liquide céphalorachidien en cas de méningite

	Normal	Bactérienne	Virale	Fongique	Tuberculose	Autre
Numération GB	0–5/mm³	100–10 000/mm³	5–3000/mm³	5–500/mm³	5–500/mm³	–
Formule des GB	–	> 50 % de polynucléaires	> 50 % de lymphocytes	> 50 % de lymphocytes	> 50 % de lymphocytes	En cas de carcinome, possibilité de population monoclonale et d'atypie cellulaire
Protéines	50–80 mg/dl	> 200 mg/dl	Normales ou légèrement élevées	Normales ou légèrement élevées	Élevées	Les protéines peuvent être élevées dans toute maladie qui perturbe la barrière hématoencéphalique
Glucose	70–80 mg/dl ou > 60 % du glucose sérique	< 40 mg/dl ou < 60 % du glucose sérique	Normal	Normal	< 40 mg/dl, peut être normal dans 20 % des cas	Peut être faible en cas de méningite carcinomateuse
Coloration de Gram	Négative	Positive dans 60 %	Négative	Encre de Chine, positive dans 50 % *Cryptococcus* spp.	Coloration pour acidorésistants positive dans 25–37 %	–
Pression	75–200 mmHg	Élevée	Normale	Élevée	Normale ou élevée	–

Il peut y avoir des exceptions à ces valeurs, et les résultats cliniques doivent être pris en compte pour le diagnostic.

Tableau 94.2 Recommandations pour la thérapie spécifique aux antimicrobiens selon la nature du pathogène isolé et de sa sensibilité

Micro-organisme, sensibilité	Traitement habituel	Autres traitements
Streptococcus pneumoniae		
Pénicilline CIM		
< 0,1 µg/ml	Pénicilline G ou ampicilline	Céphalosporine de troisième génération[a], chloramphénicol
0,1–1,0 µg/ml[b]	Céphalosporine de troisième génération[a]	Céfépime[e] (B-II), méropénem (B-II)
≥ 2,0 µg/ml	Vancomycine plus une céphalosporine de troisième génération[a,c]	Fluoroquinolone[d] (B-II)
Céfotaxime ou ceftriaxone CIM ≥ 1,0 µg/ml	Vancomycine plus une céphalosporine de troisième génération[a,c]	Fluoroquinolone[d] (B-II)
Neisseria meningitidis		
Pénicilline CIM		
< 0,1 µg/ml	Pénicilline G ou ampicilline	Céphalosporine de troisième génération[a], chloramphénicol
0,1–1,0 µg/ml	Céphalosporine de troisième génération[a]	Chloramphénicol, fluoroquinolone, méropénem
Listeria monocytogenes	Ampicilline ou pénicilline G[e]	Triméthoprime-sulfaméthoxazole, méropénem (B-III)
Streptococcus agalactiae	Ampicilline ou pénicilline G[e]	Céphalosporine de troisième génération[a] (B-III)
***Escherichia coli* et autres entérobactériacées[g]**	Céphalosporine de troisième génération (A-II)	Aztréonam, fluoroquinolone, méropénem, triméthoprime-sulfaméthoxazole, ampicilline
***Pseudomonas aeruginosa*[g]**	Céfépime[e] ou ceftazidime[e] (A-II)	Aztréonam[e], ciprofloxacine[e], méropénem[e]
Haemophilus influenzae		
β-lactamase négatif	Ampicilline	Céphalosporine de troisième génération[a], céfépime, chloramphénicol, fluoroquinolone

(*Suite*)

Tableau 94.2 Recommandations pour la thérapie spécifique aux antimicrobiens selon la nature du pathogène isolé et de sa sensibilité (suite)

Micro-organisme, sensibilité	Traitement habituel	Autres traitements
β-lactamase positif	Céphalosporine de troisième génération (AI)	Céfépime (AI), chloramphénicol, fluoroquinolone
Staphylococcus aureus		
Sensible à la méthicilline	Nafcilline ou oxacilline	Vancomycine, méropénem (B-III)
Résistant à la méthicilline	Vancomycine[f]	Triméthoprime-sulfaméthoxazole, linézolide (B-III)
Staphylococcus epidermidis	Vancomycine[f]	Linézolide (B-III)
Enterococcus spp.		
Sensible à l'ampicilline	Ampicilline plus gentamicine	
Résistant à l'ampicilline	Vancomycine plus gentamicine	
Résistant à l'ampicilline et à la vancomycine	Linézolide (B-III)	

Toutes les recommandations sont A-III, à moins d'indication contraire.
[a] Ceftriaxone ou céfotaxime.
[b] Isolats sensibles à la ceftriaxone ou à la céfotaxime.
[c] Envisagez l'ajout de rifampicine si la CMI de la ceftriaxone est > 2 µg/ml.
[d] Gatifloxacine ou moxifloxacine.
[e] L'ajout d'un aminoside doit être envisagé.
[f] Envisagez l'ajout de la rifampicine.
[g] Le choix d'un agent antimicrobien spécifique doit être guidé par les résultats des tests de sensibilité in vitro.
Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39 (9) : 1267–84.

Tableau 94.3 Doses recommandées des antimicrobiens chez les patients atteints de méningite bactérienne (A-III)

Dose quotidienne totale (intervalle posologique en heures)

	Nouveau-nés, âge en jours			
Agent antimicrobien	**0–7[a]**	**8–28[a]**	**Nourrissons et enfants**	**Adultes**
Amikacine[b]	15–20 mg/kg (12)	30 mg/kg (8)	20–30 mg/kg (8)	15 mg/kg (8)
Ampicilline	150 mg/kg (8)	200 mg/kg (6–8)	300 mg/kg (6)	12 g (4)
Aztréonam	–	–	–	6–8 g (6–8)
Céfépime	–	–	150 mg/kg (8)	6 g (8)
Céfotaxime	100–150 mg/kg (8–12)	150–200 mg/kg (6–8)	225–300 mg/kg (6–8)	8–12 g (4–6)
Ceftazidime	100–150 mg/kg (8–12)	150 mg/kg (8)	150 mg/kg (8)	6 g (8)
Ceftriaxone	–	–	80–100 mg/kg (12–24)	4 g (12–24)
Chloramphénicol	25 mg/kg (24)	50 mg/kg (12–24)	75–100 mg/kg (6)	4–6 g (6)[c]
Ciprofloxacine	–	–	–	800–1200 mg (8–12)
Gatifloxacine	–	–	–	400 mg (24)[d]
Gentamicine[b]	5 mg/kg (12)	7,5 mg/kg (8)	7,5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
Méropénem	–	–	120 mg/kg (8)	6 g (8)
Moxifloxacine	–	–	–	400 mg (24)[d]
Nafcilline	75 mg/kg (8–12)	100–150 mg/kg (6–8)	200 mg/kg (6)	9–12 g (4)
Oxacilline	75 mg/kg (8–12)	150–200 mg/kg (6–8)	200 mg/kg (6)	9–12 g (4)
Pénicilline G	0,15 mU/kg (8–12)	0,2 mU/kg (6–8)	0,3 mU/kg (4–6)	24 mU (4)
Rifampine	–	10–20 mg/kg (12)	10–20 mg/kg (12–24)[e]	600 mg (24)
Tobramycine[b]	5 mg/kg (12)	7,5 mg/kg (8)	7,5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
TMP-SMZ[f]	–	–	10–20 mg/kg (6–12)	10–20 mg/kg (6–12)
Vancomycine[g]	20–30 mg/kg (8–12)	30–45 mg/kg (6–8)	60 mg/kg (6)	30–45 mg/kg (8–12)

[a] Des doses faibles et des intervalles d'administration plus longs sont recommandés pour des nouveau-nés de très faible poids à la naissance (< 2000 g).
[b] Nécessité de contrôler le pic de concentration par des dosages sériques.
[c] Dose plus élevée recommandée pour les patients atteints de méningite pneumococcique.
[d] Aucune donnée sur la posologie optimale pour les patients atteints de méningite bactérienne.
[e] Dose quotidienne maximale de 600 mg.
[f] Posologie basée sur la triméthoprime.
[g] Maintenir les concentrations sériques minimales à 15–20 mg/ml.
TMP-SMZ : triméthoprime-sulfaméthoxazole.
Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39 (9) : 1267–84.

La ceftriaxone n'a pas une efficacité optimale contre *L. monocytogenes*. Les patients à risque, comme ceux âgés de plus de 50 ans ou dont l'immunité est compromise, ou toute victime d'une méningite ne répondant pas au traitement doit recevoir de l'ampicilline, 2 g par voie intraveineuse toutes les 4 h, en plus du traitement empirique pendant que l'on attend les résultats des cultures. Dans une zone endémique, si le patient atteint de méningite présente des symptômes compatibles avec la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, il faut ajouter au traitement la doxycycline, 100 mg deux fois par jour. Puisque la symptomatologie de l'encéphalite herpétique peut être semblable à la méningite, on est souvent amené à commencer un traitement empirique à l'acyclovir par voie intraveineuse. Un agent actif contre *Pseudomonas* spp., comme la ceftazidime ou la céfépime, au lieu de la ceftriaxone, peut servir, avec la vancomycine, de traitement empirique des patients en neurochirurgie ou victimes d'un traumatisme crânien. Tout traitement empirique doit être adapté lorsque les résultats des cultures et les sensibilités aux antibiotiques deviennent disponibles. La méningite tuberculeuse est traitée avec quatre médicaments avec la possibilité d'un ajout de stéroïdes. La cryptococcose méningée nécessite une thérapeutique à base d'amphotéricine B, habituellement avec la 5-fluoro-cytosine (5FC).

La durée du traitement de la méningite bactérienne dépend de l'agent pathogène isolé ainsi que de la réponse du patient. Les antibiotiques par voie intraveineuse doivent être administrés pendant au moins 7 j et à 14 j pour le pneumocoque ainsi que pour des bactéries moins courantes comme des bacilles à Gram négatif et *S. aureus*. Le traitement sera poursuivi durant au moins 21 j pour *Listeria* spp. Dans les milieux à faibles ressources, la ceftriaxone en dose unique s'est avérée être efficace lors d'épidémies de méningococcie.

Prévention

La vaccination contre trois organismes qui causent la méningite s'est avérée être un moyen efficace de prévention de la méningite. La vaccination contre *H. influenzae* de type B doit faire partie du calendrier de vaccination systématique des enfants. Le vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque protège contre les maladies invasives et s'avère utile pour réduire les cas de méningite à pneumocoques dans les populations à risque. Il devrait être administré à tous les adultes âgés de plus de 65 ans, aux malades chroniques et aux personnes asplèniques. Le vaccin conjugué polysaccharide-protéine antipneumococcique heptavalent est injecté aux enfants dans le cadre du calendrier des vaccinations systématiques de l'enfance.

Un vaccin polysaccharidique contre *N. meningitidis* du sérogroupe A, C, Y et W-135 est disponible et est actuellement recommandé pour les enfants de 11 à 12 ans, lors d'épidémies et chez les personnes ayant un système du complément déficient ou une asplénie fonctionnelle. Ce vaccin devrait également être recommandé aux étudiants entrant au collège, aux recrues militaires et aux voyageurs se rendant dans les zones endémiques d'Afrique subsaharienne.

Prophylaxie

Toute personne qui est entrée en contact étroit avec un patient atteint de méningite méningococcique devrait recevoir une dose de ciprofloxacine, 500 mg par voie orale, ou quatre doses de rifampicine, 600 mg par voie orale toutes les 12 h, pour éradiquer la colonisation du pharynx. Par « contact étroit », on entend une vie sous le même toit, toute promiscuité ou voisinage prolongé.

Éviter les erreurs de traitement

L'erreur dévastatrice est le retard dans le lancement de l'antibiothérapie adéquate. Dès qu'une méningite est suspectée, le traitement et l'évaluation doivent commencer immédiatement. Il est sage de commencer par une antibiothérapie à large spectre, qui pourra ensuite être adaptée en fonction des résultats du diagnostic. La recherche rapide d'un éventuel état d'immunodépression qui nécessiterait un traitement contre *Listeria* ou des champignons est cruciale. Les patients atteints de méningite bactérienne ont besoin de contrôles neurologiques méticuleux et fréquents, en particulier des nerfs crâniens ; tout changement devrait inciter la recherche d'une hernie en formation, d'une thrombose du sinus caverneux ou d'autres séquelles dramatiques.

Futures directions

La prévalence de la méningite à pneumocoques pourrait changer, maintenant que les enfants sont systématiquement vaccinés avec le vaccin conjugué. L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique pour le diagnostic de méningite est à l'étude, mais ne supplantera probablement pas la nécessité d'une ponction lombaire. On teste actuellement l'utilité de dosages comme ceux de la protéine C réactive et de la procalcitonine dans la différenciation entre méningite bactérienne et virale.

Ressources supplémentaires

Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopolous GM, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 36e éd. Sperryville : Antimicrobial Therapy ; 2006.

Splendiani A, Puglielli E, De Amicis R, et al. Contrast-enhanced FLAIR in the early diagnosis of infectious meningitis. Neuroradiology 2005 ; 47 (8) : 591-8. PMID : 16034600.

Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med 2004 ; 351 (17) : 1741-51. PMID : 15496623.

Tyler KL, Pape J, Goody RJ, et al. LCR findings in 250 patients with serologically confirmed West Nile virus meningitis and encephalitis. Neurology 2006 ; 14 (66, 3) : 361-5.

Données probantes

1. Archer BD. Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis : a review of the risks and benefits. CMAJ 1993 ; 148 (6) : 961-5. PMID : 8448711.
   L'auteur discute du moment adéquat pour la réalisation d'une TDM par rapport à la ponction lombaire.
2. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis ? JAMA 1999 ; 282 (2) : 175-81.
   Les auteurs décrivent et discutent, de manière très utile, les données cliniques qui suggèrent le diagnostic de méningite.
3. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002 ; 347 (20) : 1549-56. PMID : 12432041.
   Cet essai a conduit à l'utilisation de la dexaméthasone avec les antibiotiques chez les adultes suspects de méningite bactérienne.
4. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med 1993 ; 328 (1) : 21-8. PMID : 8416268.
   Cet article décrit les étiologies, les symptomatologies et les résultats thérapeutiques d'une série importante de patients atteints de méningite.
5. Nathan N, Borel T, Djibo A, et al. Ceftriaxone is effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics : a randomised non-inferiority study. Lancet 2005 ; 366 (9482) : 308-13. PMID : 16039333.
   Une dose unique de ceftriaxone s'est avérée efficace en cas d'épidémies de méningococcie.
6. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004 ; 39 (9) : 1267-84. PMID : 15494903.
   Les auteurs fournissent des directives complètes pour le traitement de la méningite bactérienne.
7. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2004 ; 351 (18) : 1849-59. PMID : 15509818.
   Cet excellent article décrit la symptomatologie et les résultats cliniques chez des patients atteints de méningite bactérienne.

Shannon Galvin

95

Arthrite septique

Introduction

L'arthrite septique est une infection bactérienne de l'espace synovial qui peut toucher les articulations aussi bien natives qu'artificielles. Elle est habituellement monoarticulaire, mais peut parfois concerner plusieurs articulations. Pour prévenir la morbidité et la mortalité, on doit intervenir de manière immédiate. Le sujet de ce chapitre est l'arthrite septique, mais des virus et d'autres infections systémiques peuvent aussi causer une arthrite, généralement de type polyarticulaire et survenant dans le cadre d'un tableau syndromique. Ces maladies sont décrites dans le cadre du diagnostic différentiel en cas de suspicion d'arthrite septique.

Étiologie

Les facteurs de risque de l'arthrite septique sont, d'une part, des caractéristiques particulières d'une articulation qui augmentent sa sensibilité à l'infection lorsque des bactéries l'atteignent et, d'autre part, des facteurs propres à l'hôte qui le prédisposent aux infections. Une maladie articulaire préexistante est un facteur de risque majeur. La polyarthrite rhumatoïde (PR) et les prothèses articulaires constituent les risques les plus élevés, mais des maladies comme l'arthrose y prédisposent également. Les facteurs de l'hôte qui augmentent le risque sont notamment le diabète, l'insuffisance rénale chronique, un âge supérieur à 80 ans et l'immunodépression.

La principale cause de tous les cas d'arthrite septique est *Staphylococcus aureus*, qui est responsable d'environ 40 à 60 % des cas. Il est le plus souvent en cause chez les patients atteints de PR et chez ceux souffrant d'une arthrite septique polyarticulaire. Les streptocoques sont la deuxième cause la plus fréquente avec 14 à 18 % des cas; ils sont aussi bien de groupe A que des groupes B, C et G; *Streptococcus pneumoniae* est moins fréquemment en cause. Les bactéries à Gram négatif interviennent dans environ 7 à 12 % des cas. *Haemophilus influenzae* était une cause de premier plan dans le passé, notamment chez les enfants, mais l'incidence a diminué de façon spectaculaire dans les pays où se pratique la vaccination contre ce pathogène. *Neisseria gonorrhoeae* serait responsable d'environ 5 % des cas. D'autres agents pathogènes importants sont *Kingella* spp. et *Brucella* spp. ainsi que le bacille de la tuberculose. Des infections fongiques surviennent parfois, notamment la coccidiomycose, la blastomycose, et celles qui sont secondaires à des champignons du sol.

Certaines maladies prédisposent à des infections par des pathogènes particuliers. Les diabétiques et les patients âgés sont plus susceptibles de souffrir d'arthrite due à des micro-organismes à Gram négatif. Les sujets immunodéprimés peuvent développer une arthrite septique due à des mycobactéries, à des champignons et à d'autres micro-organismes inhabituels comme *Listeria* spp.

Certains comportements exposent également à certains agents pathogènes particuliers. Aux États-Unis, *N. gonorrhoeae* est l'agent étiologique le plus probable de l'arthrite septique chez les jeunes adultes sexuellement actifs. Les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse et les personnes ayant un cathéter à demeure peuvent contracter une arthrite septique par diffusion hématogène de germes tels que *S. aureus*. L'exposition à des micro-organismes du sol à la suite d'un traumatisme peut entraîner une arthrite fongique.

En ordre décroissant de fréquence, les infections des prothèses articulaires sont causées par : *S. epidermidis* et d'autres staphylocoques à coagulase négative, *S. aureus*, des streptocoques, des bacilles à Gram négatif, des entérocoques et des anaérobies. Dans environ 10 % des cas d'infection de prothèse articulaire, plusieurs micro-organismes sont isolés.

Tableau clinique

La douleur articulaire est en général le premier symptôme. Classiquement, les patients se plaignent d'une douleur ressentie depuis peu et d'un gonflement de l'articulation.

Moins de la moitié des patients ont de la fièvre. Le genou est le plus souvent touché, suivi de la hanche. D'autres articulations peuvent être impliquées, et une atteinte polyarticulaire n'est pas rare, surtout chez les patients bactériémiques et chez ceux qui sont atteints de PR.

Chez les patients atteints de PR, l'apparition peut être plus insidieuse, et un indice élevé de suspicion est nécessaire pour que l'on puisse distinguer l'arthrite septique d'une poussée de PR. Une nouvelle douleur dans une articulation jusque-là non atteinte, une douleur dans une articulation nettement plus intense que dans les autres, et une nouvelle maladie articulaire dans deux articulations ou plus sont des indices d'arthrite septique chez ces patients. Un tableau chronique avec des symptômes plus insidieux et moins aigus est également plus fréquent en cas d'arthrite septique causée par une infection tuberculeuse ou fongique.

L'examen physique montre généralement une articulation érythémateuse et chaude avec un épanchement et une limitation des mouvements. L'examen de toutes les autres articulations permet d'exclure un processus polyarticulaire. La peau doit être examinée à la recherche d'éruptions ; la gonorrhée disséminée est associée à des lésions papuleuses ou pustuleuses qui peuvent échapper facilement car elles sont parfois peu nombreuses. L'examinateur doit rechercher attentivement des signes de conjonctivite, d'uvéite et d'enthésopathie qui sont caractéristiques d'un syndrome viral ou d'arthrite réactionnelle. Il faut procéder soigneusement à l'examen cardiaque et rechercher des processus emboliques afin d'éliminer une endocardite comme cause d'arthrite septique.

De nombreux patients ont une leucocytose. La protéine C réactive (CRP) est presque toujours élevée et la vitesse de sédimentation (VS) est généralement accélérée, mais pas toujours. Les radiographies ordinaires ne montrent généralement pas de changements dans les articulations natives, mais elles peuvent révéler un relâchement de la prothèse dans les articulations artificielles. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne montre pas d'aspect typique, mais peut suggérer le diagnostic quand la membrane synoviale est épaissie. Des épanchements articulaires sont constatés par l'IRM dans 70 % des cas.

Les infections prothétiques peuvent être classées comme précoces, survenant moins de 3 mois après l'intervention chirurgicale, ou tardives. Les infections précoces sont en général plus inflammatoires et davantage susceptibles d'être dues à des agents pathogènes très virulents, comme *S. aureus*. Les infections plus tardives des prothèses débutent par une douleur et un gonflement plus insidieux, ou simplement par une instabilité articulaire due à des germes moins virulents. Une fistule cutanée peut être un des premiers signes.

Diagnostic différentiel

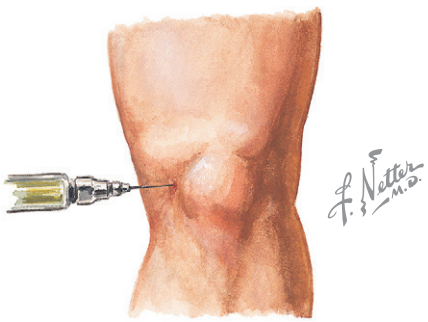
Le diagnostic différentiel comprend l'arthrite aiguë induite par des cristaux, comme la goutte et la pseudo-goutte, un lupus érythémateux, une PR, des syndromes d'arthrite séronégative comme l'arthrite psoriasique, le syndrome de Reiter et d'autres arthrites réactives comme celle observée dans l'infection post-streptococcique. Une autre cause non infectieuse d'arthrite est la sarcoïdose, mais elle est généralement plus insidieuse et polyarticulaire. Des infections virales ou la maladie de Lyme peuvent causer des arthrites, mais celles-ci sont souvent polyarticulaires. Les virus en cause peuvent être ceux de l'hépatite A, de l'hépatite B et de l'hépatite C, de oreillons, ou il peut s'agir d'un parvovirus. Globalement, les virus transmis par les moustiques qui causent des syndromes arthritiques fébriles sont importants et comprennent les alphavirus, Ross River, chikungunya, o'nyong-nyong et les virus Sindbis. Des virus communs qui causent rarement une arthrite sont les adénovirus, les virus Coxsackie, les échovirus et le virus d'Epstein-Barr. Une infection aiguë au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peut également occasionner une arthrite.

Démarche diagnostique

Le diagnostic d'arthrite septique repose sur l'analyse du liquide synovial (figure 95.1). Il doit être envoyé pour numération cellulaire, coloration de Gram, culture et recherche de cristaux. En cas d'arthrite septique, le nombre de globules blancs dans le liquide synovial est habituellement supérieur à 50 000/mm^3, et il s'agit souvent véritablement de pus. La recherche de cristaux est importante pour exclure une goutte ou une pseudo-goutte, les deux pouvant se manifester de manière identique à l'arthrite septique. La coloration de Gram est essentielle pour orienter l'antibiothérapie initiale.

L'hémoculture est souvent positive dans l'arthrite septique (chez environ 50 % des patients) et devrait toujours être effectuée. D'autres analyses sanguines de routine ont une utilité limitée pour le diagnostic ou l'exclusion d'une arthrite septique. Une leucocytose n'est trouvée que dans environ 40 % des cas. La VS est habituellement accélérée, mais n'est pas spécifique, et peut parfois être normale. L'élévation du taux de CRP est systématique et la sensibi-

Figure 95.1 Ponction d'une articulation infectée.



Prélèvement de liquide articulaire pour culture

lité de ce test serait d'environ 100 %, mais le test a une faible spécificité, car d'autres types d'arthrite inflammatoire peuvent également augmenter la production de cette protéine. Une étude a montré qu'un taux de procalcitonine sérique supérieur à 0,5 ng/ml avait une sensibilité de 55 % mais une spécificité de 94 % pour l'arthrite septique par rapport à une PR ou à une arthrite due à des cristaux, mais l'application clinique de ce test reste limitée. Dans tout cas présumé d'arthrite septique, une arthrocentèse s'impose tant pour le diagnostic que pour l'orientation du traitement.

Certaines étiologies particulières nécessitent des démarches diagnostiques particulières. En cas d'arthrite gonococcique, la culture du liquide articulaire peut être négative, mais des écouvillonnages de l'urètre, du col utérin, du rectum et du pharynx avec mise en culture sur milieu de Thayer-Martin sont souvent positifs et fournissent le diagnostic. Il faut penser à la brucellose chez les personnes atteintes de sacro-iliite et qui ont des antécédents d'exposition professionnelle à des animaux; le diagnostic nécessite souvent de garder les cultures jusqu'à 35 j ainsi que des examens sérologiques pour la détection de la brucellose. Une arthrite fongique est un diagnostic possible en cas de plaie ouverte et de contact avec le sol, ainsi que chez les sujets immunodéprimés. Le diagnostic doit également être envisagé dans les zones endémiques de coccidiomycose et de blastomycose. Une arthrite mycobactérienne peut être causée par le bacille de la tuberculose, mais aussi par des mycobactéries atypiques, notamment *Mycobacterium marinum*. Dans ce dernier cas, le patient a souvent des antécédents de contact avec des poissons ou avec l'eau. L'arthrite tant fongique que mycobactérienne devrait être envisagée chez tout patient ne répondant pas aux antibiotiques. Dans ces cas, le liquide articulaire doit être envoyé pour culture de champignons et de mycobactéries.

Chez les patients souffrant d'arthrite polyarticulaire, les tests sérologiques des hépatites A, B et C ainsi que des parvovirus avec réaction en chaîne de la polymérase pour la détection de parvovirus sont indiqués. Chez ces patients, la recherche d'une maladie rhumatologique est également justifiée; on recherchera d'abord le facteur rhumatoïde et les anticorps antinucléaires puis, le cas échéant, d'autres tests plus spécifiques seront utiles. La maladie de Lyme est de diagnostic difficile; il requiert un buvardage de western positif dans un cadre clinique suggestif. Une origine mycoplasmique peut souvent être diagnostiquée par sérologie.

Les infections des prothèses articulaires sont strictement diagnostiquées sur la base de l'un des critères suivants : croissance d'un pathogène à partir du liquide synovial, croissance d'un micro-organisme de faible virulence à partir de deux échantillons de liquide synovial ou d'origine chirurgicale, liquide synovial purulent, inflammation constatée à l'examen histopathologique des tissus périprothétiques ou présence d'une fistule. Toutefois, de nombreuses infections communes existent qui ne répondent pas à ces critères, et un patient symptomatique peut justifier un traitement.

Prise en charge

Traitement optimal

Un traitement empirique aux antibiotiques est guidé par classement du patient dans un des trois groupes suivants : adultes actifs sexuellement, adultes non actifs sexuellement, porteurs de prothèse articulaire.

Les adultes actifs sexuellement devraient recevoir un traitement initial à la ceftriaxone, dirigé contre la gonorrhée et des micro-organismes à Gram positif; la vancomycine devrait être ajoutée pour une meilleure couverture contre les germes à Gram positif s'ils sont révélés par la coloration de Gram. Les personnes à faible risque de gonorrhée devraient être traitées d'abord par la vancomycine et soit une céphalosporine de troisième génération, soit une quinolone efficace sur les espèces des staphylocoques et des streptocoques, ainsi que sur les organismes à Gram négatif. Les porteurs de prothèse articulaire devraient recevoir une thérapie à la vancomycine, dirigée également contre les espèces de staphylocoques et de streptocoques, mais, dans les infections de prothèse, le traitement ne devrait idéalement commencer qu'après les prélèvements pour culture. Une fois les résultats de culture connus, le traitement doit être adapté aux agents en cause et aux données de sensibilité aux antibiotiques.

Une antibiothérapie parentérale adaptée à l'organisme spécifique devrait se poursuivre pendant au moins 2, peut-être 4 semaines.

Si une arthrite gonococcique est diagnostiquée, la ceftriaxone peut être remplacée par des quinolones orales administrées pendant 7 j. Comme à l'occasion de toute maladie sexuellement transmissible, il faut rechercher d'éventuelles infections par le VIH, des chlamydias ou le spirochète de la syphilis.

Le traitement antibiotique de prothèses articulaires infectées peut comprendre l'ajout de rifampicine à la vancomycine pour les infections staphylococciques et améliorer ainsi la pénétration dans les biofilms. Tout patient traité par la rifampicine doit être suivi par des tests périodiques de la fonction hépatique et des hémogrammes complets, les multiples interactions possibles de la rifampicine devant aussi faire l'objet d'une attention particulière.

En cas d'infection des articulations natives, des arthrocentèses répétées pour drainer l'épanchement sont souvent souhaitables, particulièrement en cas d'infection purulente. Ce qui exige généralement des interventions arthroscopiques ou ouvertes pour des articulations comme la hanche, et parfois l'épaule. Le rôle de la chirurgie de routine pour les articulations natives est débattu. Aucun essai randomisé n'a cherché à répondre à cette question. Bien que certaines séries aient montré une augmentation de la morbidité lorsque les articulations ont été traitées chirurgicalement, cette corrélation pourrait se limiter aux maladies plus agressives.

Inversement, la guérison d'une arthrite septique sur prothèse nécessite que celle-ci soit enlevée. Après l'intervention, les antibiotiques, choisis sur la base des résultats des cultures, sont administrés par voie parentérale durant environ 6 semaines. Une réimplantation peut être prévue après confirmation de la guérison de l'infection. Un procédé en une seule étape a été préconisé par certains auteurs lorsque le pathogène est de faible virulence, comme les staphylocoques à coagulase négative, la prothèse étant bien établie et le tissu environnant étant intact. Cette stratégie conviendrait mieux pour les prothèses de hanche que pour celles du genou. Les difficultés connues d'éradiquer l'infection en présence de corps étrangers et le risque plus élevé d'échec thérapeutique ultérieur suggèrent qu'il vaut mieux intervenir en deux temps, mais cela doit être confronté à d'autres considérations chirurgicales, comme la faisabilité technique et la capacité du patient de supporter des interventions chirurgicales répétées.

Le traitement des autres causes infectieuses d'arthrite dépend évidemment du diagnostic. L'arthrite de Lyme est traitée par la doxycycline, 100 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 30 j. Le traitement d'une arthrite fongique ou mycobactérienne est dirigé spécifiquement contre l'agent pathogène. Un traitement symptomatique est administré pour une arthrite réactive ou virale.

Éviter les erreurs de traitement

Poser un diagnostic correct est le premier pas qui permet d'éviter les erreurs de traitement. Cela implique qu'il faut rester très attentif à l'éventualité d'une arthrite septique et obtenir du liquide articulaire pour analyse et culture. Le traitement doit viser les pathogènes les plus communs, mais doit être adapté aux résultats de la culture. La posologie des antibiotiques doit être optimale afin que des taux efficaces soient atteints dans la cavité synoviale et les os, ce qui exige habituellement au moins 2 semaines de traitement par voie parentérale. La réponse clinique et microbiologique doit toujours guider la durée du traitement, car des cures plus longues peuvent être nécessaires. Si aucun micro-organisme n'a été identifié et que le patient ne répond pas, il peut être nécessaire d'élargir la thérapie ou d'envisager un autre diagnostic. Une infection de prothèse articulaire nécessite généralement l'enlèvement chirurgical de la prothèse, car tout résultat d'une autre stratégie aboutit à un taux moindre de guérison. Bien que l'utilisation précoce et appropriée des antibiotiques puisse sauver des vies, les cliniciens doivent toujours prêter attention aux antécédents allergiques du patient, ainsi qu'aux effets secondaires connus des antibiotiques, et exercer une surveillance constante afin d'éviter les effets indésirables.

Futures directions

Des études complémentaires pourraient affiner l'utilisation de tests sérologiques et radiologiques qui permettent de distinguer l'arthrite septique d'autres causes, mais la culture du liquide articulaire ne sera probablement pas abandonnée dans un avenir proche. On doit rester attentif à l'évolution des modes de résistance aux agents antimicrobiens afin de choisir le traitement initial adéquat, en particulier pour lutter contre les micro-organismes à Gram positif et les gonocoques.

Ressources supplémentaires

Goldenberg DL. Septic arthritis. Lancet 1998; 351 (9097) : 197-202. PMID : 9449882.

L'auteur présente une excellente revue du sujet.

Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic joint infections. N Engl J Med 2004; 351 (16) : 1645-54. PMID : 15483283.

Les auteurs fournissent une revue exhaustive de la prise en charge médicale et chirurgicale des infections des prothèses articulaires.

Données probantes

1. Eder L, Zisman D, Rozenbaum M, Rosner I. Clinical features and aetiology of septic arthritis in northern Israel. Rheumatology (Oxford) 2005; 44 (12) : 1559-63. PMID : 16148017.

   Les auteurs présentent une série de cas qui décrivent le tableau clinique et les causes.

2. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2001; 40 (1) : 24-30. PMID : 11157138.

   Les auteurs rapportent les données d'une étude prospective du tableau clinique, de l'étiologie et des résultats thérapeutiques chez des patients souffrant d'arthrite septique.

3. Karchevsky M, Schweitzer ME, Morrison WB, Parellada JA. MRI findings of septic arthritis and associated osteomyelitis in adults. AJR Am J Roentgenol 2004; 182 (1) : 119-22. PMID : 14684523.

   Cet article traite de l'utilité de l'IRM dans l'arthrite septique.

4. Li SF, Henderson J, Dickman E, Darzynkiewicz R. Laboratory tests in adults with monoarticular arthritis : can they rule out a septic joint? Acad Emerg Med 2004; 11 (3) : 276-80.

   Cet article utile examine quels tests peuvent être utilisés pour exclure ou confirmer une arthrite septique par rapport à d'autres causes d'arthrite.

5. Martinot M, Sordet C, Soubrier M, et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis : a prospective study of 42 patients. Clin Exp Rheumatol 2005; 23 (3) : 303-10. PMID : 15971417.

   Les auteurs décrivent un nouveau test dans l'évaluation de l'arthrite aiguë.

6. Weston VC, Jones AC, Bradbury N, et al. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District, 1982-1991. Ann Rheum Dis 1999; 58 (4) : 214-9. PMID : 10364899.

   Les auteurs présentent une série de cas d'arthrite septique, ce qui leur permet de décrire la prise en charge et ses résultats.

Jaspaul S. Jawanda

96

Ostéomyélite

Introduction

Une infection osseuse est associée à une morbidité importante et n'est souvent pas traitée efficacement par les seuls antibiotiques. Un os infecté se régénère lentement et peut constituer un compartiment ischémique faiblement pénétré par les antibiotiques ou le système immunitaire. L'incidence de l'ostéomyélite est susceptible d'augmenter en raison de l'évolution des pratiques de soins de santé, d'une population vieillissante et de l'évolution des agents pathogènes. Des tendances comme le recours croissant à l'implantation de prothèse et une utilisation accrue des cathéters veineux centraux (avec le risque de bactériémie) peuvent entraîner des taux plus élevés d'ostéomyélite. Il est prouvé que le développement du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), contracté au sein de communautés, peut augmenter le taux des infections osseuses et articulaires.

Une ostéomyélite peut être secondaire à un ensemencement hématogène, au voisinage d'un foyer infectieux, à une fracture ouverte ou à une insuffisance vasculaire dans une extrémité. L'ostéomyélite chronique est associée à l'absence de vascularisation d'un os maintenu en place, la seule antibiothérapie se révélant inefficace dans de telles conditions. Le spectre des infections osseuses est si vaste qu'il n'existe aucune règle thérapeutique de base. Un traitement médical seul est parfois suffisant, mais une intervention chirurgicale est souvent nécessaire, et l'équipe de prise en charge peut impliquer à la fois le médecin de soins primaires, un chirurgien orthopédiste, un chirurgien plastique, un spécialiste des maladies infectieuses et un chirurgien vasculaire.

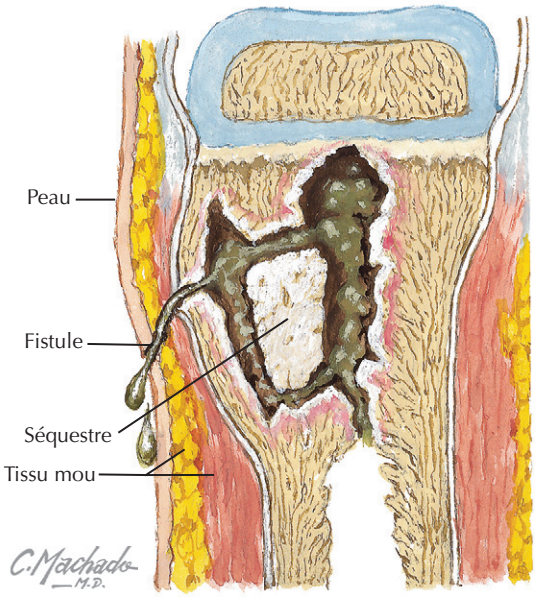
Étiologie et pathogénie

En cas d'ostéomyélite, l'état clinique dépend à la fois du micro-organisme en cause et de la réaction inflammatoire associée. Un germe peut atteindre l'os par inoculation directe (par exemple par une blessure pénétrante), par voie hématogène ou par propagation à partir d'un tissu adjacent. En cas d'ostéomyélite aiguë hématogène d'un os long, l'infection initiale commence par l'endoste, puis s'étend à l'os cortical et au périoste, tandis que d'autres formes d'ostéomyélite peuvent d'abord affecter l'os cortical. Comme l'ostéomyélite aiguë évolue vers une ostéomyélite chronique (généralement en plusieurs mois ou années), il reste de l'os mort et l'infection forme souvent, à travers l'os cortical, une fistule qui s'étend à la peau (figure 96.1).

Le système Waldvogel est très couramment utilisé pour classer une ostéomyélite ; il en décrit trois types sur la base de l'étiologie de l'infection. Le premier est l'ostéomyélite hématogène, qui survient aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Chez l'adulte, les vertèbres sont plus souvent impliquées, alors que chez les enfants, ce sont surtout les os longs. L'infection hématogène peut être due à une septicémie manifeste, mais est souvent secondaire à une bactériémie subclinique associée à un site infectieux éloigné (figure 96.2). Un deuxième type est une ostéomyélite secondaire à un foyer infectieux contigu, qui lui-même peut faire suite à un traumatisme, à l'implantation d'un corps étranger (prothèse articulaire, fixation externe ou interne), à une infection d'un tissu mou adjacent, à un abcès dentaire et à des ulcères de pression (figure 96.3). Le dernier type est une ostéomyélite secondaire à une insuffisance vasculaire, qui est le plus souvent associée à une infection de tissu mou. Cette situation est aggravée par une perfusion tissulaire insuffisante due à une maladie touchant les petits ou grands vaisseaux. La plupart des patients de cette catégorie sont diabétiques et ce sont les os des pieds (particulièrement les phalanges et les métatarsiens) qui sont le plus souvent impliqués.

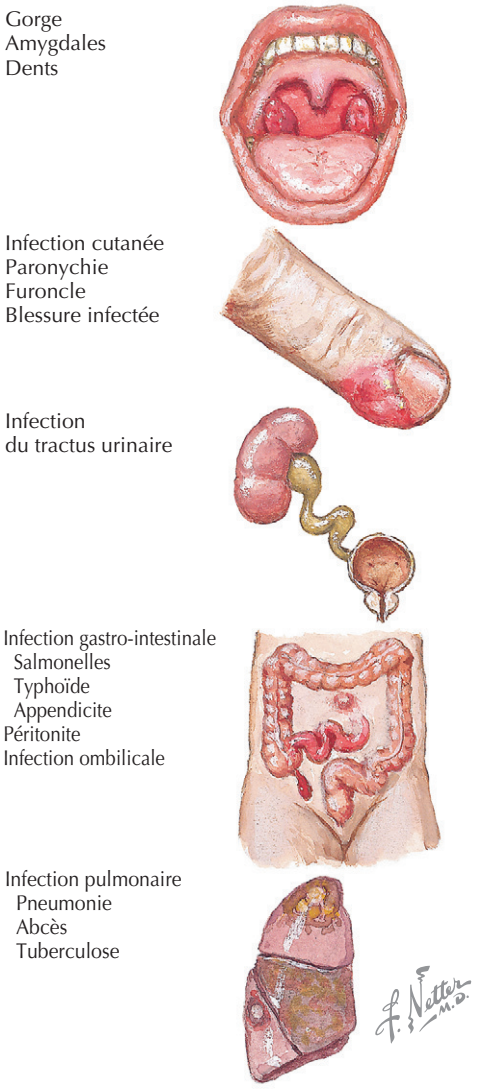
Le système de Cierny-Mader est également utilisé pour le classement de l'ostéomyélite et repose davantage sur

Figure 96.1 Ostéomyélite chronique de la métaphyse tibiale.



Ostéomyélite chronique de la métaphyse tibiale

Figure 96.2 Ostéomyélite hématogène.



Une ostéomyélite hématogène peut être secondaire à une bactériémie subclinique associée à diverses infections, notamment une angine, une cellulite, une pyélonéphrite, des infections intra-abdominales et une pneumonie.

l'anatomie ; il comporte quatre stades. Le premier correspond à une ostéomyélite médullaire ; par exemple, une infection hématogène endostéale aiguë ou une infection associée à une tige intramédullaire. Le stade 2 est une ostéomyélite superficielle, telle qu'une infection contiguë impliquant la surface corticale de l'os. Au stade 3, l'os est infecté sur toute son épaisseur, mais il peut être débridé sans que sa survie ne soit compromise. Le stade 4 signifie que l'ostéomyélite est diffuse, ce qui causera une instabilité osseuse après débridement, ou qu'elle touche l'os de part en part, ce qui exige une résection d'un segment osseux.

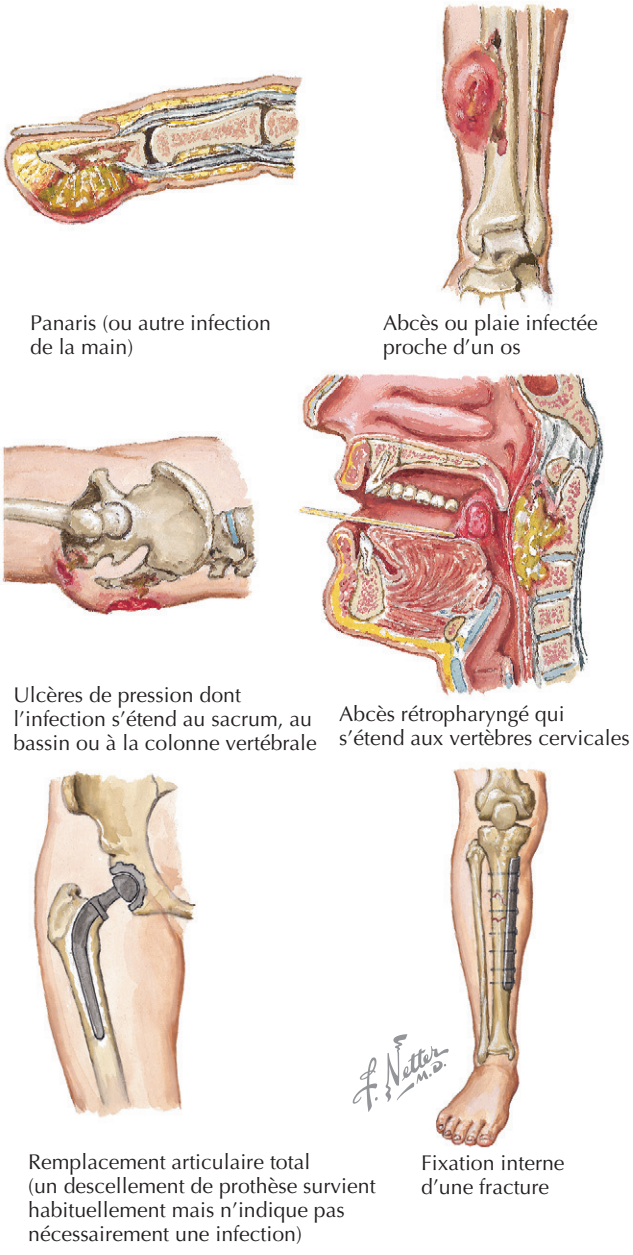
Les agents pathogènes qui causent le plus souvent l'ostéomyélite sont des coques aérobies à Gram positif et diverses bactéries à Gram négatif. *S. aureus* est le pathogène le plus commun ; on le trouve dans tous les types d'ostéomyélite. Des entérobactéries et *Pseudomonas* spp. sont des pathogènes à Gram négatif couramment rencontrés. Des bactéries anaérobies peuvent également infecter les os et peuvent le faire seules ou associées à d'autres. Les champignons, le plus souvent *Candida albicans*, et moins fréquemment des mycoses endémiques, *Cryptococcus* spp., ou des champignons filamenteux peuvent également provoquer une ostéomyélite. Chez les adultes, il est bien connu que *Mycobacterium tuberculosis* a un tropisme particulier pour le squelette axial (rarement celui des membres). En dernière analyse, tout micro-organisme qui peut causer une maladie invasive peut causer une ostéomyélite, et la littérature rapporte de nombreux des cas d'ostéomyélite dus à des pathogènes moins fréquemment rencontrés. Ce large spectre de pathogènes potentiels confirme l'importance de la culture pour l'identification du germe en cause.

Le tableau 96.1 reprend une liste d'associations, y compris certains pathogènes endémiques particuliers.

Tableau clinique

Le tableau clinique varie en fonction de l'étiologie de la maladie. Dans de nombreux cas, le patient ne se présente pas avec un état de sepsis, la fièvre et la leucocytose étant modérées. La douleur est presque toujours présente, à moins qu'elle ne soit masquée par une neuropathie ou un état d'obnubilation ; elle peut être un indice important. Statistiquement, la plupart des patients se plaignant de douleur localisée dans un membre, dans une articulation ou dans le dos n'ont pas d'infection osseuse ; il n'est donc pas surprenant que, dans les cas d'ostéomyélite d'origine

Figure 96.3 Exemples d'infections contiguës pouvant entraîner une ostéomyélite.



hématogène ou autre, on attribue facilement la douleur à d'autres causes plus fréquentes.

Une ostéomyélite hématogène chez l'adulte peut affecter les os longs, mais touche plus souvent les vertèbres. Le rachis lombaire est impliqué plus souvent que le thoracique, et une atteinte du rachis cervical (rarement l'odontoïde) n'est observée que dans une petite minorité des cas. Les patients souffrent toujours de douleur, modérée à sévère. En l'absence de symptômes systémiques, il est difficile de différencier un début d'ostéomyélite vertébrale et une lombalgie bénigne. Le patient peut être fiévreux, et en cas de maladie avancée ou associée à un abcès épidural, des déficits neurologiques peuvent se développer. On devrait envisager ce diagnostic chez les patients présentant des douleurs dorsales d'apparition récente qui s'aggravent de façon constante ou qui ne s'améliorent pas.

Une ostéomyélite associée à une insuffisance vasculaire se manifeste, dans la plupart des cas, par une infection concomitante des tissus mous. La détection de l'ostéomyélite qui complique un ulcère du pied diabétique peut être difficile. Les patients auront un peu de fièvre, noteront un érythème à hauteur de l'os concerné et un suintement de l'ulcère. La plupart ont peu de symptômes systémiques, et beaucoup ne se plaignent pas de douleur. Chez ceux qui négligent les symptômes précoces, une bactériémie et un sepsis secondaire peuvent se manifester par des frissons et de la fièvre. Dans les cas avancés, l'os peut devenir visible dans le lit de la plaie.

L'infection des prothèses articulaires représentent une forme d'ostéomyélite secondaire à un foyer infectieux contigu. Ces patients ont rarement de la fièvre ou des symptômes systémiques. Ils se plaignent principalement de douleur, en particulier lorsqu'ils portent un poids. Il est courant de rencontrer des patients dont la douleur s'aggrave durant une longue période (mois) et chez qui on diagnostique finalement une infection de la prothèse. Ce long délai peut être dû au fait que ce premier symptôme a été négligé, notamment parce qu'on l'attribuait à un descellement aseptique ou à un dysfonctionnement mécanique plutôt qu'à une infection.

Une ostéomyélite chronique se manifeste souvent par une douleur locale et de l'érythème. Des fistules peuvent se former près de l'os infecté. La plupart de ces patients ont des antécédents connus d'ostéomyélite et se plaignent de douleur chronique et de suintement.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de l'ostéomyélite n'est pas très vaste, mais il peut être difficile à établir. Le degré de difficulté dépend de la forme d'ostéomyélite à laquelle le médecin est confronté. Il peut, d'une part, ne pas envisager ce diagnostic, par exemple au début d'une ostéomyélite hématogène ou, d'autre part, ne pas confirmer un cas suspect, notamment dans le contexte d'un foyer infectieux à proximité de l'os. Distinguer une affection comme le pied de Charcot (ostéoarthropathie neuropathique) et une ostéomyélite compliquant un pied diabétique constitue souvent un vrai défi. Par ailleurs, l'ostéomyélite chez des patients atteints de drépanocytose peut être difficile à différencier d'un infarctus osseux.

Le diagnostic d'ostéomyélite vertébrale requiert un indice élevé de suspicion. Une hernie de disque intervertébral, une fracture vertébrale par compression, un claquage musculaire et une arthrite peuvent tous se manifester par une douleur similaire.

Le diagnostic de l'ostéomyélite du pied diabétique va du plus subtil au plus évident; cela dépend du degré d'infection des tissus mous et de la destruction osseuse. Le

Tableau 96.1 Agents pathogènes d'ostéomyélite et contextes cliniques

Contexte clinique	Pathogène	Commentaires
Ostéomyélite hématogène	*Staphylococcus aureus*, entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*	Un seul pathogène est le plus souvent isolé
Ostéomyélite associée à une prothèse articulaire	Staphylocoques à coagulase négative, *S. aureus*, entérobactéries	Les hémocultures sont rarement positives ; des ponctions articulaires et de multiples cultures en cours d'intervention peuvent faciliter le diagnostic
Ostéomyélite vertébrale	Voir « Ostéomyélite hématogène » ; *Mycobacterium tuberculosis*	Une tuberculose doit être envisagée, même si elle est responsable d'une petite minorité de cas
Ostéomyélite associée à des infections du pied diabétique	*S. aureus*, *Streptococcus agalactiae* et d'autres streptocoques, entérobactéries, anaérobies, *Pseudomonas* spp. et *Enterococcus* spp., staphylocoques à coagulase négative	Presque toujours, infection polymicrobienne
Ostéomyélite associée à la drépanocytose	*Salmonella* spp., entérobactéries, *S. aureus*	Origine hématogène
Pathogènes endémiques particuliers	*Brucella* spp., mycoses endémiques (*Blastomyces*, *Coccidioides* et *Histoplasma* spp.), mélioïdose (*Burkholderia pseudomallei*)	Une ostéomyélite survient dans un petit sous-groupe d'infections dues à ces pathogènes

diagnostic différentiel peut comprendre l'ulcère du pied diabétique (sans infection de l'os sous-jacent), le pied de Charcot, une arthropathie microcristalline, une maladie articulaire dégénérative et une fracture osseuse.

Dans le contexte d'une infection de prothèse articulaire, le diagnostic différentiel est étroit. Les hypothèses diagnostiques comprennent le descellement aseptique, un dysfonctionnement mécanique (par exemple une instabilité fémoropatellaire), une infection et, rarement, un sarcome secondaire.

Démarche diagnostique

Compte tenu des différentes présentations cliniques d'ostéomyélite, on ne dispose pas d'algorithme communément accepté pour orienter le diagnostic. Une anamnèse fouillée et un examen physique minutieux sont déterminants. Le diagnostic peut encore être confirmé par des analyses de laboratoire, l'anatomopathologie, des cultures microbiennes et l'imagerie radiologique. En fin de compte, c'est la synthèse réfléchie de cet ensemble d'informations qui conduit le clinicien à un diagnostic d'ostéomyélite confirmée ou probable.

Certains éléments de l'anamnèse et de l'examen physique sont utiles au diagnostic d'ostéomyélite. Le site concerné est souvent douloureux et la fièvre vient renforcer la présomption. En règle générale, le diagnostic pourra être posé si l'os est visible au fond d'une plaie infectée ou si on peut le toucher par un sondage léger de la plaie. Des fistules accompagnent souvent l'ostéomyélite chronique, et la plupart de ces patients ont des antécédents d'ostéomyélite.

Le nombre de globules blancs (GB) est souvent élevé (avec prédominance de polynucléaires neutrophiles), mais un nombre normal de GB ne doit jamais exclure le diagnostic. En cas d'ostéomyélite chronique ou d'infection tardive d'une prothèse articulaire, le nombre de GB est fréquemment normal. La vitesse de sédimentation est accélérée dans la plupart des cas d'infection osseuse, mais elle change lentement au fil du temps, et d'autres états pathologiques peuvent être en cause. Le taux de protéine C réactive (CRP) change plus rapidement avec une réponse à la thérapie, mais sa normalisation ne correspond pas à une guérison.

La culture du pathogène responsable fournit non seulement le diagnostic, mais, grâce aux tests de sensibilité aux antibiotiques, elle guide le choix thérapeutique. Les prélèvements destinés à la culture peuvent inclure du sang, de l'os, du liquide de ponction articulaire ou des échantillons de tissu mou profond, voisin d'un foyer d'ostéomyélite. En cas d'ostéomyélite hématogène, les hémocultures positives peuvent fournir le diagnostic et éviter le recours à la biopsie. L'importance de postposer le traitement antibiotique jusqu'à ce que les cultures soient obtenues mérite d'être soulignée. Une seule hémoculture positive pour un agent pathogène qui pourrait représenter un contaminant de la peau (par exemple des staphylocoques à coagulase négative, *Propionibacterium acnes* ou des corynébactéries) ne permet pas le diagnostic. Des cultures du liquide de fistule peuvent être trompeuses, bien qu'une croissance de *S. aureus* soit généralement fiable. Les cultures à partir d'écouvillonnages de surface d'un ulcère contigu à l'ostéomyélite sont également souvent causes d'erreur. Les cultures d'une biopsie osseuse obtenue par voie chirurgicale ou dont le prélèvement est guidé par tomodensitométrie (TDM) sont les plus spécifiques. Tous les échantillons doivent être envoyés pour culture aérobie et anaérobie, et dans certaines circonstances (cultures antérieures négatives, pathologie évocatrice ou tableau clinique compatible), ils doivent être envoyés pour cultures mycobactérienne et fongique. En cas d'ostéomyélite vertébrale avec hémocultures négatives, une biopsie guidée par TDM est souvent pratiquée pour le diagnostic. Si la culture de la biopsie est négative, la biopsie sera répétée sous TDM ou par voie chirurgicale ; dans certains cas,

on devra recourir à un traitement empirique. Dans le contexte d'une infection de prothèse, plusieurs échantillons d'os et de tissu mou prélevés autour de la prothèse (jusqu'à cinq) doivent être envoyés pour culture. Certains chirurgiens orthopédiques s'appuient sur l'histopathologie extemporanée, pratiquée sur des coupes à congélation, durant l'intervention de révision de l'articulation; la présence de plus de 10 neutrophiles par champ au fort grossissement suggère une infection persistante.

Dès qu'il existe une suspicion clinique d'ostéomyélite, il faut pratiquer systématiquement des radiographies. Bien que la radiographie ordinaire soit relativement peu sensible, elle peut souvent appuyer le diagnostic et servir à de futures comparaisons. Elle peut montrer un rétrécissement de l'espace articulaire, un soulèvement du périoste, de l'ostéopénie ou une zone de lyse. En cas d'ostéomyélite aiguë, il faut plusieurs semaines ou plus pour que d'éventuelles anomalies deviennent visibles sur les clichés habituels, et il n'est pas rare de diagnostiquer une ostéomyélite malgré des radiographies apparemment normales.

La TDM et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent mieux délimiter l'anatomie osseuse et sont utiles au diagnostic. La TDM fournit d'excellentes images de l'os cortical et des tissus mous adjacents et, dans l'ostéomyélite chronique, détecte de manière adéquate les séquestres. Quand des appareils métalliques implantés sont dans le champ de vision, les artéfacts de diffusion limitent sérieusement la qualité de l'imagerie. Des implants peuvent également interférer avec l'interprétation de l'IRM. L'IRM est supérieure dans la détection des cas d'ostéomyélite aiguë en raison de sa capacité à détecter un œdème de la moelle (qui apparaît en blanc en pondération T2 et en noir en T1). En cas d'ostéomyélite vertébrale, l'IRM est également utile pour le diagnostic des abcès épiduraux. En IRM, une ostéoarthropathie de Charcot et des changements médullaires secondaires à une anémie falciforme se distinguent difficilement de l'ostéomyélite. L'IRM est également moins utile pour le suivi de la réponse au traitement; en effet, les changements médullaires persistent souvent alors que l'infection a été traitée avec succès.

Des scintigraphies osseuses en trois phases sont pratiquées avec du technétium 99m lié au phosphate, un isotope qui s'accumule dans les sites de formation osseuse. Cette technique d'analyse est utile dans les cas présumés d'ostéomyélite avec des radiographies ordinaires normales. Les résultats peuvent être faussement positifs en cas de lésion post-traumatique, de maladie osseuse inflammatoire non infectieuse et d'une ostéomyélite guérie. La scintigraphie avec des GB marqués par un radio-isotope est moins sensible et peu utilisée pour le diagnostic de l'ostéomyélite.

Soins et traitement

Le traitement de l'ostéomyélite devrait tenir compte de l'état du patient, des pathogènes en cause et de l'étendue de l'atteinte osseuse. Les soins optimaux exigent souvent une prise en charge pluridisciplinaire. Bien que le traitement médical seul soit approprié dans de nombreuses circonstances, il existe de nombreuses situations qui nécessitent une intervention chirurgicale.

Certains principes doivent être gardés à l'esprit. Premièrement, lors du traitement d'une infection osseuse associée à du matériel implanté, l'ostéomyélite guérit rarement sans que ce corps étranger ne soit éliminé (plaque et vis de fixation, clous intramédullaires, prothèses articulaires). Une infection précoce d'une prothèse articulaire traitée par débridement et maintien de la prothèse peut être une exception, mais sans l'enlèvement du dispositif, cette manière d'agir peut aboutir à une infection persistante. Deuxièmement, un débridement est le plus souvent indiqué en cas d'infection du pied diabétique avec ostéomyélite contiguë; le dogme a été généralement que l'os malade devait être excisé jusqu'à l'os sain et saignant, bien que certains suggèrent qu'un débridement limité ou un traitement antibiotique seul puisse être couronné de succès. Troisièmement, une ostéomyélite chronique est une maladie chirurgicale qui ne peut guérir avec l'antibiothérapie seule. Les antibiotiques peuvent être utilisés en conjonction avec un traitement chirurgical ou en cure brève dans le but d'une amélioration symptomatique. Quatrièmement, lorsqu'une amputation est pratiquée bien au-dessus du niveau d'infection (par exemple une amputation sous le genou, pour traiter une infection réfractaire du pied diabétique), l'antibiothérapie doit être arrêtée en l'absence d'infection disséminée. Cinquièmement, chez les patients atteints d'insuffisance artérielle et d'une ostéomyélite dans un membre, il faudra prêter une attention particulière à la revascularisation.

La durée optimale du traitement antibiotique reste incertaine. Pour les cas d'ostéomyélite aiguë hématogène, la plupart des médecins prescrivent une antibiothérapie de 6 semaines. Ce choix repose sur le temps de régénération osseuse et sur l'expérience clinique du traitement de l'ostéomyélite. Il existe des situations dans lesquelles une cure plus courte ou plus longue est appropriée. Dans les infections du pied diabétique avec ostéomyélite, une antibiothérapie plus brève, environ 4 semaines, est souvent efficace, si le débridement des tissus mous a été extensif et si la partie osseuse infectée a été entièrement réséquée. En revanche, certains patients atteints d'ostéomyélite vertébrale due à des pathogènes difficiles, par exemple un SARM, sont traités durant une période plus longue, ce qui est particulièrement le cas chez les patients souffrant d'une infection compliquée par un abcès épidural ou paravertébral. Certains médecins traitent ces cas par une antibiothérapie parentérale prolongée (8 à 12 semaines); d'autres tentent de passer à une antibiothérapie orale prolongée après les 6 à 8 premières semaines de cure parentérale.

Les antibiotiques doivent-ils être administrés par voie intraveineuse ou orale? On se pose encore souvent la question. Dans la plupart des cas, l'antibiothérapie est parentérale. Il existe cependant des situations dans lesquelles la thérapie orale est appropriée. Les fluoroquinolones ont

une excellente biodisponibilité et pénétration osseuse, et dans les infections dues à des bacilles à Gram négatif sensibles (à l'exclusion de *Pseudomonas* spp.), une monothérapie avec une fluoroquinolone orale est efficace. Bien que les patients atteints d'ostéomyélite à *S. aureus* aient été traités avec succès par une combinaison orale de rifampine et de fluoroquinolone, cette forme de traitement n'est pas devenue la référence. La clindamycine peut être utilisée pour traiter les infections à *S. aureus* qui n'ont montré aucune résistance constitutive ou inductible. Elle offre une excellente biodisponibilité et une bonne pénétration osseuse et s'avère efficace par voie orale ou parentérale. Dans le traitement des adultes atteints d'ostéomyélite à *S. aureus*, la clindamycine orale peut être utilisée pour une désescalade thérapeutique après une antibiothérapie parentérale. Le linézolide est un antibiotique plus récent hautement biodisponible, efficace sur les bactéries à Gram positif, et qui pénètre dans l'os facilement. Comme son utilisation prolongée peut se compliquer de neuropathie et plus souvent encore de cytopénie, son emploi dans le traitement de l'ostéomyélite est resté limité.

Le tableau 96.2 reprend les cures d'antibiothérapie appropriée contre les pathogènes courants. Des ajustements de dose s'imposent sur la base du métabolisme et de l'excrétion du médicament ou d'une éventuelle insuffisance rénale ou hépatique. En cas d'infection à entérocoques, un aminoside, à une dose adaptée pour agir en synergie, peut être utilisé pendant une partie ou toute la cure. La rifampine par voie orale peut être ajoutée en appoint dans le traitement de l'ostéomyélite à *Staphylococcus* associée à un dispositif interne. Une double antibiothérapie pour une ostéomyélite à *Pseudomonas* est souvent appliquée pour une partie ou la totalité du traitement.

Traitement optimal

En cas d'ostéomyélite vertébrale, le traitement médical est la norme. Les cultures et les antibiogrammes doivent toujours guider le choix des antibiotiques. Dans le cas inhabituel où les cultures seraient négatives, il faut penser à des pathogènes d'identification difficile, à des champignons et à des mycobactéries. Les traitements empiriques, dans ces cas, consistent le plus souvent en une antibiothérapie active contre les bactéries à Gram positif et négatif. La durée du traitement est au minimum de 6 semaines. En cas d'instabilité vertébrale, de symptômes neurologiques associés, d'une infection paravertébrale étendue ne répondant pas au traitement médical ou d'un vaste abcès épidural, une intervention chirurgicale peut être nécessaire. L'intervention chirurgicale se déroule généralement en deux phases : un débridement antérieur initial suivi d'une arthrodèse postérieure instrumentée.

En cas d'ostéomyélite associée à une infection du pied diabétique, une artériopathie est souvent sous-jacente et nécessite une revascularisation pour augmenter les chances de réussite du traitement. Chez les patients en état de sepsis, avec une infection du pied négligée et avancée, l'amputation immédiate peut être la seule option pour diminuer la morbidité. Heureusement, la plupart des patients peuvent être traités par débridement des tissus mous et de l'os infecté. Après débridement, un traitement de la plaie par pression négative et une greffe de peau peuvent être nécessaires. Ces infections sont presque toujours polymicrobiennes, et les cultures ensemencées à partir d'écouvillonnage de surface ne sont pas des guides fiables pour le traitement.

Pour la plupart des patients atteints d'une infection de prothèse articulaire, le traitement habituel comporte deux étapes. On commence par enlever la prothèse infectée, puis on débride et l'on place un écarteur de ciment contenant des antibiotiques ; de nombreux chirurgiens orthopédistes utilisent un écarteur articulé qui permet au patient de supporter le poids et de garder une mobilité articulaire limitée. Des antibiotiques sont administrés par voie parentérale pendant 6 semaines ou plus. Par la suite, une nouvelle prothèse sera implantée, à moins qu'il ne reste des signes d'infection persistante.

Une ostéomyélite chronique nécessite un traitement chirurgical. Les patients qui ne peuvent subir une intervention chirurgicale peuvent être traités de manière intermittente par des antibiotiques lors des poussées symptomatiques. Le traitement chirurgical est compliqué, surtout lorsque l'infection s'étend dans l'os de part en part. Le traitement de l'espace mort après la résection du séquestre est très difficile et nécessite souvent des interventions en plusieurs phases. Une prise en charge par des chirurgiens orthopédistes et des plasticiens peut être nécessaire et l'on doit parfois recourir à une réparation par lambeau local ou libre pour combler les espaces morts. Une traitement antibiotique adjuvant est indiqué et devrait être guidé par la culture de prélèvement osseux.

Éviter les erreurs de traitement

En prenant des décisions thérapeutiques pour les patients atteints d'ostéomyélite, le médecin doit examiner attentivement la capacité du patient à tolérer le traitement idéal. Lorsque l'ostéomyélite complique des ulcères de décubitus adjacents, selon le taux de débilité du patient, il peut être approprié de traiter les infections par un débridement mineur associé à une courte cure d'antibiotiques, et non de chercher à traiter de manière curative. Chez les patients atteints d'infections prothétiques articulaires tardives, il est tentant de traiter par débridement tout en gardant la prothèse. Cette approche peut convenir aux patients fragiles, mais en général, la rétention de la prothèse mène à une infection chronique, même avec un traitement agressif aux antibiotiques par voie parentérale. Le médecin traitant doit toujours avoir conscience des limites de l'antibiothérapie ; chez les patients atteints d'une ostéomyélite associée à une infection contiguë, une cure prolongée d'antibiotiques est inappropriée si l'ischémie critique n'est pas traitée ou si les tissus nécrosés, dévitalisés ne sont pas excisés.

Tableau 96.2 Choix d'antibiotiques efficaces contre certains pathogènes responsables d'ostéomyélite

Pathogène	Antibiotiques de choix	Autre antimicrobien
Sensible à la méthicilline *Staphylococcus aureus*	Oxacilline ou nafcilline (2 g IV, toutes les 4–6 h)	Céfazoline (1–2 g IV toutes les 8 h) Clindamycine[a] (600–900 mg IV toutes les 8 h, 300–450 mg par voie orale toutes les 6 h) Vancomycine (1 g IV, toutes les 12 h) Rifampine[b] (600 mg par voie orale, chaque jour ou 300 mg par voie orale 2 fois par jour)
Résistant à la méthicilline *S. aureus*	Vancomycine (1 g IV, toutes les 12 h)	Téicoplanine (400 mg IV toutes les 12 h pour 1 j, puis toutes les 24 h) Rifampine[b] (600 mg par voie orale, chaque jour ou 300 mg par voie orale 2 fois par jour)
Streptocoques (groupes A, B, C, F, G)	Pénicilline G (12–20 mU IV tous les jours en 6 doses ou en perfusion continue)	Clindamycine[a] (600–900 mg IV toutes les 8 h, 300–450 mg par voie orale toutes les 6 h) Vancomycine (1 g IV toutes les 12 h)
Enterococcus spp.	Ampicilline (2 g IV, toutes les 4 h), *ou* Pénicilline G (comme ci-dessus)	Gentamicine[c] (1 mg/kg IV toutes les 8 h) Vancomycine (1 g IV, toutes les 12 h)
Enterobacteriacae[d]	Fluoroquinolone (par ex., ciprofloxacine [400 mg IV toutes les 12 h ; 750 mg par voie orale 2 fois par jour]), *ou* Céphalosporine de 3[e] génération (c.-à-d. ceftriaxone [2 g IV, toutes les 24 h])	Céfépime (2 g IV, toutes les 12 h) Imipénème[e] (500 mg IV toutes les 6 h)
Pseudomonas aeruginosa	Pipéracilline (2–4 g IV toutes les 4–6 h) ou pipéracilline-tazobactam (3,375–4,5 g IV toutes les 6 h) ou ceftazidime (2 g IV toutes les 8 h) et gentamicine (1 fois par jour)[f], ou ciprofloxacine (400 mg IV toutes les 12 h ; 750 mg per os 2 fois par jour)	Céfépime (2 g IV, toutes les 8–12 h), *ou* Imipénème (500 mg IV toutes les 6 h), *et* Ciprofloxacine *ou* Gentamicine (une dose par jour)

[a] Si aucune preuve de résistance constitutive ou inductible.
[b] À ne pas utiliser comme seul agent.
[c] Envisagez l'utilisation d'ampicilline, de pénicilline ou de vancomycine *et* un aminoside en synergie pendant tout ou partie du traitement.
[d] Une monothérapie à la céphalosporine doit être appliquée avec prudence contre *Enterobacter* spp. et *Serratia* spp.
[e] Pour usage en cas d'isolats résistants.
[f] La gentamycine devrait être arrêtée après plusieurs semaines afin de diminuer le risque de toxicité vestibulaire, auditive ou rénale.

Futures directions

S. aureus est la plus importante bactérie pathogène responsable d'ostéomyélite, le SARM devenant de plus en plus prédominant. Certains cas cliniques, anecdotiques, résisteraient même à la vancomycine. Cependant, il est rare qu'un échec thérapeutique soit dû à une résistance franche à la vancomycine ou à une résistance intermédiaire liée à une épaisseur accrue de la paroi cellulaire. Pour expliquer l'échec du traitement à la vancomycine, d'aucuns considère que le SARM aurait acquis une « hétéro-résistance », alors que d'autres ont suggéré que le dysfonctionnement dans la régulation du système *agr (accessory gene regulator)* de *S. aureus* pourrait être associé à l'échec du traitement à la vancomycine. À l'heure actuelle, la vancomycine reste le traitement de première ligne pour les maladies graves dues à SARM ; les recherches futures devraient se concentrer sur le développement de techniques permettant d'identifier les isolats de SARM qui répondront mal à la vancomycine et sur la recherche d'antibiotiques efficaces contre de telles infections.

Données probantes

1. Calhoun JH, Manring MM. Adult osteomyelitis. Infect Dis Clin North Am 2005 ; 19 (4) : 765-86. PMID : 16297731.
   Les auteurs fournissent une revue exhaustive de l'ostéomyélite chez l'adulte.
2. Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. Clin Infect Dis 2004 ; 39 (Suppl 2) : S115-S122.
   Il s'agit d'une discussion utile sur les pièges diagnostiques et thérapeutiques de l'ostéomyélite associée à l'infection du pied diabétique.
3. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet 2004 ; 364 (9431) : 369-79. PMID : 15276398.
   Les auteurs fournissent une revue exhaustive de l'ostéomyélite, notamment sa pathogénie.
4. Mader JT, Calhoun JC. Osteomyelitis. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, éds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5e éd. Philadelphie : Churchill Livingstone ; 2000. p. 1182-95.
   Ce chapitre présente une revue exhaustive de l'ostéomyélite.
5. Parsons B, Strauss E. Surgical management of chronic osteomyelitis. Am J Surg 2004 ; 188 (1A Suppl) : 57-66.
   Les auteurs discutent des procédés chirurgicaux utilisés pour traiter l'ostéomyélite chronique.

J. David Weber ▪ Vickie Brown ▪ Emily E. Sickbert-Bennett ▪ William A. Rutala

97

Infections liées aux cathéters intravasculaires

Introduction

Selon les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), les infections liées aux soins sont responsables, chaque année, de 2 millions d'infections, de 90 000 décès et de 4,5 milliards de dollars de coûts supplémentaires au budget des soins de santé. Les infections nosocomiales de la circulation sanguine ont été estimées à 250 000 par an, entraînant 26 250 décès ; c'est la huitième cause de décès aux États-Unis. Une analyse prospective des données provenant de 49 hôpitaux a trouvé qu'il y avait eu 24 179 bactériémies nosocomiales entre 1995 et 2002, avec une incidence de 60 cas pour 10 000 admissions hospitalières. Environ 51 % des cas étaient survenus dans l'unité de soins intensifs. Les dispositifs intravasculaires ont été la cause la plus fréquente ; il s'agissait d'un cathéter veineux central (CVC) dans 72 % des cas, d'un cathéter intraveineux périphérique dans 35 % et d'un cathéter artériel dans 16 %.

Ce chapitre traite de la prévention et du traitement des infections intravasculaires liées aux cathéters.

Types de cathéters intravasculaires et leur utilisation

Les cathéters intravasculaires sont largement utilisés en médecine pour perfuser des liquides, assurer la surveillance hémodynamique et administrer des médicaments (tableau 97.1). Les CVC sont des cathéters intravasculaires dont la pointe se trouve dans un grand vaisseau, comme la veine cave (figure 97.1).

Complications liées aux cathéters intravasculaires

Une phlébite, une hémorragie, une infiltration ou une infection sont des complications potentielles de l'insertion de cathéters périphériques. Parmi celles-ci, la plus fréquente est une phlébite stérile, qui peut, en général, être soulagée par le retrait du cathéter et des bains chauds. Les complications d'un CVC diffèrent selon le type et l'emplacement du cathéter central, et sont essentiellement une thrombose, une embolie gazeuse, une mauvaise position du cathéter, une lacération veineuse et une infection locale ou systémique. Un pneumothorax et un hémothorax font partie des risques d'une insertion dans la sous-clavière et, dans une moindre mesure, dans la jugulaire interne. Lors d'un essai d'insertion dans la veine sous-clavière, c'est l'artère sous-clavière qui peut être ponctionnée. Les complications du cathétérisme de l'artère pulmonaire sont des arythmies cardiaques et un infarctus pulmonaire. Rarement, au cours de la manipulation, un morceau du CVC peut se détacher et former un embole.

Étiologie et pathogénie des infections liées aux cathéters

Tous les cathéters intravasculaires représentent un risque d'infection, puisque la peau est percée lors de leur insertion et durant leur utilisation. Plusieurs mécanismes contribuent au développement de ce type d'infection (figure 97.2). En cas d'insertion percutanée d'un cathéter pour une période courte, la voie la plus fréquemment suivie par l'infection est la migration des micro-organismes de la peau au site d'insertion, le long du cathéter, avec colonisation de son extrémité. La contamination du raccord du cathéter avec invasion bactérienne dans la lumière (c'est-à-dire colonisation de la surface interne du cathéter) contribue de manière substantielle à la colonisation des CVC. Parfois, les cathéters peuvent être infectés par voie

Tableau 97.1 Types de dispositifs intravasculaires et commentaires sur leur utilisation

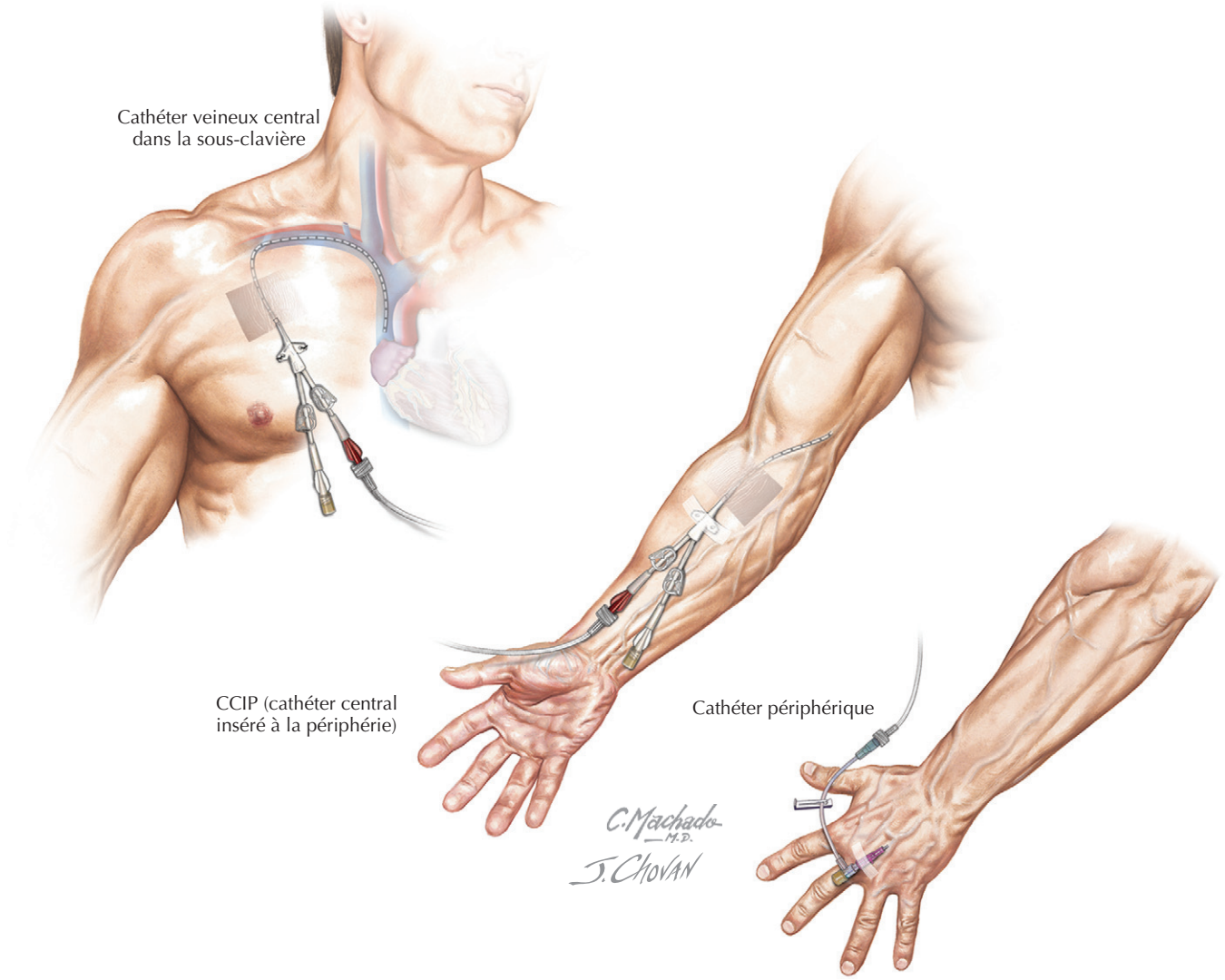
Type de dispositif intravasculaire	Commentaires
Cathéter veineux périphérique	Habituellement inséré dans les veines de l'avant-bras ou de la main ; dispositif intravasculaire le plus couramment utilisé pour une période courte ; rarement associé à une infection sanguine
Cathéter artériel périphérique	Pour un usage court ; couramment utilisé pour la surveillance de l'état hémodynamique et la mesure des niveaux de gaz du sang chez des patients gravement malades ; le risque d'infection du sang peut approcher celui des cathéters veineux centraux (CVC)
Cathéter de longueur intermédiaire	Cathéter périphérique (taille, 7,6–20,3 cm) inséré par le pli du coude dans les veines proximales basilique ou céphalique, mais il n'entre pas dans les veines centrales, il cause moins de phlébites et d'infections que les CVC
CVC non tunnelisé	CVC le plus couramment utilisé ; est impliqué dans environ 90 % de l'ensemble des septicémies liées au cathéter ; risque accru d'infection dans les sites de la veine jugulaire interne ou fémorale
Système de surveillance de la pression	Utilisé avec un cathéter artériel ; associé à des infections sanguines nosocomiales épidémiques et d'endémiques ; l'origine est souvent la colonne de liquide dans le tube entre le cathéter intravasculaire du patient et l'appareil de surveillance de la pression, du soluté contaminé ou de transducteurs non jetables
CVC inséré par voie périphérique (CCIP)	Fournit une solution de rechange au cathétérisme de la veine sous-clavière ou jugulaire ; est inséré par la veine périphérique dans la veine cave supérieure, généralement par la veine basilique ou céphalique ; est plus facile à maintenir ; est associé à moins de complications mécaniques (par ex., hémothorax) que les CVC non tunnelisés Toutefois, une thrombose veineuse associée à un CCIP survient dans environ 2,5 % des lignes insérées
Cathéter artériel pulmonaire	Inséré à travers un introducteur de téflon (par ex., Cordis®) ; reste généralement en place pour une durée moyenne de 3 j seulement ; la plupart des cathéters sont couverts d'héparine afin de réduire le risque de thrombose dans le cathéter et l'adhérence microbienne au cathéter
CVC tunnelisé	CVC implanté chirurgicalement (par ex., cathéter de Hickman, Broviac, Groshong ou de Quinton) avec la partie tunnelisée sortant à la peau et un manchon de Dacron® juste à l'intérieur du site de sortie ; le brassard inhibe la migration des micro-organismes le long du cathéter en stimulant la croissance des tissus environnants, scellant ainsi le cathéter ; utilisé chez les patients qui ont besoin d'une chimiothérapie intraveineuse prolongée, un traitement par perfusion à domicile ou une hémodialyse
Cathéter totalement implantable	Réservoir ou boîtier sous-cutané avec une membrane de silicone pouvant supporter de nombreuses ponctions ; inséré sous la peau et accessible par une aiguille à travers la peau intacte ; faible taux d'infection
Pompe à ballonnet intra-aortique (CPIA)	Cathéter à ballonnet positionné dans l'aorte descendante thoracique ; il est utilisé pour fournir un soutien temporaire de la fonction cardiaque
Cathéter pour aphérèse et dialyse, Vas-Cath®, PermCath®	Ces sont des cathéters plus grands et plus robustes utilisés pour des prélèvements sanguins à haut débit pour aphérèse ou dialyse
Powercath®	Il s'agit d'un cathéter central qui permet un haut débit et une forte pression pour une injection rapide de produit de contraste

Adapté de O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2002 ; 51 (RR-10) : 1–29.

hématogène à partir d'un autre foyer infectieux. Rarement, soit de manière intrinsèque (c'est-à-dire à la fabrication) soit de manière extrinsèque (par exemple lors de la manipulation dans l'établissement de soins), une contamination du soluté conduit à une bactériémie. Safdar et Maki ont évalué le mécanisme des bactériémies liées au CVC sans manchon et maintenu durant une courte période ; selon eux, 45 % des infections ont été acquises par voie extraluminale, 26 % par voie endoluminale par les orifices, et le mécanisme de l'infection était indéterminé dans 29 %.

La formation de biofilm à la surface des cathéters joue un rôle déterminant dans la pathogénie de l'infection liée aux cathéters. Les biofilms sont constitués de substances polymériques extracellulaires, principalement des polysaccharides, qui entourent et enveloppent les microbes. Pratiquement, tous les CVC percutanés sont colonisés par des micro-organismes intégrés dans une matrice de biofilm. Les plus fréquemment isolés à partir des biofilms de cathéter sont des staphylocoques à coagulase négative, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*. Bien que la formation de biofilm sur CVC soit généralisée, l'étendue et l'emplacement de la formation du biofilm dépend de la durée du cathétérisme : pour les cathéters en place durant peu de

Figure 97.1 Placement d'un cathéter.



temps (<10j), le biofilm se forme surtout sur la surface externe, alors que les cathéters maintenus jusqu'à 30j ont plus de biofilm sur la surface interne du cathéter. Les agents pathogènes contenus dans les biofilms résistent davantage à la thérapie antimicrobienne.

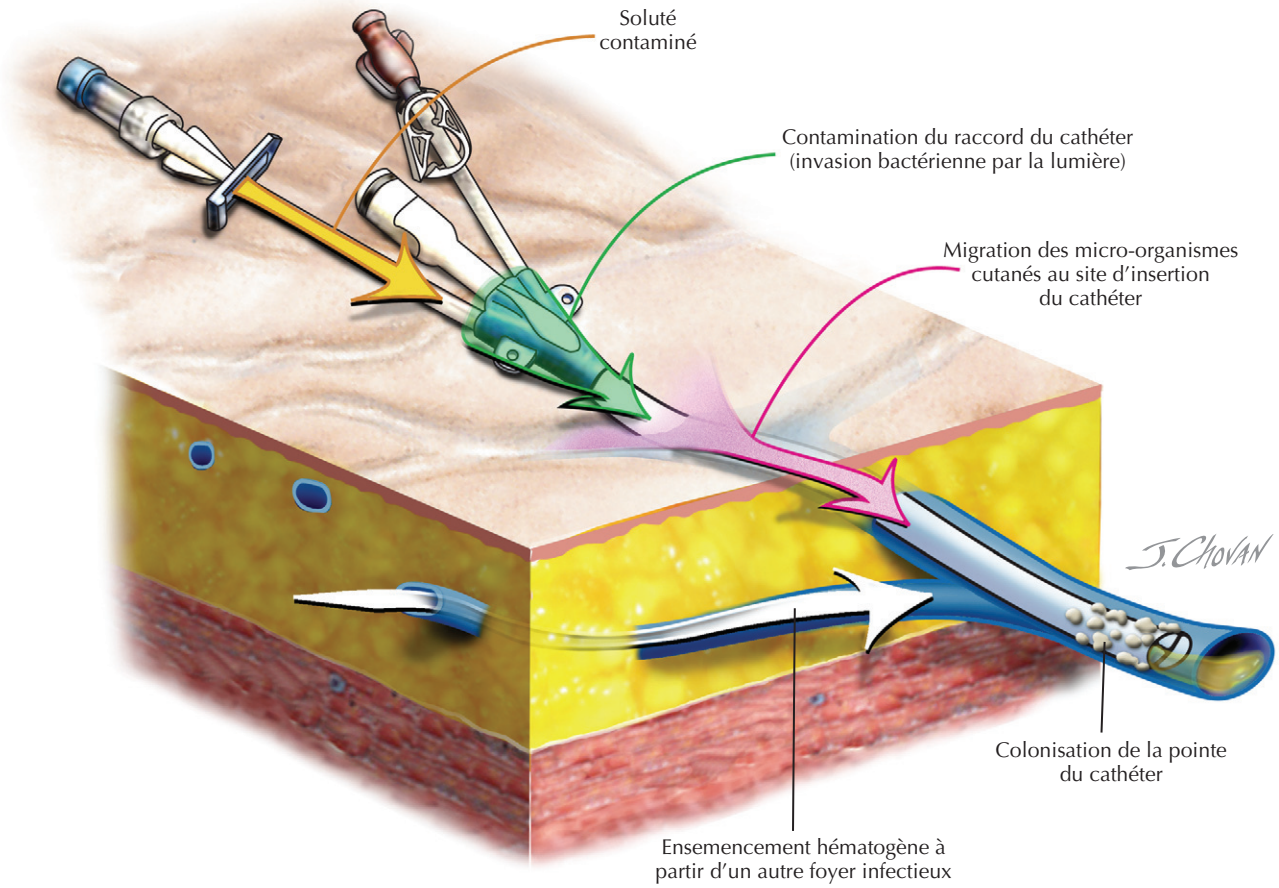
Épidémiologie et microbiologie des infections liées aux cathéters

La prévalence de bactériémies a été étudiée en Europe, dans 1447 unités de soins intensifs, sur 10 038 patients; au moment de l'étude, 247 patients (2,5 %) étaient traités pour une bactériémie nosocomiale. Les facteurs de risque comprenaient des cathéters de l'artère pulmonaire (rapport de cote, 1,2) et des CVC (rapport de cote, 1,35). L'incidence des bactériémies liées aux cathéters survenant en unités de soins intensifs est disponible auprès du National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS), parrainé par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC). L'incidence des infections (pour 1000j de cathétérisme), de juin 2002 à juin 2004, variait de 2,7 à 7,4 selon le type d'unité de soins intensifs. Une méta-analyse a rapporté des taux de bactériémie en fonction du cathéter en cause (tableau 97.2).

Parmi les pathogènes responsables de bactériémie liée à un CVC, les plus fréquents sont les staphylocoques à coagulase négative, *S. aureus*, *Enterococcus* spp., des entérobactéries à Gram négatif (*Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp.), *P. aeruginosa* et *Candida* spp. (tableau 97.3).

L'incidence des bactériémies liées aux cathéters varie considérablement selon le type de cathéter, la fréquence de la

Figure 97.2 Pathogénie de l'infection.



manipulation du cathéter et les facteurs liés au patient (par exemple une maladie sous-jacente et le caractère aigu de la maladie). La durée du cathétérisme est le facteur de risque le plus important. Les facteurs de risque associés à une incidence plus élevée d'infections liées à un cathéter veineux périphérique sont le placement dans un membre inférieur (le risque le plus faible est l'insertion dans une des veines de la main), ne pas changer de site toutes les 72 à 96 h et l'utilisation d'aiguilles en acier. Les facteurs de risque associés à une incidence plus élevée de bactériémie liée à un CVC sont les suivants.

- Caractéristiques de l'hôpital :
  - centre hospitalier universitaire par rapport à un hôpital non universitaire ;
  - grands hôpitaux.
- Caractéristiques des patients :
  - gravité de la maladie sous-jacente ;
  - infection active dans d'autres sites ;
  - soins dans une unité de soins intensifs ;
  - immunosuppression (par exemple virus de l'immunodéficience humaine [VIH], transplantation d'organe) ;
  - patients opérés.
- Caractéristiques de l'insertion :
  - placement d'urgence ;
  - site d'insertion (site fémoral > site de la jugulaire interne > site de la sous-clavière) ;
  - cathéters à lumières multiples ;
  - manque de précautions d'asepsie maximale (champ stérile couvrant tout le corps ; gants, blouse et masque stériles pour le médecin) ;
  - cathéters non tunnelisés.
- Caractéristiques de l'entretien :
  - durée du cathétérisme ;
  - colonisation du raccord du cathéter ;
  - nutrition parentérale ;
  - utilisation inappropriée du cathéter.

Prévention des infections liées aux cathéters intravasculaires

Les principales mesures pour la prévention des infections liées aux cathéters intravasculaires sont : une stricte asepsie lors de l'insertion et de l'entretien, le traitement antiseptique du site d'insertion et le retrait dès que le cathéter

Tableau 97.2 Risque de bactériémie liée aux cathéters selon leur type et leur composition

	Moyenne des bactériémies (IC 95 %) pour 100 cathéters	Moyenne des bactériémies (IC 95 %) pour 1000 jours de cathétérisme
Cathéters veineux périphériques		
Cathéters en plastique	0,1 (0,1–0,2)	0,5 (0,2–0,7)
Aiguilles en acier	2,0 (0,0–4,3)	8,6 (0,0–18,2)
Dénudation veineuse	3,7 (0,0–10,8)	9,0 (0,0–26,6)
Cathéters de longueur intermédiaire	0,4 (0,0–0,9)	0,2 (0,0–0,5)
Cathéters artériels pour surveillance hémodynamique	0,8 (0,6–1,1)	1,7 (1,2–2,3)
Cathéters centraux insérés en périphérie		
Patients hospitalisés et externes	3,1 (2,6–3,7)	1,1 (0,9–1,3)
Patients hospitalisés	2,4 (1,2–3,6)	2,1 (1,0–3,2)
Patients externes	3,5 (2,8–4,1)	1,0 (0,8–1,2)
Cathéters veineux centraux sans manchon, courte durée		
Non imprégnés		2,7 (2,6–2,9)
Non tunnelisés	4,4 (4,1–4,6)	1,7 (1,2–2,3)
Tunnelisés	4,7 (3,2–6,2)	1,6 (1,3–2,0)
Imprégnés		1,2 (0,3–2,1)
Chlorhexidine-argent-sulfadiazine	2,6 (2,1–3,2)	4,7 (1,5–8,0)
Minocycline-rifampicine	1,0 (0,3–1,8)	3,3 (1,7–5,0)
Imprégnés d'argent	5,2 (1,7–8,7)	4,8 (2,1–7,5)
Argent iontophorétique	4,0 (2,1–6,0)	3,7 (2,4–5,0)
Chlorure de benzalkonium	4,3 (1,9–6,7)	
Cathéters de l'artère pulmonaire	1,5 (0,9–2,0)	
Cathéters d'hémodialyse		
Temporaires, sans manchon	8,0 (7,0–9,0)	4,8 (4,2–5,3)
Avec manchon et tunnelisé, longue durée	21,2 (19,7–22,8)	1,6 (1,5–1,7)
Cathéters veineux centraux avec manchon et tunnelisés	22,5 (21,2–23,7)	1,6 (1,5–1,7)
Chambres à cathéter implantables		
Centrales	3,6 (2,9–4,3)	0,1 (0,0–0,1)
Périphériques	4,0 (2,4–5,6)	0,1 (0,1–0,2)
Pompes à ballon intra-aortique	3,0 (0,0–6,3)	7,3 (0,0–15,4)
Dispositifs d'assistance ventriculaire gauche	26,1 (19,2–33,0)	2,1 (1,5–2,7)

IC : intervalle de confiance.
Adapté de Maki DG, Klugerw DM, Crnich C. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices : a systematic review of 200 published prospective trials. Mayo Clin Proc 2006; 81 (9) : 1159–71.

n'est plus nécessaire. Il reste à prouver qu'une antibioprophylaxie puisse prévenir les infections liées aux cathéters. Les CVC imprégnés d'antiseptique ou d'antibiotique se sont avérés capables de réduire l'incidence de la colonisation du cathéter et des bactériémies liées aux cathéters. Leur utilisation est indiquée en cas de cathétérisme prolongé. Il faut envisager l'utilisation de CVC implantables si un accès veineux central est nécessaire pour plus de 30 j. Des lignes de cathéter central inséré en périphérie (CCIP) sont utiles pour un accès veineux prolongé lorsque l'accès veineux central par la voie de la sous-clavière ou de la jugulaire interne n'est pas nécessaire. Sur la base des données actuellement disponibles, les cathéters veineux centraux ou les CCIP ne requièrent pas de modifications à intervalles définis. Des recommandations pour la prévention des infections liées aux cathéters intravasculaires ont été publiées (encadré 97.1).

Tableau clinique

Les infections liées aux cathéters peuvent être locales ou systémiques. Les locales touchent le site de sortie, le tunnel sous-cutané ou la poche. Un infection au site de sortie du cathéter se manifeste habituellement par de l'érythème, une induration et une sensibilité sur une distance d'environ 2 cm. D'autres signes et symptômes sont la fièvre ou du pus suintant du site de sortie. Les infections du tunnel se caractérisent par de la sensibilité, un érythème et une induration s'étendant sur plus de 2 cm du site de sortie du cathéter, le long du trajet sous-cutané du cathéter tunnelisé (par exemple un cathéter de Hickman ou de Broviac). Les infections de la poche sont définies comme un exsudat infecté dans la poche sous-cutanée d'un dispositif intravasculaire implanté totalement. Souvent, elles causent une sensibilité, un érythème et une induration au-dessus

Tableau 97.3 Pathogènes isolés en cas de bactériémie liée à un cathéter veineux central

Pathogènes	1986–1989	1992–1999
Coques à Gram positif		
Staphylocoques à coagulase négative	27 %	37 %
Staphylococcus aureus	16 %	13 %
Enterococcus spp.	8 %	13 %
Bacilles à Gram négatif		
Escherichia coli	19 %	14 %
Klebsiella pneumoniae	4 %	3 %
Enterobacter spp.	5 %	5 %
Pseudomonas aeruginosa	4 %	4 %
Champignons		
Candida spp.	8 %	8 %
Divers	9 %	3 %

Adapté de O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2002; 51 (RR-10) : 1–29.

de la poche. Elles peuvent se compliquer d'une rupture avec drainage ou d'une nécrose de la peau sus-jacente. Les infections locales peuvent être associées à une infection sanguine concomitante. Les signes systémiques sont alors fréquents et peuvent être classés comme constitutionnels (fièvre, frissons, hypotension, choc), respiratoires (hyperventilation, insuffisance respiratoire), gastro-intestinaux (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée) et neurologiques (confusion, convulsions).

En raison de leur faible sensibilité et spécificité, les signes cliniques ne sont pas fiables pour que l'on puisse poser un diagnostic d'infection liée à un cathéter intravasculaire. Les symptômes évocateurs d'une septicémie liée à un cathéter intravasculaire sont les suivants : inflammation ou pus au site d'insertion du cathéter, signes de sepsis sans une infection locale identifiable (par exemple une pneumonie, une infection cutanée ou des tissus mous, une infection des voies urinaires) ; développement brutal d'un choc ; des symptômes de sepsis associés à un dysfonctionnement du cathéter ; des signes de thrombophlébite septique des grosses veines chez un porteur de CVC ; une bactériémie causée par des staphylocoques (en particulier des staphylocoques à coagulase négative) ou *Corynebacterium*, *Candida* ou *Bacillus* ; forte bactériémie ou candidémie (plusieurs hémocultures positives) ; sepsis réfractaire à un traitement antimicrobien approprié.

Démarche diagnostique

Chez tout patient porteur d'un cathéter vasculaire qui devient fiévreux ou présente d'autres signes d'infection, il faut suspecter une infection liée au cathéter et examiner la zone autour du site de sortie du cathéter afin de déceler un éventuel érythème, de la sensibilité ou du pus. L'examen du trajet du tunnel est également important. En cas de suspicion d'infection liée à un cathéter intravasculaire, on doit prélever au moins deux échantillons de sang pour culture, l'un, au moins, étant obtenu par voie percutanée. Les infections sanguines liées aux cathéters sont définies comme une bactériémie ou une fongémie chez un patient pourvu d'un dispositif intravasculaire, ayant eu plus d'une culture positive sur du sang prélevé à partir d'une veine périphérique, des manifestations cliniques d'infection (fièvre, frissons, hypotension) et aucune autre source apparente d'infection sanguine autre que le cathéter. Elles peuvent être détectées par des cultures d'un segment sous-cutané du cathéter, les isolats de la culture du cathéter et des hémocultures étant identiques ; ces cultures peuvent être semi-quantitatives (≥ 15 unités formatrices de colonie [UFC] par segment de cathéter) ou quantitatives (≥ 10^2 UFC par segment de cathéter).

D'autres critères diagnostiques sont des cultures quantitatives simultanées de sang obtenu à partir du cathéter et en périphérie avec un rapport d'au moins 5 : 1 entre les UFC obtenues à partir du sang prélevé par le CVC et celles obtenues par prélèvement périphérique. Un indice supplémentaire est la différence de temps avant qu'une hémoculture ne devienne positive ; le résultat positif de la culture à partir d'un CVC a été obtenu au moins 2 h plus tôt que le résultat positif de la culture du sang périphérique. Dans une méta-analyse qui a évalué l'exactitude des tests diagnostiques des bactériémies liées à un cathéter intravasculaire, le test le plus exact a été les hémocultures quantitatives comparées (c'est-à-dire une culture établie à partir du sang obtenu par le cathéter et une autre à partir du sang prélevé dans une veine périphérique) ; il était suivi par les hémocultures qualitatives comparées. La méthode la plus exacte, qui nécessite le retrait du cathéter, était la culture du segment de cathéter (le segment du cathéter retiré est immergé dans le bouillon de culture et incubé pendant 24 à 72 h), suivie d'une culture semi-quantitative (un segment de 5 cm du cathéter est roulé 4 fois à travers une plaque de gélose au sang et incubé). Bien que les hémocultures quantitatives comparées aient été le test le plus précis pour le diagnostic de bactériémie liée à un cathéter, d'autres méthodes étudiées ont montré une sensibilité et une spécificité acceptables (chacune > 0,75) et une valeur prédictive négative (> 99 %). Surtout, les cathéters ne doivent pas être enlevés et mis en culture systématiquement, mais uniquement si la clinique fait suspecter une bactériémie liée au cathéter.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le choix de l'antibiothérapie initiale dépend de la gravité de la maladie, des facteurs de risque d'infection et des agents pathogènes susceptibles d'être associés au dispositif intravasculaire. En général, le traitement consistera en un antibiotique actif contre les staphylocoques, en particulier

Encadré 97.1 Principales recommandations pour le placement de cathéters intravasculaires chez les adultes et les enfants

Hygiène des mains

1. Appliquez les règles d'hygiène des mains par lavage à l'eau avec un savon habituel contenant un antiseptique ou sans eau avec des gels ou mousses à base d'alcool. Respectez l'hygiène des mains avant et après la palpation des sites d'insertion du cathéter, ainsi qu'avant et après l'insertion, le remplacement, l'accès, la réparation ou le pansement sur un cathéter intravasculaire. La palpation du site d'insertion ne doit pas être exécutée après l'application de l'antiseptique, à moins que les conditions d'asepsie ne soient maintenues*.

Technique aseptique au cours d'insertion du cathéter et des soins

1. Maintenez des conditions d'asepsie pour l'insertion et l'entretien des cathéters intravasculaires*.
2. Portez des gants propres ou stériles lors de l'insertion d'un cathéter intravasculaire, comme requis par l'OSHA***. Porter des gants propres plutôt que des gants stériles est acceptable pour l'insertion des cathéters intravasculaires périphériques si l'accès au site n'est pas touché après l'aseptisation de la peau. Des gants stériles devraient être portés pour l'insertion de cathéters artériels et centraux*.
3. Portez des gants propres ou stériles lors du changement de pansement sur cathéters intravasculaires***.

Insertion d'un cathéter

1. Ne recourez pas systématiquement à la dénudation artérielle ou veineuse comme méthode d'insertion de cathéter*.

Sélection et placement des cathéters intravasculaires

1. Sélectionnez le cathéter, la technique d'insertion et le site d'insertion exposant au moins de risques de complications (infectieuses et non infectieuses) pour le type et la durée prévus pour le traitement par voie intraveineuse.
2. Enlevez promptement tout cathéter intravasculaire qui n'est plus essentiel*.
3. Ne remplacez pas systématiquement les cathéters veineux centraux ou artériels uniquement dans le but de réduire l'incidence de l'infection**.
4. Remplacez les cathéters veineux périphériques au moins toutes les 72 à 96 h chez les adultes pour prévenir une phlébite. Laissez les cathéters veineux périphériques en place chez l'enfant jusqu'à ce que la thérapie intraveineuse soit terminée, à moins que des complications (par exemple phlébite ou infiltration) ne surviennent**.
5. Lorsque le respect des conditions d'asepsie ne peut être assuré (par exemple lorsque les cathéters sont insérés au cours d'une urgence médicale), remplacez tous les cathéters dès que possible et avant 48 h****.
6. Il faut se baser sur la clinique pour déterminer quand il faut remplacer un cathéter qui pourrait être source d'infection (par exemple ne pas remplacer systématiquement les cathéters chez les patients dont la seule indication est la fièvre). S'il est peu probable que l'infection provienne du cathéter, ne remplacez pas systématiquement les cathéters veineux chez les patients qui sont bactériémiques ou fongémiques****.
7. Remplacez tout cathéter veineux central de courte durée si du pus apparaît au site d'insertion, ce qui indique une infection**.
8. Remplacez tout cathéter veineux central si le patient est hémodynamiquement instable et si une bactériémie liée au cathéter est soupçonnée (II).
9. N'utilisez pas de guide pour remplacer les cathéters chez des patients soupçonnés d'avoir une infection liée au cathéter**.

Antibiotiques prophylactiques

1. N'administrez pas systématiquement une antibioprophylaxie, par voie intranasale ou systémique, avant l'insertion ou durant l'utilisation d'un cathéter intravasculaire pour empêcher la colonisation du cathéter ou une bactériémie*.

Cathéters veineux périphériques

Sélection des cathéters veineux périphériques

1. Sélectionnez le cathéter sur la base de l'objectif et de la durée d'utilisation, des complications connues (par exemple phlébite ou infiltration) et de l'expérience de celui qui insère le cathéter**.
2. Évitez d'utiliser des aiguilles en acier pour l'administration de fluides et de médicaments qui pourraient provoquer une nécrose des tissus en cas d'extravasation*.
3. Utilisez un cathéter de longueur intermédiaire ou un CCIP lorsque la durée du traitement intraveineux dépassera probablement 6 j**.

Choix du site du cathéter d'insertion périphérique

1. Chez l'adulte, pour l'insertion du cathéter, choisissez un site sur un des membres supérieurs plutôt que sur un des membres inférieurs*.
2. Chez les enfants, la main, le dos du pied ou le cuir chevelu peuvent être utilisés comme sites d'insertion du cathéter****.

Cathéters veineux centraux

Principes généraux

1. Utilisez un cathéter veineux central avec un nombre minimal d'orifices ou de voies indispensable au traitement du patient**.
2. Utilisez des dispositifs totalement implantables pour les patients chez qui ils seront maintenus longtemps et pour qui l'accès vasculaire est intermittent. Pour les patients nécessitant un accès fréquent ou continu, un CCIP ou un cathéter veineux central tunnelisé est préférable****.

Choix du site d'insertion du cathéter

1. Pesez les risques et les avantages de placer un appareil à un endroit recommandé pour réduire les complications infectieuses contre le risque de complications mécaniques (par exemple pneumothorax, ponction de l'artère sous-clavière, thrombose de la veine sous-clavière, hémothorax, thrombose, embolie gazeuse et position inadéquate du cathéter)*.
2. Pour le placement d'un cathéter veineux central non tunnelisé, utilisez la veine sous-clavière (plutôt qu'une jugulaire ou un site fémoral) chez les patients adultes afin de réduire au minimum le risque d'infection*.

CCIP : cathéter central inséré en périphérie. OSHA : Occupational Safety & Health Administration ou son équivalent, l'Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail. * Application fortement recommandée et solidement soutenue par des études épidémiologiques, cliniques ou expérimentales bien conçues. ** Application fortement recommandée et soutenue par certaines études épidémiologiques, cliniques ou expérimentales bien conçues et une justification théorique solide. *** Application imposée par une réglementation publique, un règlement intérieur ou des normes. **** Application soutenue par des études suggestives, cliniques ou épidémiologiques ou par justification théorique.
Adapté de O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheterrelated infections. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2002; 51 (RR-10) : 1–29.

contre les souches résistantes à la méthicilline ; la vancomycine ou la daptomycine conviennent et on leur ajoutera un antibiotique actif contre les bacilles à Gram négatif, en particulier *P. aeruginosa*, comme la ceftazidime, la céfépime, l'association pipéracilline-tazobactam ou des carbapénèmes (par exemple, l'imipénème ou le méropénème). Au début, les antimicrobiens doivent être administrés par voie intraveineuse, puis adaptés en fonction des résultats de la culture. La durée du traitement est de 10 à 14 j, mais peut atteindre 4 à 6 semaines ; elle dépend de la maladie sous-jacente (par exemple une immunosuppression), de la rapidité de la réponse au traitement et de la présence de complications, comme une thrombose septique, une endocardite, une ostéomyélite ou d'autres métastases infectieuses. Des algorithmes sont disponibles pour guider le diagnostic et le traitement. Les indications pour l'enlèvement du cathéter sont les suivantes :

- infection du tunnel ou du site de la poche ;
- infection par plusieurs bactéries, *S. aureus* ou *Candida*, *Bacillus*, *Corynebacterium* spp. ;
- sepsis inexpliqué ;
- thrombophlébite septique ;
- endocardite ;
- infection réfractaire ou progressive du site de sortie ;
- bactériémie continue (c'est-à-dire que les hémocultures restent positives pendant plus de 3 j).

Éviter les erreurs de traitement

La détermination de l'agent pathogène en cause est critique. Les patients suspects d'infection liée à un cathéter intraveineux doivent subir deux prélèvements de sang pour culture, dont un au moins effectué par voie percutanée. Chez les patients porteurs d'un cathéter à demeure et qui présentent des signes d'infection du tunnel, il faut prélever les exsudats pour culture et coloration de Gram. Les tests de sensibilité aux antibiotiques des agents pathogènes isolés sont particulièrement importants. L'IDSA (Infectious Diseases Society of America) fournit des directives pour la prise en charge des infections liées à un cathéter intravasculaire ; elles sont axées sur les pathogènes et le choix des traitements antimicrobiens les plus adéquats.

Chez les patients porteurs d'un CVC amovible et chez qui la bactériémie se complique, par exemple d'une thrombose septique, d'une endocardite ou d'une ostéomyélite, il faut retirer immédiatement le cathéter et commencer une antibiothérapie systémique qui durera 4 à 6 semaines (6 à 8 semaines pour une ostéomyélite). Le non-retrait immédiat du cathéter ou une durée trop courte du traitement peuvent aboutir à un sepsis, au développement de métastases infectieuses, à une morbidité importante ou à la mort. Le retrait du cathéter est également nécessaire en cas d'infection à *S. aureus*, à bacilles à Gram négatif et à *Candida* spp.

Chez les patients atteints d'une infection compliquée (infection du tunnel, abcès au raccord, thrombose septique, endocardite, ostéomyélite) qui ont une bactériémie liée à un CVC tunnelisé ou à un CVC implantable, il faut retirer le cathéter ou le dispositif. En général, comme pour le retrait des CVC tunnelisés, celui des cathéters non tunnelisés est recommandé en cas d'infection due à *S. aureus*, à des bacilles à Gram négatif ou à *Candida* spp. Cependant, on peut tenter une thérapie de sauvetage pour les infections à *S. aureus* ou à des bacilles à Gram négatif en recourant, pendant 14 j, à une antibiothérapie systémique associée à la technique du verrou antibiotique. Le CVC ou le dispositif intravasculaire doit être retiré si l'état clinique se détériore, si la bactériémie persiste ou récidive et si la thérapie s'avère inefficace.

Comme pour tous les patients sous traitement antibiotique, des tests de laboratoire appropriés devraient être systématiquement réalisés pour l'évaluation des effets indésirables. Au minimum, il faut pratiquer, chaque semaine, un hémogramme complet avec une numération plaquettaire et une évaluation de la fonction rénale.

Futures directions

Pronovost et al. ont démontré que le développement d'une culture de sécurité, une surveillance continue par un personnel formé au contrôle des infections, un programme de formation et l'adoption d'une intervention à cinq composantes pouvaient réduire de 66 % les infections liées aux CVC dans une unité de soins intensifs. Les cinq composantes sont : l'hygiène des mains, l'utilisation de chlorhexidine pour la préparation de la peau, l'application de toutes les mesures d'asepsie lors de l'insertion des CVC, l'utilisation de la veine sous-clavière en tant que site privilégié pour l'insertion du cathéter et le retrait de CVC inutiles. L'adoption généralisée de cette intervention pourrait sauver plus de 10 000 vies par an aux États-Unis.

En plus de mettre en œuvre les recommandations actuelles des CDC, le développement de cathéters avec de nouveaux matériaux qui empêchent la formation de biofilms et l'adhérence bactérienne pourrait probablement réduire les taux d'infections liées aux cathéters.

Données probantes

1. Maki DG, Kluger DM, Crnich C. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices : a systematic review of 200 published prospective trials. Mayo Clin Proc 2006 ; 81 (9) : 1159-71. PMID : 16970212.
   Il s'agit d'une méta-analyse impressionnante de toutes les études rapportant des complications infectieuses liées aux cathéters intravasculaires.
2. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2001 ; 32 (9) : 1249-72. PMID : 11303260.
   Cet article présente les directives de l'IDSA (Infectious Disease Society of America) pour la prise en charge des infections liées aux cathéters intravasculaires.
3. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System Report : Data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004 ; 32 (8) : 470-85. PMID : 15573054.

Cet article publié par les CDC contient les données de surveillance les plus récentes sur les infections liées aux dispositifs utilisés en soins de santé.

4. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter related infections. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2002 ; 51 (RR-10) : 1-29.

   Ces directives des CDC pour la prévention de l'infection liée aux cathéters intravasculaires sont une lecture essentielle pour les personnes chargées d'insérer ou de surveiller les cathéters.

5. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. N Engl J Med 2006 ; 355 : 2725-35. PMID : 17192537.

   Ce document expose en détail une intervention à cinq composantes qui ont réduit de plus de 50 % les infections liées aux cathéters.

6. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis : methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. Ann Intern Med 2005 ; 142 (6) : 451-66. PMID : 15767623.

   Les auteurs fournissent une excellente analyse des méthodes utilisées pour diagnostiquer les infections sanguines liées aux cathéters.

7. Safdar N, Maki DG. La pathogénie de l'infection sanguine liée au cathéter avec noncuffed court terme cathéters veineux centraux. Soins Intensifs Med 2004 ; 30 (1) : 62-7. PMID : 14647886.

   Cet article représente une revue excellente et concise.

8. Trautner BW, Darouiche RO. Catheter-associated infections : pathogenesis affects prevention. Arch Intern Med 2004 ; 164 (8) : 842-50. PMID : 15111369.

   Les auteurs présentent une discussion importante de la pathogénie des infections liées aux cathéters.

9. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infections in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infections in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA 1995 ; 274 (8) : 639-44. PMID : 7637145.

   Il s'agit de la meilleure étude de la prévalence des infections associées aux soins de santé.

10. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett E. Efficacy of antibiotic or antiseptic impregnated devices in preventing nosocomial infections. In : Rutala WA, éd. Disinfection, sterilization and antisepsis : principles, practices, challenges, and new research. Washington : Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology ; 2006.

    Il s'agit d'une revue concise de l'efficacité et de l'innocuité des cathéters intravasculaires imprégnés d'un antibiotique ou d'un antiseptique.

11. Wenzel RP, Edmond MB. The impact of hospital-acquired bloodstream infections. Emerg Infect Dis 2001 ; 7 (2) : 174-7. PMID : 11294700.

    Cette excellente analyse porte sur l'impact général des infections sanguines nosocomiales aux États-Unis.

12. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals : analysis of 24 179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004 ; 39 (3) : 309-17. PMID : 15306996.

    Les auteurs passent en revue une très grande série de données concernant les infections sanguines nosocomiales.

Adaora A. Adimora ▪ David J. Weber

98

Grippe

Introduction

La grippe est une maladie respiratoire aiguë caractérisée par de la fièvre, de la toux, des myalgies et un malaise général; elle est causée par le virus influenza de type A ou B, responsable, chaque hiver, d'une épidémie. L'importance de la grippe en santé publique est en grande partie due à l'ampleur de l'épidémie annuelle ainsi qu'à la morbidité et à la mortalité associées. Récemment, l'infection par la souche du virus de la grippe aviaire H_5N_1 est devenu endémique chez les oiseaux en Eurasie; une transmission sporadique à l'homme a fait craindre qu'une transmission interhumaine ne commence et ne menace sérieusement la santé publique.

Étiologie et pathogénie

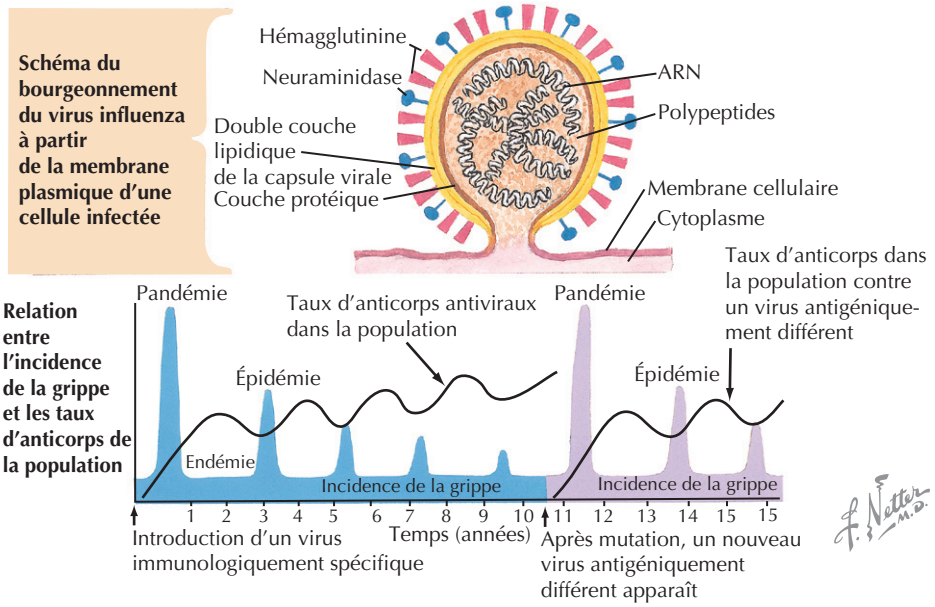
Les virus grippaux ont un génome constitué d'acide ribonucléique, et sont classés en type A, B ou C sur la base de différences antigéniques. Tous appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae. L'influenza C ne suscite qu'une maladie bénigne et ne déclenche pas d'épidémie; aussi, son impact sur la santé publique est sensiblement moindre que celui des types A et B. Deux protéines de surface, l'hémagglutinine et la neuraminidase, permettent de distinguer divers sous-types d'influenza A. L'hémagglutinine du virus se lie à des récepteurs cellulaires, alors que la neuraminidase favorise la libération du virus des cellules infectées après leur réplication et sa propagation dans les voies respiratoires (figure 98.1). Au moins 9 neuraminidases et 15 hémagglutinines ont été identifiées dans le type A. Actuellement, les souches en circulation sont H_1N_1 et H_3N_2. Les anticorps dirigés contre ces antigènes sont des déterminants importants de la réponse immunitaire au virus de la grippe. Si l'influenza A est capable de déclencher des épidémies, c'est en grande partie en raison des variations antigéniques de l'hémagglutinine et de la neuraminidase. Lorsque ces changements sont importants, on les appelle *cassures antigéniques*; s'ils sont mineurs, on parle de *dérive antigénique*. L'influenza de type B ne subit qu'une dérive antigénique. En raison de ces variations antigéniques périodiques dans les souches circulantes du virus de la grippe, une grande proportion de la population n'est pas immunisée et reste vulnérable à l'infection.

Le virus se transmet principalement par les gouttelettes expulsées par la toux et les éternuements, mais aussi par d'autres mécanismes, par exemple les poignées de mains. L'influenza A H_5N_1 a infecté l'homme à la suite de contacts étroits avec des oiseaux infectés, mais il s'est peu transmis entre les humains. Le virus de la grippe infecte l'épithélium respiratoire, dans lequel il se réplique et cause des altérations aboutissant à la mort cellulaire; il est ensuite libéré pour infecter d'autres cellules. La gravité de la maladie semble dépendre du rapport entre l'intensité de la réplication virale et celle des défenses immunitaires. Une infection virale extrapulmonaire est rare. La réponse immunitaire est complexe et implique divers mécanismes incluant l'immunité cellulaire, la sécrétion locale et systémique d'anticorps ainsi que la production d'interféron. Des symptômes constitutionnels, comme les myalgies, la fièvre et les maux de tête, pourraient être dus à la production de cytokines, car la virémie est rare. L'infection par le virus H_5N_1 serait cliniquement plus grave, en raison peut-être de l'induction d'une production particulièrement élevée de cytokines suscitant de plus fortes réactions inflammatoires.

Tableau clinique

Habituellement, la maladie commence brusquement après une période d'incubation de 24 à 72 h. Fièvre, frissons, céphalées, malaises et myalgies sont les symptômes prédominants. Quant aux troubles respiratoires, toux, écoulement nasal clair et mal de gorge, ils sont généralement moins évidents que les manifestations systémiques. Cependant, la maladie peut se manifester de manière très variée, allant des signes classiques décrits plus haut à une symptomatologie très bénigne ou nulle. Chez les patients âgés, l'infection peut

Figure 98.1 Le virus influenza et son épidémiologie.
D'après Kilbourne ED. The molecular epidemiology of influenza. J Infect Dis 1973; 127 : 478–87.



n'occasionner que de la fièvre, de la confusion et de l'asthénie. En règle générale, l'examen physique révèle un état toxique apparaissant chez un patient avec un érythème pharyngé, mais pas d'exsudat, et une adénopathie cervicale sensible à la pression. La fièvre et les symptômes systémiques durent en général environ 3 j, mais la convalescence est souvent marquée par un malaise et de la faiblesse. Le rétablissement complet peut prendre plusieurs semaines.

Diverses affections respiratoires peuvent compliquer la grippe, comme une trachéobronchite, le croup et une exacerbation d'une maladie pulmonaire chronique. La pneumonie virale primitive de grippe s'accompagne de fièvre, de toux, de dyspnée et de détresse respiratoire avec des traces bactériennes minimales dans les expectorations à la coloration de Gram (figure 98.2). Dans les cultures d'expectorations, seules croissent les bactéries de la flore normale de la bouche. Une complication fréquente, la pneumonie bactérienne secondaire, est généralement due à *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou moins souvent à *Staphylococcus aureus*; elle survient généralement chez les patients âgés et chez ceux qui souffrent de maladies pulmonaires chroniques, cardiaques, rénales ou de diabète. Elle tend à se manifester environ 7 j après l'apparition de la grippe, habituellement après que le patient semble s'être rétabli. Récemment, le *S. aureus* résistant à la méthicilline et associé aux communautés (SARM-AC) a été mis en cause à la suite de la grippe. Ces infections étaient caractérisées par une forte fièvre, une hémoptysie, un choc, plusieurs cavités pulmonaires et un empyème.

Les complications non pulmonaires sont relativement rares, mais en voici la liste : myosite, myocardite, péricardite, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathie et syndrome du choc toxique secondaire à l'infection par des staphylocoques ou des streptocoques. Le syndrome de Reye est devenu une complication rare depuis que l'on sait que l'aspirine constitue le facteur de risque chez l'enfant et que l'on a recommandé d'éviter d'y recourir chez les enfants atteints de grippe.

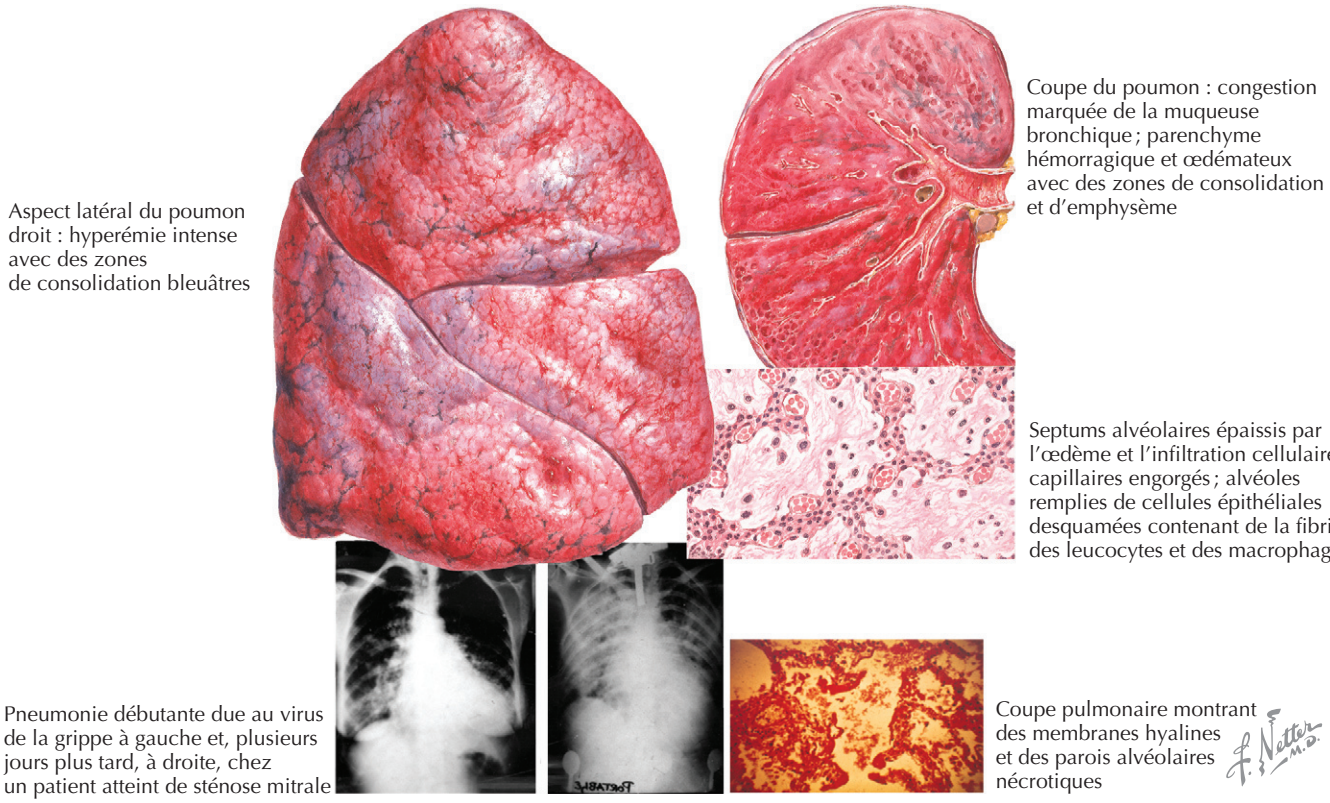
La souche H_5N_1 a causé une maladie particulièrement grave avec un taux de mortalité élevé; elle se complique facilement de pneumonie et même de symptômes gastro-intestinaux. Les examens de laboratoire révélaient une pancytopénie et une augmentation des transaminases sériques.

Diagnostic différentiel

Puisque diverses maladies infectieuses sont associées à l'apparition brutale de fièvre, de céphalées, de malaises et de myalgies, le diagnostic différentiel est généralement fondé sur des données épidémiologiques d'un syndrome caractéristique de la grippe survenant dans un foyer épidémique confirmé. Le diagnostic différentiel comprend les infections par les adénovirus, le virus respiratoire syncytial, le virus para-influenza, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp. et *Chlamydia psittaci*.

Le diagnostic d'infection par le virus aviaire H_5N_1 devrait être envisagé chez les patients atteints de pneumonie ou d'un syndrome de détresse respiratoire de cause indéterminée s'ils ont voyagé, dans les 10 j précédant l'apparition des symptômes, dans un pays où la volaille ou des humains étaient infectés par le virus H_5N_1. Le diagnostic différentiel de la grippe aviaire comprend les pathogènes énumérés plus haut et peut inclure le syndrome respiratoire aigu sévère.

Figure 98.2 Pneumonie causée par le virus de la grippe.



Démarche diagnostique

Les techniques de laboratoire les plus utiles pour le diagnostic de l'infection due au virus de la grippe humaine en cas de maladie aiguë sont l'isolement du virus ou la détection d'antigènes viraux dans les sécrétions respiratoires. Des échantillons utiles peuvent être obtenus à partir d'expectorations, d'écouvillonnage nasal ou pharyngé ou de lavage nasal. Le virus peut être détecté, en 3 à 7 j, par son effet cytopathogène en culture ou par son hémadsorption. On peut ramener le délai à 1 ou 2 j en recourant à l'immunofluorescence ou au test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) pour détecter l'antigène après centrifugation des échantillons sur des cellules dans des tubes à fond plat avec lamelle. Certains tests donnent des résultats en quelques heures avec une sensibilité et une spécificité comparables aux résultats de la culture. En revanche, le diagnostic de la grippe aviaire H_5N_1 requiert une culture virale ou une réaction en chaîne à la polymérase. Lorsque ce diagnostic est suspecté, les cliniciens devraient alerter le personnel de laboratoire afin qu'il prenne les mesures appropriées afin d'éviter d'être contaminé lors de la manipulation des échantillons.

Les tests sérologiques en phase aiguë et durant la convalescence basés sur la fixation du complément ou l'hémagglutination sont sensibles et spécifiques, mais ne sont pas utiles pour le traitement de la maladie aiguë.

Soins et traitement

Les cas non compliqués de grippe ne requièrent habituellement qu'un traitement symptomatique. Les recommandations appropriées sont : le repos, le maintien d'une hydratation adéquate et, si nécessaire, le recours à l'acétaminophène pour soulager la fièvre et les céphalées. Les enfants ne devraient pas recevoir de l'aspirine en raison de son association avec le syndrome de Reye.

Traitement optimal

Des médicaments antiviraux sont disponibles pour le traitement de la grippe. Les inhibiteurs de la neuraminidase, le zanamivir et l'oseltamivir, sont actifs à la fois contre l'influenza A et B. L'amantadine et la rimantadine sont actifs contre l'influenza A. En raison de l'augmentation marquée de la résistance à l'amantadine et à la rimantadine parmi les isolats d'influenza A obtenus durant la saison grippale 2005–2006 aux États-Unis, les Centers for Disease Control and Prevention ont recommandé que ces médicaments ne soient pas utilisés pour le traitement de la grippe aux États-Unis ; il est recommandé de les remplacer par l'oseltamivir ou le zanamivir. L'oseltamivir est conseillé pour le traitement du virus H_5N_1 parce que les isolats obtenus en Sud-Est asiatique avaient des substitutions d'acides aminés qui les rendaient résistants à l'amantadine et la rimantadine.

Administrés à des adultes en bonne santé dans les 2 j suivant le début de la maladie, le zanamivir ou l'oseltamivir peuvent diminuer, d'environ 24h, la durée de la grippe A ou B sans complication. Le zanamivir est administré sous forme de poudre inhalée à des doses de 10mg 2 fois par jour pendant 5 j. Puisque l'inhalation de zanamivir peut exacerber les bronchospasmes chez les patients souffrant d'asthme ou d'une pneumopathie chronique obstructive, ce traitement est déconseillé chez ces personnes. L'oseltamivir est administré en doses de 75mg par voie orale 2 fois par jour pendant 5 j. Ses effets indésirables les plus courants sont des nausées et des vomissements, qui peuvent être atténués si le médicament est pris avec des aliments. Les faits montrent aujourd'hui que le traitement de la grippe virale peut diminuer le risque d'hospitalisation et de pneumonie bactérienne secondaire; aussi, l'administration de l'oseltamivir devrait être envisagée chez tout patient atteint d'une maladie sous-jacente.

Éviter les erreurs de traitement

Ne pas envisager le diagnostic de la grippe est probablement l'erreur la plus courante. Compte tenu du nombre très limité d'options thérapeutiques et de la nécessité de commencer tôt le traitement, il importe de suspecter que le virus de la grippe est en cause chez les patients souffrant d'une maladie aiguë des voies respiratoires supérieures. La présence d'autres cas documentés de grippe dans la communauté aide souvent le clinicien à poser le bon diagnostic. Pour être efficace, le traitement doit être instauré dans les 2 premiers jours de la maladie.

Prévention

La principale méthode de prévention de la grippe est l'administration annuelle du vaccin antigrippal. Il est préparé à partir des souches d'influenza A et B isolées durant la saison grippale antérieure, et donc susceptibles de circuler aux États-Unis l'hiver suivant. La vaccination est recommandée pour les personnes à risque élevé de complications de la grippe, notamment les enfants âgés de 6 à 59 mois, les personnes de plus de 50 ans ainsi qu'à tout âge chez les personnes atteintes d'une maladie chronique cardiaque, pulmonaire ou rénale, de diabète, d'immunodéficience ou d'hémoglobinopathie. La vaccination est également recommandée dans les homes ou dans les établissements où séjournent des personnes souffrant d'une maladie chronique. Elle est aussi indiquée chez les enfants et adolescents qui sont traités à l'aspirine de manière permanente et qui courent donc le risque d'un syndrome de Reye, ainsi que chez les femmes qui seront enceintes durant la saison grippale. La vaccination du personnel médical et des personnes qui vivent au contact de sujets à haut risque est également fortement recommandée afin de diminuer le risque de transmission de la grippe. Le vaccin antigrippal est déconseillé aux personnes allergiques aux œufs ou à d'autres composants du vaccin. Aux États-Unis, le moment optimal pour l'administration du vaccin se situe entre le début d'octobre et la mi-novembre.

L'efficacité du vaccin antigrippal dépend de l'âge du sujet vacciné, de l'efficacité de son système immunitaire (immunocompétence) ainsi que du degré de similitude entre les souches du virus vaccinales et les souches en circulation durant la saison grippale. Lorsque les souches vaccinales et celles en circulation sont bien assorties, l'efficacité chez l'adulte sain de moins de 65 ans est de 70 à 90 %. Bien que le vaccin soit moins efficace chez les personnes âgées vivant en maison de retraite (30 à 40 %), son efficacité est d'environ 50 à 60 % dans la prévention de la pneumonie et de 80 % dans la prévention de la mort.

Aux États-Unis, deux préparations vaccinales sont autorisées : un vaccin injectable inactivé et un vaccin vivant atténué, qui est administré par voie intranasale. Le vaccin intranasal vivant atténué peut être utilisé chez les sujets sains âgés de 5 à 49 ans, mais non chez les patients immunodéprimés, les femmes enceintes, les personnes ayant des antécédents de syndrome de Guillain-Barré ou atteintes de maladie chronique métabolique, rénale, pulmonaire ou cardiovasculaire.

Bien que la principale méthode de prévention de la grippe soit la vaccination, les antiviraux sont des compléments importants. L'oseltamivir (75mg une fois par jour pour les personnes > 13 ans) peut être utilisé pour la prophylaxie de la grippe. Cependant, ce traitement n'est pas une solution de rechange à la vaccination. Pendant les flambées de grippe, les cliniciens devraient envisager une prophylaxie antivirale pour plusieurs populations cibles :

1. les personnes à risque élevé de complications de la grippe qui sont vaccinées après l'apparition d'un foyer d'influenza dans leur collectivité;
2. le personnel médical non vacciné ou indépendamment de son statut vaccinal, si l'épidémie en cours est due à une souche qui pourrait ne pas être contrôlée par le vaccin;
3. les personnes atteintes d'une déficience immunitaire;
4. les personnes à risque élevé de complications grippales qui ne devraient pas être vaccinées et celles qui, quelle que soit leur motivation, veulent échapper à la grippe.

La période de prophylaxie devrait être de 6 semaines; elle couvre ainsi la durée de la plupart des épidémies de grippe saisonnière. Pour déterminer la date et la durée de l'administration à titre prophylactique de médicaments antigrippaux, il faut tenir compte de facteurs comme le coût, l'observance du traitement et les effets secondaires potentiels.

Futures directions

La grippe demeure l'une des maladies infectieuses les plus fréquentes et importantes. Les menaces de souches potentiellement plus virulentes en Asie ont galvanisé les efforts de développement de stratégies vaccinales et thérapeutiques efficaces. Les nouvelles thérapies dirigées contre la grippe sont appelées à jouer un rôle important dans les situations tant endémiques qu'épidémiques.

Ressources supplémentaires

Advisory Committee on Immunization practices ; Smith NM, Bresee JS, et al. Prevention and control of influenza : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006 ; 55 (RR-10) : 1-42.

Cet article est une revue utile des mesures de prévention et de contrôle.

Centers for Disease Control and Prevention : Influenza (flu). Accessible à http://www.cdc.gov/flu/. Consulté le 28 novembre 2006.

Ce site fournit des informations aux cliniciens et aux patients.

Dolin R. Influenza. In : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 16e éd. New York : McGraw-Hill ; 2004.

Ce chapitre sur l'influenza donne un aperçu utile, comme peut le faire un traité médical classique.

Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. Clin Infect Dis 2005 ; 40 (1) : 100-7. PMID : 15614698.

Les auteurs documentent l'incidence croissante des infections à SARM dans les communautés.

Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet 2000 ; 355 (9206) : 827-35. PMID : 10711940.

Cet article présente une analyse utile des agents actuellement utilisés dans la prévention et le traitement de la grippe.

Smith C. Influenza viruses. In : Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, éds Infectious diseases. 2e éd. Philadelphie : WB Saunders ; 1998. p. 2120-4.

L'auteur présente une revue utile concernant les virus grippaux dans le cadre d'un traité consacré aux infections en général.

Treanor J. Influenza virus. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, éds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5e éd Philadelphie : Churchill Livingstone ; 2000. p. 1823-49.

L'auteur présente un aperçu utile de l'infection grippale.

UpToDate. Accessible à http://www.uptodateonline.com. Consulté le 28 novembre 2006.

Ce site contient des informations pour les cliniciens et les patients.

Données probantes

1. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. N Engl J Med 1999 ; 341 (18) : 1336-43. PMID : 10536125.

   Dans cet essai randomisé et contrôlé par placebo de l'oseltamivir (75 mg, 150 mg ou placebo) pour la prophylaxie de la grippe, l'efficacité protectrice était de 74 % dans les deux groupes traités combinés.

2. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. N Engl J Med 1997 ; 337 (13) : 874-80. PMID : 9302301.

   Dans des essais randomisées en double insu sur des adultes atteints de grippe en Europe et en Amérique du Nord, le zanamivir a diminué la durée de la maladie comparativement au placebo.

3. Nicholson kg, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza : a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet 2000 ; 355 (9218) : 1845-50. PMID : 10866439.

   Les auteurs ont mené un essai thérapeutique randomisé et contrôlé de l'oseltamivir chez 726 adultes sains atteints de grippe. L'utilisation d'oseltamivir a raccourci la durée de la maladie d'environ 1 j.

4. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. Lancet 1998 ; 352 (9144) : 1877-81. PMID : 9863784.

   Dans cet essai randomisé en double insu avec un groupe placebo, le zanamivir a réduit la durée et la sévérité de la maladie

5. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza : a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA 2000 ; 283 (8) : 1016-24. PMID : 10697061.

   Dans cet essai randomisé en double insu avec un groupe placebo, le traitement à l'oseltamivir a réduit la durée de la fièvre, et les sujets traités ont pu reprendre leurs activités habituelles 2 à 3 j plus tôt que ceux qui avaient reçu le placebo.

Bruce F. Israël

99

Mononucléose infectieuse

Introduction

La mononucléose infectieuse (MI) est la manifestation clinique typique de l'infection primaire par le virus d'Epstein-Barr (EBV) ; elle se reconnaît à la triade de signes cliniques : fièvre, pharyngite et adénopathies cervicales, associée à l'augmentation du nombre de lymphocytes circulants de forme atypique. À travers le monde, environ 95 % de tous les adultes ont été infectés par l'EBV. La transmission se fait habituellement par la salive, d'où le nom de « maladie du baiser » souvent donné à la MI, bien qu'elle puisse probablement aussi se transmettre sexuellement. Dans les pays en voie de développement et dans les populations économiquement faibles, la primo-infection survient plus fréquemment durant l'enfance, plus de 80 % des enfants à l'âge de 4 ans étant séropositifs, un taux beaucoup plus élevé qu'aux États-Unis et au Royaume-Uni, où le taux de séropositivité à l'âge de 5 ans n'est que de 50 %. Dans les pays développés, la fréquence de la primo-infection atteint un pic pendant l'adolescence et chez les jeunes adultes. Les infections durant l'enfance n'entraînent souvent aucune consultation médicale, les symptômes étant faibles ou absents, alors que chez les rares personnes qui contractent l'infection pour la première fois au-delà de leur 30e année, la symptomatologie est atypique, mais cause une morbidité importante. Les tests diagnostiques sont essentiels pour distinguer une infection par EBV, qui guérit en général spontanément, d'autres maladies plus graves qui peuvent se manifester de manière similaire.

Étiologie et pathogénie

L'EBV est un virus herpès humain de type gamma, qui n'infecte normalement que le pharynx et des cellules B. La primo-infection se produit quand un sujet non infecté est exposé à des virions d'EBV, généralement transmis par la salive d'un sujet dont l'oropharynx est infecté de manière persistante. Une transmission sexuelle est également possible, mais moins fréquente. L'infection virale survient en premier dans la muqueuse, mais gagne rapidement les lymphocytes B circulants présents localement. Dans les cellules B et les épithéliums, l'EBV peut suivre un programme de réplication qui produit de nombreuses protéines lytiques hautement immunogènes et requises pour la production de virions libres. L'infection aiguë est suivie de virémie et de cellules B infectées circulantes. Un sous-groupe de cellules B infectées adopte une variante du cycle viral appelée réplication latente, caractérisée par l'expression de gènes viraux latents (moins immunogènes) qui favorisent la survie de la cellule hôte, la réplication virale pendant la mitose et qui permettent au virus d'échapper à la surveillance immunitaire. La primo-infection est suivie à bref délai d'une forte réponse immunitaire ; d'abord de type cellulaire, elle se généralise ensuite. La plupart des manifestations cliniques de l'infection par EBV sont liées aux mécanismes immunitaires, qui visent les lymphocytes B infectés. Un grand nombre de lymphocytes T CD8^{+} sont activés et, en quelques semaines, lysent les cellules infectées. Les lymphocytes atypiques observés sur les frottis sanguins sont en fait ces cellules T CD8^{+} cytotoxiques. Comme on le constate dans beaucoup d'autres infections virales, les symptômes, les signes physiques et biologiques (par exemple une perturbation des tests hépatiques) se manifestent pendant l'intervention des lymphocytes T CD8^{+} et se normalisent lorsque l'infection est contrôlée. Ainsi, lorsque les patients présentent des symptômes, ils ont déjà développé une réponse humorale et cellulaire. Comme on le verra plus loin, ce mode d'évolution est utile au diagnostic de l'infection à EBV. Il faut savoir que les virus latents ne sont jamais complètement éliminés. Périodiquement, des gènes viraux lytiques sont réactivés dans les muqueuses, ce qui permet la libération de nouveaux virions, qui peuvent infecter un nouvel hôte. La réactivation est asymptomatique. De nombreux articles ont

été publiés sur le rôle de l'EBV latent dans une variété de tumeurs malignes, notamment le lymphome africain et spontané, dit de Burkitt, les lymphomes B chez des patients dont l'immunité cellulaire est compromise, ainsi que le cancer du nasopharynx. En revanche, l'infection aiguë par l'EBV est rarement associée à l'apparition d'un cancer (voir plus bas).

Tableau clinique

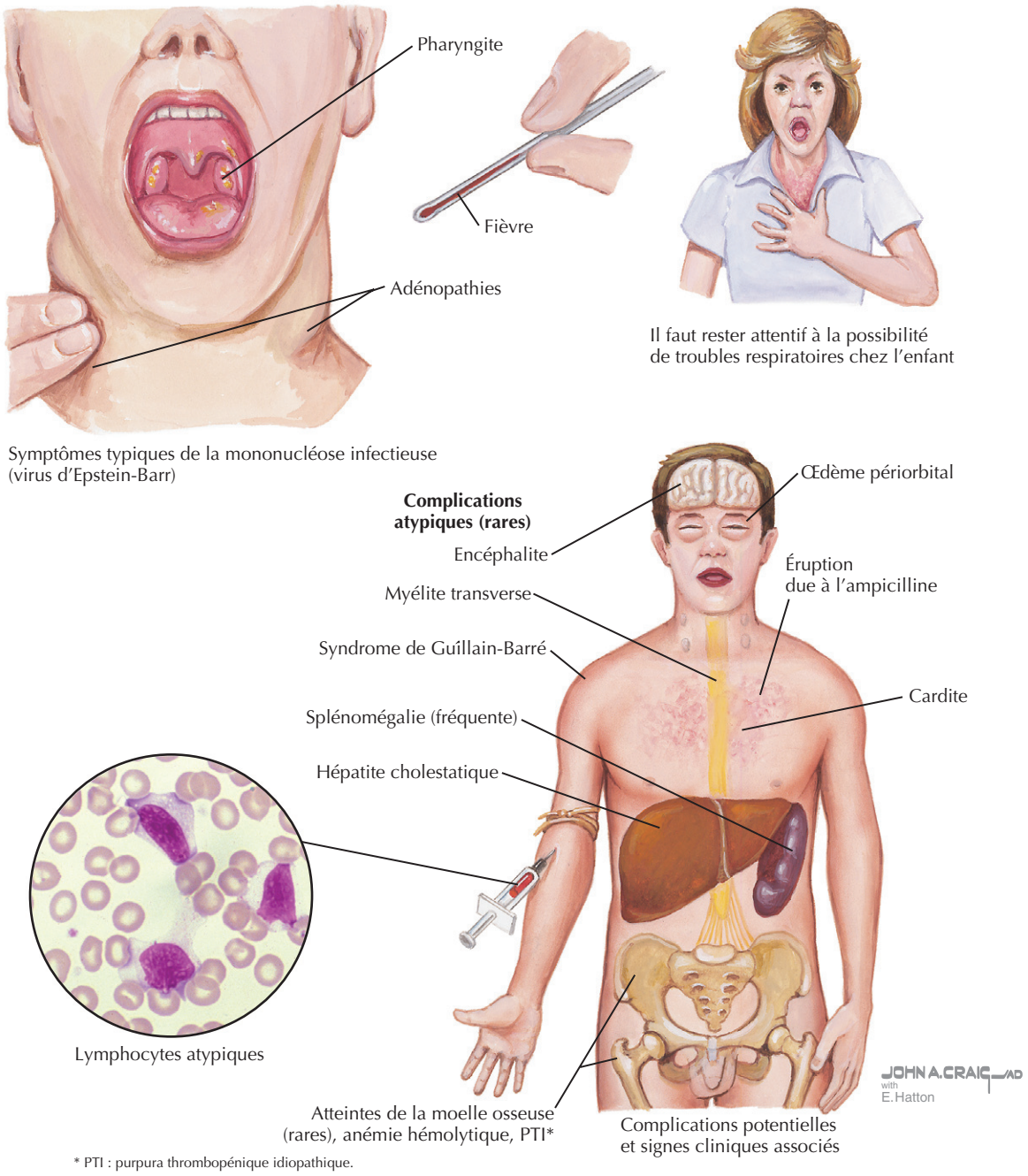
Le plus souvent, la primo-infection à EBV passe inaperçue ou est peu symptomatique, mais parmi les cas qui consultent, la triade fièvre, pharyngite et adénopathies cervicales est typique. Ces manifestations classiques, couplées à une lymphocytose avec lymphocytes atypiques, définit le syndrome de la MI (figure 99.1). Une primo-infection à EBV chez les adolescents et jeunes adultes se manifeste principalement de cette manière, généralement avec un malaise général et souvent avec une inflammation des tissus réticuloendothéliaux entraînant une splénomégalie et une hépatite bénigne responsable de douleurs abdominales, de nausées, de vomissements ou d'une élévation des transaminases. Les symptômes cliniques et biologiques disparaissent généralement spontanément en 4 à 6 semaines, même si les preuves de l'infection à EBV peuvent persister pendant plusieurs mois. Si diverses altérations cutanées marquées apparaissent, cela signifie qu'une autre affection se superpose à l'infection à EBV. Toutefois, le traitement avec des antibiotiques lors d'une infection aiguë à EBV se traduit souvent par une éruption maculopapuleuse diffuse. Les β-lactamines, en particulier l'ampicilline et l'amoxicilline, sont fortement associées à ce type d'éruption, mais des réactions dermatologiques ont été décrites avec beaucoup d'antibiotiques, notamment les céphalosporines et les fluoroquinolones.

Des manifestations cliniques atypiques peuvent survenir à tout âge, divers systèmes d'organes pouvant être touchés ; une hépatite cholestatique et une rupture de la rate (à la suite d'un traumatisme) sont parmi les manifestations les plus graves rencontrées en pratique clinique. Rarement, d'autres complications peuvent survenir : méningite, encéphalite, myélite transverse, syndrome de Guillain-Barré, myocardite, syndrome d'activation macrophagique, anémie hémolytique, thrombopénie et anémie aplastique (encadré 99.1). Chez les patients d'âge moyen ou plus âgés, les signes typiques – fièvre, pharyngite et adénopathies – sont souvent absents, alors que les complications plus graves sont plus courantes. L'infection ne se produit généralement pas chez le nourrisson avant l'âge de 8 mois, peut-être en raison des taux d'anticorps maternels. L'infection chez les nourrissons et les jeunes enfants peut être bénigne, bien que l'un des syndromes repris ci-dessus puisse survenir. En outre, un œdème périamygdalien grave peut se développer chez les jeunes enfants, allant souvent jusqu'à obstruer les voies aériennes. Bien que les tumeurs malignes ne soient pas associées à une infection aiguë chez des sujets normaux, de rares personnes souffrant du syndrome lymphoprolifératif familial lié à l'X n'ont pas de réponse immunitaire efficace contre l'EBV et meurent le plus souvent à la suite d'une MI fulminante aiguë ou d'un lymphome aigu à lymphocytes B. Dans des cas extrêmement rares, une infection chronique active à EBV (CAEBV) se produit, associées à une MI chronique, à des atteintes de plusieurs systèmes d'organes, à une maladie progressive et à une mortalité élevée. Pour des raisons inconnues, une CAEBV a été observée plus fréquemment dans les populations japonaises. Selon une idée populaire, mais fausse, le syndrome de fatigue chronique (SFC) serait lié à une infection antérieure par l'EBV, mais aucune preuve n'est venue étayer cette affirmation, et le SFC se distingue clairement de la CAEBV, qui se reconnaît à la fièvre et aux altérations objectives des systèmes d'organes.

Diagnostic différentiel

De nombreuses infections systémiques, en particulier d'origine virale, au cours de leur phase aiguë, peuvent produire un syndrome clinique qui ressemble à une MI. C'est pourtant l'EBV qui est la cause la plus commune des syndromes de type MI. Le cytomégalovirus (CMV), le virus herpès humain des types 6 et 7 (HHV-6, HHV-7) donnent le même tableau clinique, bien que chez les sujets immunocompétents, les séquelles plus atypiques en cas d'infection à HHV-6 ou HHV-7 soient rarement décrites. Le HHV-6 est responsable de la roséole et, fréquemment, de convulsions fébriles chez l'enfant. Une primo-infection par le VIH peut imiter étroitement l'infection aiguë à EBV, le patient se présentant avec de la fièvre, une pharyngite, des adénopathies ou des lymphocytes réactifs (bien que, souvent, le nombre absolu de lymphocytes puisse être transitoirement déprimé). Parfois, une infection aiguë à VIH peut causer un exanthème bénin, une méningite aseptique ou une hépatite bénigne. Chez les femmes en âge de procréer sensibles, non vaccinées ou immunodéprimées, le diagnostic d'infection par le VIH ou le CMV, de rougeole, des oreillons, de rubéole et de toxoplasmose devrait être envisagé, en particulier en raison des conséquences possibles sur le fœtus dont l'infection peut compromettre le développement. En cas de rougeole, chez certains patients, les lymphocytes de forme atypique associés à de la fièvre et une adénopathie sont trompeurs, mais souvent la toux, l'énanthème (taches Koplik) et l'exanthème étendu vers la fin des symptômes permettent la distinction entre la rougeole et d'autres infections. De même, les oreillons peuvent produire des lymphocytes atypiques, mais peuvent être diagnostiqués sur la base de la parotidite ou de l'orchite. Chez les enfants, le parvovirus cause un érythème dit « de la joue giflée » et peut provoquer des arthralgies dans les petites articulations ou une arthrite chez les adultes. Une infection adénovirale peut entraîner une infection des voies respiratoires supérieures avec des lymphocytes atypiques. La rubéole a peu d'associations pathognomoniques dans la

Figure 99.1 Mononucléose infectieuse.



* PTI : purpura thrombopénique idiopathique.

maladie des enfants ou des adultes. La toxoplasmose aiguë peut être cliniquement impossible à distinguer de l'infection à EBV. Quand des antécédents d'exposition à un chat sont relevés, une toxoplasmose aiguë doit être sérieusement envisagée. En cas d'hépatite virale, les taux de transaminases dans les milliers d'unités par litre distinguent généralement l'hépatite A et l'hépatite B aiguë de l'infection par EBV. Dans l'hépatite C, l'élévation des transaminases est souvent inférieure à 10 fois la valeur normale et similaire à celle de l'infection à EBV. Les tests sérologiques peuvent aider à distinguer les deux. Chez les enfants, la maladie de Kawasaki doit être envisagée dans le diagnostic différentiel des patients se présentant avec un syndrome de type MI. Une pharyngite aiguë à streptocoques du groupe A peut aussi imiter une MI. Chez un patient présentant une fièvre persistante ou progressive ou des adénopathies, l'exclusion de diverses tumeurs malignes ou d'une maladie rhumatismale peut être indiquée. Enfin, certains médicaments, entre autres la dapsone et la phénytoïne, ont été associés non seulement à de la fièvre et à une élévation des tests hépatiques, mais aussi à des lymphocytes réactifs atypiques.

Encadré 99.1 Signes cliniques de la mononucléose infectieuse

Fréquents*
Fièvre
Pharyngite
Adénopathie cervicale
Hépatite
Splénomégalie
Œdème périorbitaire transitoire
Lymphocytose
Lymphocytes atypiques

Rares
Ictère cholestatique
Obstruction des voies aériennes
Rupture de la rate

Très rarement rapportés*
Anémie hémolytique
Thrombopénie
Anémie aplastique
Neutropénie
Méningite et encéphalite
Paralysie des nerfs crâniens et névrite
Syndrome de Guillain-Barré
Syndrome d'activation macrophagique

* Les infections aiguës de l'enfant préadolescent et de l'adulte âgé de plus de 35 ans peuvent ne produire aucune des manifestations caractéristiques habituelles et ont plus tendance à susciter un syndrome atypique.

Démarche diagnostique

Comme la plupart des enfants et adolescents sont touchés par une infection à EBV, celle-ci fait souvent l'objet d'un diagnostic de présomption sur la base du seul tableau clinique et de la lymphocytose réactive. Ce qui paraît raisonnable dans les cas bénins, puisque le diagnostic différentiel concerne des maladies qui guérissent le plus souvent spontanément. Une recherche rapide d'antigène streptococcique ou une culture est habituellement indiquée parce que le traitement de la pharyngite streptococcique s'impose, mais éviter l'amoxicilline si le test s'avère négatif peut épargner au patient une éruption liée aux β-lactamines et à l'EBV. Une des plus importantes maladies virales à exclure est l'infection aiguë à VIH, qui peut se présenter avec des symptômes non spécifiques. Cette identification est essentielle pour le patient et pour la santé publique. Le clinicien doit tenir compte d'un seuil bas pour la sérologie initiale du VIH (qui peut être négative pendant des semaines après l'infection aiguë au VIH) et les tests du suivi. Si un patient est jugé à haut risque d'infection par le VIH (relation sexuelle récente non protégée ou utilisation de seringues douteuses), le test de charge virale VIH peut parfois être approprié. Comme la section précédente le suggérait, les femmes en âge de procréer devraient être interrogées sur leurs antécédents vaccinaux et contacts éventuels, l'anamnèse étant complétée, si nécessaire, par divers tests.

Dans les cas atypiques ou plus graves de MI, comme l'évaluation d'une fièvre d'origine inconnue, identifier spécifiquement une infection aiguë à EBV (en plus de l'exclusion du VIH) peut être utile pour limiter les recherches. Plusieurs tests sanguins ou sérologiques sont disponibles.

Anticorps hétérophiles (Monospot™)

Épiphénomène de la phase aiguë de l'infection des lymphocytes B par l'EBV, la production d'anticorps hétérophiles, qui reste en partie inexpliquée, consiste en la production d'anticorps polyclonaux non spécifiques dont certains agglutinent les érythrocytes de cheval et de mouton. La détection de ces anticorps, un test fréquemment positif chez les adolescents atteints d'infection aiguë à EBV, a une sensibilité de 90 %. Cependant, la spécificité et la sensibilité sont sensiblement moindres tant chez les enfants que chez les adultes âgés de plus de 35 ans. Aussi, le Monospot™ n'est pas un moyen efficace pour le dépistage de l'EBV dans ces populations.

Sérologie spécifique du virus d'Epstein-Barr

Les tests sérologiques sont très sensibles et spécifiques et sont les plus fiables pour l'étude de l'exposition à l'EBV. Des trousses commerciales permettent de doser en routine les anticorps contre deux protéines virales lytiques, l'antigène de la capside virale (VCA, *viral capsid antigen*) et l'antigène précoce D (EA-D, *early antigen-D*), ainsi que les anticorps dirigés contre une protéine virale latente de faible immunogénicité, EBNA-1 (*Epstein-Barr nuclear antigen-1*). Au moment où un patient devient symptomatique, l'immunoglobuline M (IgM) anti-VCA est presque toujours présente, alors que la réponse IgG se développe au cours des premières semaines et va persister pendant toute la vie du sujet. Les anticorps anti-EA-D apparaissent rapidement, mais n'ajoutent pas grand-chose à l'évaluation. La réponse IgG anti-EBNA-1 prend généralement plusieurs semaines à plusieurs mois pour se développer, mais elle demeure ensuite toute la vie et témoigne d'une infection persistante. Ainsi, le sérum prélevé pendant la phase aiguë d'une maladie peut être utilisé pour exclure l'infection par EBV, pour diagnostiquer l'infection initiale précoce, ou pour diagnostiquer une infection antérieure (tableau 99.1). La plupart des adultes ont des signes sérologiques d'une infection antérieure (anticorps IgG anti-EBNA-1), ce qui n'est en aucune façon suggestif de CAEBV (décrite plus haut). Puisque l'infection persistante et la réactivation virale sont asymptomatiques, la maladie chez un patient ayant des anticorps IgG anti-EBNA-1 n'est pratiquement jamais expliquée par une MI et nécessite des investigations plus approfondies.

Tableau 99.1 Interprétation de la sérologie spécifique du virus d'Epstein-Barr

Sérologie	Pas d'infection EBV antérieure	MI aiguë	Infection antérieure
VCA IgM	–	+	–
VCA IgG	–	±	+
EBNA-1 IgG	–	–	+

EBNA-1 : *Epstein-Barr nuclear antigen-1*, antigène nucléaire-1 du virus d'Epstein-Barr ; Ig : immunoglobuline ; VCA : *viral capsid antigen*, antigène de la capside virale.

Réaction en chaîne à la polymérase pour l'évaluation quantitative de la charge virale

Des techniques quantitatives de réaction en chaîne à la polymérase ont été évaluées dans diverses affections liées à l'EBV. Les personnes qui n'ont pas été exposées à l'EBV ont des charges virales indétectables, alors que les personnes immunocompétentes ayant contracté une infection antérieure et guéries auront de même des taux sanguins très faibles ou indétectables d'ADN de l'EBV. Un taux nettement élevé est compatible avec une MI aiguë à EBV, bien que les tests couramment disponibles ne distinguent pas une infection aiguë d'autres affections associées à l'EBV, en particulier les tumeurs malignes. Le test est relativement coûteux et, par conséquent, ne convient que lorsque le diagnostic de MI est difficile.

Soins et traitement

Il faut conseiller aux patients d'éviter les sports de contact ou toute activité qui les exposerait à un risque de traumatisme, car la rupture de la rate a été fréquemment rapportée et est l'une des quelques causes de mortalité due à l'EBV. Rarement, les enfants en bas âge peuvent être victimes d'une grave obstruction oropharyngée exigeant une intubation urgente. Sinon, puisque la MI aiguë guérit généralement spontanément, seuls des soins empiriques sont suffisants.

Traitement optimal

Le traitement médical contre l'infection aiguë à EBV a été décevant. Bien que l'aciclovir, un agent antiviral généralement bien toléré et actif contre l'EBV lytique, soit capable de supprimer la libération oropharyngée de l'EBV, il n'est pas indiqué pour le traitement de l'infection aiguë à EBV, sauf circonstances exceptionnelles. Cette conclusion est basée sur un certain nombre de petites études randomisées qui n'ont pas montré d'efficacité. De même, puisque plusieurs syndromes atypiques liés à l'EBV sont censés résulter d'une réponse exubérante des lymphocytes T $CD8^+$, un traitement par stéroïdes à haute dose a été préconisé, mais il s'est avéré inutile. Il est toutefois important de noter que les études rapportées à ce jour étaient petites et n'avaient pas été conçues pour détecter des effets subtils. En outre, les essais randomisés n'ont pas été centrés sur les patients avec des maladies plus graves ou atypiques. Ainsi, pour les patients atteints de MI sans complication, aucune intervention particulière n'est indiquée. Pour les patients souffrant de complications graves, voire mortelles, il est raisonnable d'envisager un traitement à faible toxicité comme l'aciclovir, avec ou sans stéroïdes.

Éviter les erreurs de traitement

Le traitement par les β-lactamines doit être évité en cas de MI.

Futures directions

Divers nouveaux médicaments ont été testés dans des essais précliniques pour le traitement de la MI, mais puisque les symptômes disparaissent normalement sans intervention, des essais randomisés prospectifs, organisés de manière appropriée, sont nécessaires pour objectiver à la fois l'efficacité et l'absence de toxicité. Les interventions visant les maladies atypiques à EBV, avec leur morbidité plus élevée, sont toujours aussi nécessaires. En raison de la rareté de ces cas graves, aucun essai n'a actuellement été entrepris. Un vaccin contre l'EBV est une approche intéressante, que ce soit pour la vaccination des seuls individus à haut risque ou des groupes plus importants ; des essais cliniques sont en cours.

Ressources supplémentaires

Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis. Accessible à http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/ebv.htm. Consulté le 3 décembre 2006.

Ce site web fournit des renseignements utiles sur la maladie et le diagnostic des infections à EBV dans un format approprié pour les patients et les médecins.

Données probantes

1. Auwaerter PG. Infectious mononucleosis in middle age. JAMA 1999 ; 281 (5) : 454-9. PMID : 9952206.

   Ce rapport de cas et revue de la littérature aborde les caractéristiques atypiques de l'infection à EBV chez des adultes d'âge moyen et plus âgés.
2. Chan KH, Tam JS, Peiris JS, et al. Epstein-Barr virus (EBV) infection in infancy. J Clin Virol 2001 ; 21 (1) : 57-62. PMID : 11255098.

   Les auteurs rapportent une étude longitudinale prospective de séroconversion EBV, à Hong Kong, chez des nourrissons âgés de 2 ans ou moins.
3. Crawford DH, Macsween KF, Higgins CD, et al. A cohort study among university students : identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis. Clin Infect Dis 2006 ; 43 (3) : 276-82. PMID : 16804839.

   Une cohorte prospective d'étudiants universitaires a montré une association entre les rapports sexuels et la contamination par l'EBV.

4. Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. Curr Opin Pediatr 2000 ; 12 (3) : 263-8. PMID : 10836164.

L'auteur fournit une revue de la littérature des complications fréquentes et atypiques survenant chez l'enfant.

5. Linde A. Diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. Scand J Infect Dis Suppl 1996 ; 100 : 83-8. PMID : 8860358.

Les anticorps dirigés contre l'antigène de la capside virale, en l'absence d'anticorps anti-EBNA, définissent une séroconversion aiguë EBV.

6. Ohga S, Nomura A, Takada H, et al. Epstein-Barr virus (EBV) load and cytokine gene expression in activated T cells of chronic and active EBV infection. J Infect Dis 2001 ; 183 (1) : 1-7. PMID : 11106535.

Une des nombreuses études montrant que la mesure de la charge virale de l'EBV permet la distinction entre une maladie active liée à l'EBV, une infection antérieure et l'absence d'infection.

7. Rea TD, Russo JE, Katon W, et al. Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. J Am Board Fam Pract 2001 ; 14 (4) : 234-42. PMID : 11458965.

Cette série prospective d'observations de cas décrit 150 sujets, âgés de 16 à 46 ans, atteints d'une primo-infection aiguë à l'EBV. La plupart des manifestations cliniques ont disparu en 1 mois, mais pour quelques cas il a fallu plus longtemps.

8. Torre D, Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis : a meta-analysis. Scand J Infect Dis 1999 ; 31 (6) : 543-7. PMID : 10680982.

Les auteurs rapportent une méta-analyse de cinq essais contrôlés randomisés de l'acyclovir utilisé pour le traitement de la MI. Une tendance vers l'efficacité n'a pas atteint une signification statistique.

Peter A. Leone

100

Infections par le virus herpès simplex

Introduction

Les infections génitales et orales dues au virus herpès simplex (VHS) sont endémiques aux États-Unis. L'herpès génital est causé par le VHS-2 et moins souvent par le VHS-1. L'infection génitale à VHS cause une maladie vésiculeuse et ulcéreuse chez l'adulte et une maladie systémique grave chez les nouveau-nés et les personnes immunodéprimées.

La transmission du VHS-2 est presque toujours sexuelle, alors que le VHS-1 est habituellement transmis par contact humain non sexuel. L'incidence des nouvelles infections à VHS-2 est estimée à plus de 1,5 million de cas chaque année. La séroprévalence du VHS-2, qui est extrêmement rare avant l'âge de 12 ans, augmente fortement avec le début de l'activité sexuelle et atteint un sommet au début de la quarantaine. La séroprévalence de l'infection à VHS-2 a augmenté de 30 % entre 1978 et 1991 pour atteindre 21,7 %. La séroprévalence nationale de 1999 à 2004 était 17 %. La diminution est constatée surtout chez les personnes de 14 à 18 ans. La plupart des personnes atteintes d'une infection génitale à VHS ont des infections initiales non diagnostiquées et des poussées récurrentes non reconnues. L'infection orolabiale à VHS-2 est rare et presque toujours associée à une infection génitale.

L'infection à VHS-1 se produit fréquemment durant l'enfance, la séropositivité atteignant environ 20 % des enfants de moins de 5 ans. La séroprévalence du virus VHS-1 s'élève presque linéairement avec l'augmentation de l'âge jusqu'à environ 50 %. Le VHS-1 devient de plus en plus fréquent, et cause environ 50 % des infections génitales.

Étiologie et pathogénie

La primo-infection à VHS se produit dans le site d'inoculation de la muqueuse ainsi que, par extension, dans des ganglions nerveux sensitifs. Suite à la résolution de l'infection primaire, le VHS entre dans un état latent dans les ganglions des nerfs sensitifs et peut se réactiver et entraîner une infection active dans n'importe quel site muqueux innervé par les ganglions infectés.

Au cours de la primo-infection à VHS, les cellules tueuses naturelles (NK, *natural killer*) sont des effecteurs importants de l'immunité. L'activation des cellules NK dépend de la production de cytokines qui, par divers effets puissants, directs et indirects, inhibent la réplication virale. Avec la maturation de la réponse immunitaire, l'élimination du VHS à partir de tissus infectés dépend de l'immunité cellulaire et implique des mécanismes effecteurs exercés par des cytokines ainsi qu'une cytolyse directe des cellules infectées. Les deux types de lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$ jouent un rôle essentiel dans la résolution de l'infection.

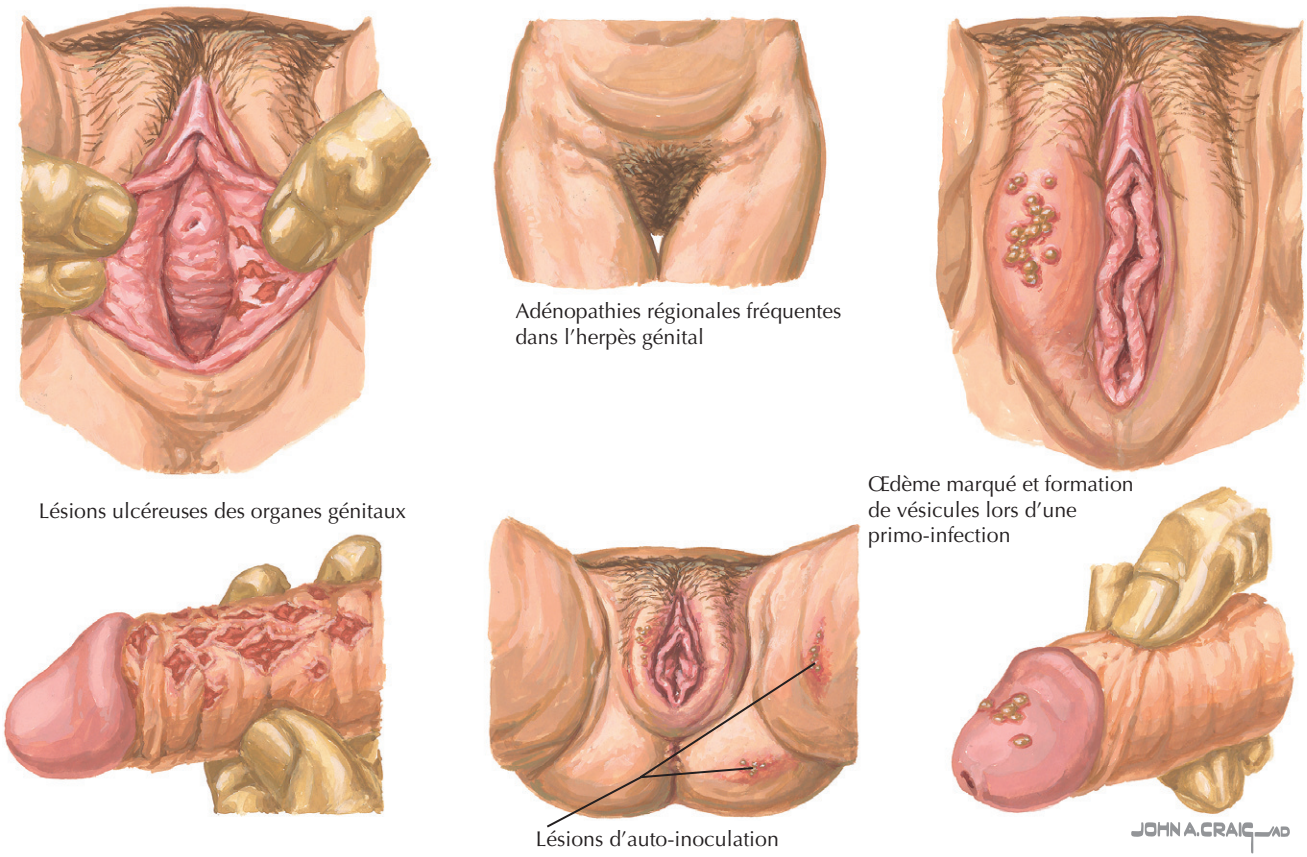
L'efficacité de la réponse immunitaire semble influer sur la quantité de virus latents présents dans les ganglions. Les facteurs qui contribuent à ce contrôle ne sont pas totalement connus, mais l'interféron γ jouerait un rôle important. Des résultats, qui restent à confirmer, suggèrent que la réponse immunitaire jouerait un rôle complémentaire dans le maintien de la latence du VHS.

Tableau clinique

L'infection génitale par le VHS est classée en cinq catégories.

L'épisode initial primaire est le même, que ce soit avec le VHS-1 ou le VHS-2, chez une personne qui n'a jamais été infectée par le VHS. Chez les sujets immunocompétents, cet événement passe généralement inaperçu. Après une période d'incubation de 1 à 14 j (en moyenne 4 j), une papule apparaît, qui évolue en une vésicule dans les 24 h (figure 100.1).

Figure 100.1 Lésions de l'herpès simplex.



Ces vésicules peuvent être claires ou pustuleuse et se transforment rapidement en ulcérations douloureuses, non indurées et peu profondes. Elles peuvent s'accompagner de dysurie, d'adénite inguinale, de pertes vaginales et cervicales. Des symptômes systémiques, myalgies, malaise, fièvre, et d'autres symptômes de type grippal peuvent également se développer. Des bouquets de lésions se développent pendant 1 à 2 semaines. La formation de croûtes et la résolution prennent 1 à 2 semaines supplémentaires.

L'épisode initial non primaire est une poussée chez un individu qui avait déjà été infecté par l'un des deux types de VHS et chez qui une infection génitale à VHS-2 se développe, alors que la contamination initiale était le plus souvent orolabiale et due au VHS-1. En général, il est plus bénin que l'épisode initial primaire en raison d'une réponse immunitaire partielle humorale et cellulaire. Il y a moins de lésions, moins de douleur et moins de symptômes systémiques, les lésions guérissant plus rapidement, habituellement en 5 à 7 j. Cet épisode est cliniquement semblable à celui d'une maladie récurrente et peut être confondu avec une infection récurrente.

Un premier épisode clinique manifeste est une infection initiale, qu'il s'agisse d'un premier épisode ou d'une infection récurrente.

Un épisode récurrent est le deuxième épisode ou un épisode subséquent de l'herpès génital avec le même type de virus. Le VHS-2 est impliqué dans plus de 90 % d'herpès génital récurrent. Le nombre médian des récidives est de quatre, avec 38 % d'individus ayant au moins six récurrences par an. Les poussées récurrentes ne sont généralement pas associées à des symptômes systémiques, sont assez bénignes et souvent méconnues, mais elles peuvent être précédées d'un prodrome de paresthésies ou de dysesthésies. Un groupe de lésions ulcéreuses ou vésiculopustuleuses se localise préférentiellement d'un côté de la ligne médiane. Les lésions atypiques sont fréquentes et peuvent être confondues avec des excoriations ou des irritations. Chez l'homme, les lésions se situent surtout sur le gland ou le corps du pénis ; chez la femme, à l'orifice vaginal ou sur les lèvres ; dans les deux sexes, sur les fesses et dans la région anale. Un prodrome neuropathique peut se manifester 6 à 24 h avant l'apparition des lésions.

On parle d'excrétion infraclinique lorsque le virus est détecté en l'absence de lésion visible. Notre perception de l'herpès génital est passée de celle des poussées intermittentes à celle d'une faible excrétion continue de virus, qui peuvent être détectés par des prélèvements sur les organes génitaux et l'anus. Lorsque la détection se fait par culture, la proportion de jours où les résultats sont positifs est de l'ordre de 5 à 7 % ; mais elle atteint 15 à 20 % lorsque la détection est effectuée par la réaction en

chaîne à la polymérase (PCR). La fréquence de l'excrétion infraclinique est maximale lors des 6 à 12 premiers mois après la primo-infection de l'herpès génital. Elle est moins fréquente lorsque le VHS-1 est en cause. Pour le VHS-2, il est excrété de manière asymptomatique chez presque tous les individus, mais plus fréquemment chez les femmes et de moins en moins souvent avec le temps. De nombreux épisodes sont chronologiquement associés aux poussées symptomatiques, le virus étant détecté un à plusieurs jours avant la poussée ou après la guérison des lésions. Le développement des symptômes ou des lésions paraît davantage lié à la durée d'excrétion virale et non à la réponse immunitaire. Les patients qui sont conseillés à propos des légers signes et symptômes de poussées récurrentes peuvent apprendre à reconnaître certaines périodes où ils risquent de transmettre le VHS au partenaire. Malheureusement, puisque jusqu'à 70 % des transmissions sont attribuables à une excrétion virale asymptomatique, les patients sont potentiellement contagieux pour tous les partenaires sexuels indépendamment des signes ou symptômes.

Diagnostic différentiel

Des ulcérations génitales ou anales discrètes chez des adultes sexuellement actifs ont un diagnostic différentiel relativement étroit. Le chancre mou est rare aux États-Unis, et la syphilis est à un taux historiquement bas et très concentrée dans certaines zones géographiques.

Le diagnostic différentiel doit inclure les étiologies infectieuses suivantes : l'herpès génital, la syphilis, le chancre mou, une primo-infection au VIH, une lymphogranulomatose vénérienne et une donovanose.

La syphilis primaire peut être distinguée des autres ulcères par la présence d'un ulcère non purulent, non sensible, induré. D'autres caractéristiques de l'ulcère ne sont pas utiles pour que l'on puisse distinguer les étiologies infectieuses, mais sont plus susceptibles d'être liées à l'herpès. Les tests diagnostiques sont essentiels pour qu'un herpès génital ne soit pas confondu avec un ulcère génital.

Démarche diagnostique

La culture virale était jusqu'à récemment le procédé diagnostique de référence. On sait maintenant que la PCR pour l'ADN du VHS est 3 à 4 fois plus sensible que la culture virale et peut accroître la détection virale à partir de lésions génitales de 11 à 70 % par rapport à la culture cellulaire. Même si la PCR est proposée par de nombreux laboratoires de référence, elle n'est pas commercialement disponible. Les méthodes de détection virale, qu'il s'agisse de culture ou de PCR, permettent le diagnostic étiologique d'un ulcère génital. Elles permettent aussi la distinction entre VHS-1 et VHS-2, une information importante pour le pronostic et le conseil. C'est au stade de vésicules et de pustules que les cultures sont le plus sensibles, alors que la sensibilité diminue rapidement à mesure que se forment les ulcères et les croûtes. Le test direct au moyen d'anticorps immunofluorescents est plus rapide (4 à 6 h) que la culture, mais ne distingue pas le VHS-1 du VHS-2.

Le test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) pour la recherche d'antigènes VHS dans les échantillons cliniques, en raison de sa rapidité (résultats en 3 à 4 h), remplace avantageusement la culture, mais son utilisation se limite généralement à de grands laboratoires et aux institutions d'enseignement. La microscopie sur frottis de Papanicolaou ou la coloration au Giemsa (test de Tzanck) n'est pas suffisamment sensible ni spécifique pour le diagnostic de l'herpès génital. Un type de test d'anticorps spécifiques de la glycoprotéine G du VHS est l'outil diagnostique le plus important et fiable pour l'infection à VHS. Les tests d'anticorps basés sur la fixation du complément, l'immunofluorescence indirecte ou les techniques de neutralisation ne distinguent pas les anticorps dirigés contre le VHS-1 ou le VHS-2. Un résultat négatif au test d'anticorps est rassurant, car il exclut le diagnostic chez un patient qui présente des symptômes évocateurs d'herpès récurrent. Un résultat positif qui n'est pas fondé sur la glycoprotéine G du VHS a peu de valeur diagnostique, car il ne fait pas de distinction fiable entre les infections de type 1 et de type 2. Puisque plus de la moitié des adultes américains sont séropositifs pour le VHS-1, un résultat positif n'est pas utile dans l'évaluation de l'ulcère génital. Des anticorps appartenant à la classe des immunoglobulines M (IgM) sont souvent présents lors des poussées récurrentes du VHS et n'indiquent pas une infection récente. Les anticorps IgM ne sont indiqués que pour l'évaluation et le diagnostic de l'infection herpétique néonatale.

De nouveaux tests sérologiques spécifiques des types ont une spécificité de plus de 98 % pour la détection des anticorps anti-VHS-2 et une sensibilité de plus de 90 %, selon la population étudiée. Un test rapide, utilisable en consultation, applicable sur sérum ou sang capillaire, fournit des résultats en moins de 10 min. Lors de la commande d'un test sérologique pour le VHS, il est impératif de spécifier que ce test doit être basé sur la glycoprotéine G.

La FDA (Food and Drug Administration) américaine a approuvé divers tests spécifiques des types dont voici la liste : l'immunoempreinte, l'ELISA HerpeSelect™ HSV-1 et HSV-2 de Focus Diagnostics (Cypress, États-Unis), l'immunoempreinte HerpeSelect™ HSV-1 et HSV-2 de Focus Diagnostics (Cypress), le Biokit™ VHS-2 Rapid Assay de Biokit (Lexington, États-Unis) et le Captia™ HSV-1 et HSV-2 de Trinity Biotech (Wicklow, Irlande).

Soins et traitement

L'herpès génital tend à être stigmatisé de manière imméritée ; aussi, la plupart des patients ont besoin de réconfort et de conseils appropriés. On ne pourra les fournir que si l'on connaît bien les faits et mythes qui entourent cette maladie.

Traitements pharmacologiques et autres

Le traitement antiviral de l'herpès génital initial empêche la formation de nouvelles lésions et diminue rapidement l'excrétion virale, l'infectiosité et le risque d'auto-infection. Toutefois, il n'a aucun effet sur la prévention des récidives ultérieures. Pris en continu, il supprime efficacement les récidives et réduit l'excrétion infraclinique et le risque de transmission du VHS d'environ 50 %. Le traitement épisodique raccourcit la durée des récidives. Les traitements antiviraux actuellement recommandés pour l'herpès génital causent peu d'effets indésirables, mais les taux sériques peuvent devenir élevés lorsque la fonction rénale est altérée (ce qui nécessite une réduction de la posologie) [tableau 100.1]. L'utilisation de l'aciclovir, du famciclovir et du valaciclovir pendant la grossesse n'est pas approuvée. Certains experts recommandent l'utilisation d'une thérapie suppressive à l'aciclovir pendant le dernier mois de grossesse pour les femmes atteintes d'herpès symptomatique récurrent afin de prévenir des césariennes inutiles en réduisant la probabilité d'une poussée près du terme.

L'application locale d'un gel de lidocaïne à 2 % est un complément utile aux médicaments antiviraux oraux dans le traitement des premiers épisodes graves chez la femme. Il devrait être appliqué souvent et surtout avant la miction, mais pas plus longtemps que 24 à 36 h. Il existe un risque théorique de sensibilisation, mais dans la pratique, cela est très rarement observé. Des antifongiques ou antibactériens peuvent être nécessaires pour traiter les infections secondaires.

Il n'existe aucune preuve que les bains d'eau salée, les antiseptiques topiques, la lysine, des vitamines ou autres remèdes de médecines douces soient plus efficaces qu'un placebo dans le traitement ou la prévention de l'herpès génital.

Traitements optimaux

Premiers épisodes

Après le diagnostic, il faut évaluer la nécessité de tests supplémentaires immédiats en cas de suspicion clinique de syphilis, de chancre mou, de primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou d'une autre infection. Les tests comprennent un examen à fond noir, le test rapide de la réagine plasmatique ou RPR (*rapid plasma reagin*), l'antigène p24 du VIH, l'ARN sérique ou la recherche d'anticorps.

L'utilisation d'un antiviral oral durant 7 à 10 j doit être envisagée. Les symptômes disparaissent habituellement en 3 à 4 j. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager la possibilité d'une infection secondaire. Les lésions qui persistent pendant plus de 14 j doivent faire soupçonner une co-infection par le VIH, et l'on devrait envisager de répéter, après 2 à 4 semaines, les tests sérologiques de la syphilis et la recherche d'autres infections génitales. Si le résultat du test virologique initial pour le VHS était négatif, il faut demander une sérologie spécifique de type du VHS, 6 semaines, puis 3 mois, après le début de l'affection. Le dépistage du VIH est recommandé pour toutes les personnes atteintes d'herpès génital.

Épisodes récurrents

Si le diagnostic n'a pas encore été confirmé, il faut procéder à des prélèvements à partir de lésions actives en vue des tests virologiques. Il faut aussi envisager de recourir à des tests sérologiques spécifiques chez les patients porteurs de lésions atypiques, dont les tests virologiques sont négatifs ou lorsque la présence de VHS dans les lésions ne peut être recherchée.

Le dépistage du VIH devrait être fortement encouragé pour ceux qui n'ont pas été testés récemment.

D'autres points importants à considérer comprennent le traitement épisodique avec des agents antiviraux oraux et les informations à fournir aux patients sur les options thérapeutiques, notamment la thérapie épisodique qui peut être commencée dès les premiers signes ou symptômes d'une poussée, ou un traitement suppressif afin de prévenir les récidives.

Conseils. D'abord et surtout, des informations précises sur tous les aspects de la maladie devraient être fournies. Annoncer un diagnostic d'herpès génital peut avoir un

Tableau 100.1 Médicaments et posologie contre l'infection à VHS-2

Type d'infection ou traitement	Aciclovir	Famciclovir	Valaciclovir
Initial	400 mg PO, 3 fois/j pendant 10 j	250 mg PO, 3 fois/j pendant 10 j	1 g PO, 2 fois/j pendant 10 j
Récurrent	800 mg PO, 3 fois/j pendant 2 j	1 g PO, 2 fois/j pendant 1 j	500 mg PO, 2 fois/j pendant 3 j
Suppressif	400 mg PO 2 fois/j	250 mg PO 2 fois/j	500 mg PO 1 fois/j (< 10 poussées/an) *ou* PO 1 g/j ≥ 10 poussées/an)

impact émotionnel dévastateur et peut rendre difficile la compréhension et la rétention d'informations. Les informations importantes à communiquer à la première visite sont les suivantes :

- un traitement efficace est disponible pour la primo-infection ;
- un traitement efficace est disponible pour les récidives ;
- les épisodes récurrents ont tendance à être plus bénins que l'épisode initial ;
- l'herpès est généralement transmis par un partenaire qui n'était pas au courant de son infection ou ne croyait pas qu'il était contagieux lorsque la contamination s'est produite ;
- un traitement suppressif quotidien peut réduire le risque de transmission de 50 % ;
- l'utilisation du préservatif plus de 25 % du temps peut réduire la transmission du VHS de 50 %.

Au cours des visites de suivi, du temps doit être consacré à répondre aux préoccupations du patient et à fournir des conseils appropriés. Des renseignements écrits peuvent être fournis aux patients, ainsi que l'adresse de sites Internet et les numéros de téléphone de permanences.

Prévention

La majorité des patients, une fois informés sur les signes et symptômes bénins des poussées, les reconnaîtront quand elles seront symptomatiques. On peut diminuer le risque de contracter ou de transmettre un herpès génital en prenant les mesures suivantes :

- révélation du statut sérologique VHS aux partenaires sexuels ;
- abstinence pendant les poussées ;
- les préservatifs peuvent réduire la transmission, en particulier durant les 6 à 12 premiers mois après l'infection initiale ;
- choisir les partenaires partageant le même statut sérologique ;
- le risque de transmission du VHS à un partenaire non infecté peut être réduit d'environ 50 % par un traitement suppressif quotidien.

Éviter les erreurs de traitement

Les principaux problèmes des patients atteints d'infections par le VHS incluent :

1. ne pas rechercher activement d'autres infections sexuellement transmissibles qui pourraient accompagner l'infection à VHS ;
2. omettre de soumettre aux patients infectés les options thérapeutiques.

Il est également important de comprendre la nécessité de traiter l'infection à VHS de manière plus agressive chez les individus immunodéprimés.

Futures directions

Des vaccins préventifs et thérapeutiques sont actuellement en essais cliniques de phases 2 et 3. Des données d'efficacité clinique sur les vaccins seront disponibles dans 4 ans. Même avec un vaccin efficace, certaines questions devront être abordées concernant d'une part l'acceptabilité d'un vaccin contre une infection sexuellement transmissible pour le grand public et, d'autre part, quant à la population cible ; celle-ci doit être les préadolescents ou les jeunes adultes. Le développement de microbicides vaginaux offrira aux femmes une protection contre le VHS et un large éventail d'autres infections sexuellement transmissibles.

Ressources supplémentaires

American College of Obstetricians and Gynecologists. Accessible à http://www.acog.com.

Ce site web fournit les dernières recommandations de l'ACOG en matière de directives concernant le VHS et la prise en charge de ce type d'infection virale.

American Social Health Association. Accessible à http://www.ashastd.org.

C'est l'un des meilleurs sites pour les patients cherchant les informations les plus récentes sur les MST ; bien que complètes, elles sont présentées d'une manière facile à comprendre.

Ebel C, Wald A. Managing herpes : how to live and love with a chronic STD. Research Triangle Park : American Social Health Association ; 2002.

Ceci est l'une des meilleures revues d'ensemble de l'herpès génital destinée aux patients. Elle permet de bien comprendre l'impact émotionnel du diagnostic sur les patients et donne des orientations claires en matière de conseils.

Handsfield HH. Genital herpes. New York : McGraw-Hill; 2001.

Ce livre fournit un guichet unique d'informations pour les cliniciens et les patients.

CDC Division of Sexually Transmitted Diseases. Accessible à http://www.cdc.gov/std.

Les CDC fournissent le meilleur site de santé publique et de directives thérapeutiques des MST.

WebMD. Accessible à http://www.webMD.com.

Cet excellent site pour les patients et les cliniciens fournit des renseignements en matière de conseils pour les patients concernant le VHS.

Données probantes

1. Ashley RL, Wald A. Genital herpes : review of the epidemic and potential use of type-specific serology. Clin Microbiol Rev 1999 ; 12 : 1-8. PMID : 9880471.

   Cet excellent aperçu de l'épidémie de VHS discute de l'utilité du typage sérologique spécifique pour le diagnostic et les conseils en matière d'herpès génital.

2. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of genital herpes. N Engl J Med 2004 ; 350 : 11-20. PMID : 14702423.

   Les auteurs présentent des données essentielles sur le bénéfice du traitement suppressif dans la réduction du risque de transmission génitale du VHS-2.

3. Wald A. New therapies and prevention strategies for genital herpes. Clin Infect Dis 1999; 28 (Suppl 1) : S4-S13.
Cet article fournit un résumé de la prise en charge thérapeutique de cette maladie.
4. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention : Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55 (RR-11) : 1-94.
Cet article fournit les plus récentes et les meilleures recommandations d'experts pour le traitement de l'herpès génital.
5. Xu F, Sternberg MR, Kottri BJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. JAMA 2006; 296 (8) : 964-73. PMID : 16926356.
Les auteurs rapportent les résultats d'une enquête sur la prévalence du VHS-1 et du VHS-2 aux États-Unis.

Adaora A. Adimora ▪ David J. Weber

101

Infections à virus varicelle zona

Introduction

Le virus varicelle zona (VVZ), un virus à ADN de grande taille, appartient à la famille des Herpesviridae et, comme tous les virus herpès, induit une infection latente à vie. Le VVZ cause deux syndromes cliniques : la varicelle, une maladie éruptive infantile très contagieuse due à la primo-infection par le VVZ, et l'herpès zoster (zona), généralement une éruption vésiculaire touchant un dermatome et causée par la réactivation de l'infection latente à VVZ. La varicelle est généralement bénigne chez les enfants immunocompétents, mais entraîne une morbidité et une mortalité nettement plus élevées chez les adultes, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées. Le zona peut causer des douleurs pénibles et prolongées et, comme la varicelle, est parfois beaucoup plus grave chez les patients fragilisés. L'introduction du vaccin contre la varicelle au milieu des années 1990 a considérablement diminué l'incidence de la varicelle aux États-Unis, ainsi que les hospitalisations et les décès dus à la varicelle et à ses complications chez les enfants et les adultes.

Étiologie et pathogénie

La primo-infection se produit par transmission aérienne de gouttelettes infectieuses des lésions cutanées vésiculaires ou des sécrétions respiratoires résultant de l'infection des voies respiratoires supérieures ; elle est suivie par la réplication virale dans les ganglions lymphatiques régionaux, par la virémie et l'infection subséquente des cellules endothéliales de la peau et de l'épiderme. L'éruption de la varicelle et du zona se caractérise d'abord par des vésicules claires qui contiennent des virus infectieux. Les vésicules deviennent pustuleuses avec l'arrivée des polynucléaires ; ensuite, elles se rompent ou se résorbent.

Après la primo-infection VVZ, le virus devient latent dans les ganglions de la racine dorsale. Les facteurs qui favorisent la réactivation et le développement ultérieur du zona sont mal connus.

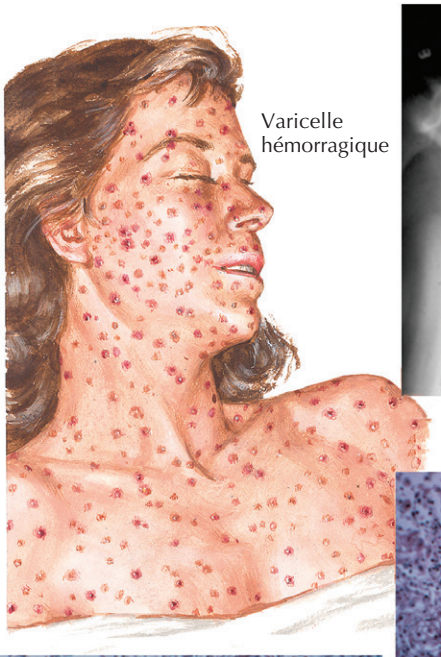
Tableau clinique

La varicelle est extrêmement contagieuse ; parmi les personnes sans infection antérieure, le taux d'attaque dépasse 90 %. Avant l'ère de la vaccination, les enfants âgés de 5 à 9 ans étaient les plus fréquemment touchés. Environ 10 % de la population américaine de plus de 15 ans est sensible à l'infection par le VVZ. La maladie, caractérisée par des éruptions cutanées, des malaises, de la fièvre, se déclare 8 à 21 j après l'infection. L'éruption caractéristique de la varicelle commence par la formation en plusieurs jours de bouquets de vésicules d'abord sur le visage puis sur le tronc et finalement sur les membres (figure 101.1). Les lésions cutanées subissent une série caractéristique de changements ; de vésicules ombiliquées, elles deviennent des pustules puis des papules croûteuses. La varicelle est contagieuse 1 à 2 j avant le début de l'éruption et jusqu'à ce que toutes les lésions aient formé des croûtes.

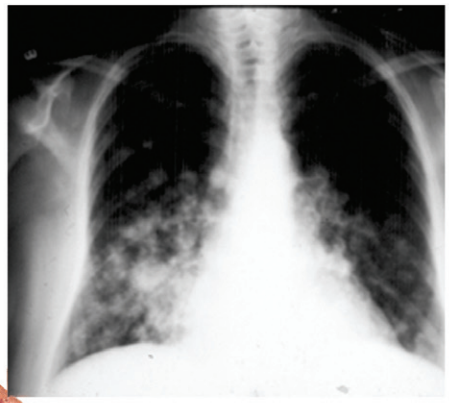
La varicelle chez une personne préalablement immunisée (la varicelle des vaccinés) est généralement une maladie bénigne, et l'éruption diffère souvent de la varicelle typique. Les lésions sont moins nombreuses et l'éruption tend à être papulovésiculeuse ou papuleuse au lieu de vésiculeuse. Les personnes atteintes de la varicelle des vaccinés peuvent transmettre l'infection, mais elles le font moins souvent que les individus atteints de varicelle typique.

La varicelle est généralement une maladie bénigne chez les enfants immunocompétents, mais elle est habituellement plus grave chez les adolescents plus âgés et chez les adultes. Chez le nouveau-né, elle est associée à un risque

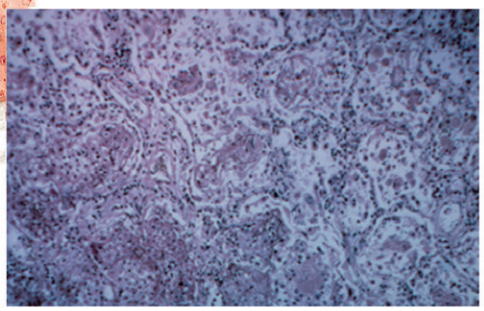
Figure 101.1 Pneumonie varicelleuse.



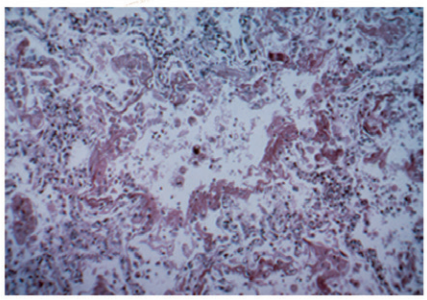
Varicelle hémorragique



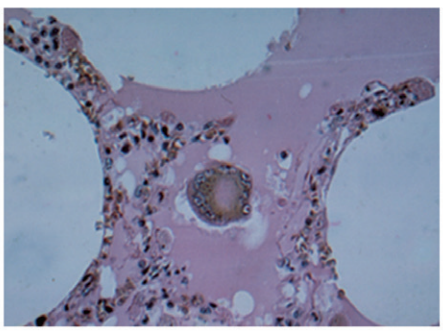
Pneumonie varicelleuse : infiltrats nodulaires dans les deux lobes inférieurs, plus marqués et coalescents du côté droit



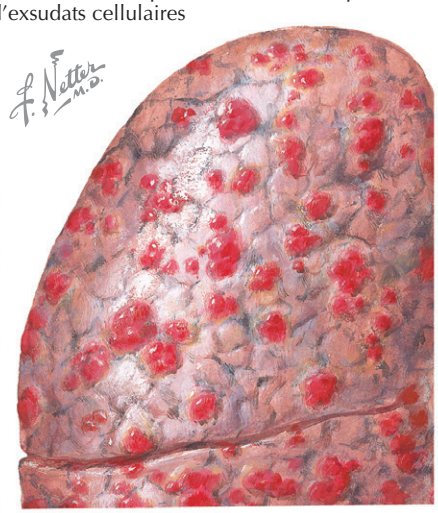
Histologie pulmonaire, faible grossissement : les alvéoles sont remplies de fibrine, de liquide et d'exsudats cellulaires



Fort grossissement : infiltrat mononucléaire interstitiel et fibrine bordant les alvéoles



Cellule géante multinucléée avec beaucoup de liquide dans l'alvéole

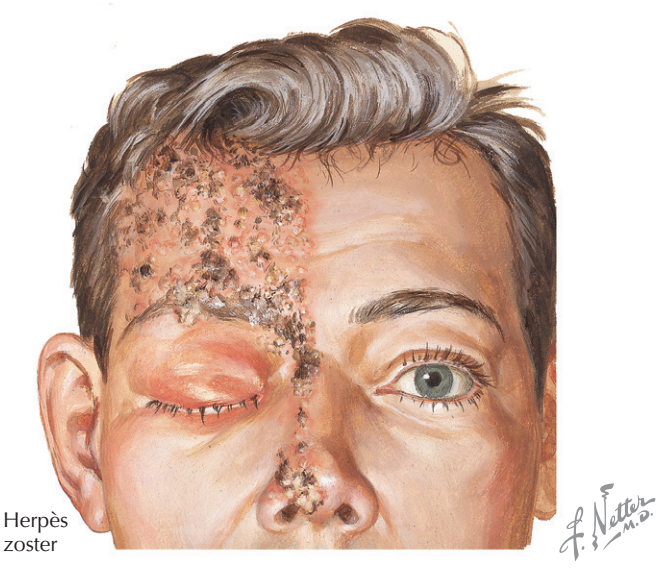


Vésicules hémorragiques pleurales

élevé de mortalité lorsque la maladie maternelle survient dans les 5 j avant ou 2 j après l'accouchement. La maladie peut être grave chez les sujets immunodéprimés de tout âge. La varicelle peut causer des malformations fœtales (environ 4 % des mères infectées) si la mère contracte la maladie, en particulier au cours du premier trimestre.

Les complications incluent des infections secondaires de la peau, habituellement dues à *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogènes* ; elles surviennent à la suite du grattage des lésions prurigineuses. La pneumonie est rare chez les enfants, mais elle complique environ 16 à 20 % des infections chez les adultes, généralement 3 à 5 j après l'apparition de la maladie (voir la figure 101.1). La pneumonie est souvent associée à de la dyspnée, de la toux et de la fièvre, mais des signes radiologiques de pneumonie peuvent se développer en l'absence de symptômes respiratoires. Ce sont en général des infiltrats interstitiels et nodulaires. La morbidité est particulièrement grave chez la femme enceinte

Figure 101.2 Zona avec kératite probable.



atteinte de pneumonie varicelleuse. Les complications du système nerveux central peuvent être : ataxie cérébelleuse, méningite aseptique, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, syndrome de Reye et myélite transverse. Myocardite, hépatite, néphrite et arthrite sont d'autres complications.

Le zona survient à tout âge, mais son incidence augmente avec l'âge et le déclin de l'immunité cellulaire. Le premier symptôme est la douleur, suivie dans les 48 à 72 h par une éruption maculopapuleuse unilatérale avec une distribution métamérique ; elle devient ensuite vésiculaire. Les dermatomes thoraciques et lombaires sont le plus souvent impliqués. Les lésions persistent habituellement pendant 10 à 15 j, mais l'aspect cutané peut rester anormal pendant plusieurs semaines. L'implication du nerf trijumeau peut provoquer une atteinte de l'œil (zona ophtalmique), ce qui constitue une menace pour la vue (figure 101.2). La douleur associée au zona et les névralgies postzostériennes sont les symptômes les plus gênants ; ils peuvent être débilitants, surtout chez les personnes âgées de plus de 50 ans. La douleur est particulièrement forte dans les sites où les vésicules s'étaient formées. Les facteurs de risque de névralgie postzostérienne sont l'âge avancé, une perte sensorielle et la gravité de la douleur. Un traitement antiviral rapide semble diminuer le risque de névralgie postzostérienne. Les complications touchant le système nerveux central peuvent être une méningoencéphalite ou une encéphalite. Le zona est plus grave chez les immunodéprimés que chez les sujets normaux. Les patients atteints de lymphome, par exemple, courent un plus grand risque de diffusion cutanée et d'atteinte viscérale.

Diagnostic différentiel

Les hypothèses diagnostiques comprennent une infection diffuse par le virus herpès simplex, le virus coxsackie, un échovirus ou une rougeole atypique, mais dans ces cas, l'éruption a généralement un aspect morbilliforme plutôt que vésiculaire. Un impétigo peut ressembler à la varicelle, mais l'ouverture des lésions d'impétigo devrait révéler des coques à Gram positif, soit *S. aureus* soit *S. pyogenes*.

Démarche diagnostique

L'anamnèse et l'examen physique suffisent habituellement à poser le diagnostic. Une éruption cutanée caractéristique à plusieurs stades du développement devrait éveiller les soupçons de varicelle, en particulier chez une personne ayant des antécédents de contact à risque. Une éruption vésiculeuse distribuée dans un dermatome doit toujours évoquer la possibilité de zona. Les tests en laboratoire peuvent contribuer au diagnostic dans les cas équivoques. On peut prélever, par grattage des lésions vésiculaires, un échantillon qui servira à la culture virale ou à une mise en évidence directe par anticorps fluorescents. La détection des anticorps est parfois utile pour démontrer la séroconversion ou une augmentation du titre, qui a valeur de diagnostic. À cet effet, diverses techniques sont disponibles : hémagglutination avec adhérence immune, mise en évidence de l'antigène de membrane par immunofluorescence et test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Un frottis de Tzanck peut révéler des cellules géantes multinucléées caractéristiques, mais la sensibilité n'est que de 60 %. Ces frottis ne distinguent pas le virus herpès simplex du VVZ. La réaction en chaîne à la polymérase est utile pour la détection de l'ADN du VVZ dans le liquide céphalorachidien et donc pour le diagnostic d'une extension au système nerveux central.

Soins et traitement

Chez les patients atteints de varicelle, une bonne hygiène avec bains est importante pour diminuer le risque de complications. Le risque d'infection secondaire sera également réduit si les ongles sont coupés court. Des pansements et des médicaments antiprurigineux peuvent atténuer les démangeaisons. L'aciclovir par voie orale (800 mg 4 fois par jour pendant 5 à 7 j) ou d'autres médicaments similaires (par exemple le valaciclovir, le famciclovir) diminuent la durée et le nombre de lésions et atténuent la fièvre lorsqu'ils sont administrés dans les 24 h de l'apparition ; ils devraient être prescrits pour les adultes et les adolescents. Les enfants à risque élevé de complications devraient également être traités.

Chez les patients atteints de varicelle, la thérapie antivirale avec le famciclovir (500 mg 3 fois par jour pendant 7 j), le valaciclovir (1 g 3 fois par jour pendant 7 j) ou l'aciclovir (800 mg 5 fois par jour pendant 7 à 10 j) accélère la guérison des lésions et la douleur, mais est plus efficace lorsqu'elle est administrée dans les 3 j suivant l'apparition

de l'éruption. Le valaciclovir atténue la douleur plus rapidement que l'aciclovir. Une étude a montré que l'ajout de la prednisone à l'aciclovir soulageait la douleur et améliorait les autres indicateurs de qualité de vie ; cependant, il faut être prudent lorsque le patient est diabétique ou s'il court un risque de complications liées aux corticoïdes. On ignore si l'administration de prednisone avec le valaciclovir ou le famciclovir procure un avantage, car ces antiviraux sont plus puissants que l'aciclovir. L'amitriptyline, la désipramine et la gabapentine peuvent être utiles pour réduire les névralgies postzostériennes.

Éviter les erreurs de traitement

Pour éviter les erreurs thérapeutiques, il faut poser un diagnostic précis le plus tôt possible au cours de l'évolution clinique de l'infection par le VVZ. L'efficacité du traitement dépend clairement du lancement précoce du traitement antiviral. Comme indiqué précédemment, les lésions cutanées de la varicelle sont parfois confondues avec celles de l'impétigo. Ce n'est qu'un exemple d'une erreur qui peut retarder l'utilisation d'antiviraux et, à son tour, conduire à des complications évitables, notamment une plus grande probabilité de névralgies postzostériennes.

Prévention

Le vaccin contre la varicelle, un virus vivant atténué, a une efficacité d'au moins 95 à 99 % et son utilisation a été approuvée chez les enfants en bonne santé d'au moins 12 mois et pour les adolescents et adultes vulnérables. Tous les enfants devraient être systématiquement vaccinés entre 12 et 18 mois, et les enfants vulnérables doivent être vaccinés avant leur 13e anniversaire. Après un contact à risque, des personnes prédisposées à des complications peuvent être traitées préventivement par des immunoglobulines contre le virus varicelle zona (IGVZ) ; c'est le cas pour les patients immunodéprimés, les femmes enceintes, les nourrissons prématurés d'âge gestationnel inférieur à 28 semaines ou pesant à la naissance moins de 1000 g. Les IGVZ devraient être injectées dans les 96 h suivant le contact à risque. Toutefois, Les IGVZ ne sont plus produites aux États-Unis. On peut les obtenir auprès de producteurs canadiens, mais leur administration requiert un consentement éclairé et un protocole de recherche. L'administration d'antiviraux à des doses ordinaires du jour 8 jusqu'au jour 21 après le contact à risque a été couronnée de succès dans la prévention de la varicelle chez des personnes immunodéprimées, mais cette indication n'est pas approuvée par la FDA américaine (US Food and Drug Administration).

Un nouveau vaccin, le Zostavax®, a été récemment approuvé par la FDA pour la prévention du zona chez les personnes âgées de 60 ans et plus. Ce vaccin a réduit l'incidence du zona et des névralgies postzostériennes chez les participants à un essai clinique de grande envergure. Quant aux modalités d'utilisation, on attend les recommandations de l'Advisory Committee on Immunization Practices (Comité consultatif en matière d'immunisation).

Futures directions

L'introduction et la généralisation du vaccin contre la varicelle a changé l'épidémiologie de la varicelle. Un suivi à long terme est essentiel pour déterminer avec certitude si la revaccination est nécessaire et si des manifestations cliniques, nouvelles ou différentes, surviennent chez les personnes dont l'immunité vaccinale déclinante permet la maladie. La varicelle peut présenter différentes manifestations cliniques à la suite du vaccin et des nouveaux types de traitements immunosuppresseurs. Le vaccin contre le zona, récemment approuvé, pourrait réduire considérablement la future incidence de cette affection et des névralgies postzostériennes.

Ressources supplémentaires

Grose C, Zaia J. Varicella-zoster virus. In : Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, éds. Infectious diseases. 2e éd. Philadelphie : WB Saunders ; 1998. p. 2120-5.
Ce chapitre constitue une référence générale utile.

Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. N Engl J Med 2005 ; 352 (5) : 450-8. PMID : 15689583.
Les auteurs passent en revue l'impact du vaccin contre la varicelle sur la population.

UpToDate. Accessible à http://www.uptodateonline.com. Consulté le 29 novembre 2006.
Ce site fournit des informations aux cliniciens et aux patients.

Vazquez M, Shapiro ED. Varicella vaccine and infection with varicella-zoster virus. N Engl J Med 2005 ; 352 (5) : 439-40. PMID : 15689581.
Cet article fournit des perspectives supplémentaires sur le vaccin contre la varicelle.

Whitley R. Varicella-zoster virus. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, éds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5e éd. Philadelphie : Churchill Livingstone ; 2000. p. 1580-6.
Ce chapitre constitue une revue générale utile.

Whitley R. Varicella-zoster virus infections. In : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 15e éd. New York : McGraw-Hill ; 2001.
Ce chapitre constitue une revue générale utile.

Données probantes

1. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. Antimicrob Agents Chemother 1995 ; 39 (7) : 1546-53. PMID : 7492102.
Dans cette étude randomisée en double insu, l'administration de valaciclovir à des adultes immunocompétents, de plus de 50 ans, atteints de zona a provoqué une résolution plus rapide de la douleur que l'aciclovir.
2. Nyerges G, Meszner Z, Gyarmati E, Kerpel-Fronius S. Acyclovir prevents dissemination of varicella in immunocompromised children. J Infect Dis 1988 ; 157 (2) : 309-13. PMID : 2826611.
Dans cette étude randomisée en double insu d'enfants immunodéprimés atteints de varicelle, mais sans aucun signe de dissémination, l'aciclovir a raccourci le délai avant l'encroûtement des lésions.

3. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005 ; 352 (22) : 2271-84. PMID : 15930418.

Ce vaste essai randomisé avec placebo du vaccin contre le zona a démontré son efficacité dans la prévention du zona et des névralgies postzostériennes chez les personnes de 60 ans et plus.

4. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, et al. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1992 ; 117 (5) : 358-63. PMID : 1323943.

Cet essai randomisé avec placebo a démontré chez des adultes que le traitement précoce à l'aciclovir (dans les 24 h de l'apparition de l'éruption) diminuait le temps de guérison de la varicelle cutanée ainsi que la durée de la fièvre.

Cynthia Gay ▪ Joseph J. Eron

102

Encéphalite

Introduction

Le terme *encéphalite* désigne une inflammation dans le parenchyme cérébral causée par un large éventail d'étiologies infectieuses et non infectieuses. Ce chapitre se concentre principalement sur l'encéphalite infectieuse. Celle-ci est considérée comme une urgence médicale car le lancement rapide d'un traitement spécifique des agents pathogènes, comme le virus herpès simplex (VHS) et celui de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, peuvent réduire sensiblement la morbidité et la mortalité. L'encéphalite aiguë, la forme la plus courante d'encéphalite sporadique fatale dans les pays développés, est une manifestation effrayante et potentiellement dévastatrice de l'infection à VHS.

Étiologie et pathogénie

L'encéphalite et la méningite partagent de nombreuses caractéristiques, notamment un tableau clinique dominé par la fièvre et des maux de tête. La présence d'une fonction cérébrale anormale dans le cas de l'encéphalite pure permet de distinguer les deux syndromes. Toutefois, lorsqu'à la fois le parenchyme et les méninges sont impliqués, la distinction peut être floue, alors qu'elle est importante, car les causes de méningite et d'encéphalite varient considérablement. L'altération de la conscience en cas d'encéphalite infectieuse reflète une atteinte diffuse du cortex cérébral par un pathogène ou une inflammation en réaction à l'infection. Le VHS-1, le virus varicelle zona (VVZ), les oreillons, la rougeole et les entérovirus sont les causes virales les plus fréquentes chez les sujets immunocompétents. L'encéphalite à VHS a une incidence annuelle estimée entre 2 et 4 cas par million d'individus, et représente environ 10 à 20 % des cas d'encéphalite virale. De nombreux arbovirus peuvent provoquer une encéphalite, comme l'encéphalite japonaise et l'encéphalite du Nil occidental. *Listeria monocytogenes* et *Rickettsia rickettsii* (l'agent causal de la fièvre pourprée) sont des agents bactériens d'encéphalite. D'importantes causes non virales d'encéphalite comprennent la trypanosomiase africaine dans les régions endémiques et la toxoplasmose chez les individus immunodéprimés.

Le système nerveux central (SNC) peut être envahi par dissémination hématogène à partir d'un site principal comme les voies respiratoires (par exemple la rougeole et les oreillons) ou les tissus sous-cutanés (virus de l'encéphalite équine orientale et occidentale). L'infection du SNC peut également résulter d'un transport rétrograde le long de nerfs périphériques, comme dans le cas de la rage, ou d'un transport rétrograde de la peau ou des muqueuses vers les ganglions sensoriels, comme c'est le cas avec les virus VHS et VVZ.

Dans le cas du VHS, le virus pénètre par une muqueuse ou la peau, où il se manifeste, ou non, par des lésions locales, suivies par l'infection des terminaisons nerveuses autonomes ou sensorielles et du passage ultérieur dans le corps des cellules nerveuses ganglionnaires. La plupart des encéphalites à VHS sont causées par le VHS-1. Au cours de l'infection initiale, le VHS se réplique dans les ganglions et les tissus nerveux environnants avant de devenir latent. Chez les enfants et certains jeunes adultes, l'encéphalite à VHS peut résulter d'une infection orale ou labiale avec extension neurotrope par le bulbe olfactif. Chez de nombreux adultes, des résultats sérologiques ou des antécédents d'infection à VHS-1 au début de l'encéphalite à VHS suggèrent que celle-ci est une manifestation de la réactivation d'une infection latente dans le ganglion avec extension au SNC. De l'ADN du VHS a également été identifié par la réaction en chaîne à la polymérase (PCR) dans le tissu cérébral de personnes mortes de causes non neurologiques; dès lors, la réactivation d'une infection latente dans le SNC lui-même est possible. Ainsi, le SNC peut être infecté par le VHS par trois voies :

1. invasion immédiate via le nerf trijumeau à la suite d'une primo-infection oropharyngée ;
2. réactivation du VHS-1 suivie de l'invasion du SNC ;
3. réactivation in situ de VHS-1 dans le SNC.

Au cours de l'encéphalite à VHS, le lobe temporal est le site caractéristique de l'infection précoce, ce qui suggère un mode commun d'entrée dans le SNC, par exemple, une réactivation dans les ganglions trigéminaux et la propagation dans le cerveau par les branches méningées du nerf trijumeau. Chez certains patients, la variante VHS-1 responsable de l'encéphalite diffère de la variante isolée de l'oropharynx, ce qui suggère que l'encéphalite peut être la conséquence d'une seconde infection par le VHS. L'encéphalite est causée par l'activité lytique du VHS sur les cellules neuronales et astrogliales entraînant une nécrose des tissus cérébraux. L'infection peut s'étendre du lobe temporal à d'autres régions du cerveau.

Les tableaux cliniques variables de l'encéphalite due à divers agents infectieux peuvent refléter des différences dans les types de cellules cérébrales touchées. L'infection des neurones peut provoquer des convulsions focales ou généralisées. Une démyélinisation isolée, comme le montre l'imagerie par résonance magnétique (IRM), peut résulter de l'atteinte des oligodendrocytes et causer des symptômes de type accident vasculaire cérébral. Une infection corticale ou un œdème réactif du parenchyme peuvent se manifester par une altération de la conscience, alors que l'infection des neurones du tronc cérébral peut entraîner un coma ou une insuffisance respiratoire.

Les modifications histopathologiques varient en fonction de l'étiologie infectieuse, des réactions du patient et du stade de l'infection, mais en général, on trouve des lésions parenchymateuses, une gliose réactive et un infiltrat de cellules inflammatoires. Dans l'encéphalite virale mortelle, une inflammation mononucléaire périvasculaire et méningée prédomine, bien que des polynucléaires puissent être présents. L'histologie montre aussi des cellules nerveuses dégénérées et une phagocytose des neurones. Les inclusions intranucléaires caractéristiques associées à l'adénovirus, à la rougeole et aux infections herpétiques d'autres tissus sont également observées dans l'encéphalite ; en cas d'encéphalite rabique, ce sont des corps de Negri qui sont visibles dans le tissu cérébral. En cas d'encéphalite due aux rickettsies, la vasculite prédomine.

L'encéphalite virale peut résulter de l'invasion virale primaire du SNC avec atteinte neuronale, ou peut être classée comme encéphalite postinfectieuse. Dans l'infection virale primaire, les neurones sont affectés, et l'agent pathogène peut être récupéré. Dans l'encéphalite postinfectieuse, le virus ne peut pas être détecté ou récupéré. L'histopathologie de l'encéphalite postinfectieuse montre une inflammation mononucléaire périvasculaire et une démyélinisation périveineuse, les neurones étant épargnés. Les constatations histologiques et le fait que l'affection commence habituellement lorsque la primo-infection se termine ou à la suite d'une maladie infraclinique suggèrent que le syndrome a une origine immunitaire. La distinction clinique entre les deux types est difficile, et certains virus, comme celui de la rougeole, ont été associés aux deux.

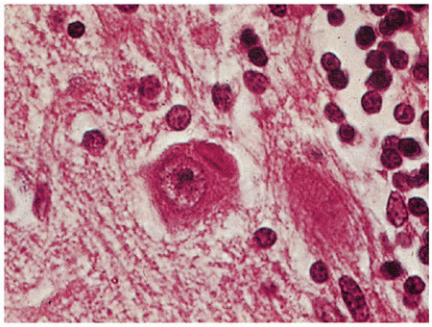
Tableau clinique

L'encéphalite infectieuse est généralement une manifestation rare d'infections courantes ; elle est plus fréquente chez les jeunes enfants, les personnes de plus de 65 ans et les personnes immunodéprimées. L'infection par le virus, parfois responsable d'encéphalite, n'aboutit généralement pas à une maladie cliniquement évidente ; par exemple, les infections par les virus de Saint-Louis et du Nil occidental entraînent des symptômes d'encéphalite dans 1 % des cas. Le virus équin oriental est une exception ; l'infection par ce virus produit fréquemment une encéphalite symptomatique dans tous les groupes d'âge.

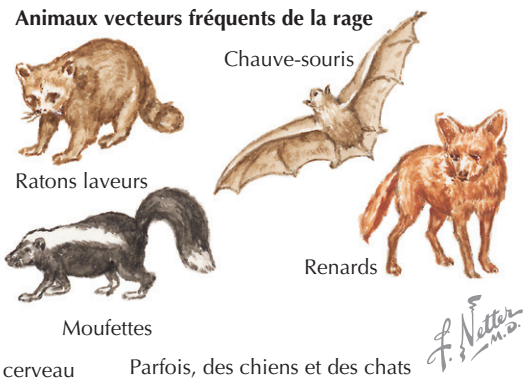
L'encéphalite se déclare habituellement par un accès brutal de fièvre, des maux de tête, une altération de la conscience et un dysfonctionnement cérébral. L'altération de la conscience peut aller d'une léthargie modérée jusqu'au coma. Les anomalies de la fonction cérébrale sont des modifications comportementales et cognitives ainsi que des signes neurologiques focaux et des convulsions. Les manifestations cliniques vont de l'agitation et des troubles de mémoire à la psychose aiguë et à l'absence de réaction. Des perturbations hypothalamiques et du système nerveux autonome, un diabète insipide et le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique peuvent aussi compliquer l'évolution clinique. Les signes neurologiques focaux surviennent généralement au cours de l'encéphalite indépendamment de l'agent pathogène, et des convulsions focales ou généralisées sont fréquentes. Diverses autres anomalies neurologiques peuvent survenir, notamment une hémiparésie, une hémianopsie, une paralysie des nerfs crâniens, des mouvements anormaux et des réflexes ostéotendineux modifiés. Une méningite occasionne aussi de la fièvre, des maux de tête, la rigidité de la nuque, mais elle n'est généralement pas associée à une fonction cérébrale anormale, en particulier au début de l'évolution de la maladie ; des vomissements et une photophobie peuvent également être importants.

Le tableau clinique de l'encéphalite est généralement non spécifique, bien que certaines caractéristiques puissent fournir des indices sur les causes possibles. La parotidite est très évocatrice d'oreillons, et des symptômes gastro-intestinaux augmentent la probabilité d'une infection par des entérovirus. Un tremblement parkinsonien a été associé à l'encéphalite japonaise. Devant une paralysie flasque chez un patient immunodéprimé avec des antécédents d'exposition à des moustiques, il faut penser à une infection par le virus du Nil occidental. L'encéphalite de la rage peut être précédée par une paresthésie locale au site de la mor-

Figure 102.1 Rage.



Corps de Negri dans une cellule de Purkinje du cerveau



sure par l'animal en cause, puis évoluer vers des spasmes pharyngés, l'hydrophobie et l'aérophobie (figure 102.1). La présence d'une éruption cutanée peut orienter le diagnostic : celui de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses en cas d'éruption sur les paumes et les plantes des pieds, celui de la maladie de Lyme en cas de lésion sous forme de cocarde et celui d'une infection par le VVZ en cas d'éruptions vésiculaires restreintes à un dermatome. Des signes neurologiques focaux comme un changement de la personnalité, des convulsions, des hallucinations et une aphasie suggèrent une localisation dans le lobe temporal et devraient faire suspecter le VHS (figure 102.2). Les comportements peuvent être bizarres en cas d'encéphalite à VHS et comprennent le syndrome de Kluver-Bucy, caractérisé par les symptômes suivants : agnosie visuelle, tendance orale excessive, placidité, comportement sexuel modifié et changements dans les habitudes alimentaires. Parmi les autres manifestations, on relève l'amnésie, des symptômes hypomaniaques comme l'élévation de l'humeur, la diminution du besoin de sommeil et l'hypersexualité. En outre, la dysphasie peut constituer un signe de localisation de l'encéphalite à VHS.

L'encéphalite liée à des pathogènes bactériens ou viraux est généralement d'apparition aiguë, mais la maladie de Lyme, ainsi que l'encéphalite à entérovirus, à adénovirus et à toxoplasmes chez des patients immunodéprimés, peut se présenter comme un processus subaigu. Un tableau clinique subaigu fait de symptômes neurologiques avec une fièvre persistante est plus fréquent en cas d'infection paraméningée comme un abcès cérébral ou une méningite tuberculeuse. Le début des symptômes neurologiques d'une encéphalite aiguë postinfectieuse est généralement aigu et survient 2 à 12 j après l'apparition des symptômes liés à la primo-infection.

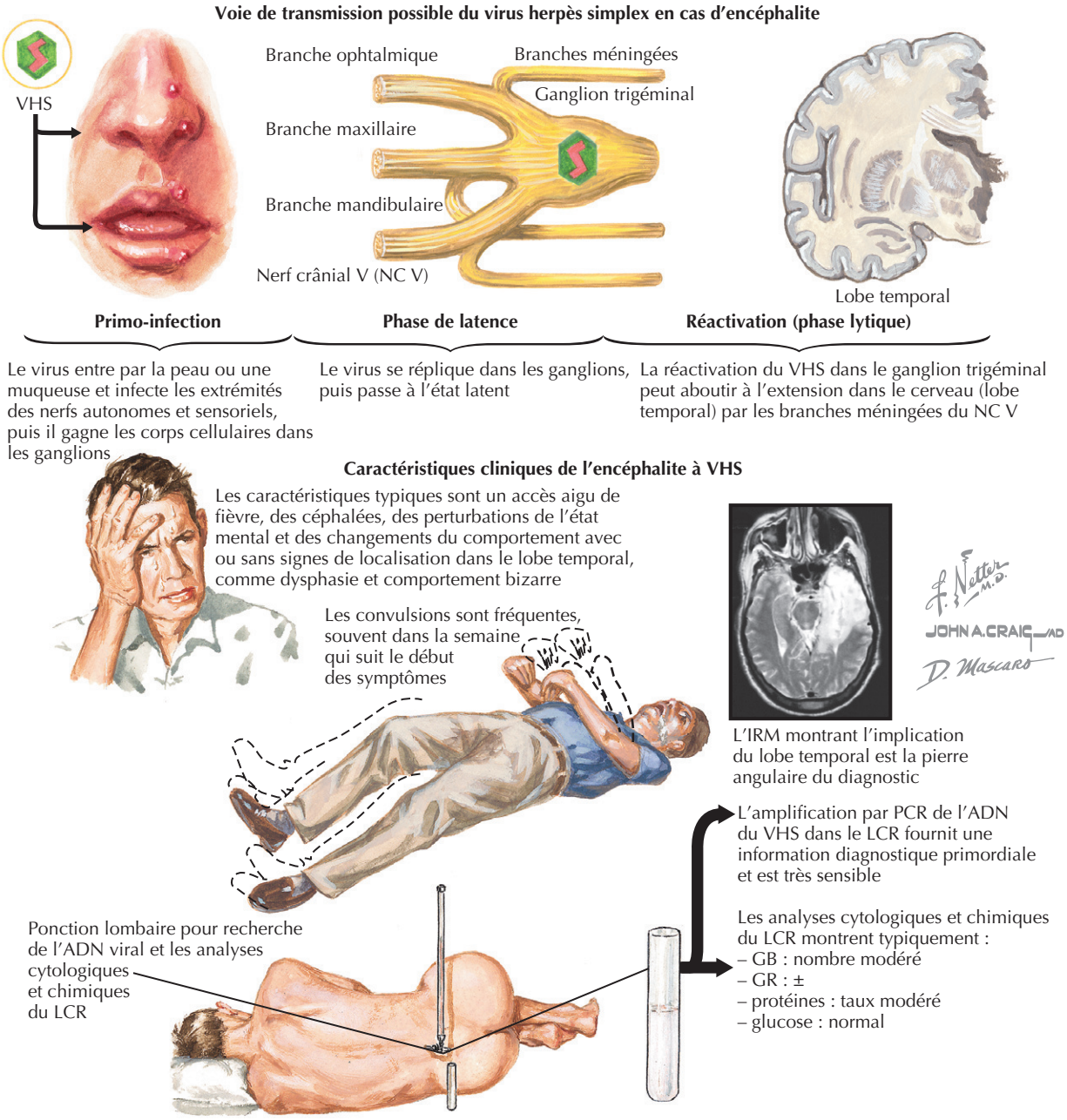
Diagnostic différentiel

Il existe un large éventail de syndromes infectieux et non infectieux qui peuvent provoquer une encéphalite ou se manifester avec des caractéristiques cliniques semblables (encadré 102.1). Une méningite bactérienne, un abcès cérébral et une méningoencéphalite (par exemple à *Listeria* spp.) doivent être exclus et peuvent exiger un traitement empirique jusqu'à ce que les résultats des tests diagnostiques appropriés soient connus. Une encéphalopathie due à une intoxication ou au paludisme doit être envisagée. Les causes non infectieuses peuvent être : une hémorragie intracrânienne, une maladie auto-immune du SNC avec ou sans manifestations systémiques, comme le lupus érythémateux disséminé, la granulomatose de Wegener, une vasculite primitive du SNC. Il faut aussi envisager qu'il pourrait s'agir d'une thyrotoxicose, d'un syndrome malin des neuroleptiques ou des effets de certaines toxines ou médicaments. Distinguer l'encéphalite de la méningite rétrécit le diagnostic différentiel, ce qui est essentiel dans le cas du VHS. L'encéphalite à VHS peut être fatale et provoquer une morbidité importante, alors qu'habituellement la méningite à VHS guérit spontanément ; elle est généralement causée par le VHS-2 lors de la primo-infection. Les autres causes infectieuses d'encéphalite sont la syphilis, la tuberculose et les pathogènes opportunistes du SNC comme *Cryptococcus neoformans* ou *Toxoplasma gondii* en cas d'infection à VIH non diagnostiquée ou avancée.

Les causes courantes d'encéphalite virale varient dans le monde entier. La rage est une cause commune en Inde et au Mexique ; la rougeole est la principale cause en Afrique ; en Chine et en Asie du Sud-Est, c'est l'encéphalite B japonaise qui est principalement observée. De nombreux virus peuvent provoquer une encéphalite, et plusieurs ont des caractéristiques cliniques, ou une prédilection saisonnière ou géographique, qui suggèrent leur diagnostic (tableau 102.1).

Comme indiqué précédemment, l'encéphalite à VHS se manifeste souvent par des déficits cliniques évocateurs d'une nécrose dans le lobe temporal, notamment les changements de personnalité, la dysphasie et des convulsions. Les autres virus herpès, comme le cytomégalovirus (CMV),

Figure 102.2 Virus herpès simplex, encéphalite.



le VVZ et le virus Epstein-Barr (EBV), peuvent occasionner la même symptomatologie. D'autres infections virales comprennent les encéphalites transmises par des vecteurs viraux (encéphalite équine de l'Est, de Saint-Louis ou du Nil occidental, entre autres). Il faut également penser à des encéphalites virales sporadiques moins courantes, comme celles qui sont liées directement ou indirectement à des adénovirus, à la grippe, aux oreillons, à la rougeole et à l'infection aiguë au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [voir le tableau 102.1].

Les causes infectieuses sont souvent suggérées par des variations saisonnières, des antécédents médicaux ou de voyage, ou encore des examens physiques, de laboratoire ou radiologiques. L'encéphalite à VHS survient de façon sporadique tout au long de l'année et à tout âge, mais elle serait plus fréquente chez les adolescents et les jeunes adultes ainsi que chez les personnes âgées de plus de 50 ans. En revanche, les encéphalites virales dues aux arbovirus surviennent dans les régions infestées de moustiques ou de tiques. Dans les régions tempérées, l'encéphalite transmise par les moustiques passe par un pic en fin d'été, alors que celle transmise par les tiques survient principalement à la fin du printemps et en été. La plupart des arbovirus ont aussi des répartitions géographiques spécifiques (voir le

Encadré 102.1 Diagnostic différentiel de l'encéphalite, les pathogènes viraux étant exclus

Non infectieuse

- Encéphalomyélite aiguë disséminée
- Leucodystrophie surrénalienne
- Méningite d'origine médicamenteuse (AINS, sulfamidés, globulines antithymocytes, immunoglobulines intraveineuses)
- Thrombose veineuse du sinus dural
- Syndromes migraineux avec pléocytose
- Atteinte neurologique de la maladie de Behçet
- Syndrome malin des neuroleptiques
- Tumeurs primaires et secondaires (méningée ou parenchymateuse)
- Syndrome de Reye
- Sarcoïdose
- Hématome sous-dural
- Lupus érythémateux disséminé
- Thyréotoxicose
- Encéphalopathie toxique
- Vasculite cérébrale

Infectieuse

- Infection amibienne
- *Bartonella henselae*, disséminée
- Infection à *Brucella* spp.
- Paludisme cérébral
- Infection à *Coxiella burnetii*
- Infection à *Echinococcus granulosus*
- Infection fongique du SNC (cryptococcose, coccidioïdomycose, histoplasmose, blastomycose nord-américaine, candidose)
- Infection à *Legionella* spp.
- Méningite à *Listeria monocytogenes*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- Infection à *Naegleria fowleri*
- Méningite bactérienne partiellement traitée
- Rickettsioses (*R. rickettsii, R. typhi, R. prowazekii, Ehrlichia chaffeensis*)
- Infection paraméningée (abcès cérébral, abcès sous-dural ou épidural)
- Maladies à prions
- Infection à *Salmonella typhi*
- Schistosomiase
- Infection à spirochètes (syphilis, maladie de Lyme, leptospirose)
- Infection à *Mycobacterium tuberculosis*
- Toxoplasmose
- Trypanosomiase
- Tuberculose
- Maladie de Whipple (*Tropheryma whippelii*)

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; SNC : système nerveux central.

tableau 102.1), liées aux animaux qui servent d'hôtes ou de vecteurs. Le virus équin oriental se transmet principalement dans les marais de la côte atlantique et des côtes du golfe de l'Amérique du Nord et du Sud, tandis que l'encéphalite à virus de Saint-Louis survient le plus souvent dans le Midwest et la région du sud des États-Unis. Les entérovirus causent une encéphalite principalement à la fin de l'été et en automne. Les virus associés à l'encéphalite postinfectieuse comprennent ceux des oreillons, de la rougeole, de la rubéole et de la grippe ainsi que le VVZ et l'EBV.

Un voyage et des activités de plein air dans des endroits riches en populations de tiques doivent également évoquer la possibilité d'étiologies non virales comme la fièvre pourprée, la maladie de Lyme, la fièvre à tiques du Colorado. La maladie de Lyme doit être envisagée en cas de séjour dans des zones où *Borrelia* spp. est endémique, par exemple aux États-Unis et en Europe du Nord. Des contacts avec d'autres animaux et d'autres zones géographiques élargissent encore le diagnostic différentiel. Le virus Nipah a été identifié suite à une épidémie d'encéphalite chez des éleveurs de porcs en Malaisie ; il a ensuite été trouvé à Singapour et au Bangladesh. Le virus Nipah est l'une des infections émergentes responsables d'encéphalite, et requiert que l'on prête attention aux tendances épidémiologiques, en particulier des arbovirus. Le virus du Nil occidental a été découvert en Amérique du Nord lors d'une épidémie en 1999 et a depuis montré une forte expansion géographique attribuée aux oiseaux migrateurs. L'encéphalite japonaise était d'abord limitée à la Chine et à l'Asie du Sud, mais elle s'est étendue à l'Inde, au Pakistan, à la Russie, aux Philippines et à l'Australie. D'autres agents pathogènes, jadis inconnus, responsables de récentes flambées d'encéphalite sont le virus Hendra, isolé de chevaux et d'humains en Australie, et le lyssavirus de chiroptères australiens, provoquant une maladie qui ressemble à la rage.

Les patients atteints d'un déficit immunitaire peuvent également contracter une encéphalite subaiguë ou chronique compliquant une toxoplasmose ou une infection à entérovirus. Parmi les autres causes d'encéphalite chez les personnes immunodéprimées, à cause du sida ou d'immunosuppresseurs, comprennent des infections du SNC par *Histoplasma* spp., le CMV, le virus JC (leucoencéphalopathie multifocale progressive) et, moins fréquemment, par *Cryptococcus* spp., qui entraîne généralement une méningite.

L'encéphalite à VHS-1 ne survient pas plus fréquemment chez les patients immunodéprimés, bien que, dans cette population, les infections à VHS-1 de la peau ou des muqueuses soient plus fréquentes et plus graves. En conséquence, il a été postulé que la physiopathologie de l'infection cérébrale par le VHS-1 relevait surtout d'une réaction immunitaire ; ce qui expliquerait pourquoi, chez les

Tableau 102.1 Causes virales d'encéphalite

Famille de virus	Virus	Localisation
Adenoviridae	Adénovirus	Monde entier
Bunyavirus	Encéphalite californienne	Midwest et nord des États-Unis, sud du Canada
	La Crosse	Nord des États-Unis
	Vallée du Rift	Afrique subsaharienne
	Toscana	Europe
Entérovirus	Virus Coxsackie	Monde entier
	Echovirus	Monde entier
	Hépatite A	Monde entier
	Poliovirus	–
Flaviviridae	Dengue	Amérique centrale et du Sud, Caraïbes, Sud-Est asiatique, Afrique
	Vallée de Murray	Australie, Nouvelle-Guinée
	Virus de l'encéphalite japonaise	Orient et l'Asie du Sud, l'Inde
	Encéphalite de Saint-Louis	Sud et centre des États-Unis, Canada, Caraïbes
	Virus du Nil occidental	États-Unis, Israël, Proche-Orient
Virus herpès humain (VHH)	Cytomégalovirus	Monde entier
	Virus d'Epstein-Barr	Monde entier
	HHV-6 et HHV-7	Monde entier
	Herpès simplex-1	Monde entier
	Herpès simplex-2	Monde entier
	Virus varicelle zona	Monde entier
Orthomyxoviridae	Grippe A	Flambées épidémiques dans le monde
Arenaviridae	Virus de la chorioméningite lymphocytaire	Europe, Amérique du Nord et du Sud
	Junin	Argentine
	Lassa	Afrique de l'Ouest
	Machupo	Bolivie
Paramyxoviridae	Hendra	Australie
	Virus de la rougeole	Monde entier
	Oreillons	Monde entier
	Nipah	Malaisie, Singapour, Bangladesh
Polyomavirus	Virus JC	Monde entier
Rhabdoviridae	Rage	Monde entier
	Lyssavirus	Australie
Reoviridae	Fièvre à tiques du Colorado	Montagnes Rocheuses des États-Unis
Rétrovirus	VIH	Monde entier
Rubivirus	Rubéole	Monde entier
Togavirus	Encéphalite équine de l'Est	Côtes est et du golfe des États-Unis, Caraïbes, Amérique du Sud
	Encéphalite équine du Venezuela	Amérique du Sud et centrale, Floride, Sud-Ouest des États-Unis
	Encéphalite équine de l'Ouest	Ouest des États-Unis et du Canada

patients immunodéprimés atteints d'encéphalite à VHS, les manifestations sont subaiguës et les altérations histopathologiques peu accusées.

Démarche diagnostique

Le choix des tests diagnostiques devrait être guidé par les résultats de l'anamnèse, qui doit porter sur les antécédents médicaux et le statut immunitaire du patient. Il faut tenir compte particulièrement de l'environnement géographique, de la saison, d'un voyage récent, des occupations du patient, ainsi que de ses contacts éventuels avec des animaux ou des insectes. Ces informations devront être obtenues de l'entourage du patient si celui-ci ne peut répondre en raison de son état neurologique altéré. Les analyses de sang sont rarement utiles, mais peuvent montrer une

lymphocytose, qui est fréquente en cas d'encéphalite virale. Elles peuvent aussi détecter le paludisme ou mettre en évidence des lymphocytes atypiques associés à l'infection par l'EBV. L'IRM du cerveau est la technique d'imagerie préférée parce qu'elle est plus sensible que la tomodensitométrie (TDM) pour la découverte de l'œdème et l'inflammation détectables au début d'une encéphalite. L'imagerie cérébrale par TDM ou IRM est indiquée avant la ponction lombaire chez les patients présentant des troubles psychiques ; elle permettra la détection de tumeur ou d'abcès du cerveau ainsi que l'évaluation du risque d'engagement cérébral. La ponction lombaire doit être postposée dans les situations suivantes : hypertension intracrânienne détectée par l'imagerie, état de mal épileptique, suite de convulsions généralisées, troubles de la coagulation ou grave thrombopénie.

Une ponction lombaire, effectuée en temps opportun, est essentielle et commencera par la mesure de la pression, le liquide céphalorachidien (LCR) étant alors soumis à divers examens : analyse cellulaire, dosage des protéines et du glucose, ainsi que culture virale, PCR et tests sérologiques en fonction des antécédents et des causes infectieuses probables. Étant donné le chevauchement des signes cliniques de la méningite, de la méningoencéphalite et des infections paraméningées, il faut rechercher, par coloration et culture, les bactéries ou les champignons qui pourraient être en cause. Chez les patients immunodéprimés ou chez ceux qui sont immunocompétents mais exposés à un grand risque d'infection, une éventuelle méningite tuberculeuse pourra être diagnostiquée si l'on détecte des bacilles acidorésistants ou si la culture s'avère positive.

L'analyse initiale du LCR ne peut pas distinguer une méningite aseptique ou bactérienne de l'encéphalite virale. Toutefois, l'absence de pléocytose suggère une cause non infectieuse, à moins que, chez le patient, toute réaction inflammatoire soit impossible en raison d'une immunodéficience grave. Le LCR en cas d'encéphalite virale se caractérise par une pléocytose essentiellement mononucléaire, allant de 10 à 2000 cellules/mm^3, mais souvent limitée à moins de 250 cellules/mm^3. Au début, les neutrophiles peuvent prédominer et une ponction lombaire répétée 8 à 24 h plus tard est souvent utile pour le suivi de l'évolution cellulaire. Le taux des protéines dans le LCR est habituellement normal ou légèrement élevé. Une diminution significative de la glycémie du LCR est inhabituelle en cas d'encéphalite virale, contrairement à la diminution caractéristique en cas d'infection tuberculeuse, bactérienne, fongique ou amibienne. Une pléocytose lymphocytaire avec hypoglycorachie est fortement associée à une méningoencéphalite tuberculeuse. Une augmentation du nombre de globules rouges en l'absence de ponction traumatique est suggestive d'encéphalite hémorragique à VHS ou d'une méningoencéphalite amibienne primaire ou compliquant une listériose. En cas de méningite bactérienne, le LCR se caractérise par une pléocytose plus importante, atteignant plus de 2000 cellules/mm^3 avec une prédominance des polynucléaires neutrophiles, par une concentration en protéines de plus de 200 mg/dl et par une hypoglycorachie.

La culture virale a été la technique de référence pour le diagnostic d'encéphalite virale, mais la PCR permettant l'amplification spécifique de l'ADN viral a fait progresser considérablement la démarche diagnostique. Elle est actuellement disponible pour la détection dans le LCR des germes suivants : VHS-1, VHS-2, VVZ, virus 6 et 7 de l'herpès humain, CMV, EBV, entérovirus, virus respiratoires, VIH, *Chlamydia pneumoniae* et *Mycobacterium tuberculosis*. Les avantages de cette technique sont d'excellentes sensibilité et spécificité ainsi qu'un temps de réponse rapide sur un petit volume de LCR. La détection par PCR de l'ADN du VHS est devenue le test diagnostique de référence ; il est positif dès le début, alors que sa sensibilité est de 98 % et sa spécificité de 94 à 100 %. Le rendement diagnostique est le plus élevé au cours de la 1re semaine de la maladie, puis diminue sensiblement et progressivement durant les 2e et 3e semaines après l'apparition des premiers symptômes. La démarche diagnostique d'encéphalite comprend généralement les examens suivants : PCR pour le VHS, les entérovirus et le virus du Nil occidental. Des PCR supplémentaires et des tests sérologiques seront justifiés en fonction des antécédents de voyage et d'exposition et selon le statut immunitaire. Dans certains cas, il faudra envisager de faire pratiquer les tests pour la rage, les oreillons, l'EBV et le VIH. Chez toutes les personnes immunodéprimées, on doit rechercher, dans le LCR, l'antigène cryptococcique et le CMV par PCR.

Les tests PCR ont largement remplacé le dosage d'anticorps dans le sérum et le LCR parce qu'ils sont plus rapides et parce que l'interprétation des tests d'anticorps peut être plus difficile. Des titres élevés d'anticorps antiviraux peuvent être non spécifiques et refléter une activation polyclonale due à l'infection, à une infection antérieure ou à une réactivation plutôt qu'à une primo-infection. Toutefois, la détection d'immunoglobulines M spécifiques dans le LCR suggère une infection du SNC. De nombreuses causes virales requièrent des tests sérologiques durant la phase aiguë et de convalescence pour le diagnostic, et le sérum devrait être testé au cours de la phase aiguë ou conservé pour des essais ultérieurs, en fonction des antécédents.

La radiographie pulmonaire s'impose en cas de suspicion de tuberculose ou d'infection par des mycoplasmes ou des légionelles. Une IRM du cerveau peut être utile pour le diagnostic de l'encéphalite à VHS ; elle montre des anomalies modérées, par exemple, un œdème localisé avec un signal accru sur images pondérées en T2, mais aussi des lésions étendues avec des signes radiologiques de nécrose et d'hémorragie. Cependant, au début de la maladie, seules des anomalies minimes sont visibles (voir la figure 102.2). L'IRM du cerveau est la technique d'imagerie préférée, car la sensibilité de la TDM cérébrale n'est que d'environ 50 % pour la détection des anomalies du lobe temporal au début de la maladie. L'électroencéphalogramme fournit

rarement le diagnostic, sauf dans le cas d'encéphalite à VHS. Toutefois, il détecte facilement les premiers effets d'une atteinte cérébrale et permet la distinction entre une encéphalopathie et une encéphalite infectieuse.

Soins et traitement

Il existe de nombreuses infections non virales traitables dont le tableau clinique est semblable et pour lesquelles un diagnostic doit être recherché très activement (voir l'encadré 102.1). Le traitement des encéphalites infectieuses, bactériennes, fongiques ou parasitaires est spécifique du pathogène en cause et ne sera donc pas abordé ici. La plupart des cas d'encéphalite virale ne sont pas diagnostiqués, mais des études ont montré que le VVZ et le VHS-1 étaient souvent impliqués. Le traitement spécifique des encéphalites virales est limité. Par conséquent, les soins empiriques de soutien sont primordiaux et peuvent comprendre une intubation des voies aériennes, une sédation et une ventilation mécanique lorsque l'état mental est fortement compromis. La possibilité d'une détérioration rapide exige que le patient présentant une altération, même minime, de la conscience soit attentivement surveillé.

Le VHS est la cause la plus importante d'encéphalite virale à envisager, car celle-ci peut être fatale, ou entraîner une morbidité grave, alors qu'elle est traitable. Le médicament de choix pour l'encéphalite à VHS est l'aciclovir par voie intraveineuse. On ne doit pas attendre la confirmation diagnostiques avant de commencer l'administration d'aciclovir ; il faut l'entreprendre dès que le diagnostic est soupçonné et en attendant les résultats de la PCR pour VHS. La biodisponibilité de l'aciclovir par voie orale est faible et l'on doit administrer ce médicament à des doses élevées (10 à 15 mg/kg) par voie intraveineuse toutes les 8 h pendant 14 à 21 j afin d'assurer un taux adéquat dans le SNC et de prévenir les rechutes. Dans la première étude comparative avec la vidarabine, l'aciclovir a réduit la mortalité de 50 % (de 54 à 28 %). Par conséquent, malgré la grande sensibilité du VHS-1 à l'aciclovir, la mort ou de graves séquelles liées à l'encéphalite à VHS restent fréquentes, en particulier si le traitement a été lancé lorsque le patient était comateux ou proche du coma. Même avec le traitement à l'aciclovir, seuls 38 % des patients atteints d'encéphalite à VHS confirmée ont retrouvé toutes leurs facultés 6 mois après l'infection, bien que 9 % seulement aient été considérés comme atteints de débilité modérée. Les troubles à long terme cognitifs et de la mémoire ne sont pas rares.

L'aciclovir est également indiqué pour l'encéphalite à VVZ aux mêmes doses et pour la même durée. Si les tests de PCR pour le VHS et le VVZ sont négatifs, l'aciclovir devrait, le plus souvent, être interrompu. La plupart des recommandations comprennent notamment l'aciclovir contre l'encéphalite à herpès B, une maladie responsable d'une mortalité élevée et transmise par les singes macaques infectés ; cependant, les données à l'appui de ce traitement sont limitées. L'association du ganciclovir (5 mg/kg par voie intraveineuse 2 fois par jour) et du foscarnet (60 mg/kg toutes les 8 h ou 90 mg/kg toutes les 12 h) est le traitement préféré pour l'encéphalite à CMV. La thérapie antirétrovirale doit être poursuite ou commencée chez les patients atteints de sida et d'encéphalite à CMV.

L'utilisation de corticostéroïdes en cas d'encéphalite reste controversée et n'est généralement conseillée que pour la vasculite due à une encéphalite grave à VVZ ou pour un œdème vasogénique sévère et progressif ; dans ces cas, une cure de courte durée (3 à 5 j) à forte dose de dexaméthasone ou de méthylprednisolone est indiquée. Une prise en charge symptomatique de soutien est essentielle, en particulier dans la plupart des cas d'origine virale sans traitement spécifique. Une biopsie cérébrale n'est généralement justifiée que si la cause demeure inconnue et si le patient ne s'améliore pas, ou si une décompression chirurgicale est indiquée en raison d'une augmentation réfractaire de la pression intracrânienne. Le pronostic dépend de l'agent pathogène spécifique, du statut immunitaire du patient et du lancement en temps opportun du traitement approprié. Les mesures d'isolement ne sont pas indiquées pour une encéphalite infectieuse contractée dans une collectivité, à moins que la rage ou la fièvre virale hémorragique et contagieuse ne soient suspectée. Des vaccins sont disponibles pour l'hépatite A, la grippe, l'encéphalite japonaise, la rougeole, les oreillons, la poliomyélite et la rage.

Éviter les erreurs de traitement

Face à un patient fiévreux et qui se plaint de maux de tête, ne pas envisager la possibilité d'une encéphalite et de son origine lors du diagnostic différentiel est une erreur fréquente qui retarde le diagnostic et le début d'un traitement approprié, alors que l'on dispose de médicaments efficaces contre l'agent en cause s'il s'agit du VHS, de *Listeria* spp. ou des rickettsies de la fièvre pourprée. Si la fièvre et les maux de tête prédominent sur de subtiles troubles cognitifs, les cliniciens peuvent se concentrer davantage sur le diagnostic et le traitement de la méningite et peuvent ainsi ne pas recueillir par l'anamnèse des informations utiles au diagnostic différentiel de l'encéphalite. Un traitement initial plus large, notamment l'aciclovir, la doxycycline, l'ampicilline ou une combinaison, peut éviter les conséquences de l'encéphalite, la mort ou la persistance de troubles neurologiques.

Postposer une ponction lombaire, qui est indiquée chez presque tous les patients avec fièvre, maux de tête et raideur de nuque ou altération de l'état mental, peut aussi retarder le diagnostic et l'administration d'un traitement efficace. Il n'est pas rare que la PCR pour le VHS ne soit pas effectuée sur l'échantillon initial de LCR, ce qui peut à nouveau reporter le diagnostic et le traitement et nécessiter que la ponction lombaire soit répétée pour des examens diagnostiques supplémentaires. Une imagerie cérébrale – IRM ou TDM – négative ne peut exclure

définitivement l'encéphalite, car les résultats des deux techniques peuvent être normaux au début de la maladie. L'administration d'antibiotiques avant la ponction lombaire complique souvent l'interprétation des résultats de l'analyse du LCR et peut rendre la distinction difficile entre une encéphalite virale d'étiologie inconnue et une méningite bactérienne partiellement traitée qui nécessiterait une antibiothérapie intraveineuse prolongée. Une anamnèse minutieuse et approfondie, portant sur un voyage éventuel, les activités professionnelles et les contacts potentiels, est essentielle pour que le diagnostic différentiel soit entièrement couvert. En effet, les antécédents pourraient orienter le diagnostic vers des étiologies particulières auxquelles on n'aurait pas pensé, comme une intoxication ou la tuberculose.

Futures directions

Les progrès dans la technique de PCR ont récemment fourni des tests diagnostiques plus performants et plus rapides pour le diagnostic d'encéphalite. On s'attend à ce que les applications des tests PCR soient fortement élargies et étendues à de nouveaux agents infectieux. Des tests PCR multiplex dans lesquels les tests PCR individuels sont combinés aux puces à ADN sont une nouvelle technique prometteuse pour la détection et le génotypage des microbes. La détection basée sur les puces à ADN pourrait devenir la technique de référence pour un diagnostic rapide et efficace, à la condition que la sensibilité s'améliore et que le coût ne soit pas prohibitif. La dernière décennie a connu des foyers d'encéphalite dus à l'expansion des arbovirus connus dans de nouvelles zones géographiques et l'apparition d'encéphalites dues à des pathogènes inconnus. Ces tendances devraient se poursuivre. Le besoin de nouveaux médicaments pour lutter contre les agents pathogènes courants responsables d'encéphalite, en particulier les virus, est urgent. La mortalité des patients atteints d'encéphalite à VHS non traitée est proche de 70 %, et la plupart des survivants gardent des séquelles neurologiques graves. Aussi, la plus grande disponibilité des tests de PCR pour VHS, ainsi que des tests PCR pour les autres étiologies, permettra un diagnostic plus rapide et un lancement précoce du traitement indiqué.

Ressources supplémentaires

Bellini WJ, Harcourt BH, Bowden N, et al. Nipah virus : an emergent paramyxovirus causing severe encephalitis in humans. J Neurovirol 2005 ; 11 : 481-7. PMID : 16287690.

Il s'agit d'une revue consacrée aux henipavirus, portant notamment sur leurs caractéristiques virologiques, épidémiologiques et le tableau clinique de l'infection à virus Nipah.

Hayes EB, Gubler DJ. West Nile virus : epidemiology and clinical features of an emerging epidemic in the United States. Annu Rev Med 2006 ; 57 : 181-94. PMID : 16409144.

Cette revue exhaustive consacrée au virus du Nil occidental comprend des données actualisées sur l'épidémiologie et les manifestations cliniques d'une infection symptomatique.

Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin : a collaborative study from Finland. J Neurovirol 2001 ; 7 (5) : 400-8. PMID : 11582512.

Cet article passe en revue les causes de syndromes aigus du SNC chez 3231 patients suspects d'être liés à une infection virale ; 46 % des cas étaient dus à une infection virale, le VVZ étant le plus souvent en cause, suivi par le VHS et les entérovirus.

Koskiniemi M, Piiparinen H, Rantalaiho T, et al. Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections. J Clin Virol 2002 ; 25 (3) : 293-301. PMID : 12423693.

Cette étude de 174 patients atteints d'une infection du SNC par le VVZ fait le point sur la meilleure démarche diagnostique.

Mackenzie JS. Emerging zoonotic encephalitis viruses : lessons from Southeast Asia and Oceania. J Neurovirol 2005 ; 11 : 434-40. PMID : 16287684.

L'auteur présente une revue actualisée des infections virales émergentes en mettant l'accent sur le virus de l'encéphalite japonaise, le virus de l'encéphalite à tiques, le virus Nipah, le virus Hendra et le lyssavirus des chiroptères australiens.

Données probantes

1. Chaudhuri A, Kennedy PG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. Postgrad Med J 2002 ; 78 (924) : 575-83. PMID : 12415078.

   Cette revue exhaustive des examens diagnostiques et du traitement de l'encéphalite virale s'attache surtout à la distinction entre encéphalite virale et encéphalopathie. Les auteurs fournissent des recommandations claires pour la démarche diagnostique de l'encéphalite infectieuse et une discussion plus détaillée des encéphalites dues au VHS, CMV et au virus Nipah.

2. Corey L. Herpes simplex virus. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, éds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6e éd. Philadelphie : Churchill Livingstone ; 2005. p. 1762-80.

   Il s'agit d'une revue exhaustive sur le VHS, notamment sur son rôle pathogène, les manifestations cliniques qu'il produit. L'auteur propose également des recommandations thérapeutiques.

3. Griffin DE. Encephalitis, myelitis, and neuritis. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, éds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6e éd. Philadelphie : Churchill Livingstone ; 2005. p. 1143-7.

   Cette revue exhaustive de l'encéphalite et de la myélite dues à des causes infectieuses et non infectieuses décrit les pathogénies distinctes et les lésions histopathologiques de l'encéphalite. Elle traite aussi des signes cliniques, des résultats des examens de laboratoire et de l'imagerie cérébrale et présente des données épidémiologiques. On trouve également une description détaillée de la technique de ponction lombaire et des analyses du LCR.

4. Jääskeläinen AJ, Piiparinen H, Lappalainen, et al. Multiplex-PCR and oligonucleotide microarray for detection of eight different herpes viruses from clinical specimens. J Clin Virol 2006 ; 37 (2) : 83-90.

   Cet article rapporte les résultats d'une évaluation des PCR multiplex et des puces à ADN pour la détection des huit types différents de virus herpès. Ces résultats ont été comparés à ceux des tests de PCR classiques. Les différents tests ont été effectués sur le LCR, le sang total, le plasma et le sérum. Les puces à ADN ont détecté 94 % (214 de 227) des virus herpès mis en évidence par la PCR conventionnelle.

5. Klein RS. Herpes simplex virus type 1 encephalitis. Accessible à http://www.uptodateonline.com. Dernière mise à jour le 27 septembre 2005.

   L'auteur passe en revue de manière approfondie la pathogénie, les manifestations cliniques, le diagnostic, le traitement et l'évolution de l'encéphalite due au virus VHS-1.

6. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis : application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. J Infect Dis 1995 ; 171 (4) : 857-63. PMID : 7706811.

Les auteurs passent en revue les résultats d'une étude évaluant la sensibilité de la PCR pour la détection du VHS dans le LCR par rapport à l'isolement du VHS à partir de biopsies cérébrales.

7. Schmutzhard E. Viral infections of the CNS with special emphasis on herpes simplex infections. J Neurol 2001 ; 248 : 469-77. PMID : 11499636.

L'auteur passe en revue les infections du SNC dues à herpès simplex et herpès zoster. Cet article comprend une vaste compilation des virus responsables d'infection du SNC et un diagnostic différentiel complet pour l'encéphalite à VHS.

8. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral encephalitis : a review of diagnostic methods and guidelines for management. Eur J Neurol 2005 ; 12 (5) : 331-43. PMID : 15804262.

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature de 1966 à mai 2004 publiée par un groupe de travail de la Fédération européenne des sociétés neurologiques (FESN). Elle présente une comparaison actualisée des examens diagnostiques dont la neuro-imagerie, la culture virale, les tests de PCR, les tests sérologiques, la détection d'antigènes et l'histopathologie. Elle passe également en revue la prise en charge de l'encéphalite virale.

9. Whitley RJ, Cobbs CG, Alford CA Jr, et al. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis. Diagnosis, presentation, and outcome. NIAD Collaborative Antiviral Study Group. JAMA 1989 ; 262 : 234-9. PMID : 2544743.

Ce rapport porte sur les diagnostics posés sur la base d'une biopsie du cerveau chez des patients soupçonnés d'avoir une encéphalite à herpès simplex.

10. Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis : familiar infections and emerging pathogens. Lancet 2002 ; 359 (9305) : 507-13. PMID : 11853816.

Les auteurs passent en revue la pathogénie, les manifestations cliniques et le diagnostic de l'encéphalite virale. Ils examinent plus en détail l'épidémiologie, le tableau clinique, le diagnostic et le traitement de l'encéphalite virale due au VHS, au virus B, au virus de la rage, à un entérovirus et à plusieurs virus transmis par les arthropodes.

11. Zunt JR, Marra CM. Cerebrospinal fluid testing for the diagnosis of central nervous system infection. Neurol Clin 1999 ; 17 : 675-89. PMID : 10517923.

Les auteurs passent en revue les analyses du LCR destinées au diagnostic d'une infection du SNC par des bactéries, des virus, des champignons et des prions.

David J. Weber ▪ Peter A. Leone ▪ William A. Rutala

103

Tuberculose pulmonaire

Introduction

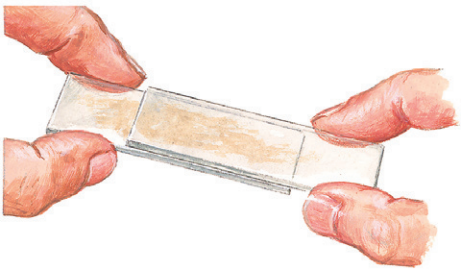
La tuberculose reste un fléau majeur de l'humanité, environ un tiers de la population mondiale étant infectée. Dans le monde, plus de 8 millions de personnes développent une tuberculose active chaque année, entraînant 1,9 million de décès. Dans le monde, la co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la tuberculose représente une crise de santé publique, car elle est la principale cause de morbidité liée au VIH et de mortalité dans les pays en développement. Aux États-Unis, 14 097 cas (4,8 cas pour 100 000 habitants) ont été signalés en 2005, le taux le plus bas jamais enregistré. Globalement, on estime que 15 millions d'Américains sont infectés par *Mycobacterium tuberculosis*. L'incidence de la tuberculose aux États-Unis varie selon l'âge et le sexe, les taux étant plus élevés chez les personnes âgées et les hommes. En 2005, les disparités des taux de tuberculose ont persisté entre membres des minorités raciales et ethniques. En ordre décroissant, voici les taux relevés pour 100 000 individus : 29,6 chez les Asiatiques, 16,1 chez les Hawaïens autochtones ou d'autres îles du Pacifique, 11,7 chez les Noirs non hispaniques, 10,3 chez les Hispaniques, 8,2 chez les Indiens d'Amérique ou d'Alaska et 1,4 chez les Blancs non hispaniques. Les personnes nées à l'étranger représentaient 54,3 % des cas de tuberculose. Le pourcentage de personnes nées à l'étranger parmi toutes les personnes atteintes de tuberculose a augmenté régulièrement depuis 1993, alors que les personnes nées à l'étranger représentaient 29 % des cas aux États-Unis.

Étiologie et pathogénie

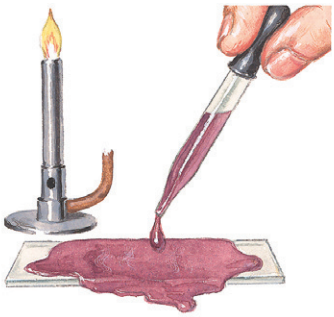
La tuberculose humaine est causée par trois mycobactéries étroitement liées, regroupées dans le complexe *M. tuberculosis* : *M. tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum*. Ce sont des bacilles droits ou légèrement courbés d'une taille de 0,2 à 0,6 µm–1,0 à 10 µm ; ils sont aérobies, non sporulés, immobiles. Leurs parois cellulaires sont riches en lipides, ce qui les rend imperméables à la coloration de Gram (*acidorésistance*). La plupart des laboratoires utilisent une fluorochrome qui permet la visualisation des mycobactéries au microscope à fluorescence (figure 103.1).

Aux États-Unis, *M. tuberculosis* est le seul agent pathogène humain important dans le complexe *M. tuberculosis*. On le trouve partout dans le monde, et les humains sont le seul réservoir connu. *M. bovis*, un agent pathogène répandu dans les pays en développement, est le plus souvent contracté par l'ingestion de lait de bovins infectés. La maladie produite chez l'homme par *M. bovis* est pratiquement indiscernable de celle causée par *M. tuberculosis* et est traitée de façon similaire. Le bacille de Calmette-Guérin (BCG), une souche atténuée de *M. bovis*, est utilisé dans de nombreuses régions du monde comme vaccin préventif de la tuberculose. Bien qu'il soit prouvé que le vaccin BCG protège contre la tuberculose disséminée et la méningite chez les enfants, l'efficacité protectrice du BCG contre la maladie pulmonaire n'a pas été prouvée. La tuberculose se transmet de personne à personne par des gouttelettes de 1 à 5 µm de diamètre contenant *M. tuberculosis* (figure 103.2). Ces gouttelettes sont produites lorsque des personnes atteintes de tuberculose pulmonaire ou laryngée toussent, éternuent, parlent ou chantent. Si, après l'inhalation de gouttelettes infectieuses, des bacilles résistent aux mécanismes de défense initiale de l'hôte, les micro-organismes se développent pendant 2 à 10 semaines, période durant laquelle ils induisent une réponse immunitaire cellulaire qui peut être détectée par une réaction au test cutané à la tuberculine (TCT). Avant le développement de l'immunité cellulaire, les bacilles tuberculeux se propagent par les vaisseaux lymphatiques vers les ganglions lymphatiques hilaires et ensuite dans la circulation sanguine vers des sites éloignés. La maladie tuberculeuse (tuberculose) se développera à un moment donné chez environ 10 % des personnes qui contractent l'infection tuberculeuse et qui ne sont pas protégées par un traitement préventif.

Figure 103.1 Tuberculose : examen des expectorations (frottis coloré).



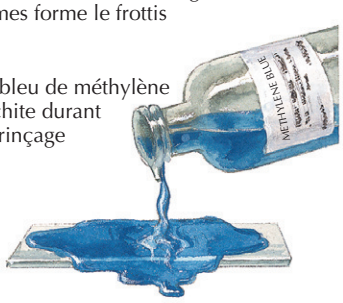
A. Une partie de l'expectoration purulente est déposée sur une lame, puis étalée avec une autre lame ; l'écartement longitudinal des deux lames forme le frottis



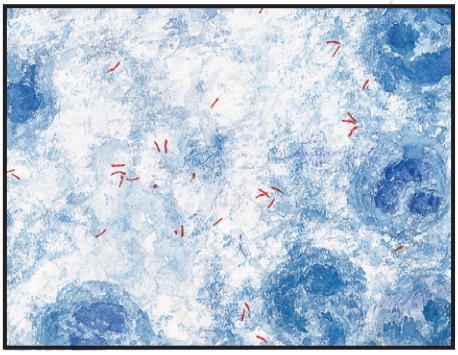
B. La lame est couverte de carbolfuchsine, puis chauffée



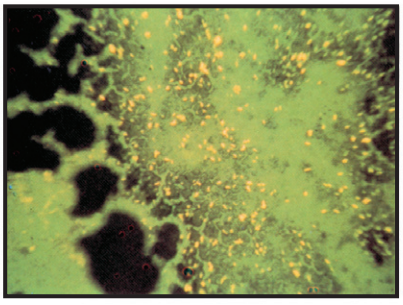
C. La lame est rincée à l'eau, décolorée par un mélange d'acide et d'alcool et rincée à nouveau



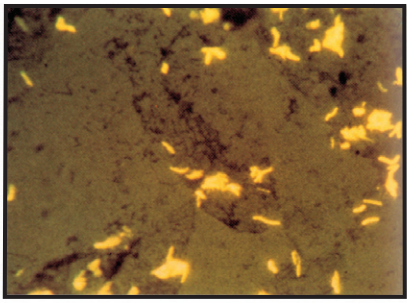
D. Recoloration au bleu de méthylène ou au vert de malachite durant 30 s, puis nouveau rinçage et séchage



E. Frottis d'expectoration coloré à la carbolfuchsine (méthode de Ziehl-Nielsen décrite plus haut) examiné avec objectif à immersion ; les bacilles acidorésistants (*M. tuberculosis*) apparaissent comme des bâtonnets rouges



F. *M. tuberculosis* coloré à l'auramine O, qui fait fluorescer les bacilles acidorésistants (× 200)



G. Coloration à l'auramine O de *M. kansasii* ; ces mycobactéries acidorésistantes « atypiques » sont beaucoup plus grandes que *M. tuberculosis* (× 200)

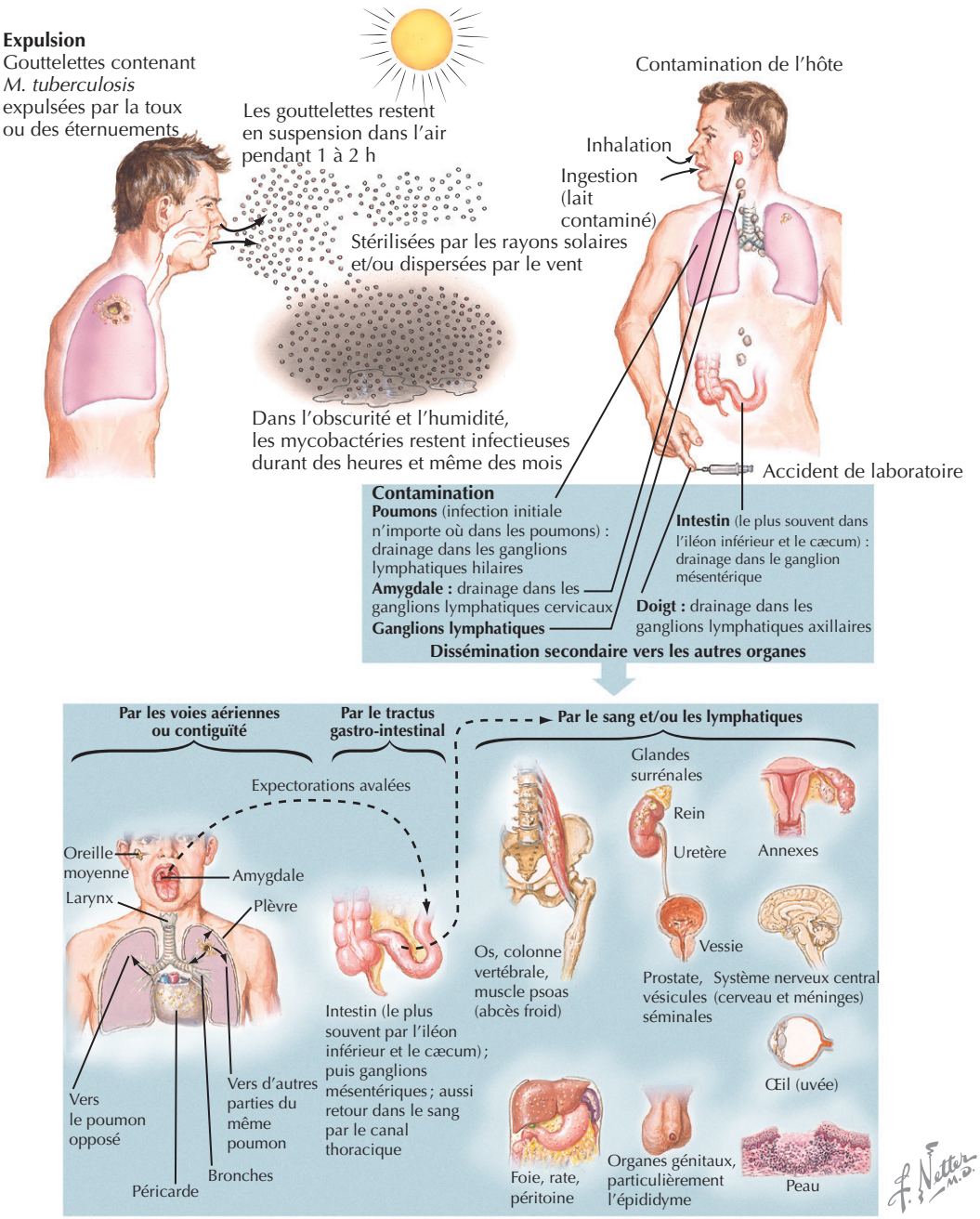
L'interaction entre le VIH et la tuberculose est synergique, chacun augmentant la pathogénicité de l'autre. Contrairement à beaucoup d'agents pathogènes associés au VIH qui conduisent à la maladie uniquement aux derniers stades de l'infection à VIH (par exemple *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma* spp., cytomégalovirus), *M. tuberculosis* déclenche la maladie à n'importe quel stade de l'infection à VIH.

Tableau clinique

La primo-infection tuberculeuse est généralement une maladie pulmonaire bénigne autolimitée qui reste souvent non diagnostiquée. La primo-infection peut entraîner des granulomes visibles sur une radiographie du thorax. La plupart des infections tuberculeuses pulmonaires sont inapparentes à la radiographie. Aussi, la seule indication que l'infection a eu lieu est un test de Mantoux (TCT) positif ou le dosage d'interféron γ (IFNγ) dans le sang total.

Les symptômes de la tuberculose sont protéiformes et non spécifiques et peuvent être classés comme systémiques ou spécifiques d'organe. Les symptômes systémiques classiques sont : la fièvre (dans environ 35 à 85 % des cas), des sueurs nocturnes, un amaigrissement inexpliqué, de l'anorexie et de la fatigue. Les résultats de laboratoire peuvent comprendre une augmentation du nombre de leucocytes sanguins (environ 10 %), une anémie (environ 10 %) et, parfois, une augmentation des monocytes ou des éosinophiles. Le poumon est le site le plus fréquemment impliqué, ce qui représente 80 % des cas signalés par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [figure 103.3]. Les symptômes spécifiques d'organes de la tuberculose pulmonaire sont : la toux, des douleurs thoraciques et une

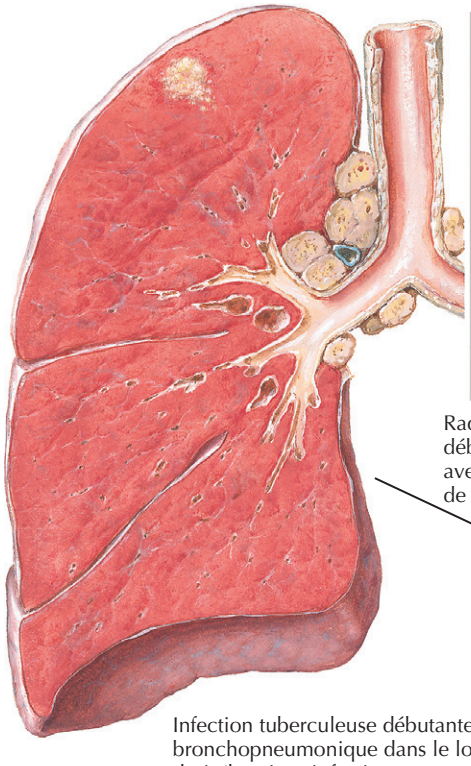
Figure 103.2 Dissémination de la tuberculose.

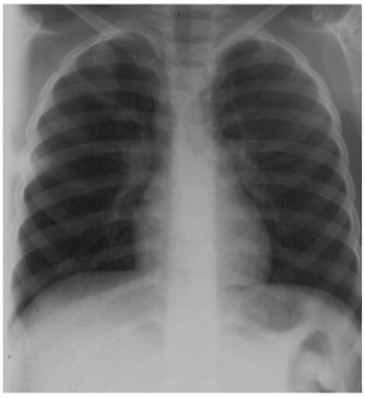


hémoptysie. En cas de primo-infection, les radiographies du thorax montrent souvent des infiltrats dans les zones moyennes ou inférieures du poumon, avec une adénopathie hilaire homolatérale (voir la figure 103.3). Lors d'une réactivation tuberculeuse, les radiographies classiques montrent un infiltrat dans le lobe supérieur, souvent avec une cavitation. Chez les patients infectés par le VIH avec moins de 200 lymphocytes CD4/mm^3, les clichés radiographiques sont souvent atypiques : la cavitation est rare ; des infiltrats diffus de la zone inférieure du poumon et une adénopathie médiastinale sont fréquents ; une maladie extrapulmonaire se développe dans environ la moitié des cas.

Une tuberculose extrapulmonaire peut impliquer la plèvre, les ganglions lymphatiques, les os ou des articulations, l'appareil génito-urinaire, les méninges, la cavité péritonéale ou d'autres sites. Elle représente souvent un défi diagnostique, les symptômes et les signes variant selon le système d'organes impliqué. Les manifestations et les symptômes de la tuberculose disséminée, généralement non spécifiques, sont : fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes, anorexie et asthénie. Une toux productive est

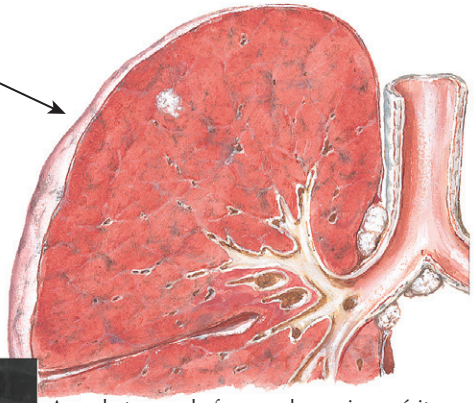
Figure 103.3 Complexe tuberculeux initial (primo-infection).



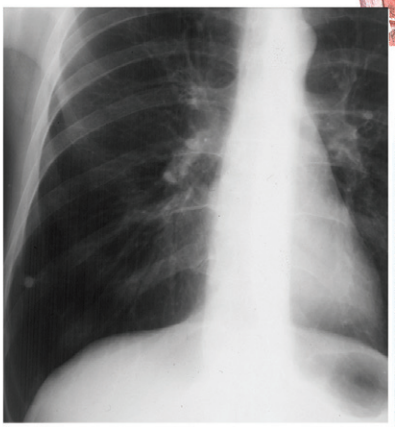


Radiographie montrant l'ombre mal délimitée d'un foyer infectieux débutant dans la zone supérieure et latérale du lobe supérieur droit avec des ganglions lymphatiques agrandis dans les zones hilaires et de la veine azygos chez un enfant de 6 ans

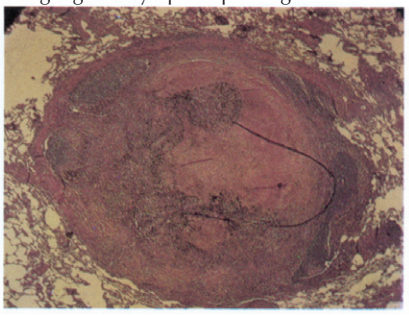
Infection tuberculeuse débutante : petit infiltrat bronchopneumonique dans le lobe supérieur droit (la primo-infection peut survenir n'importe où dans les poumons) avec des ganglions lymphatiques hilaires et trachéobronchiques fortement agrandis



Avec le temps, le foyer pulmonaire guérit souvent et devient un nodule de Ghon fibreux et calcifié ; les ganglions lymphatiques régressent et se calcifient



Nodule de Ghon calcifié dans la portion latérale du lobe inférieur droit



Coupe d'un foyer épaissi et desséché avec capsule fibreuse

fréquente, parce que la plupart des patients atteints de maladie disséminée ont également une tuberculose pulmonaire. Les signes physiques sont variables, mais on constate fréquemment, outre la fièvre et l'amaigrissement, une hépatomégalie, des lésions pulmonaires, une lymphadénopathie et une splénomégalie. De petits granulomes de 1 à 2 mm sont visibles sur la radiographie thoracique chez environ 85 % des patients. Ces lésions, qui ressemblent à des grains de millet, sont à l'origine du nom de *tuberculose miliaire* donné à la maladie disséminée.

Diagnostic différentiel

Les patients atteints de tuberculose pulmonaire peuvent se présenter avec une maladie aiguë ou chronique. Le diagnostic différentiel de l'infection aiguë comprend les principales causes virales et bactériennes de pneumonie comme *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma* spp. et les virus respiratoires. L'infection chronique peut être confondue avec des causes non infectieuses de maladie pulmonaire, comme la sarcoïdose, des connectivites, des

Encadré 103.1 Lignes directrices pour le dépistage de la tuberculose pulmonaire

- Tout patient qui tousse depuis plus de 2 à 3 semaines, avec au moins un symptôme supplémentaire, notamment de la fièvre, des sueurs nocturnes, une perte de poids ou une hémoptysie
- Tout patient à risque élevé de TB* atteint d'une maladie inexpliquée, notamment des symptômes respiratoires qui durent depuis plus de 2 à 3 semaines
- Tout patient infecté par le VIH, qui tousse et a une fièvre inexpliquée
- Tout patient à risque élevé de TB avec un diagnostic de pneumonie d'origine communautaire, qui ne s'est pas améliorée après 7 j de traitement
- Tout patient à risque élevé de TB chez qui une radiographie pulmonaire montre fortuitement des lésions évocatrices d'une TB, même si les symptômes sont minimes ou absents

TB : tuberculose.
* Patients à risque : contact récent avec une personne atteinte de TB; antécédents d'un résultat positif au test pour infection par *Mycobacterium tuberculosis*; infection à VIH; usage de drogues injectables ou non; naissance à l'étranger et immigration depuis 5 ans ou moins à partir d'une région dans laquelle l'incidence est élevée; résidents et employés réunis dans des hébergements collectifs à haut risque; appartenance à une population à faible revenu et médicalement défavorisée; résistance amoindrie contre les infections (par exemple diabète, affections traitées de manière prolongée par des corticostéroïdes et d'autres traitements immunosuppresseurs; insuffisance rénale chronique; certaines hémopathies malignes et carcinomes; poids inférieur de 10 % au poids corporel idéal; silicose; gastrectomie; pontage jéjuno-iléal.
Adapté de Taylor Z, Nolan CM, Blumberg HM; American Thoracic Society; Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2005; 54 (RR-12) : 1–81.

maladies auto-immunes et le cancer. Elle peut aussi être confondue avec d'autres causes d'infection pulmonaire chronique, en particulier des mycoses endémiques (blastomycose, cryptococcose, histoplasmose, coccidioïdomycose) et des mycobactéries non tuberculeuses. L'encadré 103.1 reprend les lignes directrices utiles au dépistage de la tuberculose pulmonaire.

Le diagnostic de tuberculose doit être envisagé devant toute fièvre d'origine inconnue. Il peut être confirmé par des cultures de mycobactéries du sang, de la moelle osseuse et du foie. Les biopsies des organes présentant des signes de dysfonctionnement ou d'anomalies sur les clichés radiographiques devraient inclure des tests de culture mycobactérienne. La recherche d'une infection mycobactérienne chronique s'impose en cas de troubles de système d'organes, comme une méningite, une péritonite, une épididymite, une péricardite, une pleurésie et une ostéomyélite. La découverte de granulomes dans une biopsie doit toujours faire suspecter une tuberculose, mais on peut aussi en trouver dans l'histoplasmose, la coccidioïdomycose, la blastomycose et la sarcoïdose.

Récemment, la tuberculose a été associée à l'utilisation des antagonistes du facteur de nécrose tumorale α (TNFα). Ces médicaments (infliximab, étanercept, adalimumab) sont efficaces dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn active. Ils ont été utilisés pour traiter la maladie de Behçet, le psoriasis, l'uvéite, le pyoderma gangrenosum, la maladie de Still, la sarcoïdose et le syndrome de Sjögren. La plupart des cas de tuberculose ont été rapportés avec l'infliximab, mais l'étanercept et l'adalimumab peuvent aussi augmenter le risque. Les patients qui doivent recevoir ces médicaments devraient être soumis :

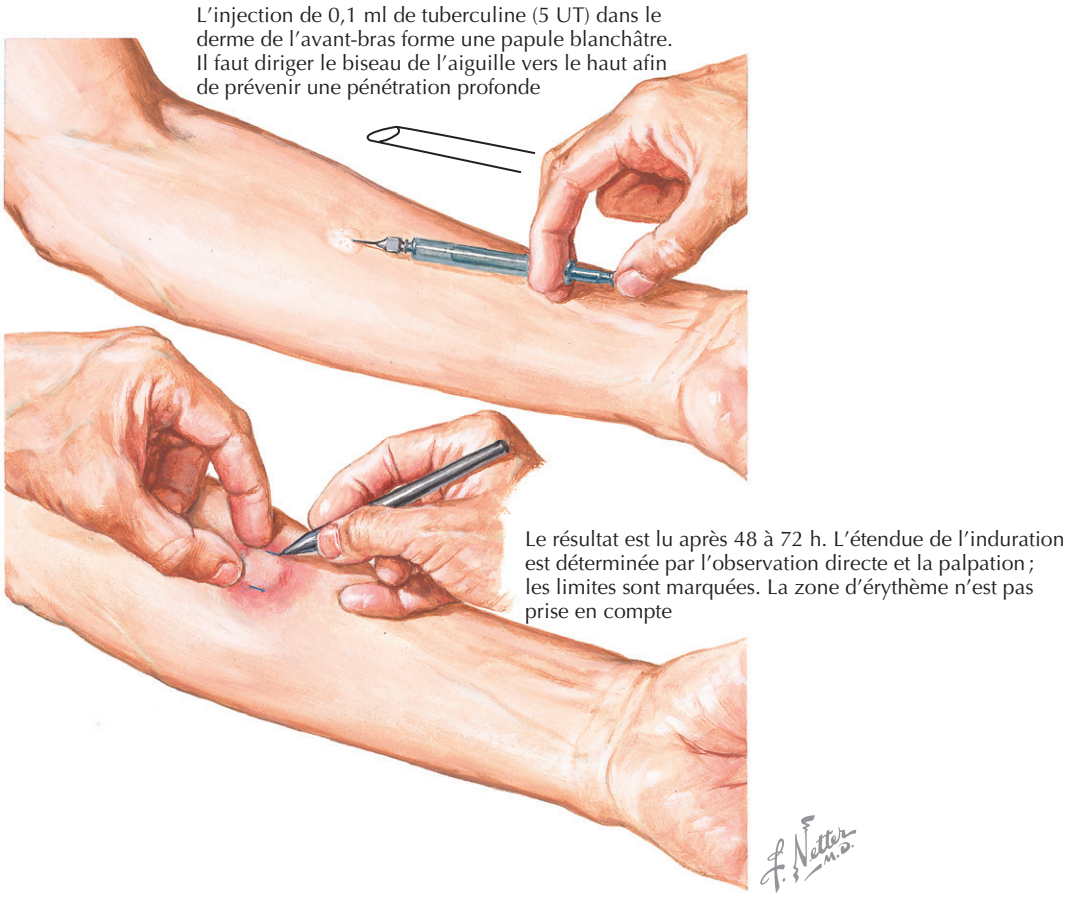
1. à un TCT ou à un test QuantiFERON-TB® (QFT-G, *QuantiFERON Tuberculosis Gold*, voir plus bas);
2. à un questionnaire détaillé sur un éventuel voyage récent et sur une exposition potentielle à la tuberculose;
3. à des examens complémentaires en cas de toux et d'une perte de poids;
4. à une radiographie du thorax afin que leur risque de contracter ou de réactiver une tuberculose soit minimisé.

Les patients atteints de tuberculose latente devraient d'abord être traités pour cette infection avant le début de la cure aux antagonistes du TNFα.

Démarche diagnostique

Jusqu'à récemment, l'infection tuberculeuse latente (ITL) ne pouvait être décelée que par un TCT au moyen d'un dérivé protéique purifié (DPP) [figure 103.4]. Ce test peut cependant donner des résultats faussement positifs ou faussement négatifs (tableau 103.1). Un tel risque peut être minimisé par une attention particulière à la localisation et à l'interprétation correcte du test. Chez la plupart des gens, la sensibilité du TCT persiste toute la vie, mais chez d'autres, la surface de la réaction cutanée peut diminuer et disparaître au fil du temps. Si le DPP est inoculé à une personne infectée chez qui la réaction cutanée s'est atténuée, un premier test peut être faible ou absent, mais un test ultérieur (2 à 4 semaines plus tard) peut montrer une réaction nette. Cet effet de rappel ne doit pas être interprété comme une conversion du test cutané, mais le second test doit plutôt être considéré comme reflétant l'exposition réelle de l'individu à *M. tuberculosis*. Le test en deux étapes est recommandé pour les personnes susceptibles de subir des tests répétés à la tuberculine (par exemple les professionnels de la santé) ou pour celles dont l'immunité pourrait être affaiblie (par exemple les personnes âgées) et qui n'ont pas subi de TCT au cours des 12 mois précédents. Les critères utilisés pour considérer qu'un résultat de TCT est positif sont basés sur l'étendue de l'induration et les données épidémiologiques et cliniques du patient (tableau 103.2). La sensibilité du TCT pour détecter la tuberculose active est de l'ordre de 75 à 80 %, mais peut être inférieure dans certains groupes comme les personnes âgées et les personnes infectées par le VIH. La spécificité du TCT est

Figure 103.4 Test tuberculinique.



d'environ 99 % dans les populations qui ne sont pas exposées à d'autres mycobactéries ou qui ne sont pas vaccinées par le BCG, mais diminue à environ 95 % dans les populations où une réactivité croisée avec d'autres mycobactéries est fréquente (par exemple dans le Sud-Est des États-Unis). Le test de routine est recommandé uniquement pour les groupes à forte prévalence et à haut risque (voir le tableau 103.1). Une vaccination antérieure par le BCG ne modifie pas l'interprétation de la réactivité au TCT. La grossesse n'est pas une contre-indication au TCT.

Récemment, un test sanguin, le test QFT-G, est devenu disponible pour le diagnostic de l'ITL. Le réactif du test QFT-G est un mélange de peptides de synthèse représentant les deux protéines de *M. tuberculosis*, ESAT-6 et CFP- 10. Si le patient est infecté par *M. tuberculosis*, les globules blancs, au contact de ces antigènes, libèrent de l'IFNγ. À cet effet, la quantité de cette cytokine est mesurée après incubation du sang du patient avec les antigènes durant 16 à 24h. Le QFT-G peut être utilisé dans toutes les circonstances dans lesquelles le TCT est actuellement utilisé, notamment pour le contrôle des personnes ayant eu des contacts à risque ou des immigrants récents vaccinés par le BCG ainsi que pour le dépistage de la tuberculose chez les professionnels de la santé. Les avantages du QFT-G sont les suivants : la technique est commode ; elle évite la subjectivité inhérente à des mesures d'induration cutanée produite par le TCT ; elle ne requiert qu'une seule visite du patient ; elle permet la répétition des tests sans amplifier la réaction, comme des séries de tests à la tuberculine peuvent le faire. Toutefois, la prudence est de mise lors de l'application du test à certaines populations, en raison de certaines inconnues comme l'application du QFT-G à des personnes immunodéprimées, à des patients atteints de tuberculose extrapulmonaire, aux enfants et aux populations des pays à forte incidence. En outre, il existe peu de données sur la reproductibilité à long terme de ce test, en particulier lorsque les tests sont fréquemment répétés (par exemple les professionnels de la santé). Avant d'entreprendre des tests QFT-G, des dispositions devraient être prises avec un laboratoire qualifié et, si nécessaire, avec un service de messagerie pour assurer un traitement du sang rapide et approprié.

En cas de présomption de tuberculose active, tous les patients devraient subir un TCT. Une anamnèse soigneuse doit essayer de dépister les symptômes non spécifiques de la tuberculose et ceux qui sont spécifiques d'organe, en particulier ceux d'une atteinte pulmonaire. L'examen physique est d'utilité diagnostique limitée, mais peut contri-

Tableau 103.1 Causes possibles de réactions tuberculiniques faussement positives ou faussement négatives

Causes de réactions faussement positives	Causes de réactions faussement négatives
Confondre érythème et induration	Anergie due à une infection tuberculeuse très grave
Infection par des mycobactéries non tuberculeuses	Infection récente par *M. tuberculosis* (< 10 semaines)
Vaccination par le BCG	Médicaments (stéroïdes, agents immunosuppresseurs)
Lecture prématurée du test cutané, la réaction étant due à des anticorps plutôt qu'à l'immunité cellulaire	Troubles métaboliques (par ex., maladie hépatique ou rénale chronique)
Utilisation d'une dose excessive de DPP (par ex., 250 TU)	Maladies immunosuppressives (par ex., VIH, hémopathies malignes ou lymphome)
Antigène mal standardisé	Malnutrition
	Vaccination récente par un virus vivant (par ex., rougeole)
	Nouveau-nés, personnes âgées
	Dilution du DPP ou conservation dans de mauvaises conditions
	Injection inappropriée (par ex., trop peu d'antigène, ou injection sous-cutanée)
	Erreurs de lecture ou d'enregistrement du TCT

BCG : bacille de Calmette-Guérin ; DPP : dérivé protéique purifié ; TCT : test cutané à la tuberculine ; UT : unité de tuberculine.
Adapté de Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 161 (4Pt 1) : 1390.

Tableau 103.2 Critères de positivité du test tuberculinique par groupe à risque

Induration ≥ 5 mm	Induration ≥ 10 mm	Induration ≥ 15 mm
Infection par le VIH	Personne arrivée récemment (< 5 ans) d'un pays à forte prévalence*	Personne sans risque connu de tuberculose
Contact récent avec un cas de tuberculose*	Consommation de drogues injectables	
Foyer fibreux sur la radiographie thoracique compatible avec une tuberculose antérieure	Personnel d'un laboratoire de microbiologie*	
Patients ayant subi une greffe d'organe et autres patients immunodéprimés recevant l'équivalent de > 15 mg/j de prednisone pendant ≥ 1 mois)***	Résidents et employés dans des communautés à haut risque : prisons, maisons de soins et de repos, établissements connexes, résidences pour patients atteints de sida, foyers d'accueil pour les sans-abris*	
	Personnes atteintes d'affections les exposant à un risque élevé*,**	
	Nourrissons ou enfants de moins de 4 ans, enfants et adolescents exposés à des adultes faisant partie des personnes à haut risque*	

TCT : test cutané à la tuberculine.
* Critères épidémiologiques utilisés dans la classification de la réaction cutanée TCT. ** Affections à haut risque, notamment la silicose, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, la leucémie, la maladie de Hodgkin, un traitement immunosuppresseur et la malnutrition. *** Affections reprises dans la classification des réactions cutanées du TCT.
Tiré de Targeted tuberculin testing and treatment of latent tubeculosis infection. A joint statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 161 (4Pt 2) : S221-S247. Adapté aussi de Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations. Recommendations of the Advisory council for the Elimination of TB. MMWR Recomm Rep 1995 ; 44 (RR-11) : 19–34.

buer à la détection de l'infection d'un organe particulier, ce qui conduira alors à des examens plus poussés. Tous les patients avec un résultat de TCT ou de QFT-G positif ou avec des symptômes de tuberculose doivent subir une radiographie thoracique qui contribuera au diagnostic de tuberculose pulmonaire et déterminera l'étendue de la maladie.

Une radiographie du thorax peut souvent offrir un diagnostic de présomption de tuberculose pulmonaire. Pour les cas suspects, les mycobactéries peuvent être mises en

évidence dans les expectorations par coloration acidorésistante (Ziehl-Neelsen ou la méthode Kinyoun) ou par un procédé utilisant un fluorochrome, l'auramine O ou l'auramine-rhodamine. Un frottis positif indique une plus grande contagiosité. Si le frottis est positif, un test d'amplification des acides nucléiques (TAN) peut être utilisé pour la détection rapide de *M. tuberculosis*, avec une sensibilité d'environ 95 % et une spécificité proche de 100 %. La US Food and Drug Administration déconseille l'utilisation du TAN dans les échantillons à bacilloscopie (frottis) négative en raison de la faible sensibilité.

L'isolement de *M. tuberculosis* à partir d'expectorations ou de prélèvements tissulaires est indispensable à la confirmation de l'identité du micro-organisme ainsi que pour les tests subséquents de sensibilité aux médicaments, ce qui est recommandé pour les premiers isolats chez chaque patient. Les cultures sont aussi essentielles pour le diagnostic de la tuberculose dans les cas pulmonaires et extrapulmonaires avec frottis négatif. De plus, associées aux frottis colorés pour les bacilles acidorésistants, elles servent à la surveillance de la réponse du patient à un traitement, à la levée de l'isolement et au diagnostic d'un éventuel échec thérapeutiques ou d'une rechute. Des expectorations peuvent être obtenues toutes les 8 à 12 h. Il faudra parfois les induire au moyen d'une solution saline hypertonique, qui augmente le volume des échantillons, surtout chez les patients infectés par le VIH. La détection de la croissance mycobactérienne dans le milieu conventionnel de Löwenstein-Jensen ou de Middlebrook 7H10 requiert 4 à 8 semaines. Les analyses qui permettent de détecter soit la production de dioxyde de carbone soit la consommation de petites quantités d'oxygène par les micro-organismes dans la culture peuvent être utilisées pour la détection de la croissance des mycobactéries en 14 à 21 j. Le temps nécessaire pour la détection des mycobactéries par ces tests métaboliques dépend en grande partie du nombre de micro-organismes dans l'inoculum. La tomodensitométrie peut fournir des informations précieuses en confirmant si une radiographie pulmonaire anormale est compatible avec la tuberculose. L'aspiration de liquide gastrique pour une culture est souvent utile chez les jeunes enfants qui ne peuvent expectorer. Si les adultes en sont également incapables, on peut recourir à une bronchoscopie avec fibre optique, pour prélever des sécrétions bronchiques.

Le diagnostic de tuberculose extrapulmonaire nécessite habituellement des procédés invasifs pour l'obtention d'un liquide (par exemple du liquide céphalorachidien [LCR]) pour les frottis ou la culture, et d'une biopsie tissulaire pour mise en culture. Afin de poser le diagnostic de tuberculose génito-urinaire, on doit mettre en culture un échantillon d'urine recueillie le matin lors de la première miction et au milieu du jet. Pour l'hémoculture, le sang doit être anticoagulé à l'héparine et soumis à un système de lyse-centrifugation ou inoculé dans un bouillon de culture conçu spécialement pour les hémocultures mycobactériennes. Le diagnostic de tuberculose du système nerveux central est établi par culture du LCR ; un minimum de 5 ml de liquide doit être envoyé au laboratoire dans un flacon stérile pour culture. Lorsque les techniques non invasives ne fournissent pas un diagnostic, on doit recourir à des interventions pour obtenir des échantillons des tissus suivants : poumon, péricarde, ganglions lymphatiques, tissu osseux et articulations, intestin, trompes utérines et épididyme. Toutes les cultures où *M. tuberculosis* se développe doivent servir à des antibiogrammes.

Soins et traitement

Traitement optimal

Pour tout patient atteint ou soupçonné de tuberculose, lorsqu'il est pris en charge dans un établissement de soins, il faut prendre les précautions de ventilation adéquate de la chambre : 6 à 12 renouvellements d'air par heure, pression négative avec évacuation de l'air directement à l'extérieur. Le personnel de santé doit porter un masque N95 avant d'entrer dans la chambre d'un patient atteint de tuberculose potentiellement contagieuse. Les patients doivent rester isolés jusqu'à ce qu'ils aient été traités au moins durant 2 à 3 semaines par les agents antituberculeux habituels ; il faut que leur état clinique se soit amélioré (réduction de la fréquence de la toux), que trois frottis d'expectorations recueillis à intervalle de 8 à 24 h aient été négatifs, une expectoration au moins ayant été obtenue le matin. Les patients atteints ou soupçonnés de tuberculose multirésistante devraient rester isolés jusqu'à ce que les résultats des cultures soient négatifs. Les personnes qui entrent en contact étroit avec des patients atteints de tuberculose pulmonaire active doivent subir des tests de détection, car on sait que 2 à 3 % d'entre elles sont déjà atteintes d'une maladie active et que 5 à 15 % ont une infection latente.

Après exclusion d'une tuberculose active par les antécédents, l'examen physique, la radiographie pulmonaire et les analyses bactériologiques (si indiquées), toute personne qui réagit à un TCT (voir le tableau 103.1) ou qui a un QFT-G positif doit recevoir le traitement recommandé pour l'ITL (tableau 103.3). Idéalement, les patients devraient alors subir des contrôles au moins 1 fois par mois. Au cours de ce suivi, il faut interroger le patient à propos d'éventuels effets médicamenteux indésirables et pratiquer un bref examen physique à la recherche de signes d'hépatite. Les tests de base de la fonction hépatique (c'est-à-dire les dosages de l'alanine transaminase, de l'aspartate transaminase et de la bilirubine) ne sont recommandés que pour les personnes à risque élevé de dysfonction hépatique, notamment les patients infectés par le VIH, les personnes ayant des antécédents de maladie chronique du foie (par exemple hépatite C), les femmes enceintes ou en postpartum, dans les 3 mois suivant l'accouchement, et les personnes qui consomment de l'alcool régulièrement. Une hépatite active et une maladie du foie en phase terminale sont des contre-indications relatives à l'utilisation de l'isoniazide ou de la pyrazinamide. La surveillance

Tableau 103.3 Traitement recommandé pour l'infection tuberculeuse latente

Médicament	Durée (mois)	Posologie	Évaluation (données probantes)*	
			VIH négatif	VIH positif
Isoniazide	9	Quotidien	A (II)	A (II)
		Deux fois par semaine	B (II)	B (II)
Isoniazide	6	Quotidien	B (I)	C (I)
		Deux fois par semaine	B (II)	C (I)
Rifampicine	4	Quotidien	B (II) B (III)	

* A : préféré ; B : autre option acceptable ; C : option lorsque A et B ne peuvent être utilisés ; I : données d'essais cliniques randomisés ; II : données provenant d'essais cliniques non randomisés ou qui n'ont pas été menés dans d'autres populations ; III : avis d'experts.
Tiré de Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. A joint statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 161 (4Pt 2) : S221–S247.

de routine au cours du traitement de l'ITL est indiquée pour les personnes dont les résultats des tests de la fonction hépatique sont anormaux et chez les personnes à risque de maladie hépatique. Ces tests devraient également être effectués sur les personnes présentant des signes ou des symptômes d'hépatite. Le traitement à l'isoniazide doit être interrompu si les taux de transaminases sont supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale s'ils sont associés à des symptômes, et à 5 fois la limite supérieure de la normale si le patient est asymptomatique.

Pour traiter les patients atteints de tuberculose active, on doit recourir à plusieurs médicaments afin de prévenir le développement de la résistance, amplifier l'effet tuberculocide et guérir le patient même si la souche de *M. tuberculosis* en cause résiste à un ou plusieurs des agents antituberculeux. Le schéma préféré pour les patients dont les bacilles sont pleinement sensibles est une cure de 6 mois initialement composée d'isoniazide, de rifampicine et d'éthambutol (il faut utiliser la streptomycine chez les enfants trop jeunes pour que l'on puisse surveiller leur acuité visuelle), et 2 mois de pyrazinamide, puis 4 mois d'isoniazide et de rifampicine. En cas de réponse lente ou suboptimale, le traitement sera prolongé jusqu'à 9 mois ou 4 mois après que les résultats des cultures se sont avérés négatifs. Tout les patients devraient être traités selon le principe DOT (*directly observed treatment*) ou TDO (traitement directement observé) renforcé, afin d'assurer l'observance de la prise des médicaments par le patient. La tuberculose extrapulmonaire chez l'adulte doit être prise en charge d'une manière similaire à celle de la tuberculose pulmonaire (soit 6 mois de traitement), sauf en cas de méningite pour laquelle une cure de 9 à 12 mois est recommandée. Les enfants atteints de granulie, de tuberculose des os et des articulations ou de méningite tuberculeuse doivent être traités durant un minimum de 12 mois. La consultation d'experts est généralement nécessaire lorsqu'il faut traiter la tuberculose chez des personnes infectées par le VIH. En effet, le traitement est plus difficile en raison de la possibilité d'une malabsorption des médicaments antituberculeux et des interactions entre la rifampine et les inhibiteurs de protéase.

Les médecins devraient se familiariser avec l'administration des médicaments antituberculeux de première ligne, leurs effets indésirables et leurs contre-indications. Dans la tuberculose pulmonaire, la réponse au traitement est suivie par la culture des expectorations. Une réévaluation de la thérapie est nécessaire si les résultats des cultures ne sont pas devenus négatifs après 2 mois. Dans ce cas, répéter les tests de sensibilité aux médicaments est essentiel, et le TDO doit être poursuivi ou commencé. L'éducation du patient en ce qui concerne l'observance, les symptômes liés à la toxicité des médicaments et les interactions médicamenteuses est essentielle pour assurer l'efficacité du traitement. Traiter les personnes doublement infectées par le VIH et *M. tuberculosis* est difficile en raison des effets toxiques superposés, des interactions médicamenteuses et des réactions paradoxales. Par exemple, plusieurs antirétroviraux interagissent avec les médicaments antituberculeux, en particulier les rifampicines. Chez les patients VIH non encore traités, le programme de lancement des traitements antirétroviraux hautement actifs (TAHA) est complexe. Une consultation avec un spécialiste des maladies infectieuses est recommandée. On parle de résistance à plusieurs médicaments (MDR : *multidrug resistance*) même si celle-ci se limite à l'isoniazide et à la rifampicine ; elle devient un problème croissant à l'échelle mondiale. Aux États-Unis, la tuberculose multirésistante est plus fréquente chez les personnes qui sont nées à l'étranger, qui gardent des cultures positives, ou dont les symptômes ne disparaissent pas au bout de 3 mois de traitement. Chez tous les patients atteints de tuberculose à bacilles multirésistants, il faudrait appliquer le TDO et ceux-ci devraient être pris en charge par des personnes familiarisées avec l'utilisation des médicaments de deuxième ligne, comme les aminosides (par exemple la streptomycine), des polypeptides, les fluoroquinolones (par exemple la ciprofloxacine), les thioamides, la cyclosérine et l'acide para-aminosalicylique. Les médicaments de deuxième ligne sont moins efficaces, plus toxiques et plus coûteux que les cures basées sur les agents de première ligne, l'isoniazide et la rifampicine.

Récemment, une forme de tuberculose ultrarésistante (UR) s'est développée et est devenue un problème mondial. Les CDC et l'Organisation mondiale de la santé ont défini la tuberculose UR comme celle due à des bacilles résistant à l'isoniazide, à la rifampicine, à une fluoroquinolone et, au moins, à un des trois médicaments injectables de seconde ligne (par exemple l'amikacine, la kanamycine ou la capréomycine). Entre 2000 et 2006, environ 1 % des cas confirmés par culture (n = 922) aux États-Unis étaient dus à des souches MDR ; de ces souches, environ 2 % (n = 17) étaient dus à des souches UR. La tuberculose UR est rare aux États-Unis, mais elle est plus fréquente en Corée du Sud (15 % des isolats MDR), dans les pays d'Europe orientale et en Asie occidentale (14 % des isolats MDR).

Éviter les erreurs de traitement

L'erreur la plus commune est de ne pas envisager le diagnostic de tuberculose, qui se manifeste souvent de manière protéiforme : une faible fièvre, un amaigrissement progressif, de la toux, des sueurs nocturnes et de la fatigue. Des examens adéquats, comprenant une radiographie du thorax et trois frottis d'expectorations avec cultures, permettent généralement la détection de la tuberculose pulmonaire. Le diagnostic des formes extrapulmonaires est plus difficile, car il nécessite habituellement des investigations plus invasives. Pour la détection de la tuberculose extrapulmonaire, les prélèvements tissulaires conviennent mieux pour les frottis et les cultures que les fluides (par exemple une biopsie péritonéale plutôt que du liquide d'ascite ; du tissu péricardique plutôt que du liquide péricardique). Une ponction ou une biopsie de moelle osseuse est souvent utile pour le dépistage de la tuberculose disséminée (le laboratoire devrait être informé à l'avance de l'arrivée de l'échantillon).

Pour éviter tout risque de transmission nosocomiale, tous les patients atteints ou soupçonnés de tuberculose devraient immédiatement être mis dans des chambres à ventilation adéquate. Le personnel de santé devrait être correctement formé à l'utilisation des masques N95.

Il faudra insister auprès des patients atteints d'ITL sur la nécessité de prendre régulièrement leurs médicaments et cela pour toute la durée du traitement. Pour les patients atteints de tuberculose active, on devrait idéalement recourir au TDO. La non-observance du traitement ou son arrêt prématuré est la raison principale du développement de la résistance aux médicaments.

Futures directions

Les principaux défis de la tuberculose sont la proportion croissante de souches multirésistantes ainsi que la prévention et le traitement de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH. Des progrès contre la tuberculose ont été réalisés sur plusieurs fronts. De nouveaux tests diagnostiques sont en développement pour la détection rapide de *M. tuberculosis* (par exemple la réaction en chaîne à la polymérase) dans les expectorations ou des échantillons de tissus, et pour l'identification rapide des souches résistantes aux médicaments. De nouveaux médicaments sont à l'étude pour le traitement de la tuberculose, notamment une quinolone, la moxifloxacine, les nitro-imidazopyrans (par exemple le PA-824), les macrolides (par exemple l'azithromycine et la clarithromycine), les oxazolidinones (par exemple le linézolide, le PNU-100480), les diamines (par exemple le SQ109) et les imidazoles avec un anneau substitué. Enfin, un important effort de recherche est axé sur le développement de nouveaux vaccins antituberculeux. Plusieurs candidats devraient être prêts pour des essais cliniques dans quelques années.

Ressources supplémentaires

Campbell IA, Bah-Sow O. Pulmonary tuberculosis : diagnosis and treatment. BMJ 2006 ; 332 (7551) : 1194-7. PMID : 16709993.

Les auteurs fournissent une revue excellente et concise des progrès actuels dans le diagnostic et le traitement de la tuberculose pulmonaire.

de Jong BC, Israelski DM, Corbett EL, Small PM. Clinical management of tuberculosis in the context of HIV infection. Annu Rev Med 2004 ; 55 : 283-301. PMID : 14746522.

Cet article remarquable passe en revue la prise en charge des patients infectés à la fois par le VIH et M. tuberculosis.

Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 161 (4Pt 1) : 1376-95.

Cette directive officielle décrit les méthodes de détection de la tuberculose.

Nahid P, Pai M, Hopewell PC. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculosis. Proc Am Thorac Soc 2006 ; 3 (1) : 103-10. PMID : 16493157.

Les auteurs proposent une brève revue de nouvelles démarches diagnostiques et thérapeutiques pour la tuberculose.

Rychly DJ, DiPiro JT. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. Pharmacotherapy 2005 ; 25 (9) : 1181-92. PMID : 16164393.

Cet article important passe en revue les données probantes indiquant que les antagonistes du TNFα constituent un facteur de risque de réactivation d'une tuberculose.

Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Recomm Rep 1995 ; 44 (RR-11) : 19-34.

Cette directive importante décrit les procédés recommandés pour le dépistage de la tuberculose.

Taylor Z, Nolan CM, Blumberg HM. American Thoracic Society ; Centers for Disease Control and Prevention ; Infectious Diseases Society of America. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2005 ; 54 (RR-12) : 1-81.

Cette importante déclaration décrit les mesures de santé publique pour le contrôle de la tuberculose aux États-Unis.

Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, et al. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor alpha. Arthritis Rheum 2005 ; 52 (10) : 2968-74. PMID : 16200576.

Les auteurs fournissent une excellente revue des réactivations de tuberculose sous l'effet des antagonistes du TNFα.

Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. Nat Clin Pract Rheumatol 2006 ; 2 : 602-10. PMID : 17075599.

Il s'agit de la revue la plus récente des réactivations de tuberculose sous l'effet des antagonistes du TNFα.

Données probantes

1. American Thoracic Society; CDC; Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep 2003; 52 (RR-11) : 1-77.

   Cette excellente directive offre des recommandations détaillées pour le traitement de la tuberculose.
2. Blumberg HM, Leonard MK Jr, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculous infection. JAMA 2005; 293 (22) : 2776-84. PMID : 15941808.

   Cette revue, excellente et concise, décrit les directives actuelles pour le traitement de la tuberculose.
3. Furin JJ, Johnson JL. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculosis. Curr opin Pulmon Med 2005; 11 (3) : 189-94.

   Ce bref article est une excellente revue des nouvelles méthodes de diagnostic et de traitement de la tuberculose.
4. Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. N Engl J Med 2001; 345 (3) : 189-200. PMID : 11463015.

   Cet article plus ancien offre une revue exhaustive du traitement de la tuberculose.
5. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. A joint statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161 (4Pt 2) : S221-S247.

   Cette importante directive décrit la détection et le traitement de l'ITL.

Amanda Peppercorn ▪ Jonathan S. Serody

104

Infections fongiques

Introduction

L'incidence des infections fongiques médicalement significatives a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies, en corrélation étroite avec la hausse du nombre de patients immunodéprimés. L'épidémie de sida, l'expansion des transplantations de cellules souches et d'organes solides, ainsi que l'utilisation sans cesse croissante de la chimiothérapie et des immunosuppresseurs ont exposé plus de gens au risque de maladies fongiques invasives et ont élargi la variété de champignons susceptibles de provoquer une maladie humaine sérieuse (encadré 104.1). Au cours de la dernière décennie, des progrès importants sont intervenus dans le diagnostic et le traitement de ces infections, plusieurs nouveaux médicaments antifongiques étant devenus disponibles. Toutefois, étant donné la complexité de la population de patients les plus exposés à ces infections (encadré 104.2), le diagnostic précoce et la prise en charge constituent des défis considérables. La mortalité reste élevée dans certaines circonstances et peut atteindre 90 % en cas d'infections fongiques invasives chez les receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les champignons peuvent exister en tant que levures ou moisissures. Les champignons de type levures sont généralement des organismes unicellulaires de forme ronde, qui se reproduisent par bourgeonnement et forment des colonies planes et lisses. Les moisissures comportent des structures longitudinales tubulaires appelés «hyphes», grandissent par extension et ont un aspect flou sur une plaque de croissance. La plupart des champignons existent soit comme levures soit moisissures, mais les champignons dimorphiques prolifèrent dans l'hôte comme une levure, alors qu'ils subsistent dans l'environnement comme des moisissures; ils comprennent les agents des affections suivantes : histoplasmose, blastomycose, sporotrichose, coccidioïdomycose, paracoccidioïdomycose et chromoblastose. Les mycoses sont des infections causées par des champignons. À de rares exceptions, les mycoses ne sont généralement pas transmissibles d'une personne à l'autre.

La paroi cellulaire fongique est une barrière rigide composée de glucanes et de chitine. Certains champignons, comme *Cryptococcus* spp., ont une capsule polysaccharidique qui agit comme une couche supplémentaire de protection et les aide à échapper au système immunitaire. L'intérieur de la paroi cellulaire est la membrane cytoplasmique, qui contient des ergostérols. Des agents antifongiques comme les dérivés azolés et les polyènes sont dirigés contre les ergostérols. La nouvelle classe d'antifongiques, les échinocandines, agissent sur la production de β-D-glucane de la paroi cellulaire (tableau 104.1).

Les tests diagnostiques actuels sont : (1) la culture d'un prélèvement dans le site affecté, (2) l'examen histologique des tissus par des techniques spéciales de coloration (méthode de Gomori à l'argent méthénamine, acide périodique de Schiff et calcofluor), recherche d'antigènes (mise en évidence du galactomannane, du β-1,3-D-glucane, des antigènes cryptococciques et histoplasmiques) et (3) la comparaison des titres d'anticorps entre la phase aiguë et la convalescence. L'utilité du dosage des anticorps est limitée. La réactivité croisée et le taux élevé de faux négatifs, en particulier chez les hôtes immunodéprimés, dont la réponse immunitaire humorale est trop faible, peuvent limiter l'exactitude de ces tests. Aussi, la démarche diagnostique optimale des infections fongiques invasives repose essentiellement sur la suspicion clinique, la culture et le diagnostic histopathologique.

Encadré 104.1 Principaux agents d'infections fongiques chez l'homme

Candida spp.
- *C. albicans, C. glabrata, C. guilliermondii, C. kefyr, C. krusei, C. lusitaniae, C. parapsilosis, C. rugosa, C. tropicalis*

Autres levures
- *Cryptococcus neoformans*
- *Malassezia* spp.
- *Rhodotorula* spp.
- *Saccharomyces* spp.
- *Trichosporon* spp.

Zygomycètes
- *Absidia* spp.
- *Cunninghamella* spp.
- *Mucor* spp.
- *Rhizomucor* spp.
- *Rhizopus* spp.
- *Saksenaea* spp.

Autres champignons
- *Acremonium* spp.
- *Aspergillus* spp. *(A. fumigatus, A. Niger, A. flavus, A. terreus, A. versicolor)*
- *Emmonsia* spp.
- *Fusarium* spp.
- *Scedosporium* spp.
- *Trichoderma* spp.

Champignons dématiés
- *Alternaria* spp.
- *Bipolaris* spp.
- *Curvularia* spp.
- *Cladophialophora* spp.
- *Dactylaria* spp.
- *Exophiala* spp.
- *Phialophora* spp.
- *Ramichloridium* spp.
- *Wangiella* spp.

Champignons dimorphiques
- *Blastomyces dermatitidis*
- *Coccidioides immitis*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Paracoccidioides brasiliensis*
- *Marneffei penicillium*
- *Sporothrix schenckii*

Autres
- *Pneumocystis jiroveci*

Encadré 104.2 Personnes à risque d'infections fongiques invasives

- Greffés (transplantation d'organe solide et de moelle osseuse)
- Patients atteints d'hémopathie maligne (leucémies, lymphomes)
- Utilisateurs de drogues injectables
- Personnes infectées par le VIH rendues immunodéficientes par la chute du nombre de lymphocytes T CD4
- Traitement aux immunosuppresseurs (chimiothérapie, corticothérapie, antagoniste du facteur de nécrose tumorale, ciclosporine, azathioprine, CellCept®, sirolimus, anakinra)
- Nourrissons prématurés (<26e semaine de gestation ou <1000 g)
- Patients hospitalisés :
  - séjour prolongé
  - unité de soins intensifs
  - antibiotiques à large spectre
  - soins critiqnes
  - diabète
  - insuffisance rénale traitée par hémodialyse
  - nutrition parentérale
  - cancer et chimiothérapie
  - pancréatite grave
  - lourde intervention chirurgicale
  - dispositifs invasifs (cathéters urinaires, cathéters veineux centraux)

Immunodéficience liée au VIH

Chez les patients immunodéficients à la suite d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), des pathogènes importants causent de nombreuses mycoses, notamment la candidose, la cryptococcose, l'histoplasmose et la pneumocystose. L'histoplasmose est décrite dans la section consacrée aux mycoses endémiques. La candidose cutanéomuqueuse est extrêmement fréquente chez les personnes atteintes du sida et peut être un indice diagnostique des dysfonctionnements du système immunitaire dans le contexte VIH/sida. Si elle survient chez un patient auparavant en bonne santé, il faut rechercher une éventuelle déficience immunologique liée à une tumeur maligne ou au sida (voir « Candidose »).

Cryptococcose

Cryptococcus neoformans est un micro-organisme encapsulé de type levure pouvant causer une maladie chez des personnes aussi bien immunocompétentes qu'immunodéprimées, mais il est une cause importante de morbidité et de mortalité chez les personnes atteintes de sida (figure 104.1). *Cryptococcus* se trouve dans des sols contaminés par la fiente de pigeon. L'infection survient après inhalation du germe et diffusion, par voie sanguine, dans divers organes. Bien qu'il puisse rester dans la circulation sanguine et causer une maladie pulmonaire, urinaire, cutanée, articulaire et osseuse, les sites les plus souvent touchés sont le cerveau et les méninges. Avant l'avènement des polythérapies antirétrovirales, 5 à 10 % des personnes infectées par le VIH contractaient une cryptococcose méningée.

L'évolution clinique peut être aiguë ou subaiguë, avec les signes et les symptômes typiques de la méningite : fièvre, raideur de nuque, photophobie, léthargie et confusion. Le diagnostic peut être posé par la mise en évidence du champignon dans le liquide céphalorachidien (LCR) par coloration (par exemple à l'encre de Chine) et culture. On peut également détecter la présence du micro-organisme dans le sérum et le LCR par dosage des antigènes

Tableau 104.1 Agents antifongiques et leurs propriétés

Agent	Voie d'administration	Mécanisme d'action	Spectre d'activité
Polyènes Amphotéricine B Formulations lipidiques Complexe lipidique d'amphotéricine B Dispersion colloïdale d'amphotéricine B Amphotéricine B liposomale	Voie intraveineuse	Se lie à l'ergostérol de la membrane cellulaire fongique, ce qui augmente sa perméabilité	Large spectre, incluant *Candida* spp., des champignons filamenteux et dimorphiques
Azolés Kétoconazole (K) Fluconazole (F) Itraconazole (I) Voriconazole (V) Posaconazole, en attente d'approbation (P) Ravuconazole, en attente d'approbation (R)	Voie intraveineuse (F, I, V) et orale (tous les azolés)	Inhibition de l'enzyme nécessaire à la biosynthèse d'ergostérol un composant structurel de la membrane cellulaire	*Candida albicans*, voriconazole actif contre *Aspergillus*, posaconazole actif contre les zygomycètes
Échinocandines Caspofungine Micafungine Anidulafungine	Voie intraveineuse	Inhibition de la synthèse de β-D-glucane, nécessaire à l'intégrité de la paroi cellulaire fongique	Toutes les espèces de *Candida* et d'*Aspergillus*

cryptococciques. Des facteurs typiques de mauvais pronostic sont : l'altération des facultés mentales à l'admission, une pression élevée à la ponction lombaire et un petit nombre de globules blancs dans le LCR, ce qui suggère une profonde immunosuppression. En l'absence de traitement, la mortalité est pratiquement de 100 %.

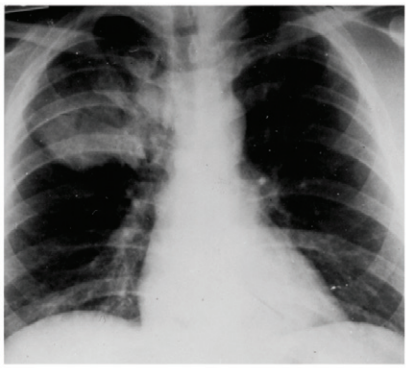
Pour les patients infectés par le VIH et atteints de maladie méningée, des directives thérapeutiques recommandent un traitement d'induction par l'amphotéricine B (ou une formulation lipidique), 0,7 à 1 mg/kg/j + flucytosine (100 mg/kg/j) pendant 2 semaines, suivi de fluconazole par voie orale (400 mg/j) pendant au moins 10 semaines. Il faudra alors poursuivre par un traitement à vie à la dose de 200 mg/j de fluconazole. Cependant, selon des données récentes, le traitement permanent au fluconazole pourrait être suspendu chez les patients dont le système immunitaire a été rétabli grâce à la thérapie antirétrovirale hautement active.

Pneumocystose

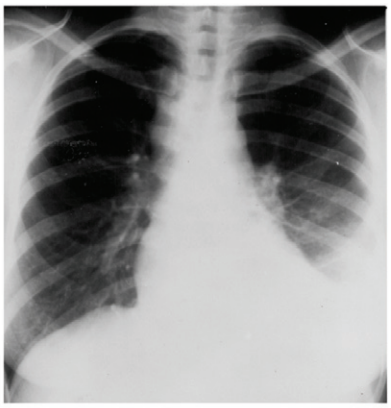
La pneumonie à pneumocyste (PPC) est due à *Pneumocystis jiroveci*, un micro-organisme inhabituel ; classé initialement comme protozoaire, il a été reclassé récemment comme champignon unicellulaire, sur la base de l'analyse de son acide ribonucléique ribosomique. Sa membrane cellulaire est dépourvue d'ergostérol ; il est donc insensible aux traitements par des agents antifongiques azolés et les polyènes. *Pneumocystis* avait été reconnu comme une cause rare de pneumonie chez les sujets immunodéprimés avant l'épidémie du sida. Entre les années 1980 et 1990, l'incidence et la mortalité liées à ce pathogène ont augmenté de manière spectaculaire chez les patients atteints de sida (figure 104.2). Bien que l'avènement de la thérapie antirétrovirale hautement active ait significativement réduit l'incidence de la PPC à la fin des années 1990, il survient encore environ 16 000 cas par an aux États-Unis, et cette pneumonie reste une des infections opportunistes les plus courantes associées au sida, frappant souvent des personnes qui ne sont pas conscientes de leur infection par le VIH. On a maintenant pris conscience de l'importance de cet agent pathogène comme cause de pneumonie dans les pays en développement d'Afrique et d'Asie dans le contexte de la pandémie de sida.

P. jiroveci peut causer une pneumonie subaiguë ou aiguë, qui peut aboutir rapidement à une insuffisance respiratoire. Les radiographies thoraciques peuvent montrer des images en nid d'abeilles (d'où le nom de pneumocyste), des infiltrats interstitiels ou des anomalies minimes ; habituellement, ces lésions ne sont pas associées à un épanchement pleural. Le taux sérique de lactate déshydrogénase peut être élevé, et généralement, le gradient d'oxygène alvéoloartériel est augmenté. Le diagnostic repose sur l'indice élevé de suspicion clinique, des symptômes de dyspnée à l'effort, de la fièvre, des douleurs thoraciques, un essoufflement progressif, les résultats de l'imagerie et la mise en évidence de trophozoïtes ou de kystes par des colorations spéciales des expectorations profondes (induites) ou de prélèvements bronchoscopiques. Ce micro-organisme ne peut pas être cultivé. Le traitement inclut le triméthoprime-sulfaméthoxazole à haute dose (15 mg/kg/j, en trois doses administrées par voie intraveineuse ou par voie orale) pendant 21 j, suivi d'une chimioprophylaxie ; si la pression partielle d'oxygène est inférieure à 70 mmHg ou si le gradient alvéoloartériel dépasse 35 mmHg, une cure de corticoïdes est recommandée au début du traitement pour atténuer la réponse inflammatoire et des lésions pulmonaires ultérieures au cours du traitement.

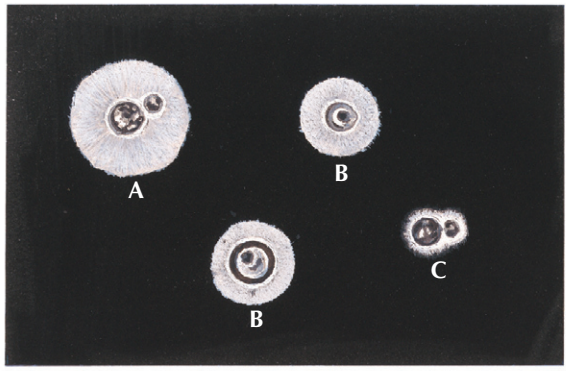
Figure 104.1 Cryptococcose ou torulose.



Cryptococcose pulmonaire visible comme une grande masse facilement confondue avec un cancer



Cryptococcose pulmonaire : ganglions lymphatiques médiastinaux agrandis, associés à un épanchement pleural gauche

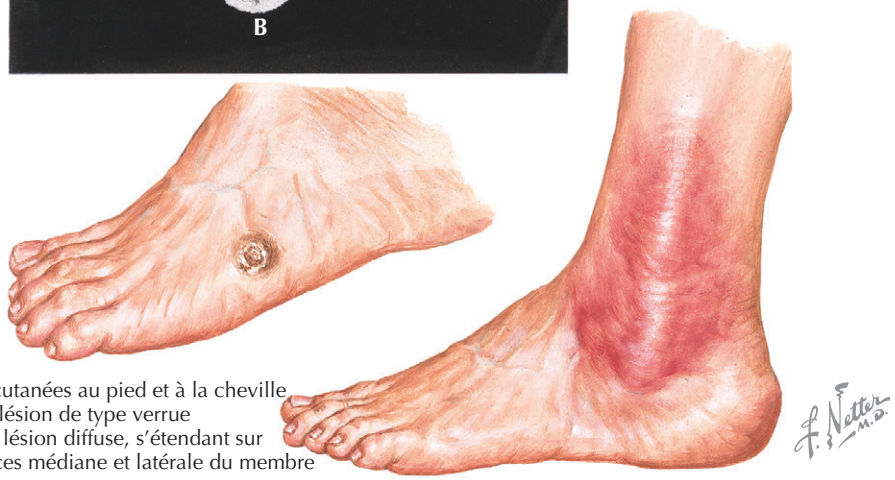


Préparation à l'encre de Chine montrant *C. neoformans*

A. Micro-organisme bourgeonnant avec capsule épaisse

B. Micro-organisme non bourgeonnant

C. Micro-organisme non encapsulé



Lésions cutanées au pied et à la cheville
En haut, lésion de type verrue
A droite, lésion diffuse, s'étendant sur les surfaces médiane et latérale du membre

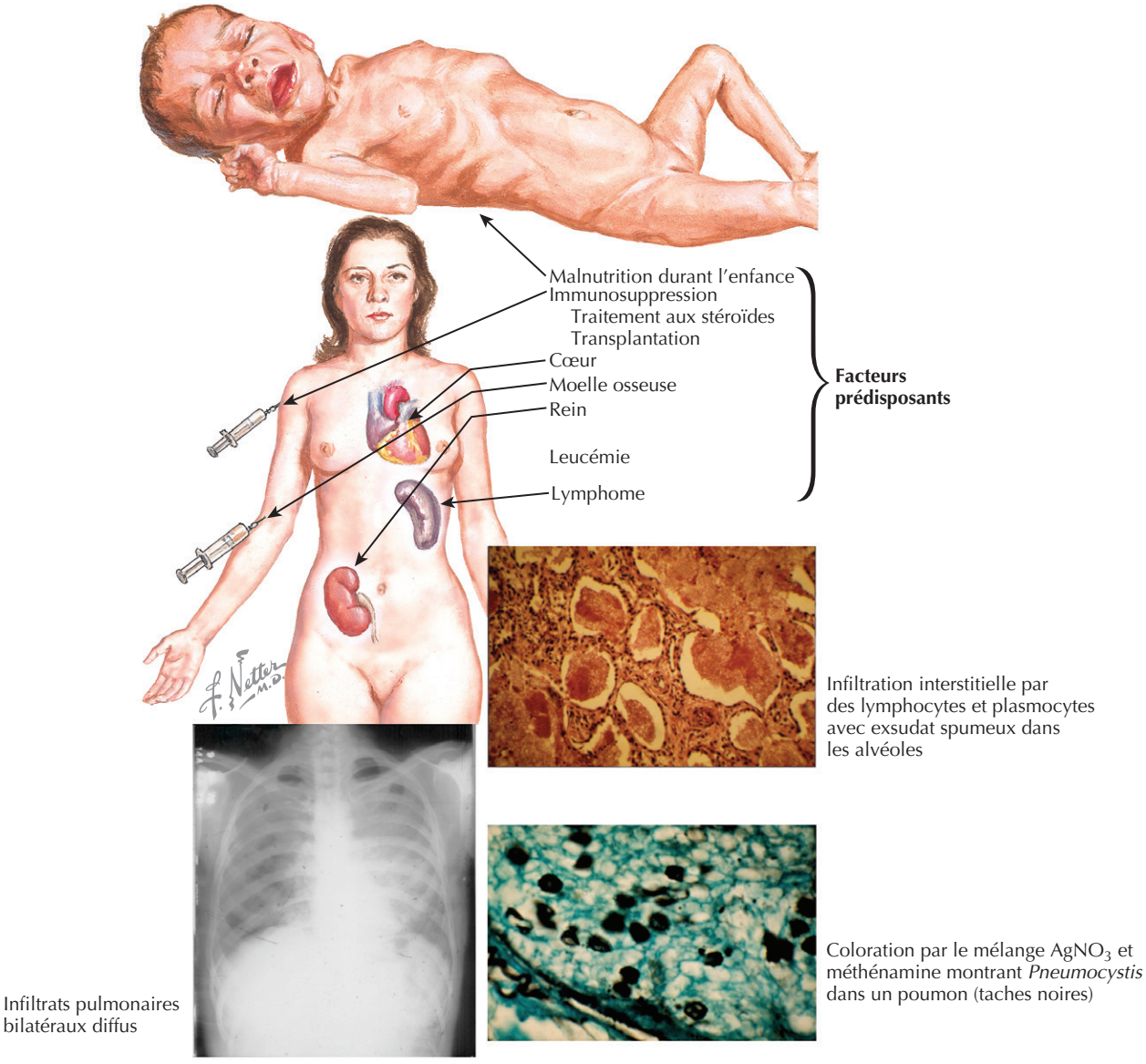
Candidose

Étiologie et pathogénie

Environ 154 espèces de la levure *Candida* ont été décrites. *Candida* fait partie de la flore humaine normale des voies génito-urinaires et gastro-intestinales et colonise massivement la peau. Elle demeure la cause la plus courante des infections fongiques à l'échelle mondiale particulièrement en milieu hospitalier. Les infections fongiques constituent environ 8 % de toutes les infections nosocomiales, et de ce nombre, 80 % sont attribuables à *Candida* spp. Historiquement, *C. albicans* était l'agent pathogène principal de candidose chez l'homme. Toutefois, récemment, la proportion des espèces non *albicans* a augmenté ; il s'agit de *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *et C. krusei*. Les conséquences sont sérieuses, car ces espèces peuvent résister au fluconazole, qui est couramment utilisé en prévention et en traitement de première ligne.

La plupart des espèces de *Candida* forment des biofilms, c'est-à-dire une population enfermée dans une matrice qui adhère à toute surface. Ceux-ci se forment sur les cathéters et sont difficiles à éradiquer, ce qui permet la contamination de sites stériles par des dispositifs comme des cathéters vésicaux, des drains abdominaux et des lignes veineuses centrales. *Candida* spp. représente le quatrième isolat sanguin le plus fréquent, le taux de mortalité variant de

Figure 104.2 Pneumonie à *Pneumocystis carinii*.



30 à 60 %. Une candidémie est également responsable d'une augmentation d'environ 10 j d'hospitalisation. La candidose est plus fréquente chez les patients ayant subi une transplantation de cellules souches ou d'un organe solide ou qui ont séjourné longtemps en soins intensifs et chez ceux qui ont des antécédents d'usage de drogues par voie intraveineuse, d'une antibiothérapie prolongée, de nutrition parentérale, de fréquentes interventions chirurgicales majeures ou de sida.

Tableau clinique et démarche diagnostique

Une infection à *Candida* spp. cause un large spectre de maladies : vulvovaginite, candidose oropharyngée («muguet») et œsophagienne, chéilite, septicémie, endocardite, infections abdominales chirurgicales, infections des voies urinaires et infection profonde d'un organe. Le type d'infection est fortement influencé par l'état immunitaire du patient. La candidose vulvovaginale est le plus fréquemment observée chez des femmes immunocompétentes, en particulier dans le cadre d'une antibiothérapie ayant conduit à des altérations de la flore normale. Une infection disséminée par voie hématogène est plus fréquemment rencontrée après une transplantation de cellules souches et dans le cadre d'une neutropénie prolongée. Une candidose cutanéomuqueuse est souvent observée chez les individus dont l'immunité cellulaire est déficiente, par exemple lors d'usage chronique de stéroïdes ou en cas de sida. Une candidose invasive se manifeste souvent par des signes cliniques non spécifiques comme la fièvre et des symptômes de septicémie. Toutefois, une choriorétinite, des nodules cutanés, qui peuvent être biopsiés, et des abcès hépatospléniques peuvent être des indices utiles au diagnostic.

La culture est le pilier du diagnostic, mais peut prendre plusieurs jours, alors que souvent, un traitement empirique doit commencer. La culture de *Candida* provenant d'un site stérile comme le péritoine ou la circulation sanguine apporte la preuve définitive de l'infection. Toutefois, des cultures positives à partir d'échantillons pulmonaires, en particulier, d'urines chez des patients porteurs d'une sonde vésicale peuvent être la conséquence d'une colonisation plutôt que d'une infection active. Ces résultats de culture doivent être interprétés dans le contexte de l'état immunitaire du patient et d'autres signes et symptômes cliniques. Une technique diagnostique par dosage de l'antigène, β-1,3-D-glucane, pour la détection rapide d'une candidose invasive, est actuellement testée; elle pourrait être utile à la décision d'un traitement agressif.

Soins et traitement

Candida spp. est sensible aux trois classes de médicaments antifongiques, et tous sont utilisés dans différents milieux afin de prévenir et de traiter l'infection. Toutefois, certaines espèces non *albicans*, comme *C. glabrata*, peuvent résister au fluconazole, et cette résistance, dans certains cas, peut s'étendre aux autres dérivés azolés. *C. krusei* est naturellement résistant au fluconazole, mais reste sensible au voriconazole. Des tests de sensibilité sont disponibles depuis peu dans de nombreux milieux universitaires et de recherche pour les différentes espèces de *Candida*, et ces profils de sensibilité diffèrent selon les régions et les milieux médicaux. Pour le traitement de la maladie mucocutanée, les traitements topiques peuvent être utilisés au départ. Si le muguet est extensif ou en cas d'œsophagite, une cure de courte durée au fluconazole (100 à 200 mg/j) est indiquée. Chez les patients atteints d'une grave immunodépression, qui récidivent à la fin du traitement, un traitement chronique au fluconazole est recommandé. En cas de candidémie, le cathéter veineux central doit être retiré d'urgence et il faut rechercher une endocardite éventuelle. Pour le traitement initial, l'amphotéricine B (ou une formulation lipidique, selon les effets secondaires potentiels) ou une échinocandine offre une efficacité complète, bien qu'il existe des données in vitro qui suggèrent une activité réduite des échinocandines sur *C. parapsilosis*. L'importance clinique de ces données reste floue. Une fois que le germe est identifié et sa sensibilité connue, le médecin peut adapter la thérapie en conséquence. Une maladie invasive à partir de *Candida* spp. est généralement traitée par une cure prolongée selon les sites concernés et la gravité de l'immunodépression du patient.

Infections en oncologie et chez le patient greffé ou gravement immunodéprimé

Aspergillus

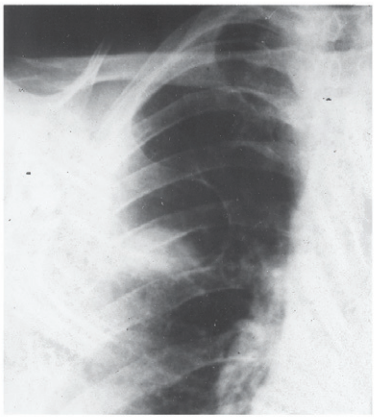
Aspergillus est une moisissure filamenteuse qui produit des conidies, les spores formées sur le côté ou à l'extrémité des hyphes. Il existe plusieurs souches différentes d'*Aspergillus*, bien que la plupart des infections soient dues à *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* et *A. terreus* (figure 104.3). Le genre *Aspergillus* est omniprésent; il est abondant dans le sol, la poussière, éventuellement dans l'eau. Le type d'infection causée par *Aspergillus* diffère en fonction de l'état immunitaire de l'individu (tableau 104.2). Le plus souvent, les individus s'infectent par inhalation.

Le diagnostic d'aspergillose a été revu en profondeur et l'on a conçu un système d'évaluation du risque d'infection. Les images radiologiques sont soit des nodules, soit des cavités, soit le signe du halo, qui représente un œdème autour d'un nodule pulmonaire. Un diagnostic précis de l'aspergillose requiert une culture du germe à partir d'un site stérile ou l'identification, par culture, du micro-organisme dans un tissu. En cas d'aspergillose probable, en absence de culture positive, il faut identifier le champignon dans le tissu ou, lorsque la radiographie est suspecte, dans l'échantillon de lavage bronchoalvéolaire. Pour les greffés chez qui l'infection est plus probable, les critères « définitifs » de la maladie ne sont généralement pas nécessaires pour que l'on commence un traitement. Des signes radiographiques avec une culture de lavage bronchoalvéolaire positive et l'absence d'autres micro-organismes sont des arguments diagnostiques en faveur d'une aspergillose.

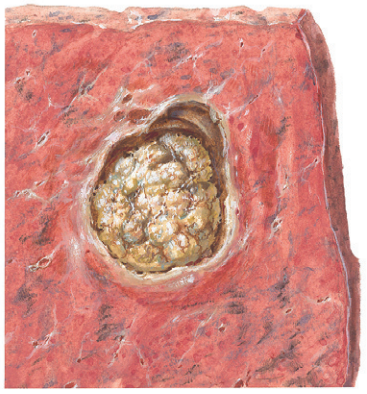
La mortalité associée à l'aspergillose chez un individu immunodéprimé est assez élevée et avoisine 60 à 95 % chez les receveurs de cellules souches allogéniques. Pour cette raison, un diagnostic rapide est critique. Une neutropénie et l'usage prolongé de corticostéroïdes sont des facteurs de risque significatif d'infection. La pierre angulaire du traitement en ce moment est le voriconazole (4 mg/kg par voie intraveineuse administré 2 fois par jour, précédé de deux doses de charge de 6 mg/kg) suivi d'un traitement prolongé par voie orale à 200 mg 2 fois par jour. Il n'existe pas de données actuelles indiquant si, pour une maladie invasive ou diffuse, une résection chirurgicale ou une thérapie antifongique combinée associant une échinocandine à un dérivé azolé ou à un polyène est indiquée.

Plusieurs nouveaux tests non invasifs sont devenus disponibles pour le diagnostic d'aspergillose. Le plus couramment utilisé aux États-Unis est le dosage par ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), dit Platelia™, du galactomannane qui est un composant fongique présent dans le sérum des sujets infectés. Aux États-Unis, le seuil positif est de 0,5 ; deux tests positifs consécutifs améliorent, bien sûr, la spécificité. Des réactions faussement positives peuvent se produire chez des patients infectés par une autre moisissure, chez les nouveau-nés et chez les personnes traitées par des antibiotiques provenant de produits cryptogamiques comme la pipéracilline-tazobactam. Des tests faussement négatifs sont observés chez les individus sous prophylaxie antifongique. D'autres tests reposent sur la détection du β-1,3-D-glucane dans le sang ou sur la technique d'amplification en chaîne à la polymérase. Le dosage de galactomannane est utile dans le suivi de la

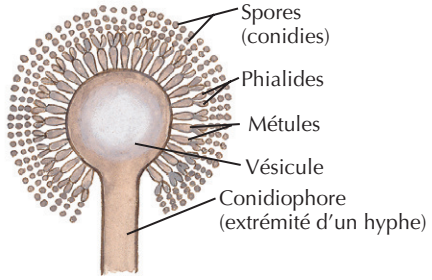
Figure 104.3 Aspergillose.



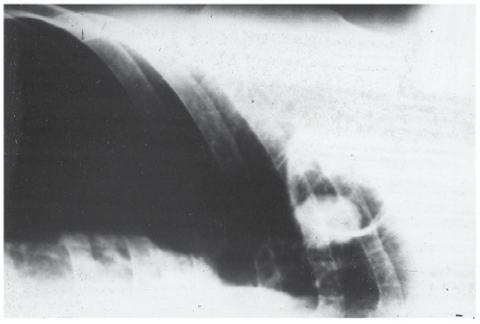
Cliché montrant, dans le poumon droit, une cavité contenant un aspergillome



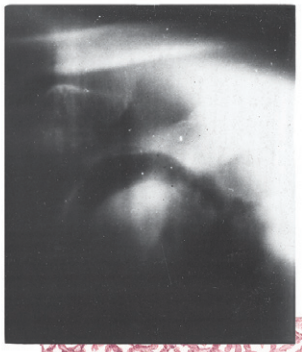
Aspect macroscopique d'un aspergillome dans une cavité pulmonaire chronique



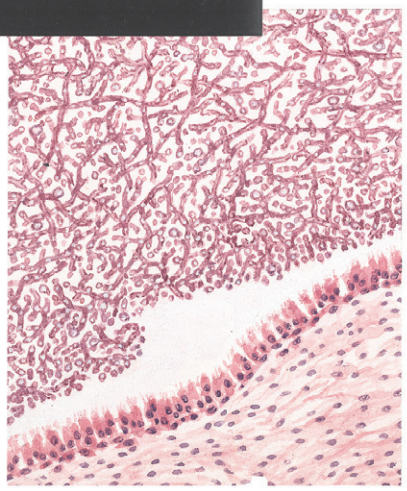
Structure du sporocarpe d'*Aspergillus niger* : d'autres espèces d'*Aspergillus* ont une configuration différente, mais leur structure générale est semblable



Cliché du même patient en décubitus latéral montrant le changement de position de la masse fongique dans la cavité



Tomographie d'un aspergillome dans une cavité du lobe supérieur, montrant un croissant transparent caractéristique au-dessus de la masse fongique



Structure microscopique d'un aspergillome composé d'une masse intriquée de hyphes dans une bronche dilatée : pas de signes d'invasion tissulaire

réponse au traitement, car ce test devrait se normaliser rapidement chez les patients traités de façon adéquate.

Zygomycètes

Les zygomycètes sont un groupe de champignons présents principalement dans le sol et qui provoquent des infections surtout chez les sujets immunodéprimés. Il existe plusieurs espèces différentes dans la famille des zygomycètes (voir l'encadré 104.1). Les infections sont généralement contractées par la personne sensible lorsqu'elle est exposée au champignon en suspension dans l'air. Ainsi, les sites les plus courants de l'infection sont rhinocérébraux et pulmonaires, des sites moins fréquents étant le tractus gastro-intestinal, la peau, les reins et le système nerveux central. Les facteurs de risque les plus fréquents d'infection à zygomycète sont le diabète, une neutropénie, une greffe de cellules souches allogéniques ou d'organe solide et un traitement chronique aux corticostéroïdes. Puisque le micro-organisme a besoin de fer pour sa croissance et peut

Tableau 104.2 Les manifestations cliniques des infections à *Aspergillus*

Type	Immunité du patient	Manifestations cliniques	Traitement
Aspergillose bronchopulmonaire allergique	Normale	Asthme	Stéroïdes, voriconazole
Aspergillome	Normale	Souvent asymptomatiques, toux, malaise, perte de poids, hémoptysie	Résection chirurgicale, voriconazole
Pulmonaire invasif	Déficiente	Fièvre, douleur thoracique, toux, essoufflement, lésions visibles en radiographie	Voriconazole
Disséminé invasif	Déficiente	Dépend du système d'organe	Voriconazole avec ou sans échinocandine
Sino-orbitaire	Normale ou déficiente	Forme aiguë : fièvre, céphalées, douleur faciale ; forme chronique : céphalées, congestion	Voriconazole

utiliser le fer chélaté, le traitement par la déféroxamine, agent de chélation du fer, est un facteur de risque d'infection invasive à zygomycète.

Une infection rhinocérébrale à zygomycète doit être suspectée chez les patients sensibles, qui présentent de la fièvre, des céphalées, une congestion et des écoulements du nez. Les patients atteints d'un diabète mal contrôlé et d'acidocétose sont particulièrement à risque. Des escarres noires typiques dues à l'invasion tissulaire locale et à la nécrose peuvent apparaître sur la muqueuse nasale. Une extension directe à la peau sus-jacente, à l'orbite, aux sinus caverneux et au système nerveux central survient fréquemment et est souvent dévastatrice. L'infection pulmonaire à zygomycète survient généralement chez les personnes neutropéniques et en cas de transplantation de cellules souches ou de traitement stéroïdien chronique. Les signes à l'admission sont la fièvre, la toux et des hémoptysies. Les radiographies montrent de multiples nodules, et les lésions sont souvent confondues avec celles de l'aspergillose. La maladie gastro-intestinale, qui implique l'estomac ou le côlon, se manifeste souvent par une diarrhée accompagnée de douleur abdominale.

Le traitement de l'infection à zygomycète nécessite une cure prolongée à l'amphotéricine B ou aux formulations lipidiques. Le posaconazole, un dérivé azolé oral, a été utilisé efficacement dans le traitement des infections à zygomycète ; cependant, ni le voriconazole, ni les échinocandines ne sont efficaces. Un débridement chirurgical agressif est essentiel pour les patients atteints d'une infection rhinocérébrale à zygomycète. La mortalité globale des infections à zygomycète varie de 25 à 50 % pour la maladie sinusale pour atteindre 80 % ou plus pour les formes pulmonaires et cérébrales.

Mycoses endémiques

Plusieurs champignons différents existent dans le sol et sont spécifiques de zones géographiques particulières ; ils sont largement responsables des mycoses endémiques aux États-Unis : blastomycose histoplasmose, coccidioïdomycose et sporotrichose. Pour la plupart de ces micro-organismes, les symptômes et signes cliniques dépendent de la voie d'entrée et de l'état immunitaire du sujet.

Aux États-Unis, *Blastomyces dermatitidis* se trouve généralement dans l'Ohio, les vallées fluviales du Mississippi, les États du Midwest et des zones le long des Grands Lacs et du Saint-Laurent. L'infection à *B. dermatitidis* a été constatée chez les personnes qui travaillent ou ont des activités de loisir à l'extérieur ; elle a été associée à des travaux d'excavation et à l'eau. L'infection survient le plus souvent par inhalation de conidies. Ainsi, le tableau clinique le plus fréquent de la blastomycose est une infection respiratoire aiguë ou subaiguë. Selon des études épidémiologiques dans des zones d'endémie au Wisconsin et au Minnesota, on estime que la plupart des patients infectés sont asymptomatiques ou développent un syndrome grippal bénin. Toutefois, un processus aigu ressemblant à une pneumonie bactérienne avec fièvre, toux, essoufflement et opacification à la radiographie pulmonaire peut survenir. Ou encore, le tableau peut consister en symptômes respiratoires subaigus. Une extension cutanée, osseuse, génito-urinaire ainsi que dans le système nerveux central et d'autres sites a également été décrite. La maladie est diagnostiquée par la culture du micro-organisme de la région en cause ou par la détection au microscope. Les radiographies en cas de blastomycose ne montrent pas de lésions spécifiques et comprennent des infiltrats lobaires et interstitiels, des nodules et des épanchements pleuraux.

Contrairement à de nombreuses mycoses endémiques, les patients immunodéprimés ne semblent pas prédisposés à une infection par *B. dermatitidis*. Cependant, l'infection chez les immunodéprimés est associée à un taux de mortalité plus élevé, à une réponse moindre au traitement et à un risque accru de récidive. Le tableau 104.3 reprend la liste des traitements appliqués en cas de mycose endémique.

Tableau 104.3 Traitements des mycoses endémiques

Mycose	Aiguë	Disséminée	Chronique	Immunodéprimé*
Blastomyces dermatitidis	Itraconazole, 200 mg/j	Amphotéricine B ou formulation lipidique suivie d'itraconazole		Amphotéricine B ou formulation lipidique suivie d'itraconazole à long terme
Histoplasma capsulatum	Itraconazole	Amphotéricine B suivie par un dérivé azolé	Amphotéricine B suivie d'une thérapie prolongée par un dérivé azolé	Amphotéricine B suivie d'un traitement prolongé par un dérivé azolé
Coccidioides immitis	Aucun traitement, itraconazole ou fluconazole	Itraconazole ou fluconazole ; en cas de méningite : fluconazole à forte dose		Traitement prolongé par un dérivé azolé (itraconazole, fluconazole) ou amphotéricine B, puis dérivé azolé
Sporothrix schenckii	Fluconazole, itraconazole	Amphotéricine B ou formulation lipidique	Itraconazole en cas d'implication osseuse ou articulaire	Amphotéricine B ou formulation lipidique ou itraconazole

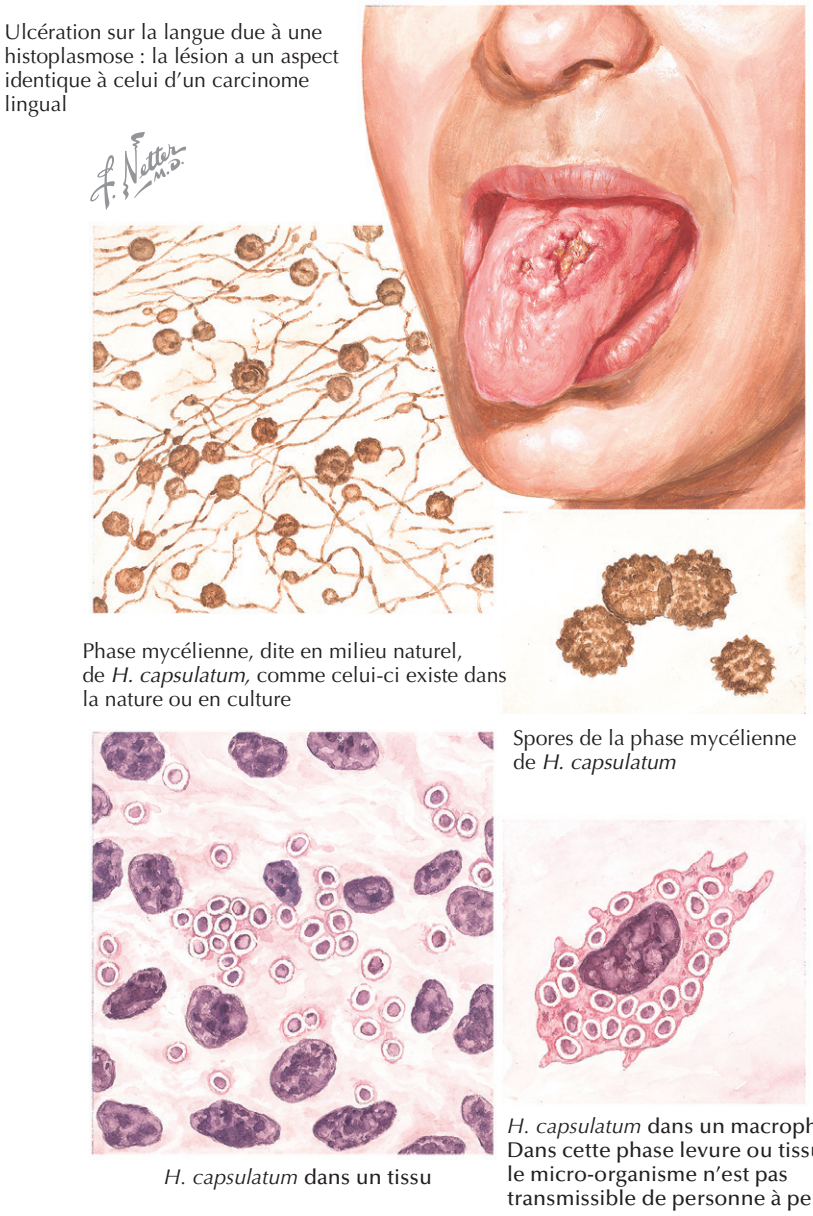
* Pour ces infections, un traitement prolongé (> 2 ans) ou à vie est nécessaire pour l'individu immunodéprimé.

Aux États-Unis, *Histoplasma capsulatum* se trouve couramment dans la rivière Ohio et dans les vallées du fleuve Saint-Laurent. Il est présent dans les défécations des chauves-souris et les fientes d'oiseaux comme celles des pigeons ou en suspension dans l'air des grottes. *H. capsulatum* est le plus souvent contracté par inhalation du micro-organisme. La réponse immunitaire est critique pour le contrôle de l'infection et nécessite une interaction entre les lymphocytes T auxiliaires $CD4^+$ de type 1 (Th1) qui sécrètent l'interféron γ et les macrophages qui produisent des cytokines inflammatoires et des radicaux libres de l'oxygène. Les Th1 sont eux-mêmes induits par l'interleukine 12. Chez l'homme, les germes sont contenus dans des granulomes sous une forme latente, ce qui entraîne une forte incidence de réactivation chez les personnes déficientes en lymphocytes T.

Le tableau clinique causé par *H. capsulatum* varie considérablement selon le statut immunitaire du patient et son exposition (figure 104.4). La plupart des individus exposés à *H. capsulatum* sont asymptomatiques ou développent un syndrome pseudogrippal avec fièvre, frissons, maux de tête, toux et gêne thoracique. Une forte exposition peut entraîner une grave pneumonie chez des adultes atteints du syndrome de détresse respiratoire. Un très faible pourcentage de personnes infectées développent une histoplasmose chronique, qui se manifeste de manière très variée. L'histoplasmose disséminée chronique, qui est caractérisée par un amaigrissement et de la fièvre, est souvent confondue avec une infection à mycobactérie comme la tuberculose. Une histoplasmose subaiguë disséminée est caractérisée par une hépatosplénomégalie, des anomalies de la formule sanguine, de la fièvre et des lésions buccales. L'histoplasmose disséminée aiguë est observée chez les personnes immunodéprimées et se présente comme une infection fulminante avec un syndrome septique. L'histoplasmose disséminée chronique non traitée est presque toujours fatale. Le diagnostic d'histoplasmose est établi par l'identification de la forme levure dans des fluides ou des tissus. Le titrage des anticorps est utile pour le diagnostic des infections aiguës ; il repose sur une multiplication par quatre du titre des anticorps ; on peut aussi rechercher l'antigène dans les urines.

L'infection à *Coccidioides immitis* s'observe principalement aux États-Unis dans les zones biologiques de type Sonora inférieur, que l'on trouve dans les territoires désertiques de l'Arizona, de Californie, du Nevada, du Nouveau-Mexique et du Texas. Le micro-organisme est également présent au Mexique, en Amérique centrale et Amérique du Sud. Comme dans la blastomycose et l'histoplasmose, l'infection est généralement contractée par inhalation. La plupart des patients infectés par *C. immitis* sont asymptomatiques. Ceux qui tombent malades souffrent le plus souvent d'un syndrome respiratoire pseudogrippal caractérisé par de la fièvre, des frissons, une toux non productive, une douleur thoracique pleurale et de la fatigue. Les infections aiguës disparaissent généralement en 2 à 3 semaines ; cependant, un faible pourcentage de patients infectés développent une infection chronique. La coccidioïdomycose chronique peut se manifester à la fois comme un processus pulmonaire persistant, caractérisé par la formation de cavités et des manifestations extrapulmonaires, touchant les méninges, la peau, des tissus mous, un os et des articulations. En l'absence de traitement

Figure 104.4 Histoplasmose.



spécifique prolongé, la coccidioïdomycose chronique est généralement mortelle. La thérapie n'est généralement pas nécessaire chez les patients immunocompétents atteints d'une infection aiguë. Toutefois, toute personne immunodéprimée exige une thérapie pour coccidioïdomycose (voir le tableau 104.3).

Sporothrix schenckii est un champignon présent dans le sol. Comme les autres champignons énumérés ci-dessus, il existe sous forme de mycélium et de levure. Contrairement à d'autres micro-organismes, *S. schenckii* est responsable d'infections dans le monde entier ; elles sont généralement contractées par contact direct avec le sol ou des végétaux contaminés, à la suite d'une plaie perforante. Au site d'inoculation, on constate la présence de nodules cutanés violacés ou rouges, ayant tendance à s'ulcérer. Avec le temps, chez certaines personnes, le germe gagne les articulations ou des os. La sporotrichose disséminée ne survient généralement que chez les individus immunodéprimés. Le diagnostic repose sur la culture du micro-organisme prélevé dans le foyer infectieux. Le dosage des anticorps est possible, mais n'est pas couramment appliqué. La base du traitement de la sporotrichose cutanée ou limitée à un tissu mou est un dérivé azolé, soit l'itraconazole (200 mg/j) soit le fluconazole (400 mg à 800 mg/j). Une extension directe de la sporotrichose à l'os ou à une articulation est habituellement traitée par l'itraconazole.

Ressources supplémentaires

Doctor Fungus. Accessible à http://www.doctorfungus.org/mycoses/index.htm. Consulté le 25 novembre 2006.

Cette référence en ligne se concentre sur la mycologie en général.

Infectious Diseases Society of America. Standards, practice guidelines, and statements developed and/or endorsed by IDSA. Accessible à http : //www.idsociety.org/Content/NavigationMenu/Practice_Guidelines/Standards_Practice_Guidelines_Statements/Standards,_Practice_Guidelines,_and_Statements.htm. Consulté le 25 novembre 2006.

Ces directives pour la prise en charge des infections fongiques résultent d'un consensus entre spécialistes de maladies infectieuses.

Patterson T, Wingard J. Changing the treatment paradigm to improve fungal infection outcomes. Accessible à http://www.projectsinnowledge.com/init/ID/1743/. Consulté le 25 novembre 2006.

Cette excellente revue d'ensemble par des experts reconnus en mycologie fait partie du site web « Projects in Knowledge » ; elle porte sur le traitement des infections fongiques invasives, surtout par une espèce de Candida, *d'*Aspergillus *ou de* Cryptococcus.

Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. J Antimicrob Chemother 2005 ; 56 (Suppl 1) : i5-11.

Ce très bon aperçu couvre les nouvelles tendances de la prévalence et de la prise en charge des infections fongiques invasives.

Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000 ; 30 (4) : 696-709. PMID : 10770732.

Cet article reprend les directives de consensus de l'Infectious Disease Society of America dans le cadre de leurs propres lignes de conduite pour le diagnostic et le traitement des infections à Aspergillus.

Données probantes

1. Anaissie E, McGinnis MR, Pfaller MA, éds. Clinical mycology. Londres : Churchill Livingstone ; 2003.

   Ce remarquable ouvrage de référence traite de manière exhaustive des micro-organismes fongiques et des infections dont ils sont responsables.

2. Bennett JE. Introduction to mycoses. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, éds. Principles and practices of infectious diseases. 6e éd. Londres : Churchill Livingstone ; 2005.

   Le Dr Bennett est l'un des plus grands experts en infections fongiques. Son chapitre dans ce traité exhaustif consacré aux maladies infectieuses résume la mycologie de base et fournit une vue d'ensemble des principales infections fongiques humaines.

3. Kauffman CA. The changing landscape of invasive fungal infections : epidemiology, diagnosis, and pharmacologic options. Clin Infect Dis 2006 ; 43 : S1-S39.

   Ce supplément, rédigé par des experts de premier plan, met à jour de manière exhaustive les connaissances épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques concernant les infections fongiques invasives.

4. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004 ; 38 (2) : 161-89. PMID : 14699449.

   Ces directives de consensus de l'Infectious Diseases Society of America portent sur la prise en charge des infections par Candida *spp.*

Mina C. Hosseinipour ▪ Douglas R. Morgan

105

Infections parasitaires

Introduction

Les infections parasitaires entériques demeurent une cause importante de morbidité dans les pays en développement. Avec l'afflux constant d'immigrants, le nombre croissant de voyageurs dans les pays en développement et l'immunosuppression liée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), à la transplantation et à la chimiothérapie, la connaissance des maladies parasitaires est d'une importance croissante. Les agents des maladies parasitaires peuvent être répartis en deux grandes catégories : les helminthes, représentés surtout par les nématodes, et les protozoaires.

Nématodes : vers ronds

Les nématodes sont classés en fonction de l'endroit où réside la forme adulte du ver. Les nématodes intestinaux sont les plus répandus. Bien que les infections intestinales par nématodes soient répandues dans le monde entier, la plupart des cas surviennent dans les pays tropicaux ou subtropicaux et frappent surtout les enfants. Le manque d'hygiène est un facteur déterminant, car les œufs viennent à maturité dans l'environnement où ils perpétuent le cycle vital du ver et, dès lors, les infections humaines. Les symptômes dépendent fortement du nombre d'organismes infectieux, ce que l'on appelle la charge parasitaire. Si celle-ci est faible (infestation légère), elle peut être asymptomatique, alors qu'une charge parasitaire importante (infestation massive) entraîne des symptômes plus graves et des complications. La migration du ver immature dans les tissus s'accompagne généralement d'éosinophilie, mais celle-ci peut être absente lorsque le ver adulte reste dans l'intestin. Les co-infections chez les individus atteints de verminose intestinale sont fréquentes.

Entérobiase (oxyures)

Étiologie et pathogénie

L'infestation par les oxyures (*Enterobius vermicularis*) se produit par ingestion des œufs (figure 105.1); les larves viennent à maturité dans l'intestin, et les femelles adultes pondent leurs œufs sur la peau périanale. Pour devenir infectieux, les œufs doivent venir à maturité dans l'environnement. Puisque les œufs d'*Enterobius* arrivent à maturité en quelques heures, la réinfection de l'enfant et l'infestation des membres de la famille ou des gens proches sont fréquentes.

Tableau clinique

Le prurit anal nocturne est le symptôme prédominant, en particulier chez les enfants. Les filles peuvent se plaindre de prurit vulvaire et de symptômes génito-urinaires.

Diagnostic différentiel

Une infestation par un autre nématode ou une candidose vaginale peut se manifester de manière semblable.

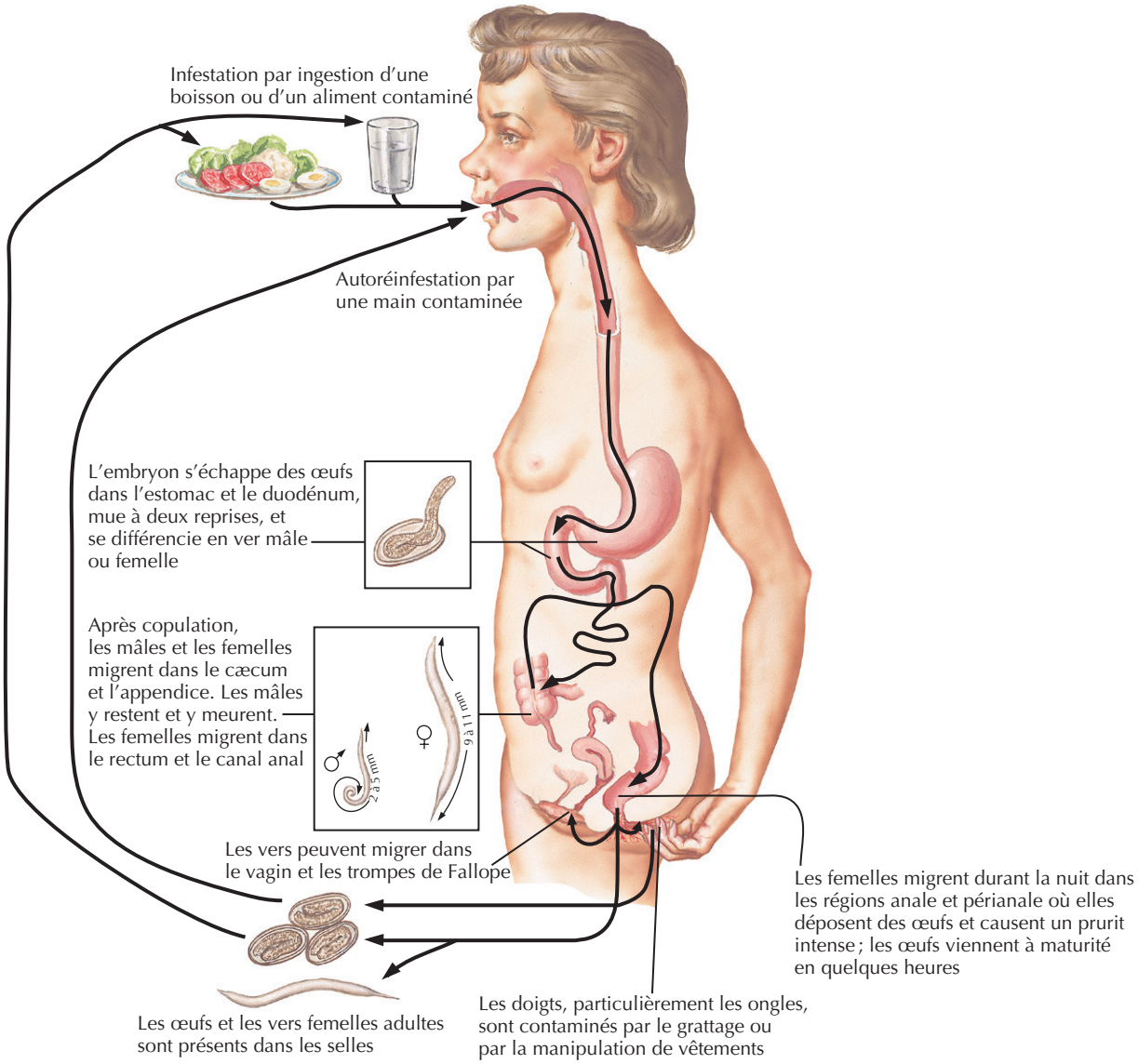
Démarche diagnostique

Le test au ruban adhésif est la meilleure méthode diagnostique. Le ruban adhésif appliqué le matin sur la peau périanale révélera les œufs et peut-être des vers femelles. Les frottis fécaux pour la mise en évidence des œufs et des parasites sont souvent négatifs et moins utiles au diagnostic.

Soins et traitement

Le traitement optimal est une dose unique de mébendazole, 100 mg; de pamoate de pyrantel, 11 mg/kg ou d'albendazole, 400 mg. Les vêtements et la literie doivent être lavés pour que les œufs infectieux soient éliminés de l'environnement. Tous les membres de la famille doivent être traités simultanément, et doivent reprendre une seconde dose au cours des 2 semaines suivantes.

Figure 105.1 Maladies parasitaires : entérobiase.



Trichocéphalose (trichocéphale)

Étiologie et pathogénie

La trichocéphalose, causée par *Trichuris trichiura*, est également maintenue par un cycle vital direct. Toutefois, les œufs de *Trichuris* requièrent des semaines à plusieurs mois pour atteindre la maturité ; par conséquent, l'auto-infection (infection répétée de soi-même) ne survient généralement pas.

Tableau clinique

La plupart des infections sont asymptomatiques. Les infestations graves chez les nourrissons souffrant de malnutrition peuvent provoquer de la diarrhée et un prolapsus rectal.

Diagnostic différentiel

Des infestations par d'autres nématodes doivent être envisagées.

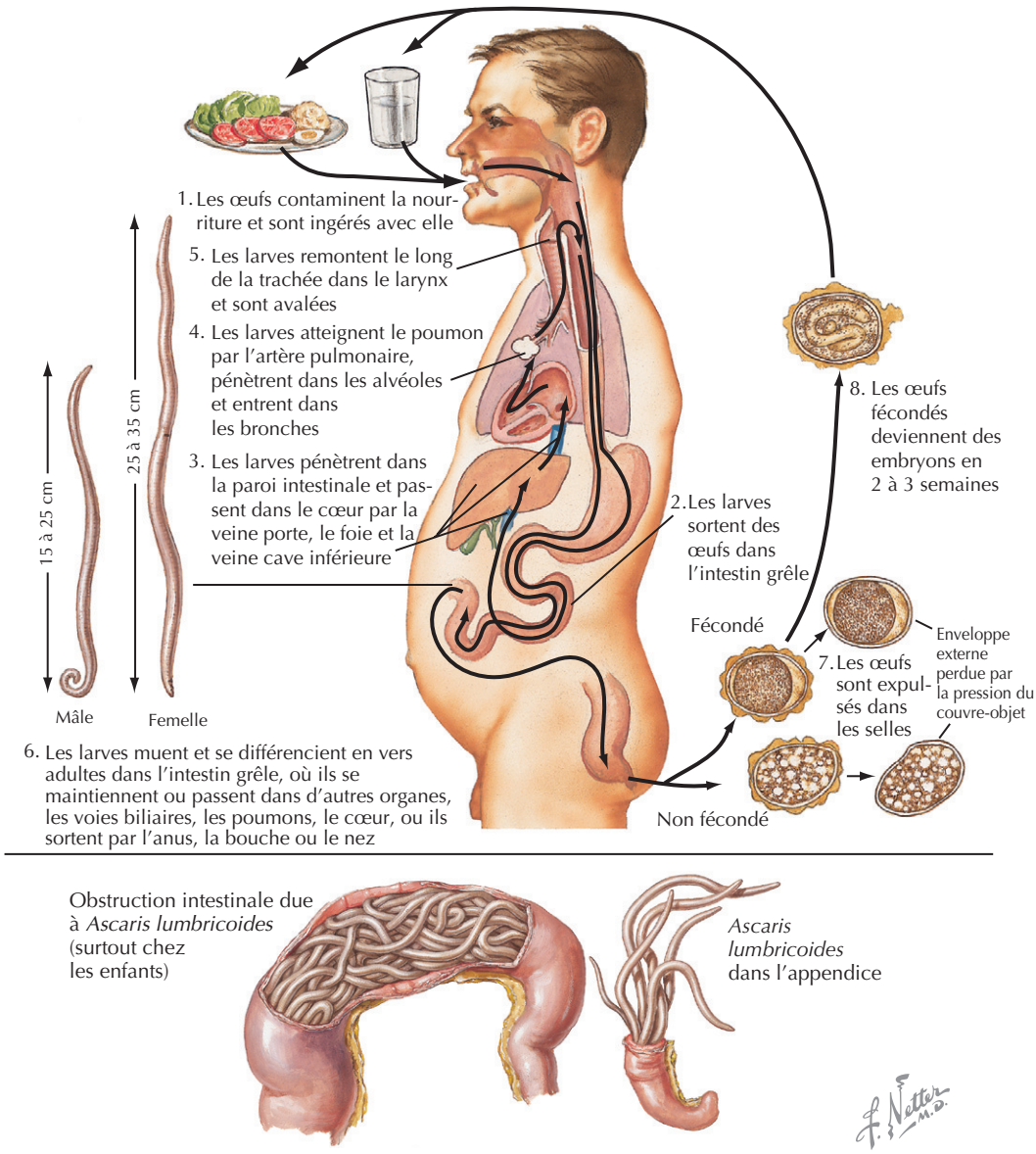
Démarche diagnostique

Un frottis fécal pour la recherche d'œufs et de parasites est le procédé diagnostique préféré.

Soins et traitement

Le traitement optimal est le mébendazole, 100 mg 2 fois par jour pendant 3 j ; le mébendazole, 500 mg en dose unique ; l'albendazole, 400 mg 1 fois par jour pendant 3 j ou l'ivermectine, 200 mg/kg 1 fois par jour pendant 3 j.

Figure 105.2 Maladies parasitaires : ascaridiose.



Ascaridiose

Étiologie et pathogénie

Ascaris lumbricoides a un cycle vital complexe (figure 105.2) ; les œufs infectieux sont ingérés, puis les larves migrent à travers les poumons avant d'atteindre le stade adulte dans l'intestin.

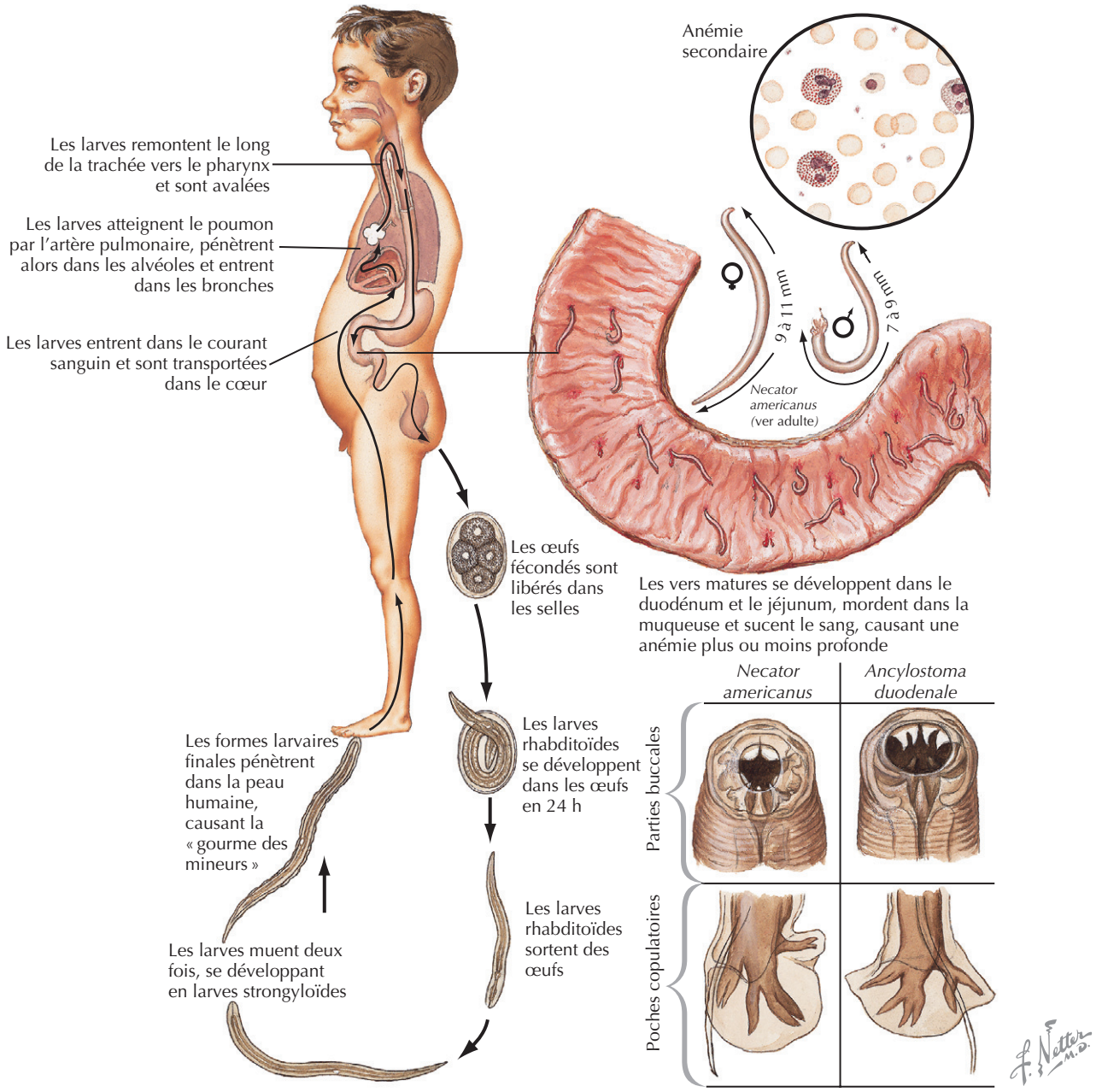
Tableau clinique

La phase de migration pulmonaire peut causer de la toux, de la dyspnée, une respiration sifflante, des infiltrats et une éosinophilie. Une infestation légère peut être en grande partie asymptomatique, tandis qu'une charge massive de vers peut entraîner des symptômes gastro-intestinaux, des douleurs abdominales, des nausées et une occlusion de l'intestin grêle. Rarement, des ascaris peuvent migrer dans les voies biliaires ou dans le canal pancréatique et provoquer ainsi des symptômes compatibles avec une colique biliaire ou une pancréatite. Occasionnellement, les patients consultent après l'élimination d'un grand ver adulte dans les selles.

Diagnostic différentiel

La phase de migration peut susciter des troubles pulmonaires qui ressemblent à de l'asthme, à une pneumonie à éosinophiles ou à des maladies pulmonaires interstitielles. Quant aux symptômes abdominaux, ils peuvent faire penser à un ulcère gastroduodénal, à une maladie biliaire ou à une pancréatite. Une infestation par un autre nématode peut également se manifester de manière similaire.

Figure 105.3 Maladies parasitaires : nécatoriase et ankylostomiase.



Démarche diagnostique

En raison de la production abondante d'œufs par ce parasite, le frottis fécal révèle généralement la présence d'œufs et de parasites.

Soins et traitement

Le traitement optimal est le mébendazole, 100 mg 2 fois par jour pendant 3 j ; le mébendazole, 500 mg en dose unique ; l'albendazole, 400 mg en dose unique ; le pamoate de pyrantel, 11 mg/kg en dose unique ou le nitazoxanide, 500 mg 2 fois par jour pendant 3 j. Après le traitement, les patients peuvent éliminer des vers adultes par le nez ou la bouche, et doivent donc être avertis et rassurés.

Ankylostomiase

Étiologie et pathogénie

L'ankylostomiase est due à *Necator americanus* ou *Ancylostoma duodenale* (figure 105.3). Leur cycle vital commence par la pénétration percutanée des larves strongyloïdes infectieuses, généralement par les pieds nus. Les larves migrent de la peau dans les poumons et aboutissent dans l'intestin

grêle, où le ver adulte réside et libère ses œufs dans les selles. Les œufs se transforment en larves rhabditoïdes, puis en larves strongyloïdes avant qu'elles ne soient à nouveau infectieuses. La répétition des libérations et des rattachements du ver adulte à la muqueuse intestinale peut entraîner de petits saignements, qui entraînent, à la longue, une anémie.

Tableau clinique

Une éruption maculopapuleuse prurigineuse peut être la conséquence de la pénétration des larves strongyloïdes. La migration des larves dans le poumon entraîne de la toux, une respiration sifflante, des infiltrats pulmonaires et une éosinophilie. Les symptômes abdominaux sont : douleurs abdominales, diarrhée, nausées et vomissements. Les symptômes de l'anémie ferriprive, comme la fatigue, la dyspnée ou le pica peuvent aboutir à une infection chronique. Chez l'enfant, une infestation chronique peut entraîner une hypoprotéinémie et un retard de croissance.

Diagnostic différentiel

La phase de migration pulmonaire peut susciter des symptômes évoquant l'asthme, une pneumonie à éosinophiles ou une maladie pulmonaire interstitielle. Les symptômes abdominaux de l'ankylostomiase peuvent ressembler à ceux d'un ulcère gastroduodénal, d'une maladie biliaire ou d'une pancréatite. L'anémie ferriprive peut faire penser à d'autres causes de perte de sang gastro-intestinale (cancer, diverticulite, ulcère gastroduodénal).

Démarche diagnostique

Le diagnostic se fait sur le frottis fécal, qui révèle la présence d'œufs et de parasites.

Soins et traitement

Le traitement optimal est le mébendazole, 100 mg 2 fois par jour pendant 3 j ; le mébendazole, 500 mg en dose unique ; l'albendazole, 400 mg en dose unique ou le pamoate de pyrantel, 11 mg/kg 1 fois par jour pendant 3 j. Un supplément de fer peut être nécessaire pour corriger l'anémie ferriprive.

Actuellement, un vaccin contre l'ankylostome est à l'essai. En attendant, l'assainissement des sites et le port de chaussures sont nécessaires pour la prévention de cette infection.

Strongyloïdose (anguillulose)

Étiologie et pathogénie

Strongyloides stercoralis (anguillule) pénètre dans la peau intacte, transite par les poumons, puis réside dans l'intestin grêle comme micro-organisme mature. Il est capable de maintenir un cycle auto-infectieux au cours duquel des larves rhabditoïdes se transforment en larves strongyloïdes infectieuses dans le corps même du patient, permettant une réinfection et la persistance du cycle pendant des années. Une auto-infection chez un hôte immunodéprimé peut aboutir à une maladie diffuse potentiellement mortelle, appelée *hyperinfestation*. Les personnes infectées par le virus HTLV-1 (*human T-cell leukemia virus-1*, virus T-lymphotrope 1 humain) courent un risque accru d'hyperinfestation. Dans le sud des États-Unis, la prévalence de la strongyloïdose serait de 0,4 à 4 %.

Tableau clinique

Larva currens, une éruption urticarienne serpigineuse récurrente habituellement sur les fesses, est évocatrice d'auto-infestation. Au cours de la phase de transit pulmonaire, les larves peuvent provoquer de la toux, une respiration sifflante et des infiltrats pulmonaires. Les symptômes abdominaux sont des douleurs, de la diarrhée, des nausées et des vomissements. Des infestations plus graves peuvent entraîner une malabsorption et un amaigrissement. Une hyperinfestation peut aboutir à un iléus, à une pneumonie, à une méningite, à une infection sanguine par des bactéries à Gram négatif et à une défaillance multiviscérale.

L'éosinophilie, généralement présente, peut être absente en cas d'hyperinfestation.

Diagnostic différentiel

Au cours de la phase de migration, les troubles pulmonaires peuvent évoquer l'asthme, la pneumonie à éosinophiles et des maladies pulmonaires interstitielles. Les symptômes abdominaux peuvent faire penser à un ulcère gastroduodénal, à une affection biliaire ou à une pancréatite. D'autres infections à nématodes peuvent donner une symptomatologie semblable.

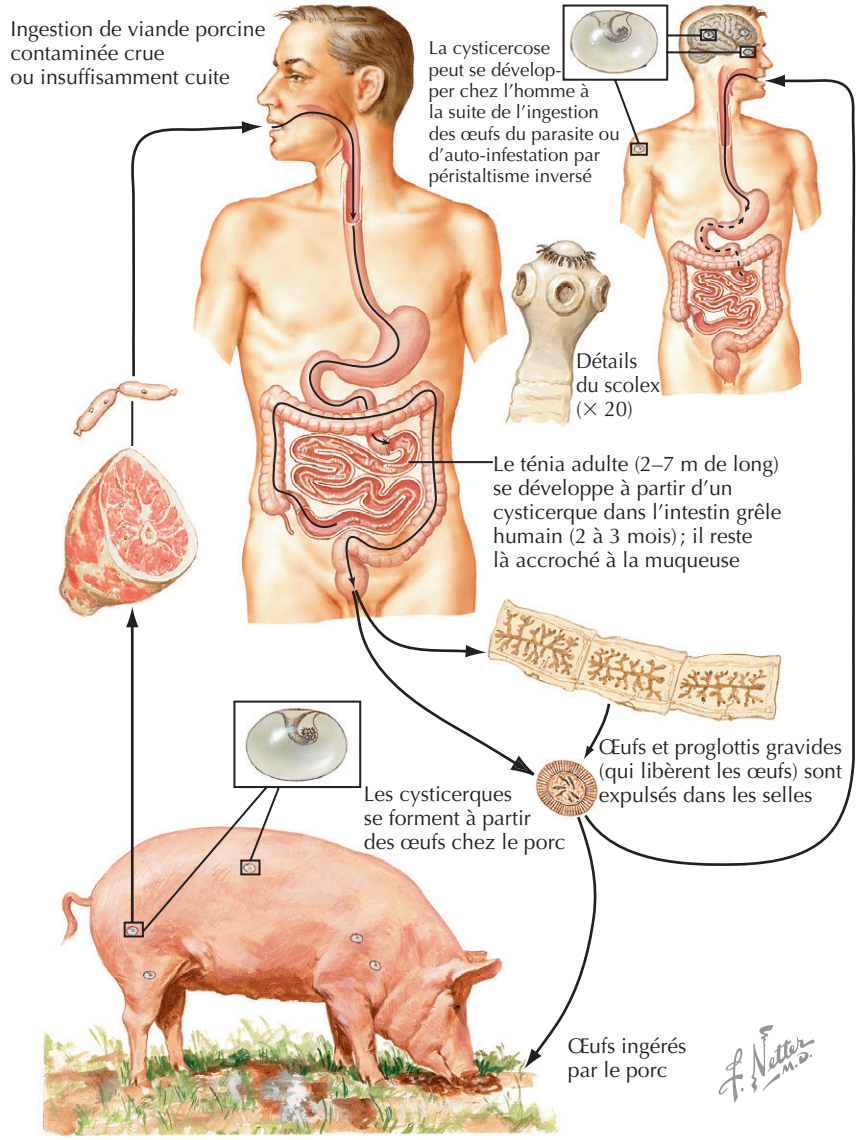
Démarche diagnostique

Un frottis de selles est souvent négatif, et le diagnostic peut nécessiter de multiples examens des selles avec des techniques de concentration. Si nécessaire, le prélèvement dans le duodénum par aspiration endoscopique du contenu duodénal ou au moyen d'une capsule à lacet (Entérotest™) peut s'avérer utile au diagnostic. En cas d'hyperinfestation, l'examen des expectorations peut révéler des larves. Chez les patients des zones endémiques qui doivent subir une chimiothérapie ou une immunosuppression pour transplantation d'organe, il faut pratiquer un test sérologique ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) avant le début du traitement, et les personnes qui s'avèrent contaminées doivent être traitées de manière appropriée.

Soins et traitement

Le traitement optimal est l'ivermectine, 200 mg/kg/j pendant 1 à 2 j ; ce médicament est très efficace et non toxique en cas de maladie non compliquée. L'albendazole, 400 mg 2 fois par jour pendant 3 j, ou le thiabendazole, 25 mg/kg 2 fois par jour pendant 2 j, sont également efficaces, mais sont abandonnés en raison de l'efficacité de l'ivermectine. La maladie disséminée est traitée par l'ivermectine, 200 mg/kg/j pendant 7 à 10 j.

Figure 105.4 Maladies parasitaires : téniase à *Taenia solium* (cysticercose).



Cestodes (ténia)

Étiologie et pathogénie

L'infestation humaine par ténia survient en cas d'ingestion de viande infectée crue ou insuffisamment cuite (figure 105.4). *Taenia saginata* contamine la viande de bœuf; *T. solium*, celle de porc et *Diphyllobothrium latum*, la chair de poisson.

Tableau clinique

L'infection est souvent asymptomatique, ou les personnes infestées peuvent percevoir le mouvement de proglottis dans l'anus. L'infection par *D. latum* peut entraîner une anémie mégaloblastique secondaire à une carence en vitamine B12.

Diagnostic différentiel

L'infection par d'autres nématodes, en particulier les oxyures, doit être envisagée.

Démarche diagnostique

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de proglottis ou d'œufs dans les selles.

Soins et traitement

Le traitement optimal est le praziquantel, 10 mg/kg en dose unique, ou le niclosamide, 2 g en une seule dose.

Cysticercose

Étiologie et pathogénie

Le ténia, *T. solium*, peut causer la cysticercose (voir la figure 105.4). Lorsque l'œuf du parasite est ingéré, soit directement par contamination fécale soit par auto-infestation par suite de péristaltisme inverse, la forme larvaire de la maladie, cysticerque, se développe et forme des kystes tissulaires souvent dans les tissus sous-cutanés, les muscles et le cerveau.

Tableau clinique

Des nodules sous-cutanés peuvent être palpés. Les symptômes neurologiques varient grandement en fonction de l'emplacement et du nombre de kystes, du stade de l'infection et de la réponse de l'hôte. La maladie est souvent asymptomatique, particulièrement dans les premières années après l'infestation. Des convulsions sont les premières manifestations les plus fréquentes; les céphalées, l'augmentation de la pression intracrânienne, l'altération de l'état mental et des signes neurologiques focaux s'observent moins souvent.

Diagnostic différentiel

Des nodules cutanés peuvent également se former en cas d'onchocercose. Une épilepsie primitive et des maladies infectieuses du système nerveux central (toxoplasmose, méningite, tuberculose, abcès cérébral) peuvent être envisagées en fonction des manifestations neurologiques.

Démarche diagnostique

La tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont les principales méthodes diagnostiques de la neurocysticercose. L'IRM est plus sensible pour le diagnostic des kystes extraparenchymateux et les réactions inflammatoires aux kystes. Le test d'immunoempreinte avec coloration enzymatique (titre sérique) est hautement spécifique de *T. solium* et très sensible chez les patients avec de multiples kystes actifs.

Soins et traitement

Le traitement avec des agents antiparasitaires doit être individualisé en fonction de la localisation et de l'activité des kystes. Si un traitement est indiqué, l'albendazole, 400 mg 2 fois par jour pendant 8 à 30 j avec des corticostéroïdes, peut s'avérer efficace. Le praziquantel, 50 mg/kg/j pendant 15 j, combiné à des corticostéroïdes, peut aussi être efficace. Consulter un spécialiste des maladies infectieuses est recommandé.

Des antiépileptiques peuvent être nécessaires, même après un traitement réussi.

Protozoaires intestinaux

Même si plusieurs espèces de protozoaires peuvent être trouvées dans le tractus intestinal de l'homme, beaucoup sont considérées comme commensales et non pathogènes. Aux États-Unis, *Giardia lamblia* et *Entamoeba histolytica* sont les agents principaux des maladies entériques à protozoaires chez les sujets immunocompétents. Les maladies entériques liées aux protozoaires *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Microsporidium* et *Isospora* sont importantes chez les patients atteints de sida, et sont décrites ailleurs.

Giardiase (lambliase)

Étiologie et pathogénie

Giardia lamblia, le parasite intestinal le plus commun dans le monde, est une cause fréquente de diarrhée et de malabsorption. On l'attrape généralement par l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés ou par des contacts de personne à personne. *G. lamblia* s'appelle également *G. intestinalis* et *G. duodenalis* (figure 105.5).

La giardiase survient sous forme endémique, sporadique ou épidémique. Les infections sporadiques sont contractées lors de voyages internationaux, de camping rural ou par contact de personne à personne. Des épidémies ont été signalées à la suite de contamination du système de distribution d'eau et dans des institutions où la promiscuité est étroite et où il existe un risque de contamination fécooorale, comme dans les garderies. La giardiase est endémique dans les pays en développement, où la prévalence, établie par des analyses de selles, atteint 20 à 30 %, alors qu'elle est de 2 à 5 % dans les pays développés. Aux États-Unis, l'infection peut s'attraper toute l'année, mais avec un petit pic au printemps.

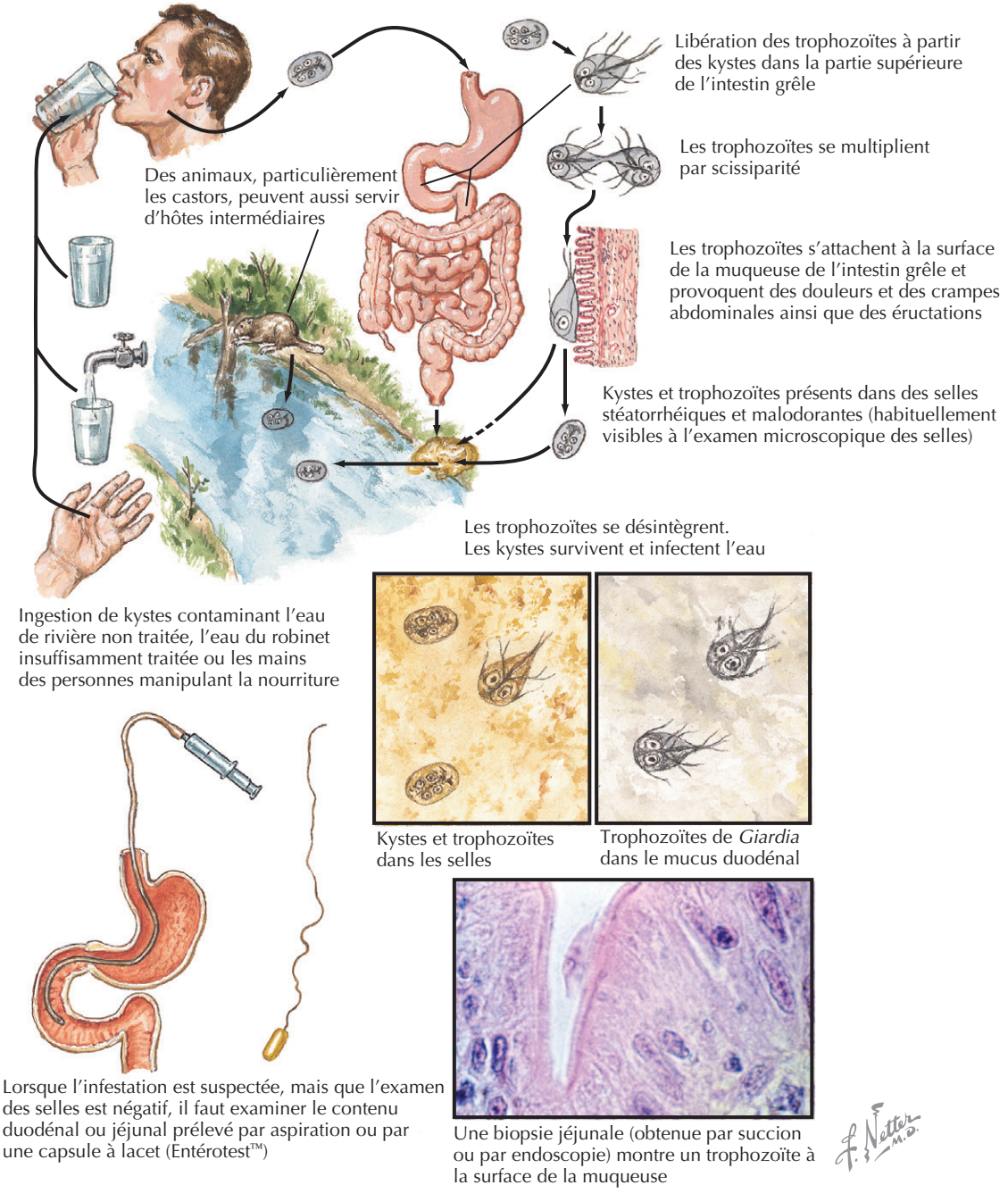
Le cycle vital de *G. lamblia* se déroule en deux étapes : les kystes, la forme infectieuse, et les trophozoïtes, la forme de réplication. Les kystes sont inertes et résistent à l'environnement; ils sont viables pendant des mois en dehors de l'hôte. Le traitement des eaux, par filtration ou ébullition, prévient les infections à *G. lamblia*. Ajouter de l'iode ou du chlore à l'eau potable en concentration appropriée et durant un temps suffisamment long inactive également les kystes. Le trophozoïte est la forme mobile, qui adhère à la muqueuse de l'intestin grêle. La réplication se produit par fission binaire dans l'intestin, avec un temps de doublement d'environ 12 h. L'enkystation a lieu dans l'iléon et peut être déclenchée par l'exposition à la bile; elle est suivie par l'élimination des kystes par les selles.

Tableau clinique

Une diarrhée prolongée caractérise la giardiase. Typiquement, les selles sont molles et malodorantes et peuvent contenir du mucus, mais pas de sang. Anorexie, nausées, crampes abdominales, ballonnements et perte de poids sont des symptômes communs. Environ 10 % des patients ont de la fièvre. Une infestation chronique aboutit à la malabsorption et à une perte de poids.

Les facteurs responsables de la gravité de la maladie restent inconnus. Les patients infectés soit asymptomatiques

Figure 105.5 Giardiase.

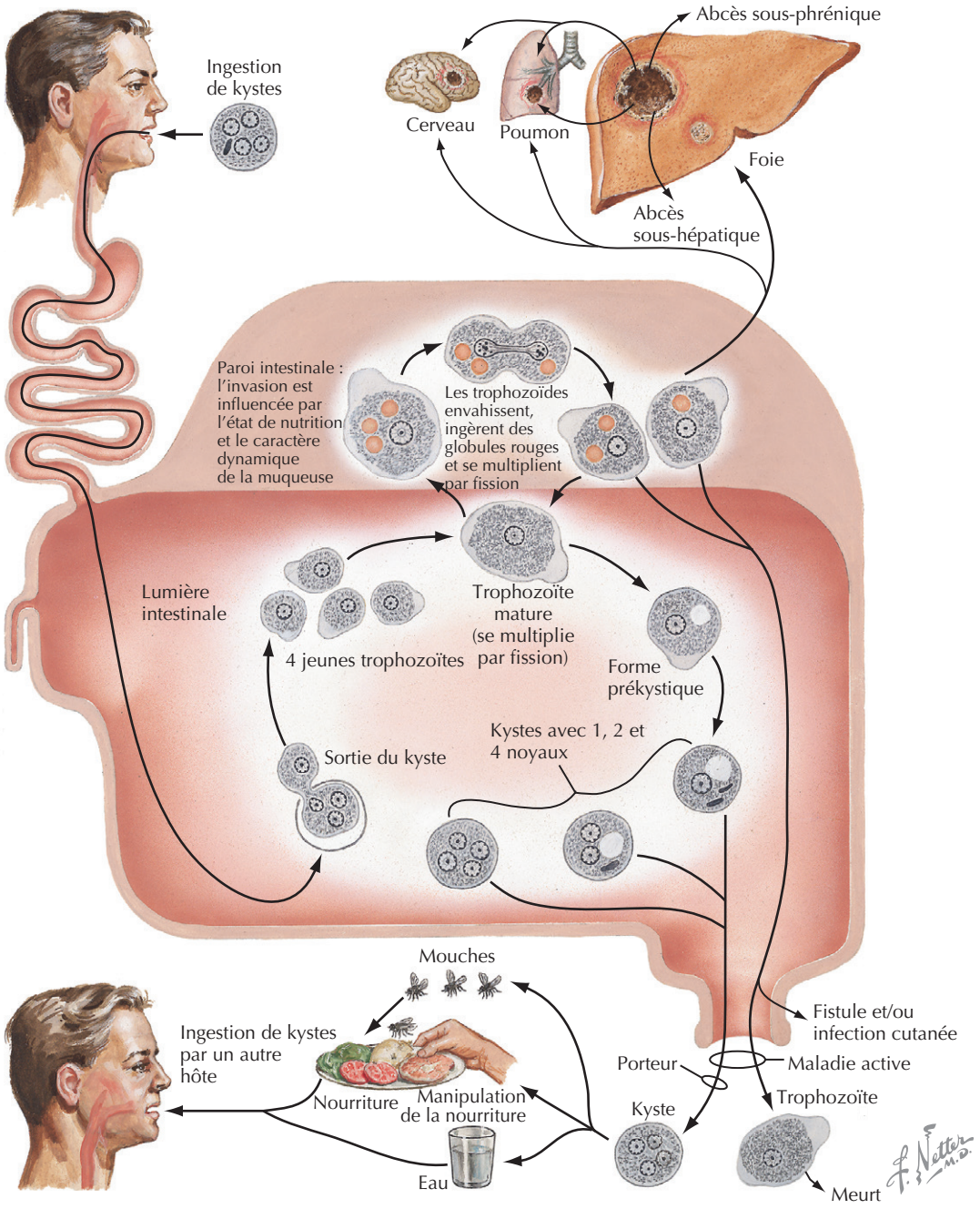


(60 %), souffrent d'une infection aiguë (40 %) ou sont atteints d'une infection chronique (dont 40 % de ceux atteints d'infections aiguës). Environ 10 % des patients asymptomatiques ont des kystes dans les selles et peuvent transmettre la maladie. L'inoculum infectieux peut ne contenir que 10 à 25 kystes. La période d'incubation est de 1 à 2 semaines en moyenne, avec une fourchette de 1 j à 6 semaines.

Diagnostic différentiel

En cas de diarrhée aiguë, ce sont les agents infectieux qui retiennent d'abord l'attention. Les infections bactériennes importantes qui devraient être envisagées dans le diagnostic différentiel sont celles dues à une des espèces de *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* et *Yersinia* ainsi qu'à *Escherichia coli* et *Clostridium difficile*. Il faut aussi penser à d'autres infections parasitaires potentielles, en particulier *Entamoeba histolytica* et *Cryptosporidium* spp. Les entérites virales sont également fréquentes et peuvent être causées par un rotavirus et l'agent de Norwalk. Une giardiase ne doit pas être confondue avec les conséquences d'excès alimentaires, d'un changement récent de médicament ou le début d'une diarrhée chronique.

Figure 105.6 Amibiase.



Le diagnostic différentiel d'une diarrhée chronique est vaste et comporte divers systèmes de classification. D'autres maladies infectieuses doivent être envisagées, en particulier chez le patient revenant d'un voyage international. Le diagnostic différentiel porte notamment sur les diarrhées inflammatoires (par exemple la maladie de Crohn), une digestion insuffisante (par exemple une déficience pancréatique) et une malabsorption (par exemple une prolifération bactérienne). Il faut aussi penser à une maladie systémique, un lymphome, des effets secondaires d'un médicament et les rares diarrhées sécrétoires liées à une tumeur (par exemple un gastrinome, une tumeur carcinoïde).

Démarche diagnostique

L'examen des échantillons de selles est le principal moyen diagnostique. Le passage des kystes dans les selles est sporadique, d'où la recommandation d'examiner trois échantillons ; la sensibilité d'un seul examen est de 60 % et passe à 90 % quand trois échantillons sont examinés. De nombreux laboratoires utilisent des tests de détection des antigènes de *Giardia*, soit par immunofluorescence soit par

ELISA; la sensibilité de l'examen d'un seul échantillon dépasse généralement 90 %.

Soins et traitement

Le traitement est recommandé chez les patients symptomatiques et, en milieu institutionnel, pour les patients asymptomatiques afin de prévenir la propagation de la maladie. Le métronidazole, 250 mg par voie orale 3 fois par jour pendant 5 j; le tinidazole, une dose unique de 2 g et le nitazoxanide, 500 mg 2 fois par jour pendant 3 j, constituent tous des traitements efficaces. Le traitement de la giardiase pendant la grossesse est difficile et il n'existe pas de recommandations cohérentes.

La prévention des épidémies de giardiase dans les distributions d'eau requiert une sédimentation et une filtration adéquates ainsi qu'une augmentation éventuelle de la concentration de chlore dans l'eau traitée. Pour les campeurs ou les voyageurs internationaux, il est recommandé de faire bouillir l'eau (au moins 10 min), de la passer par un filtre dont les pores ont un calibre maximal de 2 mm ou de la traiter par du chlore ou de l'iode. Au sein des crèches et autres institutions, le lavage des mains est important. L'allaitement maternel est recommandé, car on a montré que les immunoglobulines A étaient efficaces dans la prévention de l'infection chez les nourrissons.

Amibiase

Étiologie et pathogénie

L'infection par *Entamoeba histolytica* est transmise de manière féco-orale par des kystes infectieux (figure 105.6). Les symptômes se développent si les kystes deviennent des trophozoïtes capables d'envahir la muqueuse colique. Les kystes d'*E. histolytica* sont morphologiquement indiscernables d'*E. dispar*, qui est non pathogène.

Tableau clinique

La plupart des individus avec des kystes d'*Entamoeba* dans les selles sont asymptomatiques, car ils sont en fait infectés par *E. dispar*. Une infestation ne devient symptomatique que chez 10 % des porteurs de kystes d'*E. histolytica*. Durant 1 à 2 semaines, ils se plaignent surtout de douleurs abdominales et de diarrhée glaireuse et sanglante. Rarement, des patients se présentent avec une masse abdominale douloureuse localisée, secondaire à la formation d'un amibome. La colite amibienne chronique se manifeste par des épisodes récurrents de diarrhée sanglante durant plusieurs années, et peut être confondue avec une maladie intestinale inflammatoire. La formation d'un abcès pulmonaire, cérébral, péricardique ou, le plus souvent, hépatique est la complication extra-intestinale la plus courante. La plupart des patients avec un abcès hépatique amibien ont de la fièvre, se plaignent de douleur dans le quadrant supérieur droit et leur foie est sensible à la palpation; certains ont la fièvre comme seul symptôme.

Diagnostic différentiel

Sur base de la symptomatologie du patient, le diagnostic différentiel devra distinguer l'amibiase d'une dysenterie bactérienne, de la giardiase, d'une maladie inflammatoire intestinale, d'un abcès hépatique bactérien ou d'une maladie biliaire.

Démarche diagnostique

Le diagnostic d'infestation par *E. histolytica* repose sur la mise en évidence de kystes et de trophozoïtes hématophages dans un frottis humide de selle venant d'être émise. Chez les excréteurs de kystes sans symptômes, *E. histolytica* peut être différencié de *E. dispar* par une sérologie amibienne positive. Un examen du foie par échographie, TDM ou IRM est utile au diagnostic d'abcès hépatique. Une biopsie de tissu colique révélant des trophozoïtes constitue un diagnostic de colite amibienne.

Soins et traitement

Les porteurs asymptomatiques de kystes d'*E. dispar* ne nécessitent pas de traitement. Les porteurs asymptomatiques excrétant des kystes d'*E. histolytica* devraient être traités par l'iodoquinol, 650 mg 3 fois par jour pendant 20 j, ou par la paromomycine, 12 mg/kg par voie orale 3 fois par jour pendant 7 j. La colite amibienne est traitée par le métronidazole, 750 mg 3 fois par jour pendant 10 j, ou le tinidazole, 2 g 1 fois par jour pendant 3 j, puis par une cure d'iodoquinol ou de paromomycine. L'amibiase extra-intestinale est traitée par le métronidazole, 750 mg 3 fois par jour pendant 10 j, ou le tinidazole, 2 g 1 fois par jour pendant 5 j, puis par une cure d'iodoquinol ou de paromomycine.

Futures directions

Les améliorations dans le traitement des déchets, dans la manipulation des aliments, dans les conditions d'élevage, ainsi que les contrôles de qualité dans la purification de l'eau peuvent pratiquement éliminer ces infections entériques. Le traitement ciblé des sujets à haut risque, comme les enfants dans les pays en développement, associé à des mesures d'hygiène adéquates, reste un défi et requiert d'être considéré comme prioritaire parmi les initiatives de l'Organisation mondiale de la santé.

Ressources supplémentaires

Centers for Disease Control and Prevention. Accessible à http://www.cdc.gov. Consulté le 20 décembre 2006.

Ce site web fournit des informations complètes relatives à la santé des voyageurs en fonction des régions géographiques.

UpToDate Website. Accessible à http://www.uptodate.com. Consulté le 20 décembre 2006.

Ce site web fournit un résumé des traitements des maladies parasitaires non reprises dans ce chapitre.

World Health Organization. Accessible à http://www.who.int. Consulté le 20 décembre 2006.

Ce site fournit des renseignements actualisés sur les statistiques générales et les programmes de santé publique visant le contrôle des parasites et des géohelminthiases.

Données probantes

1. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, éds. Tropical infectious diseases : principles, pathogens, and practice. 2e éd. Philadelphie : Churchill Livingstone ; 2006.

Ce traité fournit des chapitres complets sur les maladies tropicales infectieuses, y compris les infections parasitaires reprises dans ce chapitre.

William C. Miller ▪ Jonathan J. Juliano

106

Paludisme

Introduction

Le paludisme est une maladie infectieuse fréquente et importante à l'échelle mondiale. On estime que 300 à 500 millions de cas de paludisme surviennent dans le monde chaque année, avec plus de 1 million de morts, principalement en Afrique, en Asie du Sud et en Amérique centrale (figure 106.1). Bien que courants jadis dans certaines parties des États-Unis, la plupart des quelque 1300 cas signalés chaque année sont des voyageurs venant de régions endémiques. Des cas ont été signalés dans les 50 États, la plupart d'entre eux à New York, en Californie et dans le Maryland. Plus de la moitié des cas importés de paludisme aux États-Unis sont dus au *Plasmodium falciparum*, la forme la plus grave de paludisme.

Étiologie et pathogénie

Le paludisme est causé par une des quatre espèces : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*. Les espèces sont morphologiquement distinctes, ce qui permet un diagnostic spécifique.

Les cycles de vie des quatre espèces sont similaires (figure 106.2), mais avec de nettes différences. L'infection chez l'homme commence par l'inoculation de sporozoïtes à partir des glandes salivaires d'un moustique anophèle femelle. Les sporozoïtes envahissent rapidement les hépatocytes et sont en grande partie éliminés du sang dans les 30 min suivant l'inoculation. Dans le foie, le parasite se multiplie de manière asexuée pour former des schizontes hépatiques ou tissulaires. Après une période variable de développement, les mérozoïtes émergent des cellules hépatiques et entrent dans le sang. La durée de la phase hépatique est typiquement de 1 à 3 semaines, mais est plus longue, 2 à 4 semaines, pour *P. malariae*.

Une différence essentielle entre les espèces est l'existence de formes hépatiques persistantes, ou hypnozoïtes, pour *P. ovale* et *P. vivax*. Chez ces espèces, les hypnozoïtes peuvent rester quiescents pendant des mois ou des années avant de devenir actifs et de causer des rechutes. Ni *P. falciparum*, ni *P. malariae* n'ont des formes hépatiques persistantes. Cependant, des infections sanguines persistantes et peu importantes à *P. falciparum* ou *P. malariae* peuvent provoquer une recrudescence de la maladie clinique.

Les mérozoïtes libérés du foie s'attachent aux érythrocytes et les envahissent. Dans les érythrocytes, les formes en anneau avec un petit noyau entouré de cytoplasme clair se développent. Le parasite se différencie ensuite en un trophozoïte et finalement en un schizonte érythrocytaire. La rupture du schizonte libère des mérozoïtes dans le sang, menant à un autre cycle de développement asexué dans les érythrocytes frais.

Le parasite subit également un cycle sexué, qui nécessite à la fois les humains et les moustiques. Dans le globule rouge, certains mérozoïtes se différencient en gamétocytes mâles et femelles. Ces gamétocytes sont ingérés lors d'un repas de sang par la femelle du moustique anophèle. Dans l'estomac des moustiques, les gamètes se forment. Des macrogamètes sont fécondés par des microgamètes et forment des zygotes, qui se développent ensuite en ookinètes. Ceux-ci envahissent la paroi intestinale, forment des oocystes, dans lesquels se développent des sporozoïtes. Ceux-ci migrent alors dans les glandes salivaires du moustique où ils attendent d'être inoculés à l'homme.

Le cycle chez l'homme est affecté par plusieurs facteurs de la victime et du parasite. *P. malariae* envahit des érythrocytes matures. *P. vivax* et *P. ovale* envahissent des érythrocytes jeunes. *P. falciparum* est capable d'envahir les érythrocytes de tout âge. Ainsi, la parasitémie est limitée dans les infections à *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale*, mais peut être très élevée en cas d'infection à *P. falciparum*.

Les personnes ayant des taux élevés d'hémoglobine F ou d'hémoglobine S résistent mieux au paludisme à *P. falciparum* en raison d'une survie plus courte du parasite dans ces érythrocytes. Chez les hétérozygotes pour l'hémoglobine AS, la survie est meilleure et le paludisme à

Figure 106.1 Distribution géographique du paludisme.

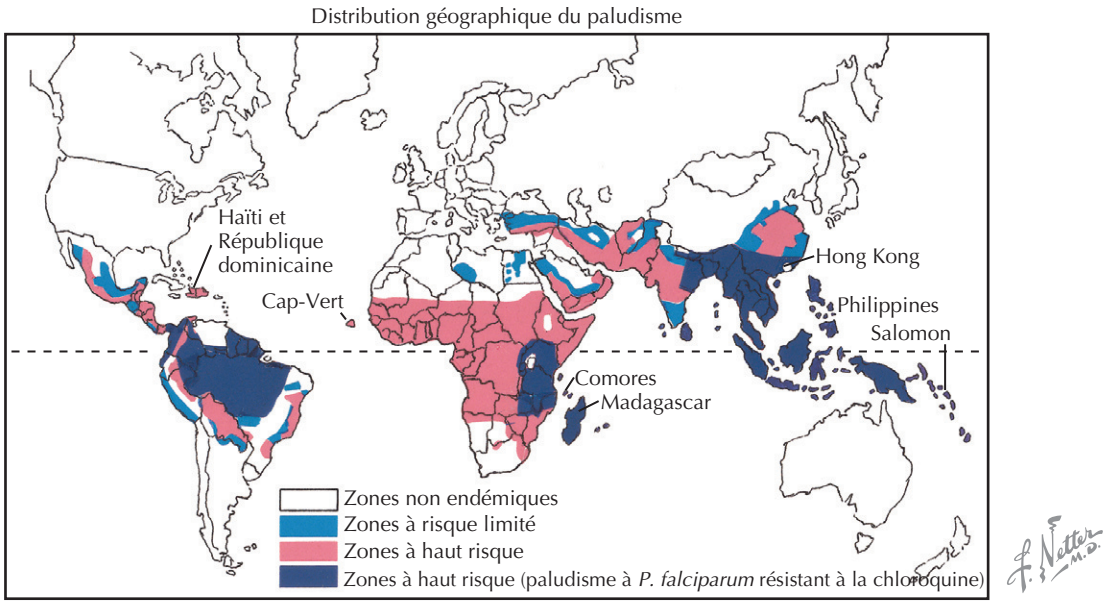
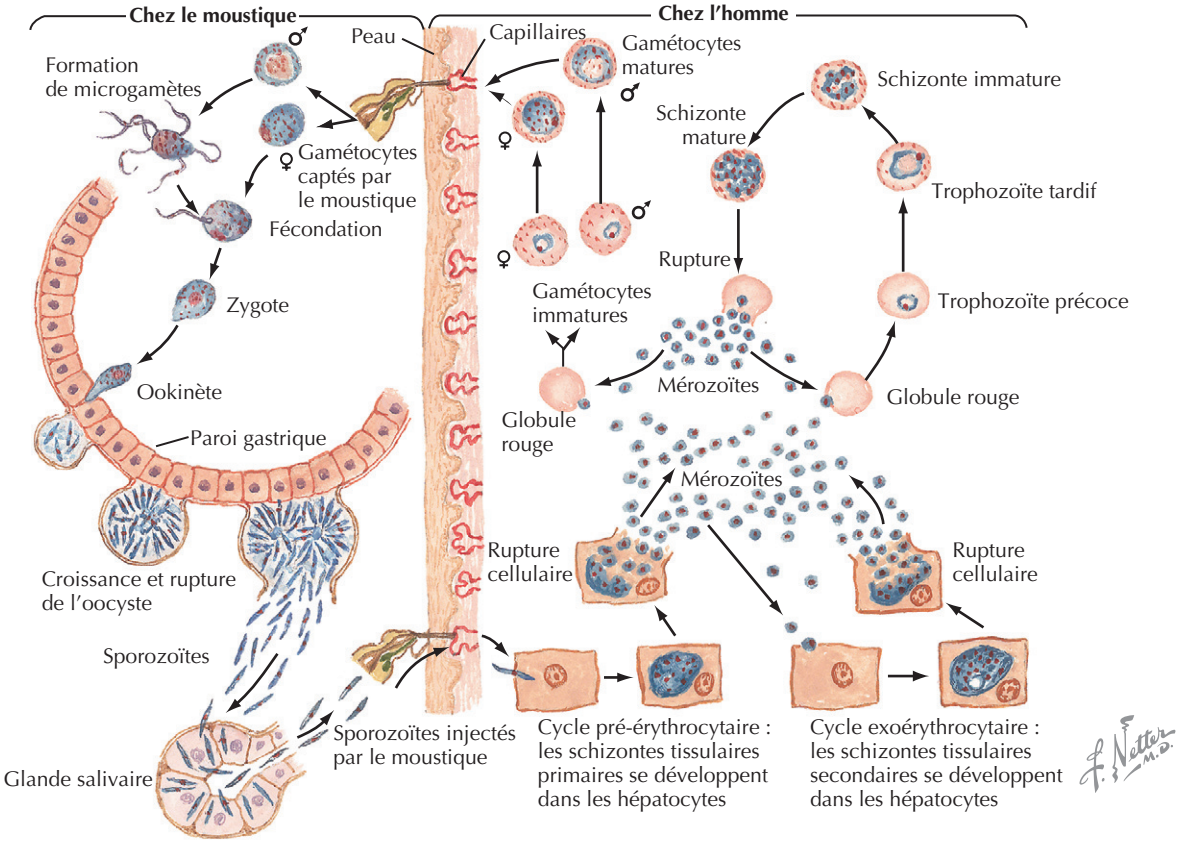


Figure 106.2 Cycle vital des parasites du paludisme (*Plasmodium vivax*).



P. falciparum est moins grave. Les personnes atteintes de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase semblent également mieux résister au paludisme à *P. falciparum*.

Les personnes dépourvues des antigènes érythrocytaires du groupe Duffy résistent à l'infection à *P. vivax*. Ce trait, répandu dans une grande partie de l'Afrique, explique la faible incidence du paludisme à *P. vivax* dans ces contrées.

Les symptômes, les signes et les complications du paludisme sont liés au cycle intra-érythrocytaire. La fièvre apparaît lors de la rupture des schizontes. L'anémie est fréquente dans toutes les formes de paludisme ; elle est due principalement à la destruction et à la phagocytose des globules rouges infectés.

Le paludisme à falciparum peut être grave, avec des complications potentiellement mortelles comme le paludisme cérébral, une insuffisance rénale aiguë, un œdème pulmonaire avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), une hyponatrémie, et une hypoglycémie. Le paludisme cérébral est dû, au moins en partie, à une adhérence accrue des globules rouges infectés aux cellules endothéliales des capillaires cérébraux. L'insuffisance rénale aiguë peut être la conséquence d'une hypovolémie ou d'une nécrose tubulaire aiguë en cas d'hyperparasitémie, d'hémolyse intravasculaire et d'hémoglobinurie. L'œdème pulmonaire peut résulter de l'administration de liquides. L'œdème pulmonaire avec un tableau de type SDRA est plus fréquent, probablement en raison de fuites capillaires accrues à la suite de la sécrétion de cytokines. L'hyponatrémie est secondaire à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. L'hypoglycémie peut être due à une néoglucogenèse hépatique altérée. Il est important de noter que l'administration de quinine ou de quinidine peut aggraver l'hypoglycémie. Une rupture splénique peut survenir en cas d'accroissement rapide de la parasitémie. Elle est la première cause de mortalité chez les personnes infectées par *P. vivax* et *P. ovale*.

Tableau clinique

Chez de nombreux patients, le paludisme se manifeste d'abord par des maux de tête, une perte d'appétit, des malaises, des myalgies et, dans certains cas, une fièvre modérée. Ce prodrome peut durer 2 à 3 j, mais peut être plus long chez des personnes partiellement immunisées ou chez qui la prophylaxie a été incomplète.

La fièvre est la manifestation classique de la malaria. La crise débute brutalement par des frissons intenses, souvent avec des claquements de dents et des tremblements. La fièvre atteint 40 à 41 °C dans le paludisme à falciparum, dure généralement 2 à 4 h et est suivie d'hypersudation. La durée totale de la crise est de 8 à 12 h. Entre les crises, le patient peut se sentir bien.

Les accès de frissons et de fièvre sont intermittents et peuvent devenir périodiques (figure 106.3). Les crises dues à *P. vivax* et *P. ovale* se produisent toutes les 48 h, tandis que celles causées par P. *malariae* se succèdent à intervalles de 72 h. Les accès de fièvre avec ces espèces sont plus fréquents pendant les heures de clarté. La fièvre est souvent irrégulière au cours des premiers jours de la maladie. La périodicité est fréquemment absente dans le paludisme à falciparum, mais peut s'établir avec un intervalle d'environ 48 h. Le paludisme ne peut être exclu sur base de l'absence de périodicité.

En plus de la fièvre, des céphalées, des maux de dos et des myalgies viennent compléter le tableau clinique. L'accès fébrile s'accompagne souvent de nausées et de vomissements et, parfois, de diarrhée. L'hypovolémie peut causer des étourdissements et de l'hypotension orthostatique. La poussée de fièvre peut également provoquer de la confusion et du délire.

Outre la fièvre, la tachycardie et l'hypotension orthostatique, les patients atteints de paludisme ont habituellement une splénomégalie et une hépatomégalie sensible à la palpation ; ils peuvent être ictériques et l'on peut entendre quelques craquements à l'auscultation pulmonaire.

Le neuropaludisme est la complication la plus grave de paludisme à falciparum. Généralement, il survient après plusieurs jours, mais parfois dès le début de la maladie. Les manifestations initiales habituelles sont la confusion et les hallucinations, mais la définition du neuropaludisme inclut le coma. L'examen physique peut révéler des signes non focaux ou focaux, notamment du strabisme, une augmentation du tonus musculaire, une hémiparésie et du méningisme.

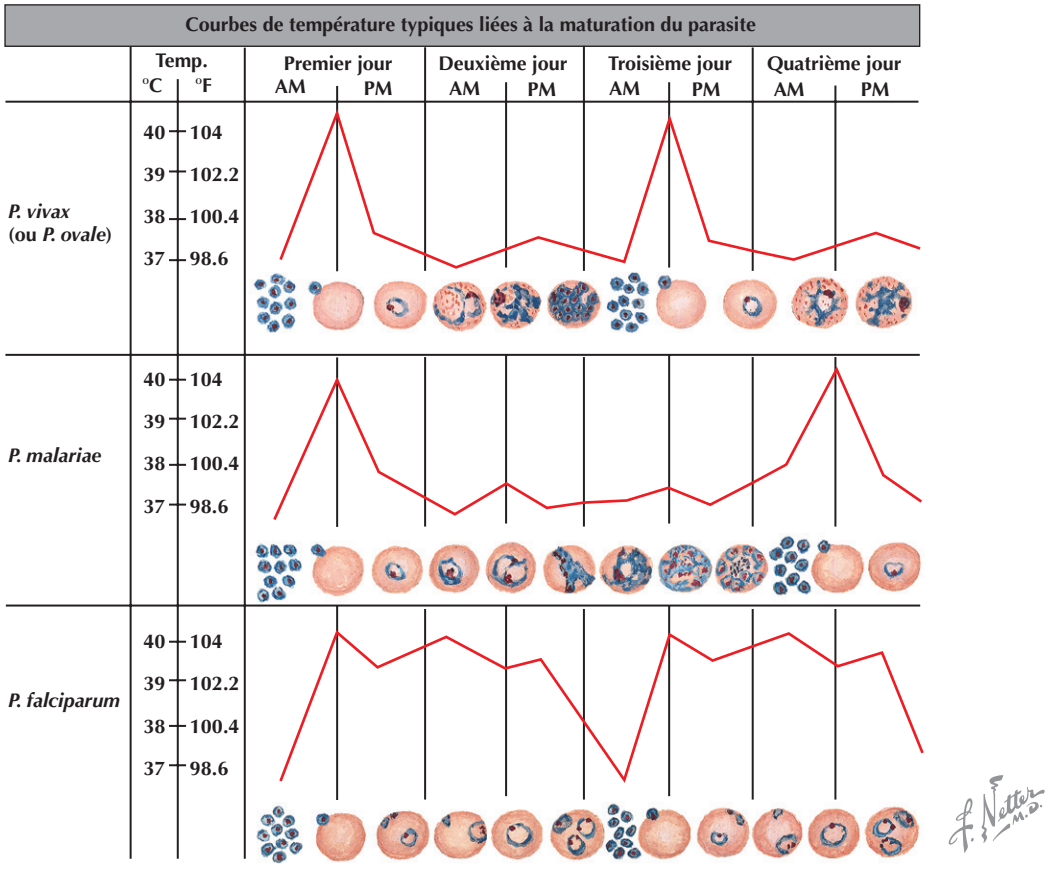
La rate peut se rompre spontanément ou à la suite d'un traumatisme mineur. Les douleurs abdominales, qui irradient éventuellement vers l'épaule gauche, sont typiques. Hypotension et tachycardie sont la conséquence de l'hémorragie et de la perte rapide du volume sanguin. Une intervention chirurgicale urgente est indispensable.

Une anémie normocytaire et normochrome est caractéristique, généralement avec des signes d'hémolyse. La thrombopénie est également fréquente. Une hyponatrémie, une augmentation du taux plasmatique d'urée et de bilirubine ainsi qu'une légère élévation des transaminases hépatiques sont également observées. L'hypercréatinémie suggère une insuffisance rénale aiguë due à une hypovolémie ou à une nécrose tubulaire aiguë.

Les conséquences cliniques du paludisme chez les adultes des régions endémiques sont généralement moins graves ; elles se manifestent principalement par de la fièvre, des céphalées et des symptômes gastro-intestinaux. Cette forme légère de la maladie est due le plus souvent à une immunisation partielle. L'immunité n'est pas permanente et peut décliner après une longue période sans exposition. En fait, les habitants des régions endémiques représentent un des groupes les plus communs de voyageurs atteints de paludisme importé aux États-Unis. Le recours à la prophylaxie est rare chez les personnes qui ont vécu dans des régions impaludées et qui retournent après un séjour à l'étranger.

Le paludisme pendant la grossesse est souvent plus grave ; la mortalité est augmentée, et l'infestation est

Figure 106.3 Paludisme : évolution clinique et diagnostic.



responsable de mortinaissance, d'accouchement prématuré et de faible poids du nouveau-né ; l'anémie est plus profonde ; l'hypoglycémie plus fréquente et, comme chez d'autres individus infestés, celle-ci est aggravée par le traitement à la quinine ou à la quinidine.

Diagnostic différentiel

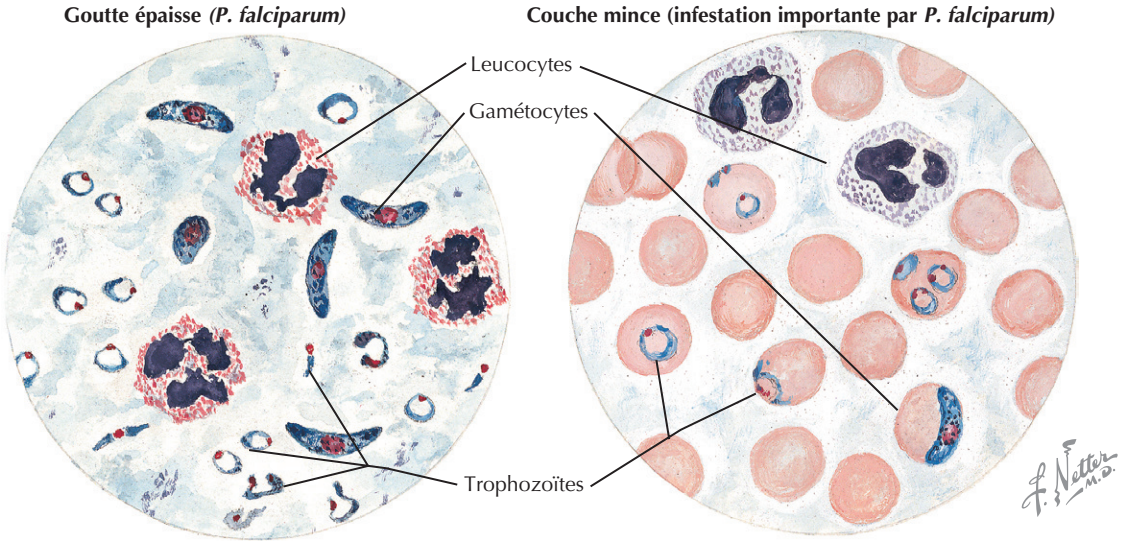
Les symptômes du paludisme sont non spécifiques et peuvent se manifester dans divers maladies fébriles : la grippe, une bactériémie, une gastroentérite virale, une hépatite virale, une encéphalite virale et une méningite virale ou bactérienne. Les maladies fébriles liées à un voyage qui doivent être envisagées dans le diagnostic différentiel sont la fièvre typhoïde, les fièvres récurrentes, la fièvre jaune, la leptospirose, la brucellose et la diarrhée du voyageur. Il faut également penser à des causes non infectieuses de fièvre, comme celle induite par certains médicaments et accompagnée d'hémolyse.

Démarche diagnostique

Le paludisme doit être envisagé chez toute personne ayant de la fièvre et des antécédents de voyage dans une zone endémique. Une anamnèse soigneuse portant sur le voyage en question contribuera au diagnostic et à l'élimination de plusieurs des autres causes possibles d'infestation paludique. Les antécédents de voyage fourniront un aperçu des espèces de *Plasmodium* susceptibles d'être en cause et guideront les options thérapeutiques. *P. falciparum* se rencontre partout dans les régions impaludées du monde, mais principalement en Afrique, Haïti et en Nouvelle-Guinée. Il est commun en Inde, en Asie du Sud, en Océanie et en Amérique du Sud. *P. ovale* est présent surtout en Afrique. *P. vivax* l'est en Amérique centrale et en Amérique du Sud, en Asie occidentale et en Afrique du Nord. *P. vivax* est rare en Afrique subsaharienne. *P. malariae* est répandu dans toutes les régions impaludées du monde.

Partout dans le monde, y compris aux États-Unis, la méthode diagnostique principale est le frottis sanguin (figure 106.4). Le procédé de la goutte épaisse consiste à placer une goutte de sang frais, de préférence à partir d'une piqûre au doigt, sur une lame de microscope. Après séchage, les cellules sont lysées par de l'eau distillée, et la lame est colorée au Giemsa ou Wright-Giemsa. Les couches minces sont préparées de la même manière que les lames pour l'examen de la morphologie érythrocytaire. Une couche mince peut être préparée à partir de sang recueilli sur anticoagulant, bien que celui-ci puisse fausser la morphologie du parasite. La goutte épaisse est plus sensible que la

Figure 106.4 Paludisme : évolution clinique et diagnostic.



couche mince, mais celle-ci est nécessaire à l'identification des espèces, qui est essentielle pour le choix de la thérapie appropriée.

La couche mince et la goutte épaisse pouvant être faussement négatives, le diagnostic requiert la répétition des prélèvements. Ces échantillons devraient être recueillis à des moments différents de la journée afin que la probabilité de détection du parasite soit optimale. L'examen du frottis devrait être confié à un technicien de laboratoire expérimenté.

Dans des milieux pauvres, l'entretien insuffisant des microscopes et la mauvaise qualité de la microscopie peuvent rendre difficile le diagnostic de paludisme. C'est pourquoi d'autres méthodes diagnostiques ont été développées. Plusieurs tests rapides basés sur des techniques de capture d'antigène sont maintenant utilisés à travers le monde. Ces méthodes sont très sensibles et spécifiques du paludisme à falciparum et contribueront grandement à l'amélioration du diagnostic du paludisme.

Soins et traitement

Les choix de traitement du paludisme dépendent de l'espèce et de la gravité de la maladie (figure 106.5). Les options thérapeutiques sont devenues beaucoup plus complexes au cours de la dernière décennie en raison de l'augmentation du paludisme pharmacorésistant. Les directives pour le traitement du paludisme sont disponibles auprès des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Le paludisme est une maladie à déclaration obligatoire ; elle doit être signalée au ministère de la Santé de l'État. Des renseignements sur le paludisme peuvent être obtenus en permanence par appel téléphonique à l'OMS (+41-22-791-21-11), à l'Institut Pasteur de Paris (0-890-710-811) et à l'Institut Pasteur de Lille (03-20-87-79-80).

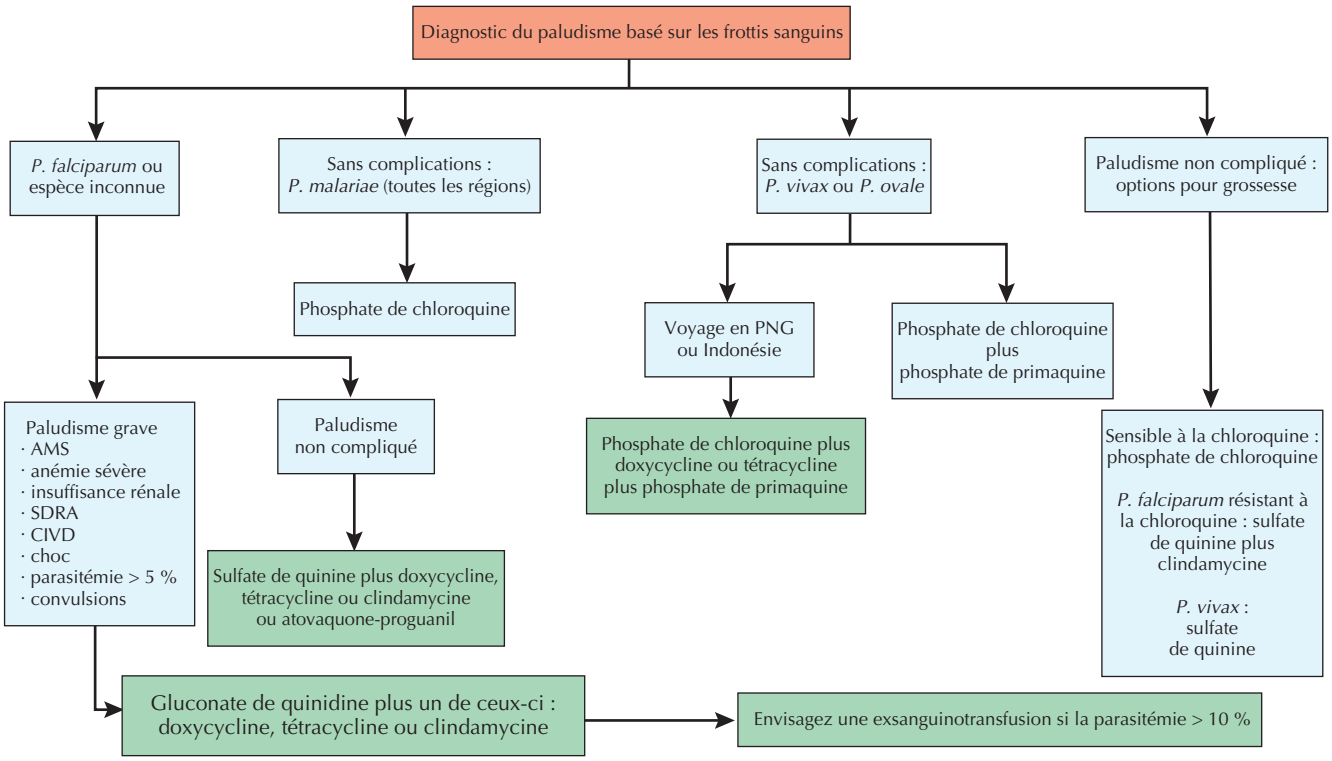
Traitement optimal

Le paludisme grave à falciparum nécessite un traitement parentéral à la quinine, à la quinidine ou à un dérivé de l'artémisinine. Parce que la quinine par voie intraveineuse et les composés d'artémisinine ne sont pas systématiquement disponibles aux États-Unis, la quinidine est le médicament de choix. Les CDC recommandent actuellement que la quinidine par voie parentérale soit associée à un agent oral : la doxycycline, la tétracycline ou la clindamycine. Dans les cas de parasitémie élevée (supérieure à 10 % des érythrocytes infectés), une exsanguinotransfusion peut être envisagée comme un complément à la quinidine. Toutefois, on ne dispose pas de résultats d'essais comparatifs pour l'exsanguinotransfusion, et l'OMS ne fait aucune recommandation à son propos.

Dans le paludisme à falciparum non compliqué, le traitement est guidé par la région où l'infestation a été contractée. Dans la plupart des zones où sévit le paludisme, la résistance à la chloroquine est fréquente. Toutefois, *P. falciparum* en Amérique centrale, à Haïti, en République dominicaine et au Moyen-Orient reste sensible à la chloroquine. Durant la dernière décennie, la résistance à la sulfadoxine-pyriméthamine s'est également répandue. Pour cette raison, de nombreux pays à travers le monde tentent de mettre en place des associations thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT, *artemisinin combination therapy*). Les ACT sont très efficaces, mais seront limitées pendant un certain temps en raison des coûts élevés et de la disponibilité des médicaments. Les dérivés de l'artémisinine ne sont actuellement pas disponibles aux États-Unis.

Les personnes qui ont voyagé dans des zones où le paludisme à falciparum est sensible à la chloroquine doivent être traitées par ce médicament. Si l'espèce de malaria est inconnue ou si le voyage a eu lieu dans des régions où *P. falciparum* résiste à la chloroquine, le traitement devrait être composé de sulfate de quinine par voie orale associé

Figure 106.5 Algorithme des directives thérapeutiques actuelles émises par les Centers for Disease Control and Prevention.
AMS : altération des facultés mentales ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; PNG : Papouasie-Nouvelle-Guinée ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.



Posologie :
Gluconate de quinidine : dose de charge IV 6,25 mg de base/kg en 1–2 h, ensuite, infusion continue de 0,0125 mg de base/kg/min en au moins 24 h
Phosphate de chloroquine : dose de charge 600 mg de base per os, ensuite 300 mg de base per os à 6, 24 et 48 h
Sulfate de quinine : 542 mg de base per os 3 fois/j durant 3 à 7 j (7 j en cas d'infestation en Asie du SE ou en cas de grossesse)
Doxycycline : 100 mg per os 2 fois/j durant 7 j
Tétracycline : 250 mg per os 4 fois/j durant 7 j
Clindamycine : 20 mg base/kg/j per os, en trois prises, durant 7 j
Atovaquone-proguanil : 4 comprimés pour adulte per os 1 fois/j durant 3 j
Phosphate de primaquine : 30 mg de base per os 1 fois/j durant 14 j

à l'un des médicaments suivants : doxycycline, tétracycline ou clindamycine. Les CDC recommandent également l'utilisation de l'atovaquone-proguanil chez ces patients. Si aucune de ces options n'est disponible, les CDC recommandent la méfloquine comme agent de troisième ligne.

Dans les infections dues à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, la chloroquine est le médicament de choix, mais elle est inefficace contre les formes hépatiques de ces deux espèces. Les personnes atteintes d'infections par *P. vivax* et *P. ovale* doivent également prendre de la primaquine pour prévenir les rechutes.

Des cas de résistance à la chloroquine ont été signalés pour *P. vivax* en Indonésie et en Papouasie-Nouvelle-Guinée. Le traitement des personnes ayant contracté *P. vivax* dans ces régions devrait comprendre le sulfate de quinine par voie orale associé à la doxycycline ou à une tétracycline et à la primaquine ou la méfloquine.

Éviter les erreurs de traitement

Une fréquente erreur est de ne pas recourir à la cure antipaludique adéquate. Afin que le traitement soit adapté, il faut identifier l'espèce et la région de l'infestation. En outre, le traitement des formes hépatiques est essentiel pour l'éradication de *P. vivax* et *P. ovale*.

Le traitement du paludisme est compliqué principalement par les effets secondaires des médicaments. Le gluconate de quinidine peut provoquer une hypotension, une hypoglycémie et l'élargissement du complexe QRS ou l'allongement de l'intervalle QT. Des complications cardiaques peuvent justifier l'arrêt temporaire de la drogue ou le ralentissement de la perfusion intraveineuse. La consultation d'un cardiologue ou d'un médecin ayant une expérience dans le traitement du paludisme est recommandée.

Prophylaxie

La chimioprophylaxie est une composante cruciale de la prévention du paludisme pour les voyageurs parcourant les régions d'endémie. Le choix de l'agent doit être dicté par les zones dans lesquelles le patient se déplace. Des recommandations sont disponibles sur le site web des CDC. La chloroquine est efficace en cas de voyage dans des zones où *P. falciparum* est sensible à la chloroquine, ainsi que les autres espèces de *Plasmodium*. La méfloquine, l'atovaquone-proguanil ou la doxycycline sont toutes acceptables pour la chimioprophylaxie dans la plupart des autres régions. Cependant, dans les zones frontières entre la Thaïlande et le Cambodge et entre la Thaïlande et la Birmanie, le paludisme résiste à la méfloquine ; ce médicament devrait donc être évité dans ces régions. En plus de la chimioprophylaxie, des mesures de protection personnelle, comme des insectifuges, des moustiquaires traitées et des vêtements longs, sont importantes pour la prévention du paludisme.

Futures directions

Le paludisme est susceptible de rester un problème à l'échelle mondiale pour l'avenir prévisible. Au cours de la dernière décennie, la situation du paludisme en Afrique subsaharienne s'est détériorée en raison de multiples facteurs, notamment l'instabilité du climat, le réchauffement climatique, les troubles civils, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la résistance aux médicaments et la résistance aux insecticides. En conséquence, plusieurs nouvelles initiatives pour la lutte contre le paludisme ont été prises, comme le Roll Back Malaria Partnership (Partenariat pour faire reculer le paludisme) et la Fondation Gates. D'autres nouvelles ressources comprennent des journaux gratuits en ligne pour la diffusion de l'information sur tous les domaines de recherche, notamment la lutte antivectorielle, la résistance aux médicaments et la politique de santé.

Ressources supplémentaires

Gates Foundation. Accessible à http://www.gatesfoundation.org. Consulté le 28 novembre 2006.
Le site web de la Fondation Gates fournit des informations sur les activités et les recherches financées actuellement par la Fondation.

Malaria Journal. Accessible à http://www.malariajournal.com Consulté le 28 novembre 2006.
Ce journal gratuit en ligne contient des articles concernant tous les domaines de la recherche sur le paludisme.

Roll Back Malaria Partnership. Accessible à http://www.rbm.who.int/ Consulté le 28 novembre 2006.
Le site de l'OMS, Roll Back Malaria Partnership, contient des informations générales sur leurs activités et leurs recherches.

Données probantes

1. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria topic home. Accessible à http://www.cdc.gov/malaria. Consulté le 28 novembre 2006.
   Ce site Internet des CDC fournit des informations spécifiques sur le paludisme. Les directives thérapeutiques actuelles sont accessibles sur ce site.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Traveler's health. Accessible à http://www.cdc.gov/travel. Consulté le 28 novembre 2006.
   Ce site Internet des CDC fournit des conseils de prophylaxie et des mesures à prendre en prévision d'un voyage à risque de paludisme.
3. Greenwood B, Bojang K, Whitty C, et al. Malaria. Lancet 2005 ; 365 (9469) : 1487-98. PMID : 15850634.
   Cet article fournit une revue récente des questions d'actualité en matière de diagnostic et de traitement du paludisme.
4. White NJ. Malaria. In : Cook G, Zumba A, éds. Manson's tropical diseases. 21e éd. Londres : WB Saunders ; 2003. p. 1205-95.
   Ce chapitre de traité contient des informations générales sur le paludisme.
5. World Health Organizatio. Malaria. Accessible à http://www.who.int/topics/malaria/en/. Consulté le 28 novembre 2006.
   Ce site de l'OMS fournit des informations sur le paludisme ainsi que des recommandations quant au traitement de la maladie dans les pays en développement.

David J. Weber ▪ David A. Wohl ▪ William A. Rutala

107

Maladies infectieuses du voyageur

Introduction

En 2004, on comptait environ 700 millions de visites à travers les frontières internationales, soit une augmentation d'environ 75 % en 15 ans. Les risques pour la santé des voyageurs internationaux sont importants : 1 à 5 % des voyageurs recourent à des soins médicaux ; 0,01 à 0,1 % des cas nécessitent une évacuation médicale, et 1 sur 100 000 décède. Le présent chapitre passe en revue les risques médicaux auxquels sont confrontés les voyageurs, les méthodes pour réduire les risques associés aux voyages et la prise en charge de patients fiévreux revenant de pays en développement. L'accent est mis sur la prévention et la gestion des maladies infectieuses.

Prévention des maladies contractées au cours d'un voyage

Le personnel médical doit conseiller les voyageurs qui se rendent dans des pays moins développés sur les risques auxquels ils seront exposés et sur les mesures de prévention. Une évaluation précise des risques nécessite des informations concernant l'état médical du patient (âge, antécédents d'immunisation, état de santé, grossesse, allergies et déficiences immunitaires) et l'itinéraire exact du voyage (à savoir les lieux à visiter, la durée exacte du déplacement, le lieu de séjour, urbain ou rural, la qualité de l'hébergement et les activités potentiellement dangereuses, comme des contacts avec de l'eau douce contaminée, avec des animaux ou des relations sexuelles). Il faut s'efforcer d'identifier et de conseiller les voyageurs à risque élevé, comme ceux qui voyagent dans des endroits physiquement non protégés, les personnes qui prévoient un séjour prolongé, ceux qui voyagent en dehors des routes touristiques habituelles, les personnes fournissant des soins médicaux et les personnes immunodéprimées. Des informations actualisées concernant la prévention des maladies du voyageur sont disponibles sur le site web des Centers for Disease Control and Prevention.

Voici les conseils sur la façon d'éviter ce qui suit :

- accidents, traumatismes et blessures ;
- blessures liées aux transports ;
- mal des montagnes ;
- maladies liées à la chaleur, à l'humidité et au soleil ;
- affections liées à l'eau.

Un accent particulier devrait être mis sur les maladies infectieuses les plus courantes rencontrées par les voyageurs internationaux, notamment les suivantes :

- diarrhée des voyageurs (DV) ;
- infections des voies respiratoires ;
- maladies transmises par les arthropodes (en particulier paludisme, dengue, fièvre jaune, encéphalite japonaise B) ;
- maladies sexuellement transmissibles (en particulier le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]) ;
- maladies hématogènes (en particulier l'hépatite B et le VIH) ;
- morsures d'animaux (en particulier la rage) et envenimations.

Tous les patients devraient avoir leur état vaccinal examiné, et s'ils n'ont pas reçu certains vaccins universellement recommandés (par exemple la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, la diphtérie, le tétanos), il faudra leur administrer. On doit également conseiller les vaccins disponibles pour prévenir les maladies associées au voyage en évaluant les risques individuels. Les médecins qui prescrivent des vaccins doivent être familiers avec

les indications, les contre-indications et les directives administratives. Les immunoglobulines peuvent protéger contre l'hépatite A, mais le vaccin est préférable, à la condition que l'immunité ait le temps de s'établir avant le voyage.

Étiologie et pathogénie

Causes de fièvre après un voyage dans des pays tropicaux

Seules des données limitées sont disponibles sur les causes de fièvre chez les voyageurs revenant de pays en développement. Dans une série de patients étudiés de 1998 à 2004, un rapport australien signale la fréquence des diagnostics suivants : paludisme 27 %, gastroentérite 12 %, infections des voies respiratoires 8 %, dengue 7 %, typhoïde ou paratyphoïde 4 %, pneumonie 4 %, influenza A ou B 4 %, syndrome viral 4 %, rickettsiose 3 %, infection urinaire 3 %, infection de la peau 2 %, infestation helminthique 2 %, hépatite A 1 %. Seulement 7 % des patients de cette série avaient une maladie fébrile sans diagnostic confirmé. La même étude a relevé les maladies infectieuses chez les immigrants et les réfugiés. Ce groupe était plus généralement atteint de maladies propres à leur pays d'origine. Les diagnostics rapportés étaient : tuberculose 50 %, schistosomiase 13 %, infections helminthiques 10 %, hépatite chronique 9 %, lèpre 6 %, paludisme 3 %, gastroentérite 2 %, infections des voies respiratoires 2 %, VIH 2 %, éosinophilie 2 %, amibiase 1 %, autres 9 %. Aussi, il est important de reconnaître le spectre unique de maladies contractées durant un voyage de courte durée et qui se manifestent au retour le plus souvent par de la fièvre, ces affections étant radicalement différentes de celles des immigrants.

Des chercheurs de 30 sites internationaux spécialisés en médecine tropicale et du voyage sur six continents ont communiqué des données de 17 353 voyageurs revenus malades entre 1996 et 2004. Les raisons de voyage étaient le tourisme 59 %, les entreprises 14 %, les visites à un ami ou un parent 15 %, une mission ou le travail bénévole 8 %, et la recherche ou l'éducation 4 %. Les syndromes rencontrés par les voyageurs ont inclus une maladie fébrile systémique 22,6 %, de la diarrhée aiguë 22,2 %, des troubles dermatologiques 17,0 %, de la diarrhée chronique 11,3 %, des troubles respiratoires 7,7 %, des troubles génito-urinaires 3,5 %, des médicaments ou une réaction indésirable au vaccin 1,2 % et un décès 0,1 %. Parmi les patients ayant une maladie fébrile systémique, les troubles suivants ont été diagnostiqués : 35,2 % pour le paludisme, la dengue 10,4 %, la mononucléose 3,2 %, l'infection à rickettsies 3,1 %, et la typhoïde ou la fièvre paratyphoïde 2,9 %. Parmi les patients souffrant de diarrhée aiguë, les troubles suivants ont été diagnostiqués : la giardiase 17,3 %, l'amibiase 12,0 %, la campylobactériose 8,5 %, la shigellose 4,1 %, et la fièvre paratyphoïde 11,0 %.

Démarche diagnostique

La fièvre chez des patients revenus de voyage

Lorsqu'un patient revenu de voyage a de la fièvre, il faut d'abord contrôler les signes vitaux afin d'évaluer s'il est médicalement stable. En cas de détresse cardiorespiratoire, le traitement initial doit être ciblé vers la stabilisation du patient. Ensuite, on jugera si sa maladie est potentiellement transmissible et si l'isolement et l'équipement de protection individuelle sont nécessaires. Tous les patients doivent être examinés avec les précautions habituelles, notamment en utilisant des gants lors du contact avec toutes les sécrétions ou excrétions (sauf la sueur). Le port d'un masque chirurgical s'impose si l'on soupçonne que le patient est atteint d'une maladie transmissible par des gouttelettes (par exemple une méningococcémie) ou par voie aérienne (par exemple la varicelle). On doit mettre un masque respirateur N95 si l'on suspecte que le patient est atteint de tuberculose pulmonaire, de grippe aviaire ou de fièvre hémorragique virale.

Les cliniciens peuvent trouver utile un algorithme destiné au diagnostic différentiel de la fièvre chez un patient revenant de voyage. Il est important de rechercher d'abord des manifestations hémorragiques étant donné la gravité potentielle des pathogènes en cause. Il peut s'agir, en effet, d'agents d'une fièvre hémorragique virale (par exemple les virus Ébola, de Lassa, de Marburg, de Crimée-Congo, de la fièvre jaune), d'une méningococcémie, d'une septicémie à bactéries à Gram négatif ou d'une rickettsiose. Si les antécédents, le tableau clinique et la période d'incubation font suspecter une fièvre hémorragique virale, on doit immédiatement prendre des mesures d'isolement, consulter des experts et envisager un traitement à la ribavirine. En second lieu, il faut penser au diagnostic de paludisme. Si l'infection par *Plasmodium falciparum* est possible et si le patient est très malade avec des signes de paludisme grave, un traitement empirique doit être instauré. Si les symptômes sont bénins, il est conseillé de faire pratiquer les tests de goutte épaisse et de couche mince, le choix des modalités thérapeutiques étant fondé sur les résultats de laboratoire (voir le chapitre 106). L'on doit ensuite effectuer une anamnèse et un examen physique complets et demander des analyses de laboratoire préliminaires. Si l'on détecte des symptômes localisés, on peut envisager les différents diagnostics repris dans le tableau 107.1 Si aucun symptôme localisé n'est détecté, les affections suivantes pourraient être en cause : fièvre typhoïde, dengue, rickettsiose, leptospirose, schistosomiase, brucellose, ou peut-être une cause non infectieuse.

L'anamnèse doit porter essentiellement sur l'itinéraire exact du voyage ainsi que sur les antécédents d'immunisation et de prophylaxie. Il faut alors examiner la peau de manière approfondie ; inspecter les yeux à la recherche d'un ictère scléral, d'une injection conjonctivale ou de pétéchies conjonctivales ; palper les éventuelles

Tableau 107.1 Signes physiques de certaines infections tropicales

Signe physique	Infection ou maladie
Éruption cutanée	Maladie aiguë lors d'une séroconversion VIH, brucellose, virus Ébola, cytomégalovirus, dengue, virus d'Epstein-Barr, gonorrhée, rougeole, syphilis, fièvre typhoïde, typhus
Escarre	Anthrax, borréliose, fièvre de Crimée-Congo, fièvre à tique africaine, typhus des broussailles, typhus à tique
Ictère	Brucellose, cytomégalovirus, leptospirose, paludisme, fièvre Q, fièvre récurrente, rickettsioses, hépatite virale (A, B, C, D, E), fièvre jaune
Adénopathies	Maladie aiguë lors d'une séroconversion VIH, brucellose, maladie des griffes du chat, dengue, fièvre de Lassa, leptospirose, peste, syphilis secondaire, tularémie, leishmaniose viscérale
Hépatomégalie	Amibiase, leptospirose, paludisme, typhoïde, hépatite virale
Splénomégalie	Trypanosomiase américaine aiguë, trypanosomiase africaine, brucellose, cytomégalovirus, dengue, virus d'Epstein-Barr, paludisme, leptospirose, fièvre Q, fièvre récurrente, trypanosomiase, typhoïde, tularémie, leishmaniose viscérale
Fièvre hémorragique	Fièvre de Crimée-Congo, fièvre hémorragique de la dengue, virus Ébola, typhus épidémique à poux, hantavirus, fièvre de Lassa, fièvre de Marburg, méningococcémie, fièvre de la vallée du Rift, fièvre jaune
Signes neurologiques	Arbovirus (notamment la dengue, l'encéphalite japonaise), brucellose, paludisme, leptospirose, méningococcémie, fièvre Q, rickettsioses, fièvre typhoïde

adénopathies, une splénomégalie ou une hépatomégalie ; ausculter les poumons afin de détecter une pneumonie ; procéder à un examen neurologique et rechercher une altération de l'état mental. Ce dernier symptôme chez un patient revenant de voyage est une urgence médicale. Les premiers examens de laboratoire comprennent une numération globulaire complète ; les électrolytes sériques ; les tests de fonction hépatique ; une analyse d'urine ; des cultures de sang, de selles et d'urine et une radiographie thoracique. Des tests supplémentaires sont demandés en fonction des résultats de l'anamnèse, de l'examen physique et des premiers résultats de laboratoire.

Lors de l'examen d'un patient ayant de la fièvre au retour d'un voyage, il convient de tenir compte des mises en garde suivantes.

- Il faut rechercher toutes les causes de maladie fébrile, notamment les infections liées ou non au voyage (par exemple une pneumonie, une infection des voies urinaires). N'oubliez pas que la fièvre survenant après un voyage n'est pas nécessairement due à celui-ci.
- Les infections tropicales les plus communes sont le paludisme, les infections des voies respiratoires, les gastroentérites infectieuses, la dengue, les fièvres typhoïde et paratyphoïde, les hépatites virales et les rickettsioses.
- Le paludisme est potentiellement mortel et peut évoluer rapidement : il devrait être exclu aussi rapidement que possible chez tous les voyageurs ayant des antécédents de fièvre et d'exposition épidémiologique, même si le patient est apyrétique lors de l'examen.
- Des données diagnostiques utiles sont le déroulement du voyage, les régions parcourues, les vaccinations et les mesures de prophylaxie, la période d'incubation (encadré 107.1) et la mention d'exposition à des risques particuliers.

Encadré 107.1 Diagnostic différentiel de la fièvre chez un patient revenant de voyage*

Incubation de courte durée (< 7 j)
- Arboviroses (notamment la dengue)
- Anthrax
- Infections bactériennes entériques
- Influenza A et B
- Paludisme
- Paratyphoïde
- Peste
- Fièvre récurrente (*Borrelia* spp.)
- Typhus (transmis par les poux ou par les puces)
- Fièvre hémorragique virale (Ébola, Lassa, Marburg)

Incubation de durée moyenne (8–21 j)
- Anthrax
- Abcès hépatique amibien
- Brucellose
- Hépatite A, C et E
- Leptospirose
- Paludisme
- Rougeole
- Fièvre Q
- Typhus des broussailles
- Trypanosomiase américaine
- Trypanosomiase africaine
- Fièvre typhoïde
- Typhus
- Fièvre hémorragique virale (Ébola, Lassa, Marburg)

Incubation de longue durée (> 21 j)
- Abcès hépatique amibien
- Brucellose
- Filariose
- Hépatite A, B et C
- VIH
- Paludisme
- Mélioïdose
- Schistosomiase (fièvre Katayama)
- Tuberculose
- Leishmaniose viscérale

*La liste n'est pas exhaustive.

Tableau clinique et prise en charge de la diarrhée du voyageur et de la fièvre typhoïde

La diarrhée du voyageur

Tableau clinique

La DV est caractérisée par un doublement, ou davantage, de la fréquence de l'émission de selles non formées. Les symptômes comprennent en général des crampes abdominales, des nausées, des vomissements (15 % environ), des ballonnements, des besoins pressants, de la fièvre et des malaises. Les épisodes commencent habituellement brusquement et guérissent en général spontanément. Le déterminant le plus important du risque est la destination du voyageur ; les zones à haut risque se situent en Amérique latine, en Afrique, au Moyen-Orient et en Asie. La DV se contracte presque toujours par l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminée par des matières fécales. La DV provoque généralement quatre à cinq selles molles ou liquides par jour. La durée moyenne de la diarrhée est de 3 à 4 j, mais environ 10 % des cas persistent plus de 1 semaine. De la fièvre ou de selles sanglantes surviennent dans 2 à 10 % des cas. Un agent pathogène est démontré chez 50 à 75 % des patients atteints de diarrhée durant moins de 2 semaines. Les bactéries les plus souvent incriminées sont *Escherichia coli* entérotoxinogène, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni* et *Vibrio parahaemolyticus*. Des rotavirus et des norovirus peuvent également être en cause. Moins souvent, ce sont des parasites pathogènes entériques qui interviennent, notamment *Giardia* spp., *Entamoeba histolytica* (figure 107.1), *Cryptosporidium parvum* et *Cyclospora cayetanensis*.

Soins et traitement

La prévention de la DV repose sur des conseils concernant la consommation de nourriture et de boissons, sur l'usage de médicaments non antimicrobiens et sur le recours à des antibiotiques prophylactiques. Le sous-salicylate de bismuth diminue l'incidence de la diarrhée d'environ 60 %, mais peut provoquer un noircissement temporaire de la langue et des selles, occasionnellement des nausées et de la constipation et, rarement, des acouphènes. Ce médicament doit être évité chez les nourrissons et les jeunes enfants, chez les personnes souffrant d'allergie à l'aspirine et chez les personnes prenant des anticoagulants, du probénécide ou du méthotrexate. Plusieurs antibiotiques (triméthoprime-sulfaméthoxazole, doxycycline, la triméthoprime seule et les fluoroquinolones) réduisent l'incidence de MV de 50 à 95 %. Toutefois, leur efficacité varie selon la résistance des pathogènes locaux aux antibiotiques. La prophylaxie antibiotique n'est pas recommandée en raison des effets secondaires potentiels ; elle est raisonnable pour les voyageurs immunodéprimés, bien qu'aucune donnée ne soutienne directement cette pratique.

Le traitement initial de la DV inclut la réhydratation (par voie orale ou intraveineuse), le salicylate de bismuth et des agents inhibant la motilité intestinale (par exemple la teinture d'opium, le diphénoxylate et le lopéramide). Ceux-ci sont à éviter chez les personnes qui ont de la fièvre ou des selles sanglantes. Par ailleurs, leur administration doit être interrompue si les symptômes persistent pendant plus de 48 h. Une antibiothérapie avec une fluoroquinolone doit être envisagée chez les patients chez qui la DV est grave, se prolonge ou lorsque les selles deviennent sanglantes et en cas de fièvre. Cependant, la résistance de *Campylobacter* spp. aux fluoroquinolones devient préoccupante. En cas de résistance, un traitement par l'azithromycine doit être envisagé. La démarche diagnostique devrait inclure la culture des selles, la recherche d'œufs et de parasites dans les selles ainsi que les tests pour l'identification des rotavirus et des norovirus.

Fièvre typhoïde

Tableau clinique

La fièvre typhoïde est une infection aiguë, potentiellement mortelle, une maladie fébrile causée par *Salmonella typhi*. Les manifestations cliniques sont : fièvre, céphalées, malaises, anorexie, splénomégalie et bradycardie relative. L'infection peut entraîner des symptômes bénins. Un syndrome clinique assez similaire à la fièvre typhoïde peut être la conséquence d'une infection par d'autres espèces de *Salmonella* (maladie paratyphoïde) [figure 107.2 et 107.3].

Soins et traitement

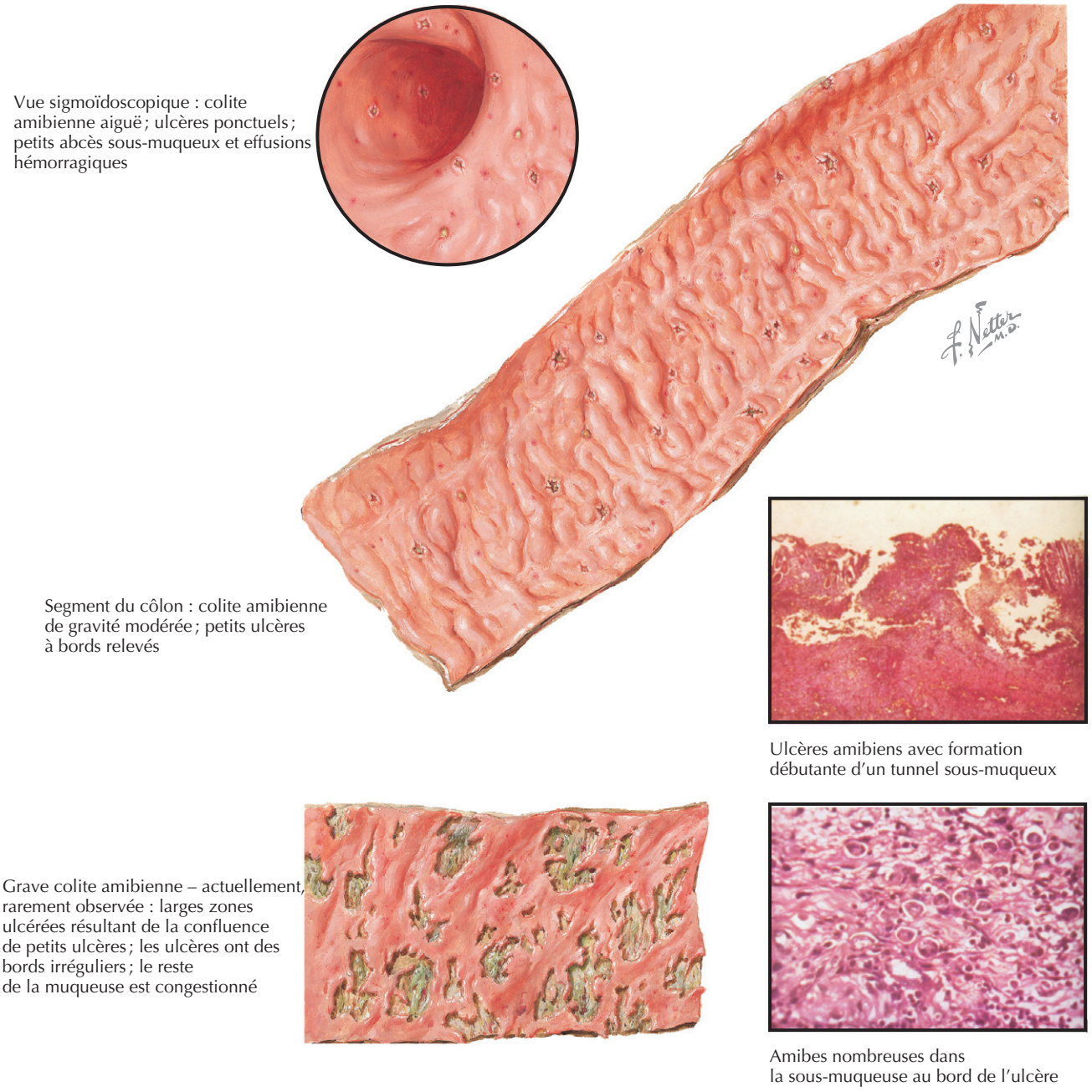
Les mesures préventives comprennent une sélection rigoureuse de la nourriture et des boissons, ainsi que les vaccinations recommandées pour les gens voyageant dans des zones à haut risque (par exemple le sous-continent indien et les pays en développement d'Asie, d'Afrique centrale et d'Amérique du Sud).

Il faut penser à la fièvre typhoïde chez tout voyageur revenu avec une forte fièvre et une maladie systémique. Le diagnostic est confirmé par des cultures de selles et de sang. Le traitement doit être initié avec des antibiotiques par voie intraveineuse, généralement une céphalosporine de troisième génération ou une quinolone. Parce que *S. typhi* peut résister aux antimicrobiens, des tests de sensibilité devraient être effectués sur tous les isolats.

Éviter les erreurs de traitement

Puisque des mesures prophylactiques ou des traitements précoces sont disponibles, il est important d'interroger le voyageur sur les risques d'avoir contracté une maladie infectieuse. Les questions devraient porter sur les points suivants : exposition à de l'eau contaminée (schistosomiase), contacts sexuels (VIH, MST), prophylaxie et prévention du paludisme, vaccinations et morsures ou égratignures d'animaux (rage). Lorsqu'un patient revient d'un voyage dans un état fébrile, il est essentiel de

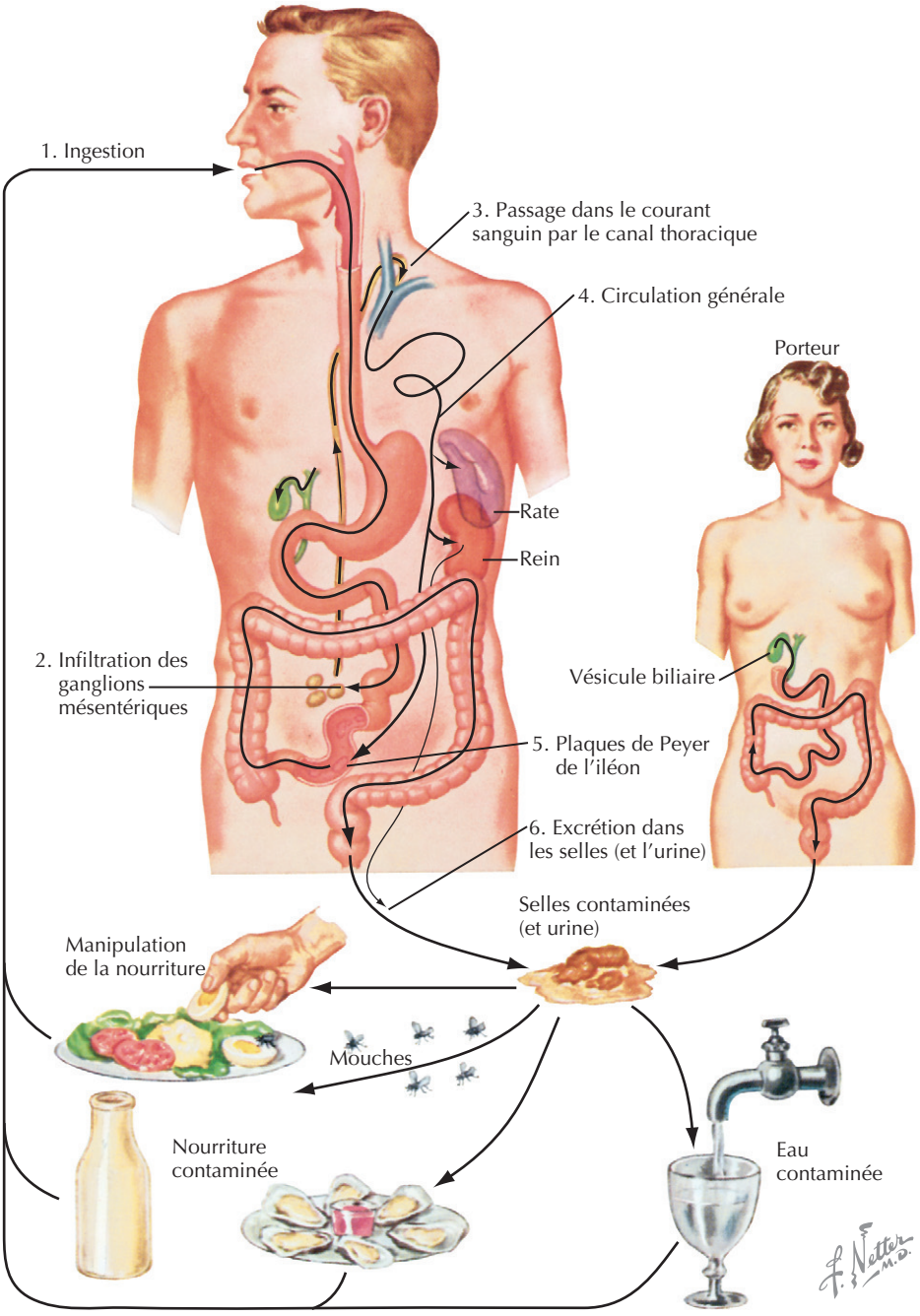
Figure 107.1 Amibiase.



rechercher toutes les causes de sa maladie, y compris celles qui ne sont pas nécessairement liées au voyage. Si la symptomatologie paraît relativement grave, il faut penser au paludisme et recourir aux tests de goutte épaisse et de couche mince, quelles qu'aient été les mesures de prophylaxie antipaludiques. Chez les patients atteints d'hémorragies, il faut penser aux fièvres hémorragiques virales (par exemple virus Ébola ou de Lassa, fièvre jaune), à une méningococcémie, à une rickettsiose et à une septicémie à bactéries à Gram négatif. Il est crucial d'appliquer les précautions appropriées (par exemple l'isolement et l'utilisation des équipements de protection individuelle) si l'on suspecte que la maladie est contagieuse (par exemple une méningococcémie, une fièvre hémorragique virale). Chez les malades sans signes de localisation, il faut envisager la possibilité d'une fièvre typhoïde, de dengue, de rickettsiose, de leptospirose et d'hépatite virale.

Une erreur commune dans l'examen d'un voyageur fébrile qui, après son retour, est resté chez lui pendant plusieurs jours est de ne pas envisager l'éventualité d'infections communes pouvant être contractées aux États-Unis comme la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, une encéphalite virale, une pneumonie, une infection des voies urinaires ou une infection intra-abdominale.

Figure 107.2 Fièvre typhoïde : fièvre paratyphoïde, fièvre entérique.



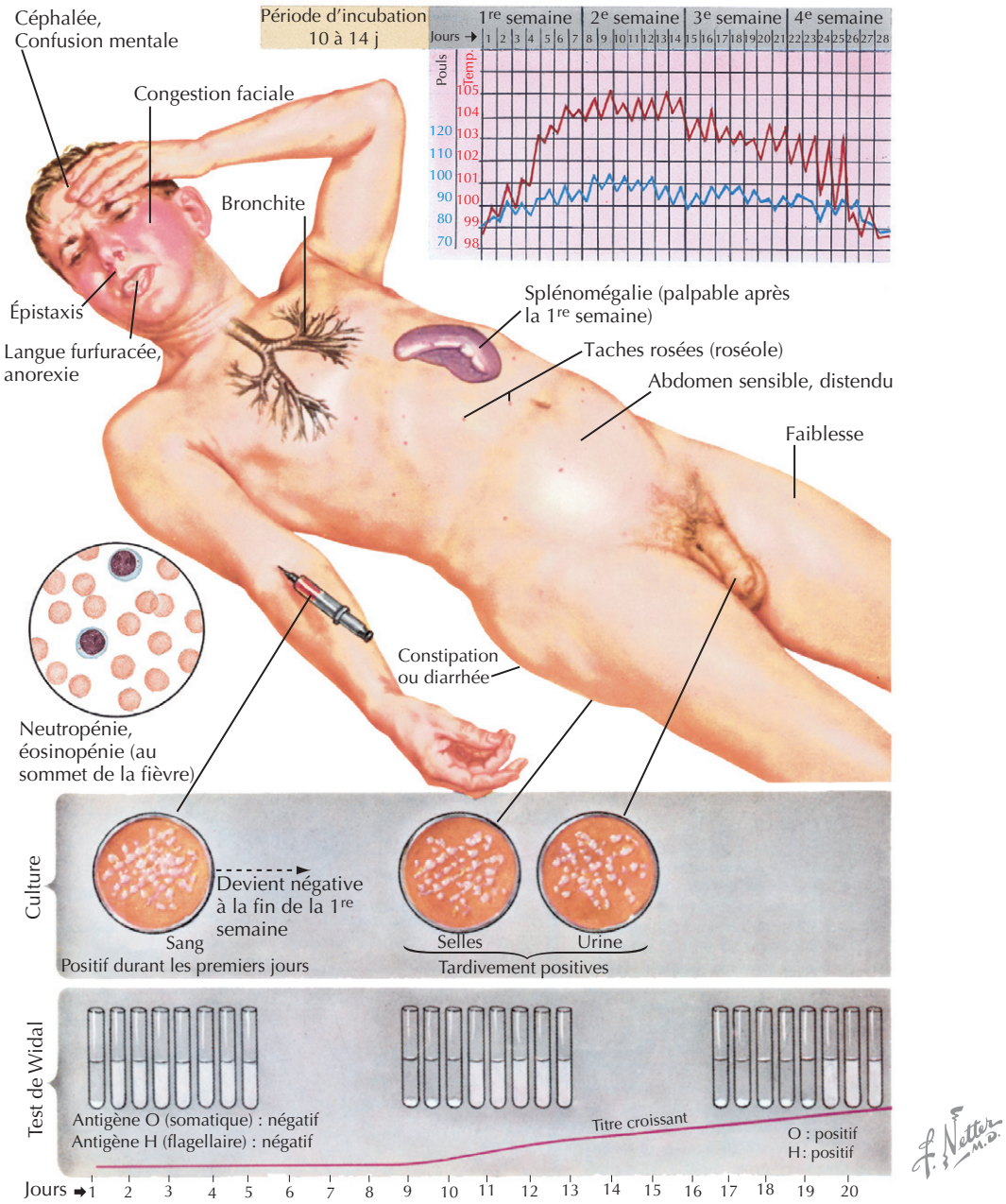
Chez un patient gravement malade, les tests diagnostiques doivent être réalisés d'urgence et, si son état est critique, un traitement empirique dirigé contre d'éventuels agents infectieux peut être indiqué.

Futures directions

Les événements du 11 Septembre 2001 ont brandi le spectre du bioterrorisme. Bien que l'impact final reste inconnu, les médecins doivent rester vigilants devant cette nouvelle menace. Parce que bon nombre d'agents potentiels de bioterrorisme (à l'exception de la variole) représentent des infections potentielles chez les voyageurs, les cliniciens chargée de ceux-ci devraient être familiarisés avec ces agents, notamment l'anthrax, la peste, la fièvre Q, la tularémie et le botulisme. En outre, les médecins doivent être conscients de maladies nouvelles et émergentes comme le syndrome respiratoire aigu sévère et la grippe aviaire.

Le domaine de recherche le plus actif qui aura un impact sur les voyageurs se rendant dans des pays en développe-

Figure 107.3 Fièvre typhoïde : fièvre paratyphoïde, fièvre entérique.



ment est l'effort mondial pour développer des vaccins sûrs et efficaces contre les maladies pandémiques, entre autres l'infection par le VIH, le paludisme et la tuberculose. Il faut espérer que de tels vaccins seront disponibles dans les 10 prochaines années.

Ressources supplémentaires

Centers for Disease Control and Prevention. Health information for international travel 2005-2006. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2005.

Ce texte excellent et détaillé met l'accent sur les méthodes de prévention des maladies chez les voyageurs. Il est destiné aux professionnels de la santé. C'est une source exceptionnelle de recommandations médicales pour les voyageurs.

Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. N Engl J Med 2006; 354(2) : 119-30. PMID : 16407507.

C'est la plus grande étude (30 sites, 17 353 voyageurs malades) publiée sur le spectre des maladies constatées chez des patients revenus de voyage.

MacLean JD, Libman M. Screening returning travelers. Infect Dis Clin North Am 1998; 12(2) : 431-44. PMID : 9658252.

Les auteurs présentent un excellent aperçu des tests de dépistage des maladies infectieuses chez des patients revenus de voyage.

O'Brien D, Leder K, Matchett E, et al. Illness in returned travelers and immigrants/refugees : the 6-year experience of two Australian infectious disease units. J Travel Med 2006; 13(3) : 145-52.

Les auteurs rapportent plus de 1000 cas de fièvre répartis en fonction du statut de patient revenu de voyage ou d'immigrant.

Pigott DC. Emergency department evaluation of the febrile traveler. J Infect 2007 ; 54 (1) : 1–5. PMID : 16720044.

Cette revue concise décrit la prise en charge appropriée d'un voyageur fébrile admis dans un service d'urgence.

Données probantes

1. Centers for Disease Control and Prevention. Accessible à http://www.cdc.gov. Consulté le 4 février 2007.

   Ce site contient des informations concernant la prévention des maladies associées au voyage. C'est la meilleure source d'informations actualisées pour les médecins et les voyageurs planifiant un déplacement à l'étranger. L'information est fournie en un format propre à chaque pays.

2. Lo Re V III, Gluckman SJ. Fever in the returned traveler. Am Fam Physician 2003 ; 68 (7) : 1343-50. PMID : 14567489.

   Les auteurs présentent un bref aperçu de la prise en charge appropriée d'un patient fébrile revenant de voyage.

3. Magill AJ. Fever in the returned traveler. Infect Dis Clin North Am 1998 ; 12 (2) : 445-69. PMID : 9658253.

   Cet article fournit un algorithme de prise en charge de malades revenant de voyage et passe en revue les infections les plus communes à envisager.

4. Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. N Engl J Med 2002 ; 347 (7) : 505-16. PMID : 12181406.

   Cette revue porte sur les maladies infectieuses les plus courantes ou les plus importantes qui peuvent causer de la fièvre chez les voyageurs.

5. Shlim DR. Update in traveler's diarrhea. Infect Dis Clin North Am 2005 ; 19 (1) : 137-49. PMID : 15701551.

   L'auteur passe en revue la prophylaxie et le traitement de la diarrhée du voyageur.

David P. Fitzgerald ▪ Todd Correll ▪ Charles M. van der Horst

108

Syndrome d'immunodéficience acquise (sida)

Introduction

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) cause une suite de maladies allant de l'infection aiguë (primaire) à VIH jusqu'au sida en passant par des périodes prolongées d'infection asymptomatique. Le diagnostic du sida implique que le système immunitaire a été profondément affaibli, selon la définition établie à des fins de surveillance par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dans le cadre de la classification de l'état clinique des patients infectés par le VIH.

À ce jour, deux types de VIH, le VIH-1 et le VIH-2, ont été identifiés comme les agents étiologiques du sida. Il existe plusieurs sous-types (clades) du VIH-1 avec des distributions différentes à travers le monde, le VIH-2 étant plus fréquent en Afrique occidentale. La pandémie du VIH reste un fléau international grave. En 2005, on recensait environ 38,6 millions de personnes vivant avec le VIH/sida, 2,8 millions de décès en 2005 et 4 millions de nouveaux cas d'infection par le VIH.

Étiologie et pathogénie

Le VIH infecte principalement les lymphocytes T portant la protéine de surface, CD4, et d'autres cellules associées au système immunitaire. Le VIH exerce un effet cytopathogène sur la plupart des cellules infectées, mais il peut également passer à l'état latent dans les cellules avec une très longue demi-vie, ce qui rend l'éradication difficile, sinon impossible. Chez la plupart des patients porteurs du VIH, la population de lymphocytes T $CD4^+$ décline lentement et progressivement, en fonction de la charge virale plasmatique, ce qui augmente de plus en plus le risque d'infections opportunistes et de certains types de tumeurs malignes.

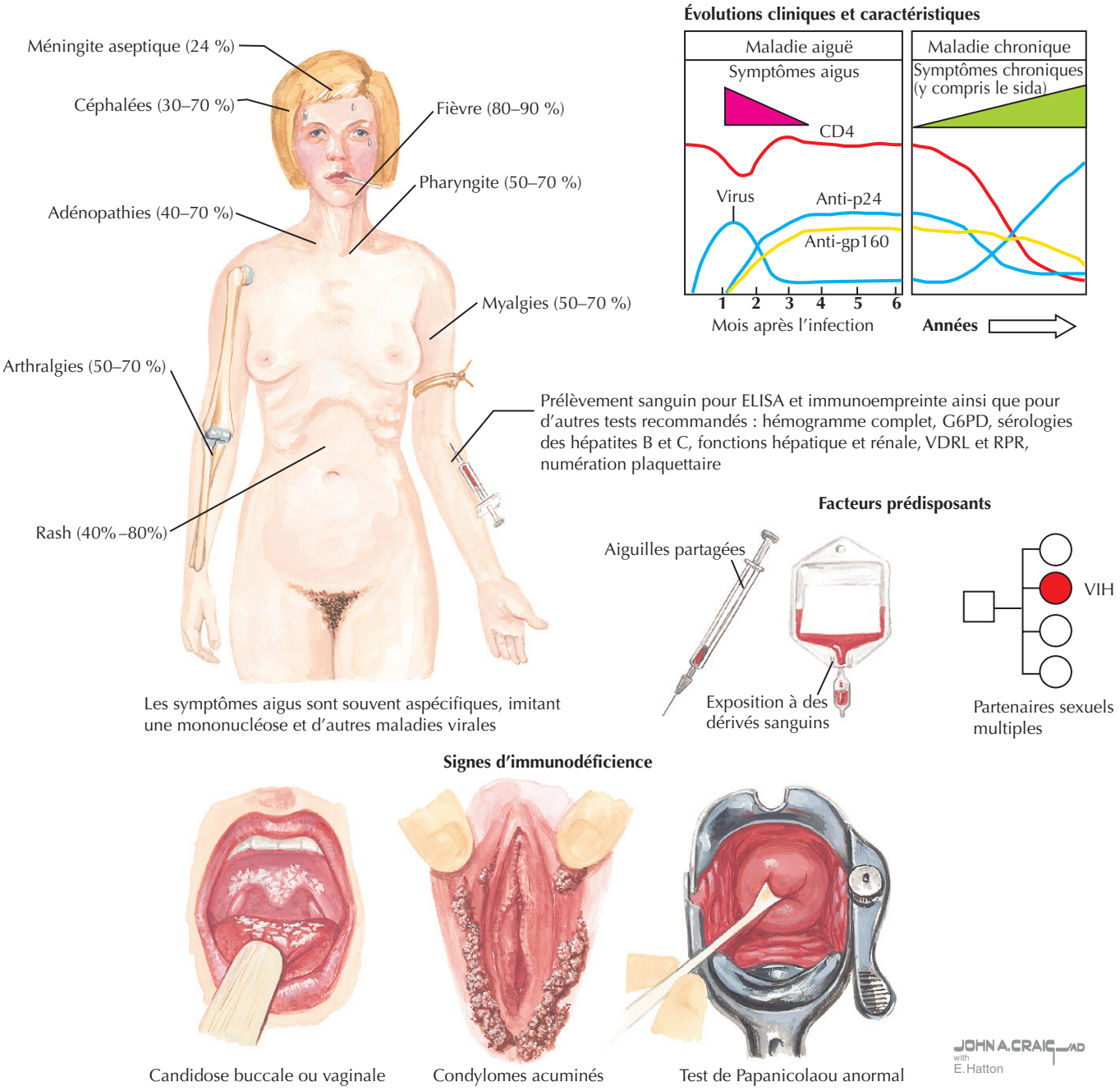
Le VIH se transmet par le sang et certains de ses dérivés, par contact sexuel et lors de l'accouchement ou de l'allaitement, durant lesquels la mère infectée contamine son enfant. Aucune observation ne suggère la possibilité de transmission de VIH par des contacts sociaux occasionnels.

Tableau clinique

De 40 à 90 % des patients qui contractent une infection à VIH ont les symptômes suivants : fièvre, fatigue, éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse), céphalées, adénopathies, pharyngite, nausées, vomissements et diarrhées. Ces symptômes durent généralement moins de 2 semaines (figure 108.1).

Après atténuation de ces symptômes de maladie aiguë, les patients infectés par le VIH peuvent rester asymptomatiques pendant plusieurs années. Lorsque le nombre de cellules $CD4^+$ a diminué jusqu'à 200 à 500 cellules/ml, certaines maladies peuvent se développer : infection au virus varicelle-zona, leucoplasie chevelue buccale, molluscum contagiosum, candidose buccale, réactivation d'une tuberculose, pneumonie pneumococcique, dont la fréquence et la gravité augmentent, infections à herpès simplex et candidose œsophagienne ou vaginale (figures 108.2 à 108.4). Ces patients sont également prédisposés aux tumeurs malignes, dont le sarcome de Kaposi et les lymphomes, et peuvent maigrir de manière

Figure 108.1 Infections sexuellement transmissibles : virus de l'immunodéficience humaine.
ELISA : *enzyme-linked immunosorbent assay*; G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase; VDRL : *venereal disease research laboratory* (test biologique utile au diagnostic de la syphilis; RPR : *rapid plasma reagin test* (test rapide à la réagine pour le dépistage de la syphilis).



inexpliquée et souffrir de sinusite, de diarrhée et de fatigue. Le dépistage du VIH est toujours indiqué chez les patients qui consultent pour ces symptômes. Après une chute du nombre de lymphocytes T CD4⁺ à moins de 200 cellules/ml, les patients sont exposés aux infections opportunistes (IO) et à certaines tumeurs malignes. Ils peuvent se plaindre de fièvre, des céphalées, de faiblesse, de toux, d'essoufflement, de nausées, de vomissements et de diarrhées. Une anamnèse minutieuse et un examen physique sont essentiels; il faut toujours envisager la possibilité d'infection par le VIH en raison du tableau clinique varié de cette maladie.

Diagnostic différentiel

Le tableau clinique de la primo-infection à VIH peut simuler d'autres maladies virales, notamment la mononucléose

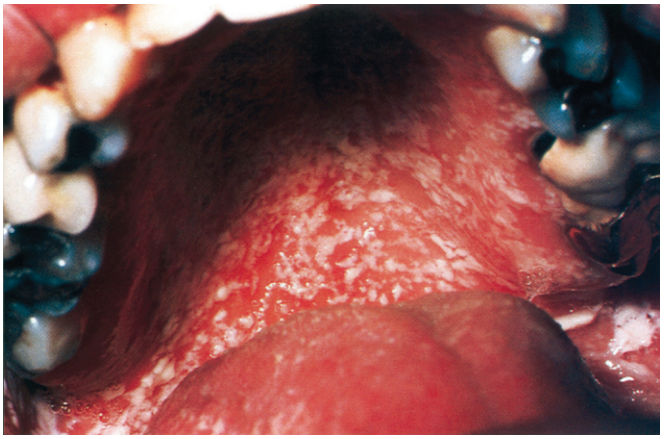
Figure 108.2 Leucoplasie chevelue de la langue.
Avec l'autorisation de Mandel G, éd. Essential Atlas of Infectious Diseases. 2e éd. Philadelphie : Lippincott, Williams & Wilkins ; 2002. p. 21.



Figure 108.3 Zona disséminé.
Avec l'autorisation de Cohen PR, Beitrani VP, Grossman ME. Disseminated herpes zoster in patients with human immunodeficiency virus infection. Am J Med 1988 ; 84 : 1076–80.



Figure 108.4 Candidose pseudomembraneuse du palais.
Avec l'autorisation de Mandel G, éd. Essential Atlas of Infectious Diseases. 2e éd. Philadelphie : Lippincott, Williams & Wilkins ; 2002. p. 27.



infectieuse due au virus d'Epstein-Barr, une infection au cytomégalovirus (CMV), la rubéole, une infection à herpès simplex et une syphilis secondaire. Les patients atteints d'une immunodéficience congénitale rare peuvent contracter une IO. Cependant, les tests sérologiques de dépistage du VIH permettent généralement un diagnostic définitif chez les patients infectés.

Démarche diagnostique

Le diagnostic précoce du VIH est crucial. Actuellement, les CDC recommandent que toutes les personnes âgées de 13 à 64 ans soient testées pour le VIH. En l'absence de dépistage universel, le diagnostic de l'infection à VIH requiert un interrogatoire minutieux susceptible de révéler un comportement à risque élevé. L'examen physique recherchera des signes cliniques d'IO et de tumeur maligne.

Le diagnostic de l'infection chronique par le VIH nécessite la détection d'anticorps dirigés contre des protéines du VIH, d'abord par ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) et, pour confirmation, par immunoempreinte. Des tests ELISA rapides, qui peuvent être effectués sur sang total, plasma, salive ou urine, ont été approuvés récemment par la US Food and Drug Administration (FDA).

Actuellement, l'amplification de l'acide ribonucléique du VIH par la réaction en chaîne à la polymérase (PCR) n'est pas approuvée par la FDA pour le diagnostic de la primo-infection par le VIH, mais elle est couramment utilisée par de nombreux cliniciens. Chez les patients atteints d'infection aiguë à VIH, les résultats des tests ELISA et des immunoempreintes sont généralement négatifs.

Encadré 108.1 Pathologies incluses en 1993 dans la définition de cas de sida* utilisée à des fins de surveillance

- Candidose des bronches, de la trachée, des poumons ou de l'œsophage
- Cancer du col, invasif
- Coccidioïdomycose, disséminée ou extrapulmonaire
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Cryptosporidiose, intestinale chronique (durée > 1 mois)
- Maladie à cytomégalovirus (autre que le foie, la rate ou les ganglions, y compris la rétinite à cytomégalovirus avec perte de la vision)
- Encéphalopathie liée au VIH
- Herpès : ulcères chroniques (durée > 1 mois) ou bronchite, pneumonie ou œsophagite
- Histoplasmose disséminée ou extrapulmonaire
- Isosporose intestinale chronique (durée > 1 mois)
- Sarcome de Kaposi
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Lymphome de Burkitt (ou forme équivalente), immunoblastique (ou forme équivalente) ou cérébral primaire
- Complexe *M. avium* ou *M. kansasii*, disséminé ou extrapulmonaire
- *M. tuberculosis* pulmonaire ou extrapulmonaire
- *Mycobacterium*, autres espèces ou espèces non identifiées, disséminé ou extrapulmonaire
- *Pneumocystis carinii*
- Pneumonie récurrente
- Septicémie récurrente à *Salmonella*
- Toxoplasmose cérébrale
- Syndrome cachectique dû au VIH

* Les patients infectés par le VIH et qui ont un nombre de lymphocytes T CD4⁺ < 200 ou un pourcentage de CD4⁺ < 14 % sont classés comme ayant le sida.
Adapté du système de classification révisé en 1993 pour l'infection à VIH et la définition élargie des cas de sida chez les adolescents et les adultes à des fins de surveillance. MMWR Recomm Rep 1992; 41 (RR-17) : 1–19.

La quantification des taux d'ARN du VIH (charge virale) et la numération des lymphocytes T CD4⁺ servent au pronostic et au contrôle de l'efficacité de la thérapie antirétrovirale.

Le diagnostic du sida est confirmé par le diagnostic des IO ou un nombre de CD4 inférieur à 200 cellules/ml, l'infection à VIH étant objectivée. L'encadré 108.1 reprend la classification par les CDC, révisée en1993, pour la définition du sida chez les adultes infectés par le VIH.

Soins et traitement

Traitement de l'infection à VIH

Principes généraux

Il n'y a pas de remède connu pour l'infection à VIH. Le principe actuel de la thérapie est l'utilisation de trois ou plusieurs agents antirétroviraux pour maintenir une charge virale indétectable et donc permettre une certaine régénération du système immunitaire. Cette approche empêche la progression de la maladie à VIH et améliore significativement la survie. En outre, l'utilisation concomitante de plusieurs agents antirétroviraux permet de réduire le risque d'émergence rapide d'un VIH résistant à un ou plusieurs agents.

Actuellement, quatre classes d'agents antirétroviraux ont été approuvées par la FDA : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de la protéase (IP) et les inhibiteurs de fusion (tableau 108.1). À l'exception des inhibiteurs de fusion, la quasi-totalité de ces agents peut provoquer, à des degrés divers, des nausées, des vomissements et de la diarrhée.

Quand faut-il commencer un traitement ?

Les directives les plus récentes publiées par le US Department of Health and Human Services (ministère américain de la Santé et des Services sociaux) suggèrent que la thérapie antirétrovirale doit commencer lorsque le nombre des lymphocytes CD4⁺ est inférieur à 350 cellules/ml ou si une maladie définissant le sida vient à se déclarer. En outre, toutes les femmes enceintes, indépendamment du nombre de CD4⁺, devraient bénéficier d'un traitement antirétroviral complet, qui réduit la transmission périnatale et améliore la santé maternelle. Le lancement de la thérapie antirétrovirale est une décision thérapeutique majeure qui nécessite un engagement réciproque à long terme entre le patient et le médecin, ainsi qu'une pleine adhésion à la thérapie quel que soit le nombre de CD4. Une négligence dans la prise des antirétroviraux entraîne le développement rapide de virus résistants et peut restreindre les options thérapeutiques ultérieures. Une maladie mentale (en particulier la dépression) et la toxicomanie sont des obstacles potentiels à la pleine adhésion; elles doivent être recherchées et traitées avant le début de la thérapie antirétrovirale.

Traitement optimal

Le choix des antirétroviraux doit tenir compte de facteurs multiples, notamment une exposition antérieure à des médicaments antirétroviraux, ce qui accroît le risque de résistance des souches du VIH, l'état du système immunitaire du patient, la présence de co-infections, la capacité du patient de suivre fidèlement son traitement, les effets secondaires potentiels et les interactions entre médicaments. Chez tous les patients nouvellement diagnostiqués, il faut rechercher le génotype de résistance du virus.

Actuellement, le traitement commence avec au moins deux INTI en association avec un IP ou un des INNTI (tableau 108.2). Les références à la fin de ce chapitre proposent d'autres cures. Des comprimés associant deux ou plusieurs agents antirétroviraux sont disponibles et devraient contribuer à simplifier les modalités du traitement et favoriser son observance. Dans de nombreux cas, une faible dose de ritonavir (100 à 200 mg per os 1 ou

Tableau 108.1 Agents antirétroviraux

Agent	Posologie recommandée	Effets secondaires graves (outre nausées, vomissements et diarrhée)
Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)		
Zidovudine (AZT)	300 mg per os 2 fois par jour	Anémie, granulocytopénie, maux de tête, myopathie
Lamivudine (3TC)	150 mg per os 2 fois par jour, *ou* 300 mg tous les jours	Pancréatite (dans les essais pédiatriques), maux de tête, perte de masse grasse, poussée d'hépatite B (HB) à l'arrêt
Abacavir (ABC)	300 mg per os 2 fois par jour, *ou* 600 mg tous les jours	Réactions d'hypersensibilité (notamment fièvre, symptômes respiratoires, troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées) imposant l'arrêt définitif de cet agent, et des céphalées
Didanosine (ddI)	> 60 kg : 400 mg entérosolubles per os tous les jours < 60 kg : 250 mg entérosolubles per os tous les jours	Pancréatite, neuropathie périphérique, acidose lactique
Stavudine (d4T)	> 60 kg : 40 mg per os deux fois par jour < 60 kg : 30 mg per os deux fois par jour	Pancréatite, neuropathie périphérique, acidose lactique, perte de masse grasse, dyslipidémie
Ténofovir (TDF)	300 mg per os tous les jours	Maux de tête, asthénie, insuffisance rénale, ostéopénie, poussées d'HB à l'arrêt
Emtricitabine (FTC)	200 mg per os tous les jours	Éruption cutanée, photosensibilisation, céphalées, poussées d'HB à l'arrêt
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Névirapine (NVP)	200 mg per os tous les jours pendant 2 semaines, puis 200 mg per os 2 fois par jour	Hépatotoxicité, éruption cutanée (notamment syndrome de Steven-Johnson)
Delavirdine (DLV)	400 mg per os 3 fois par jour	Éruption cutanée, maux de tête
Efavirenz (EFV)	600 mg per os tous les soirs	Vertiges, insomnie, somnolence, rêves anormaux, éruptions cutanées (notamment syndrome de Steven-Johnson), tératogène, hépatotoxicité
Inhibiteurs de protéase (IP)		
Amprénavir (APV)	> 50 kg : 1200 mg per os 2 fois par jour < 50 kg : 20 mg/kg 2 fois par jour	Éruptions cutanées
Indinavir (IDV)	800 mg per os toutes les 8 h *ou* 800 mg per os + ritonavir 100 mg toutes les 12 h	Lithiases des voies urinaires, insomnie, éruptions cutanées
Nelfinavir (NFV)	1250 mg per os 2 fois par jour *ou* 750 mg per os 3 fois par jour Ne pas renforcer par le ritonavir	Éruptions cutanées, diarrhée
Ritonavir (RTV)	Principalement utilisé pour renforcer un inhibiteur de protéase à faibles doses (100–200 mg chaque jour jusqu'à 2 fois par jour)	Arrière-goût amer, paresthésie péribuccale, dyslipidémies, hépatotoxicité
Saquinavir (SQV)	1000 mg per os + ritonavir 100 mg 2 fois par jour	Troubles gastro-intestinaux
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	400/100 mg (2 comprimés) per os 2 fois par jour	Dyslipidémie, hépatotoxicité
Fosamprénavir (FPV)	1400 mg per os 2 fois par jour *ou* 1400 mg per os tous les jours avec le ritonavir à 200 mg per os, chaque jour *ou* 700 mg + ritonavir 100 mg per os 2 fois par jour	Éruptions cutanées, dyslipidémie, hépatotoxicité
Darunavir (DNV)	600 mg per os + ritonavir 100 mg per os 2 fois par jour Le renforcement par le ritonavir est toujours requis	Éruptions cutanées
Tipranavir (TPV)	500 mg + ritonavir 200 mg 2 fois par jour	Hépatotoxicité, éruptions cutanées, hémorragie intracrânienne (à utiliser avec prudence en cas de traitement anticoagulant, de chirurgie, de lésions du système nerveux central)
Atazanavir (ATV)	400 mg per os tous les jours *ou* 300 mg per os + ritonavir 100 mg per os tous les jours	Jaunisse, hyperbilirubinémie asymptomatique, paresthésies périphériques, espace PR allongé
Inhibiteurs de fusion (IF)		
Enfuvirtide (T-20)	90 mg par voie sous-cutanée 2 fois par jour	Réaction cutanée au site d'injection

Tableau 108.2 Traitements antirétroviraux initiaux recommandés par le DHHS

	Sur la base des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Sur la base d'inhibiteurs de protéase
Préféré	Éfavirenz + (lamivudine ou emtricitabine) + (zidovudine ou ténofovir DF)*	Lopinavir/ritonavir + (lamivudine ou emtricitabine) + zidovudine
Nombre de comprimés	2–3	6–7

* Sauf chez les femmes enceintes ou les femmes avec une probabilité élevée de grossesse.
DHHS : Department of Health and Human Services.

2 fois par jour) peut être utilisée pour améliorer le profil pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase.

Éviter les erreurs de traitement

Les erreurs de traitements antirétroviraux peuvent aller d'interactions médicamenteuses à l'utilisation inappropriée de schémas thérapeutiques simples. En général, au moins trois agents antirétroviraux doivent être administrés à la dose et à la fréquence appropriées. Il faut choisir des antirétroviraux dont les effets secondaires ne se surajoutent pas selon les directives établies et sur la base des tests de résistance du VIH. Les inhibiteurs de la fusion ne sont pas utilisés systématiquement chez les patients non traités auparavant et doivent être réservés aux patients prétraités. Certaines combinaisons de médicaments, tels que la zidovudine et la stavudine, doivent être évitées à cause de leur antagonisme compétitif. Les interactions médicamenteuses sont courantes dans les cures combinant IP et INNTI et peuvent atténuer l'efficacité et la sécurité des médicaments associés. L'abacavir ne doit jamais être repris si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée.

Une attention particulière doit être accordée à la sélection des schémas thérapeutiques adéquats chez la femme enceinte et chez les patients atteints de comorbidités comme la tuberculose, l'hépatite B (HB) et l'hépatite C.

Chez les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'HB (VHB), il faut envisager le traitement de l'HB. Trois des INTI sont également actifs contre le VHB (emtricitabine, lamivudine et ténofovir). Chez le patient co-infecté, deux médicaments différents actifs contre le VHB doivent être inclus dans la cure à trois médicaments en prévention du développement de souches résistantes du VHB. L'arrêt du traitement de l'HB peut entraîner une grave poussée d'hépatite sévère. Aussi, après cet arrêt, il faut tester la fonction hépatique pendant plusieurs mois.

Effets secondaires

Les effets secondaires liés aux agents antirétroviraux spécifiques sont énumérés dans le tableau 108.1. Plus important encore, on a récemment noté des effets secondaires spécifiques de la classe des médicaments. Les INTI ont été impliqués dans un dysfonctionnement mitochondrial et dans une acidose lactique rare mais potentiellement mortelle, ainsi que dans une insuffisance hépatique. L'utilisation d'IP et d'un sous-groupe d'INTI a été associée à une lipodystrophie avec perte de tissu adipeux, accumulation de graisse centrale et hyperlipidémie chez 50 % des patients après 1 an de traitement. Dans un sous-groupe de ces patients, le diabète de type 2 a également été constaté. Le traitement de ces effets secondaires métaboliques est similaire à celui des patients non infectés par le VIH, mais une attention particulière peut être nécessaire concernant les interactions médicamenteuses et les effets secondaires concomitants entre ces agents (par exemple les statines) et les agents antirétroviraux.

Un syndrome de reconstitution immunitaire est de plus en plus observé 1 à 8 semaines après le début du traitement antirétroviral hautement actif (TAHA). Il se présente comme une aggravation paradoxale, clinique, radiologique ou des résultats des tests de laboratoire (malgré une amélioration de la charge virale et du nombre de lymphocytes CD4). Il est dû à la restauration des réactions immunitaires spécifiques aux IO ou aux tumeurs malignes. Les facteurs prédisposant à ce syndrome comprennent le petit nombre de lymphocytes CD4 (< 50 cellules/ml) de départ et une réaction brutale virologique et immunologique au TAHA. Devant un tel syndrome, l'attitude générale est de poursuivre le TAHA et le traitement des IO, avec un recours occasionnel aux AINS ou aux stéroïdes.

Suivi

Idéalement, les mesures de charge virale et la numération des lymphocytes T $CD4^+$ sont pratiquées avant le traitement, puis à 4 semaines et à 8 à 12 semaines après le début, puis à 3 à 4 mois d'intervalle. Si le traitement est efficace, la charge virale devrait diminuer à moins de 50 copies/ml dans les 4 à 6 mois. Afin de détecter des effets secondaires éventuels des médicaments, on doit surveiller étroitement les patients. À chaque consultation, les analyses suivantes sont indiquées : électrolytes, enzymes hépatiques, amylase, lipase, hémogramme complet, charge virale et numération des lymphocytes T $CD4^+$.

Prévention et traitement des infections liées au VIH

Avant de lancer le traitement, il faut connaître les résultats des analyses de référence suivantes : anticorps IgG (immu-

noglobuline G) antihépatite A; antigène de surface du virus de l'HB et les anticorps correspondants; IgG antihépatite C; IgG anti-CMV; IgG antitoxoplasmes; test rapide de détection de la syphilis (*rapid plasma reagin test* [RPR]). Un test cutané à la tuberculine doit être effectué. Il faut pratiquer un frottis de Papanicolaou de référence et le répéter après 6 mois puis annuellement, avec une prise en charge dynamique en cas de résultats anormaux.

Des vaccins comme le Pneumovax® et ceux contre le VHB et la grippe sont recommandés pour tous les patients infectés par le VIH. Celui contre l'hépatite A doit être administré aux personnes sensibles, c'est-à-dire à celles qui sont dépourvues d'anticorps antihépatite A.

Sur la base du nombre de lymphocytes CD4, l'algorithme suivant peut servir à mettre en place la prophylaxie des IO graves chez les patients infectés par le VIH :

- moins de 200 lymphocytes T CD4/ml : demandez un examen ophtalmologique de base, commencez la prophylaxie envers la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* par le mélange triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX), 1 comprimé à double concentration par jour (traitement préféré) ou par la dapsone, 100 mg per os 1 fois par jour (contrôler le taux de base de la glucose-6-phosphatase déshydrogénase) ou par l'atovaquone, 1500 mg par jour;
- moins de 100 lymphocytes T CD4/ml : si les anticorps IgG anti-toxoplasmes sont positifs, commencez par TMP/SMX à double concentration quotidiennement ou la dapsone, 50 mg par jour et la pyriméthamine, 50 mg 1 fois par semaine, avec de l'acide folinique, 25 mg 1 fois par semaine;
- moins de 50 lymphocytes T CD4/ml : tous les 3 mois, examen par un ophtalmologue, prophylaxie contre le complexe *Mycobacterium avium* (CMA) à l'azithromycine, 1200 mg chaque semaine ou clarithromycine, 500 mg per os 2 fois par jour.

En examinant les patients porteurs de VIH, en particulier ceux qui ont moins de 200 lymphocytes T CD4/ml, il faut envisager divers diagnostics devant les manifestations cliniques suivantes :

- symptômes respiratoires : pneumonie bactérienne, pneumonie à *P. jiroveci*, tuberculose et histoplasmose. Demandez une radiographie pulmonaire, le dosage des gaz du sang artériel, une culture des expectorations ainsi qu'une bronchoscopie si elle est cliniquement justifiée;
- céphalées : tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique, ponction lombaire. Le diagnostic différentiel comprend la toxoplasmose (si les anticorps IgG antitoxoplasmes sont positifs et si le nombre de lymphocytes T CD4 est < 100/ml), un lymphome du système nerveux central, une méningite (bactérienne, cryptococcose, syphilis, tuberculose);
- diarrhée : *Salmonella*, *Giardia*, *Shigella*, *Campylobacter* et *Yersinia* spp. Demandez des cultures de selles et des recherches d'œufs et de parasites; envisagez une infection par *Cryptosporidia*, *Isospora*, *Microsporidia* spp., *M. avium*, CMV et *Clostridium difficile*;
- éruptions cutanées : toujours prendre en compte une éruption cutanée induite par le médicament, le plus souvent il s'agit des agents antirétroviraux et du TMP-SMX.

Pour les traitements spécifiques de ces IO et d'autres associées au VIH, le recours précoce à des spécialistes est indispensable.

Prévention de l'infection et de transmission

Les médecins doivent prêter une attention particulière à l'éducation préventive de tous les patients, surtout ceux qui sont sexuellement actifs ou qui ont des comportements à haut risque comme la toxicomanie par voie intraveineuse ou la consommation de crack. Ils doivent proposer un dépistage du VIH (qui nécessite le consentement du patient) avec conseils avant et après le test aux patients qui demandent ces tests et aussi à ceux qui ont un risque accru d'infection à VIH et à d'autres maladies sexuellement transmissibles. Pour diagnostiquer une infection aiguë à VIH, il faut évoquer plus souvent cette éventualité et demander un test de détection de l'ARN du VIH par PCR, car les anticorps n'apparaîtront qu'après une période de latence; il faudra plusieurs semaines à quelques mois pour que les tests sérologiques deviennent positifs. Les patients atteints d'une infection aiguë au VIH ont en général une charge virale très élevée et peuvent donc transmettre le virus beaucoup plus facilement durant cette période.

Il importe d'insister auprès des patients infectés par le VIH sur la nécessité de prendre toutes les précautions pour éviter de transmettre le virus; ils doivent adopter des comportements sexuels plus sûrs et signaler leur statut sérologique à leurs partenaires passés et futurs ainsi qu'aux personnes chargées de les soigner; ils ne doivent jamais partager d'aiguilles.

Futures directions

La thérapie de l'infection à VIH continue d'évoluer rapidement, car de nouveaux agents thérapeutiques sont introduits et soumis à des essais cliniques. Deux nouvelles classes de médicaments antirétroviraux, les inhibiteurs du récepteur CCR5 (maraviroc), qui bloquent l'entrée du virus, et les inhibiteurs de l'intégrase (raltégravir), ont été approuvées en 2007 pour une utilisation chez des patients prétraités porteurs de virus résistants et sont à l'étude chez des patients n'ayant reçu aucun traitement antirétroviral.

La recherche, dans le génome viral, de mutations qui confèrent une résistance contre certains agents antirétro-

viraux est devenue possible et devrait faciliter le choix des combinaisons thérapeutiques optimales pour soigner des patients prétraités ou qui ne l'ont pas encore été. De nombreuses stratégies pour produire un vaccin contre le VIH sont également testées.

Ressources supplémentaires

AIDSinfo. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 10 octobre 2006. Accessible à http://www.aidsinfo.nih.gov. Consulté le 3 décembre 2006.

Ce site est une excellente source de lignes directrices fréquemment mises à jour sur l'examen et le traitement des patients infectés par le VIH, dans des populations générales et spécifiques.

Johns Hopkins POC-IT. HIV guide. Accessible à http://www.hopkins-hivguide.org Consulté le 3 décembre 2006.

Il s'agit d'un excellent site web interactif, facile à consulter et à parcourir ; il est à jour et fournit des données exactes.

Données probantes

1. Kahn J, Walker B. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1998 ; 339 (1) : 33-9. PMID : 9647878.

   Cette description concise et précise de l'infection aiguë au VIH devrait être lue par tous ceux qui contribuent à l'identification des infections aiguës par le VIH.

2. National Institutes of Health. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. Accessible à http://aidsinfo.nih.gov. Consulté le 3 décembre 2006.

   Ce sont là des recommandations importantes à revoir lors du lancement d'un traitement antirétroviral chez les femmes enceintes.

3. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. MMWR Recomm Rep 2006 ; 55 (RR-14) ; 1-17.

   Les nouvelles directives préconisent un dépistage universel du VIH chez tous les patients, avec possibilité de désistement, afin de contribuer au dépistage précoce de l'infection à VIH.

Peter A. Leone

109

Urétrite non gonococcique

Introduction

L'urétrite, ou inflammation de l'urètre, est un syndrome classique caractérisé par un écoulement urétral et de la dysurie, mais il peut également être asymptomatique. L'urétrite se définit plus précisément par la présence d'un nombre accru de leucocytes polymorphonucléaires (PMN) dans la partie antérieure de l'urètre. Elle est principalement contractée sexuellement, tout en ayant de nombreuses étiologies infectieuses. En général, elle est classée comme étant d'origine soit gonococcique soit non gonococcique (UNG). La présence de diplocoques à Gram négatif intracellulaires (DGNI) sur un frottis urétral est un signe direct de gonorrhée. L'UNG est diagnostiquée lorsque l'inflammation est présente sans DGNI. Une cervicite mucopurulente (CMP) est l'équivalent féminin. Les causes non infectieuses sont des irritants chimiques ou physiques. Comme avec la plupart des infections sexuellement transmissibles, l'UNG est surtout répandue dans le groupe d'âge de 19 à 24 ans, période où les changements de relations sexuelles sont fréquents. Bien qu'il s'agisse d'un trouble mineur dans la plupart des cas, la CMP est cliniquement importante pour trois raisons : (1) le risque de complications, comme la maladie inflammatoire pelvienne (MIP) entraînant une diminution de la fécondité chez les femmes quand *Chlamydia trachomatis* est l'agent pathogène sous-jacent; (2) son influence dommageable sur les relations interpersonnelles, en particulier lorsque l'affection n'est pas bien comprise et (3) l'anxiété prolongée lorsque des symptômes, bien que légers, sont lents à guérir ou quand des récidives surviennent.

Étiologie et pathogénie

C. trachomatis est le micro-organisme pathogène le plus souvent impliqué; il est isolé de l'urètre chez 15 à 55 % des hommes atteints d'UNG. Contrairement à la plupart des bactéries, la survie de ce germe dépend des activités métaboliques productrices d'énergie des cellules infectées; il s'agit donc d'un parasite intracellulaire obligé. La prévalence de l'UNG causée par une infection à *C. trachomatis* varie selon l'âge; elle est plus faible chez les sujets plus âgés. Une UNG causée par *C. trachomatis* peut se compliquer de prostatite, d'épididymite et du syndrome de Reiter.

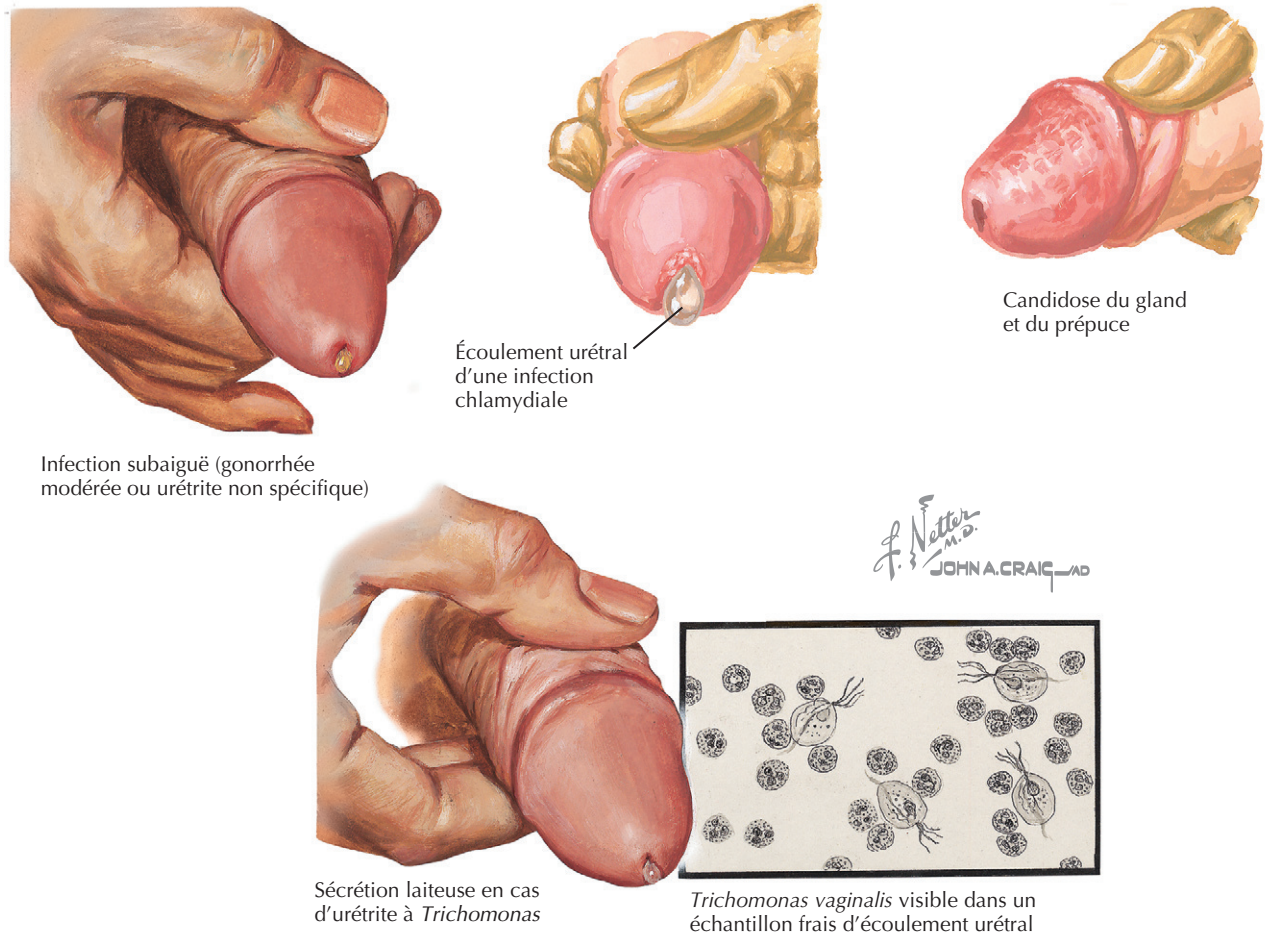
Souvent, l'étiologie de l'UNG n'est pas élucidée, mais des pathogènes ont été récemment identifiés : *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida* spp., des adénovirus et *Neisseria meningitidis* (figure 109.1). Le virus herpès simplex génital (VHS) peut causer une urétrite chez environ 30 % des hommes lors d'une infection génitale primaire, mais ce pourcentage est beaucoup plus faible lors d'une infection génitale récurrente au VHS. Souvent, *U. urealyticum* est isolé de l'urètre d'hommes atteints d'UNG, et différentes études d'antibiothérapie appuient l'idée qu'il joue parfois un rôle pathogène. Toutefois, ce germe est souvent isolé de l'urètre d'hommes sains, et il n'est pas simple d'identifier les cas dans lesquels il est pathogène. Entre 20 et 30 % des hommes atteints d'UNG n'ont pas de pathogène décelable. Des observations récentes ont montré une association de l'UNG à une vaginite bactérienne et au sexe oral. Une urétrite asymptomatique, sans écoulement visible, mais avec un frottis montrant des PMN, pourrait avoir une étiologie différente de la maladie symptomatique. *C. trachomatis* est détecté moins fréquemment dans cette situation.

Parmi les causes non infectieuses, on trouve des irritants chimiques (par exemple les spermicides, les produits de bain), des irritants physiques, un rétrécissement de l'urètre, des corps étrangers, des infections bactériennes des voies urinaires, un décapage vigoureux et répété de l'urètre et l'émission de cristaux ou de sable urinaires.

Tableau clinique

Les symptômes typiques sont : dysurie, écoulement urétral (mucoïde ou purulent) avec irritation du pénis. L'écoulement

Figure 109.1 Urétrite.
UNG : urétrite non gonococcique.



urétral, qui peut être directement visible ou détecté à l'examen d'un frottis urétral chez un nombre significatif de personnes asymptomatiques, est un signe d'UNG (voir la figure 109.1).

Le patient remarque d'abord des symptômes plusieurs jours à plusieurs semaines après l'infection ; 2 ou 3 semaines est une période d'incubation courante. L'inflammation urétrale donnera souvent lieu à un écoulement et à de la dysurie, et le patient peut éprouver de fréquents besoins d'uriner. Lorsque l'urètre postérieur est impliqué, les symptômes sont généralement légers et peuvent être intermittents ou transitoires, ne durant que 1 à 2 j. L'absence de symptômes n'exclut pas le diagnostic d'UNG. L'incidence d'infection asymptomatique de l'urètre par *C. trachomatis* est élevée.

Une balanite causée par la prolifération de *Candida* chez les hommes non circoncis est la complication la plus commune de l'UNG. Chez les hommes atteints de balanite, il faut toujours rechercher une UNG, même en l'absence de symptômes. L'hyperglycémie doit être exclue parce que le diabète se complique parfois d'une balanite à *Candida*. Les autres complications sont : épididymite, orchite, arthrite réactive et syndrome de Reiter.

L'épididymite est moins fréquente. Le gonflement et la sensibilité commencent au pôle inférieur. Le sillon entre l'épididyme et le testicule est accentué au début, mais il devient moins net durant la progression de la maladie. Parfois, les patients constatent la présence de sang dans leur sperme, ce qui est dû à une inflammation des vésicules séminales. La maladie de Reiter est une complication rare qui se manifeste 10 à 30 j après le contact sexuel. Les patients peuvent souffrir d'arthrite aiguë touchant une ou plusieurs grosses articulations périphériques et pouvant être accompagnée de conjonctivite.

Démarche diagnostique

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de polynucléaires dans l'urètre antérieur et par l'absence de diplocoques à Gram négatif à la coloration de Gram, ainsi qu'un résultat négatif en culture ou au test de détection de *N. gonorrhoeae*. La coloration de Gram d'un frottis urétral peut confirmer le diagnostic en révélant plus de 2 PMN par champ microscopique au fort grossissement (×1000). Il en sera de même si la coloration de Gram d'un échantillon

d'urine de premier jet montre, au fort grossissement (×1000), plus de 9 PMN par champ microscopique. L'activité estérasique leucocytaire dans l'urine de premier jet est également un signe d'urétrite, mais ce test n'a pas une sensibilité suffisante pour être considéré comme un procédé diagnostique fiable de l'UNG. La qualité du frottis dépend des conditions de recueil de l'échantillon.

Cinq PMN ou plus par champ au fort grossissement (×1000) est généralement accepté comme critère de l'urétrite. L'absence de polynucléaires dans un frottis urétral unique n'exclut pas le diagnostic, en particulier si le patient a uriné avant l'examen. On ne dispose d'aucune recommandation définitive sur le moment optimal entre la miction et la collecte des échantillons, mais un délai de 2 à 4 h paraît préférable, avec un minimum de 30 minutes. Les prélèvements urétraux sont pratiqués au moyen d'une boucle de plastique de 5 mm ou au moyen de coton-tige. Il n'existe aucune information suggérant la supériorité de l'un ou l'autre procédé, bien que la boucle semble être moins traumatisante, physiquement et psychologiquement, pour le patient de sexe masculin.

Chez les patients symptomatiques sans signe d'inflammation, il faut identifier le germe en cause. À cet effet, dans la plupart des situations cliniques, on recourt au dépistage de *N. gonorrhoeae* et de *C. trachomatis*. Pour augmenter la sensibilité diagnostique de la coloration de Gram, il peut être utile de refaire l'examen le lendemain matin, le patient s'étant abstenu d'uriner pendant la nuit. Un traitement empirique convient pour les personnes chez qui l'on observe un écoulement purulent, pour les personnes exposées à un risque élevé d'infection (par exemple les patients dans une clinique des maladies sexuellement transmissibles, des jeunes gens dans un centre de détention pour mineurs) ou pour des personnes peu susceptibles de revenir se faire contrôler. Le temps minimum entre l'exposition et le développement d'une réaction inflammatoire détectable au frottis urétral ou par examen microscopique d'un échantillon d'urine n'est pas connu, mais il est raisonnable d'attendre 1 semaine après un contact à risque avant d'accepter qu'un résultat négatif soit concluant. Le test aux deux verres, en raison de sa faible sensibilité et spécificité, n'est pas recommandé pour le diagnostic d'UNG ou pour la différencier d'une infection des voies urinaires.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le diagnostic devrait être posé sur la base de la démonstration de l'inflammation urétrale et de l'exclusion de la gonorrhée, tous les patients devant subir un test de détection de *N. gonorrhoeae*. Lorsque les ressources sont limitées, on peut différer la recherche de *C. trachomatis*, bien qu'elle soit conseillée, chez les hommes présentant une inflammation au frottis urétral. Chez les hommes symptomatiques, mais dont le frottis urétral montre peu de PMN, il faut rechercher *C. trachomatis*. Le médecin doit interroger le patient sur ses antécédents sexuels afin d'identifier tous les partenaires sexuels qui requièrent un examen et un traitement ; ceux-ci doivent être considérés comme étant à risque et doivent donc être traités, même en l'absence de signes d'infection. Une cervicite ou salpingite à chlamydies peut survenir soudainement et sans avertissement chez une partenaire. Plutôt que de risquer cette complication, en cas d'exposition à l'infection, il est préférable de traiter inutilement. Une cure complète d'antibiotiques s'impose, même si les symptômes disparaissent en quelques jours. L'alcool avec modération n'aura pas d'incidence sur le résultat. L'activité sexuelle devrait être évitée jusqu'à disparition de l'inflammation.

Dès le diagnostic posé, le traitement doit être lancé avec des médicaments très efficaces contre les chlamydies (atteignant un taux de guérison de plus de 95 % pour *C. trachomatis*), faciles à utiliser (de préférence, en une seule dose ; en tout cas, pas plus de deux prises par jour), entraînant peu d'effets secondaires et interférant le moins possible avec le mode de vie. Les médicaments préférés sont l'azithromycine, 1 g per os en dose unique ou la doxycycline, 100 mg per os 2 fois par jour pendant 7 j. Les autres traitements sont : érythromycine, 500 mg per os 4 fois par jour pendant 7 j ; éthylsuccinate d'érythromycine, 800 mg per os 4 fois par jour pendant 7 j ; ofloxacine, 300 mg 2 fois par jour ou 400 mg per os 1 fois par jour pendant 7 j ou lévofloxacine 500 mg 1 fois par jour pendant 7 j.

La combinaison triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) est active contre les chlamydies, mais n'est pas efficace dans le traitement de l'UNG et n'est donc pas recommandée.

Suivi du patient

Les patients doivent s'abstenir de tout rapport sexuel pendant 7 j après le début du traitement. Un examen de contrôle n'est pas nécessaire à moins que des signes ou symptômes persistent ou réapparaissent après la fin du traitement.

Urétrite non gonococcique récurrente ou persistante

En cas d'UNG récurrente ou persistante, l'inflammation de l'urètre est généralement légère et guérira en quelques jours avec un traitement antibiotique approprié. Chez 20 à 60 % des hommes traités pour une UNG aiguë, celle-ci persiste, la guérison pouvant prendre plusieurs semaines. Parfois, une rechute survient, même en l'absence de réinfection. La rechute est plus fréquente dans les 3 premiers mois après l'épisode initial. La base pathologique de ces récidives n'est pas comprise et est probablement multifactorielle. La persistance des signes et symptômes au-delà de 3 mois devrait inciter le clinicien à envisager le diagnostic

de prostatite chronique ou de syndrome douloureux chronique pelvien.

Lorsque la rechute survient dans le contexte d'un couple stable, il est important d'exclure la possibilité de réinfection en confirmant que le partenaire sexuel a suivi une antibiothérapie complète. Des explications minutieuses sont également nécessaires, car la rechute conduit parfois à la conclusion erronée qu'un contact sexuel a eu lieu en dehors du couple.

Les partenaires féminines des hommes atteints d'UNG persistante ou récurrente ne semblent pas être exposées à un risque accru de développement d'une MIP, pour autant qu'elles aient reçu un traitement approprié à l'occasion du contact.

Des sensations d'irritation urétrale peuvent persister pendant un certain temps après la résolution de l'UNG, et le patient aura souvent la sensation que l'infection est encore présente. Il est important d'objectiver l'inflammation urétrale avant de prescrire un autre traitement antibiotique.

Après confirmation de l'inflammation persistante par frottis urétral, un traitement antibiotique de remplacement doit être envisagé. Si le patient n'a pas adhéré à la thérapie initiale, il faut envisager de passer à un traitement à dose unique. Un échec de l'azithromycine ou de la doxycycline peut être dû à la résistance d'*U. urealyticum* ou de *T. vaginalis*. Si le patient est symptomatique, a respecté la posologie initiale et n'a pas eu de contact sexuel avec une partenaire non traitée, on peut recourir à l'érythromycine, 500 mg per os 4 fois par jour pendant 7 j, plus une dose orale unique de métronidazole, 2 g ou de tinidazole, 2 g per os en dose unique. Certains isolats d'*U. urealyticum* résistent à l'érythromycine, mais peuvent réagir à l'ofloxacine, 300 mg per os toutes les 12 h pendant 7 j. Une UNG qui persiste à la suite de deux cures indique que d'autres diagnostics doivent être envisagés, par exemple une cystite ou une prostatite. On pratiquera aussi un examen urologique pour écarter la présence de corps étrangers, un rétrécissement ou un abcès périurétral. *M. genitalium* peut être une cause persistante d'UNG et nécessite une cure d'érythromycine de 6 semaines. Si aucune cause de persistance d'une UNG ne peut être trouvée, une cure empirique de doxycycline ou d'érythromycine durant 6 semaines est rationnelle.

Les contacts sexuels et les partenaires, notamment tous les partenaires et contacts sexuels des hommes symptomatiques 2 semaines avant l'apparition des symptômes et ceux des hommes asymptomatiques 6 mois avant le diagnostic, doivent être examinés et se voir proposer un traitement empirique. Le schéma thérapeutique doit être compatible avec celui utilisé pour le ou la partenaire et, au minimum, être efficace pour une chlamydiose non compliquée. Les contacts féminins des hommes souffrant d'urétrite à chlamydies doivent être traités indépendamment des résultats du dépistage de chlamydiose. Le traitement concomitant est préféré et peut améliorer la réponse clinique chez les hommes atteints d'UNG négative pour les chlamydies.

Si le patient est réticent à fournir des antécédents sexuels détaillés, il est conseillé de l'adresser à une clinique spécialisée. Si les symptômes persistent après deux cures d'antibiotiques ou si des complications surviennent, il faut organiser le traitement de tous les partenaires pouvant être à risque.

Éviter les erreurs de traitement

Pour traiter une UNG, il faut recourir, quand c'est possible, à une dose unique, qui permet la constatation directe de la prise du médicament. La principale cause de symptômes récurrents après un traitement est une réinfection par un partenaire non traité. L'UNG, comme toutes les infections bactériennes sexuellement transmissibles, impose le dépistage et le traitement des partenaires. Pour les patients chez lesquels on pense qu'une réinfection n'est pas la cause probable de l'infection persistante ou récurrente, on doit envisager une éventuelle résistance aux antimicrobiens ou la possibilité d'une infection par des agents pathogènes qui ne sont pas sensibles à l'antibiothérapie initiale.

Futures directions

Les tests d'amplification des acides nucléiques à base d'urine (TAAN) pour le diagnostic des infections urétrales à gonocoques et à chlamydies permettent une nouvelle classification de l'urétrite en trois catégories : gonococcique, à chlamydies et non gonococcique et non à chlamydies. Le dépistage et le test diagnostiques pour *C. trachomatis* seront fortement recommandés pour les hommes, car le coût du TAAN continue à baisser, alors que l'infection à chlamydies a d'importantes implications en santé publique. D'autres progrès porteront notamment sur la clarification du rôle de *M. genitalium* dans l'UNG et le développement d'algorithmes de dépistage pour les hommes à risque accru d'UNG récurrente.

Ressources supplémentaires

Carder C, Mercey D, Benn P. Chlamydia trachomatis. Sex Transm Infect 2006; 82 (Suppl 4) : iv10-12.

Cette excellente revue consacrée à C. trachomatis *convient probablement le mieux aux cliniciens.*

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention. Male chlamydia screening consultation. Accessible à http://www.cdc.gov/std/chlamydia/ChlamydiaScreening-males.pdf.

Ce site fournit les dernières recommandations pour le dépistage de C. trachomatis *chez les hommes. Ceci prépare le terrain pour le prochain niveau de dépistage communautaire dans le but de réduire la prévalence de l'infection à* C. trachomatis.

Stamm WE, Koutsky LA, Benedetti JK, et al. Chlamydia trachomatis urethral infections in men. Prevalence, risk factors, and clinical manifestations. Ann Intern Med 1984; 100 : 47-51. PMID : 6546328.

Cet important article historique porte sur le rôle de C. trachomatis *dans l'UNG.*

Données probantes

1. Arya OP, Mallinson H, Andrews BE, Sillis M. Diagnosis of urethritis : Role of polymorphonuclear leukocyte counts in gram-stained urethral smears. Sex Transm Dis 1984; 11 : 10-7. PMID : 6200942.

   Cet article est une référence historique pour le diagnostic de l'UNG.
2. Janier M, Lassau F, Casin I, et al. Male urethritis with and without discharge : a clinical and microbiological study. Sex Transm Dis 1995; 22 : 244-52. PMID : 7482108.

   Cet article fournit un diagnostic étiologique en plus du diagnostic clinique d'UNG.
3. Podgore JK, Holmes KK, Alexander ER. Asymptomatic urethral infections due to Chlamydia trachomatis in male US military personnel. J Infect Dis 1982; 146 : 828.

   Cette référence historique rapporte le taux d'infection asymptomatique à chlamydies chez les hommes.
4. Root TE, Edwards LD, Spengler PJ. Nongonococcal urethritis : a survey of clinical and laboratory features. Sex Transm Dis 1980; 7 : 59-65. PMID : 7394696.

   Cette référence historique établit les critères sur lesquels repose le diagnostic d'UNG.
5. Stamm WE, Hicks CB, Martin DH, et al. Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men. A randomized double-blind study. JAMA 1995; 274 : 545-9. PMID : 7629982.

   Il s'agit de l'étude pionnière qui a montré l'efficacité de l'azithromycine dans le traitement de l'UNG.
6. Taylor-Robinson D, Horner PJ. The role of Mycoplasma genitalium in non-gonococcal urethritis. Sex Transm Infect 2001; 77 : 229-31.

   Cet important article est le premier qui a décrit le rôle croissant de M. genitalium *en tant qu'agent d'UNG.*
7. Workowski KA, Berman SM; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55 (RR-11) : 1-94.

   Ces lignes directrices fournissent les meilleures recommandations, et les plus récentes, provenant d'experts pour le diagnostic et la prise en charge de l'UNG.

Frederick P. Sparling

110

Gonorrhée

Introduction

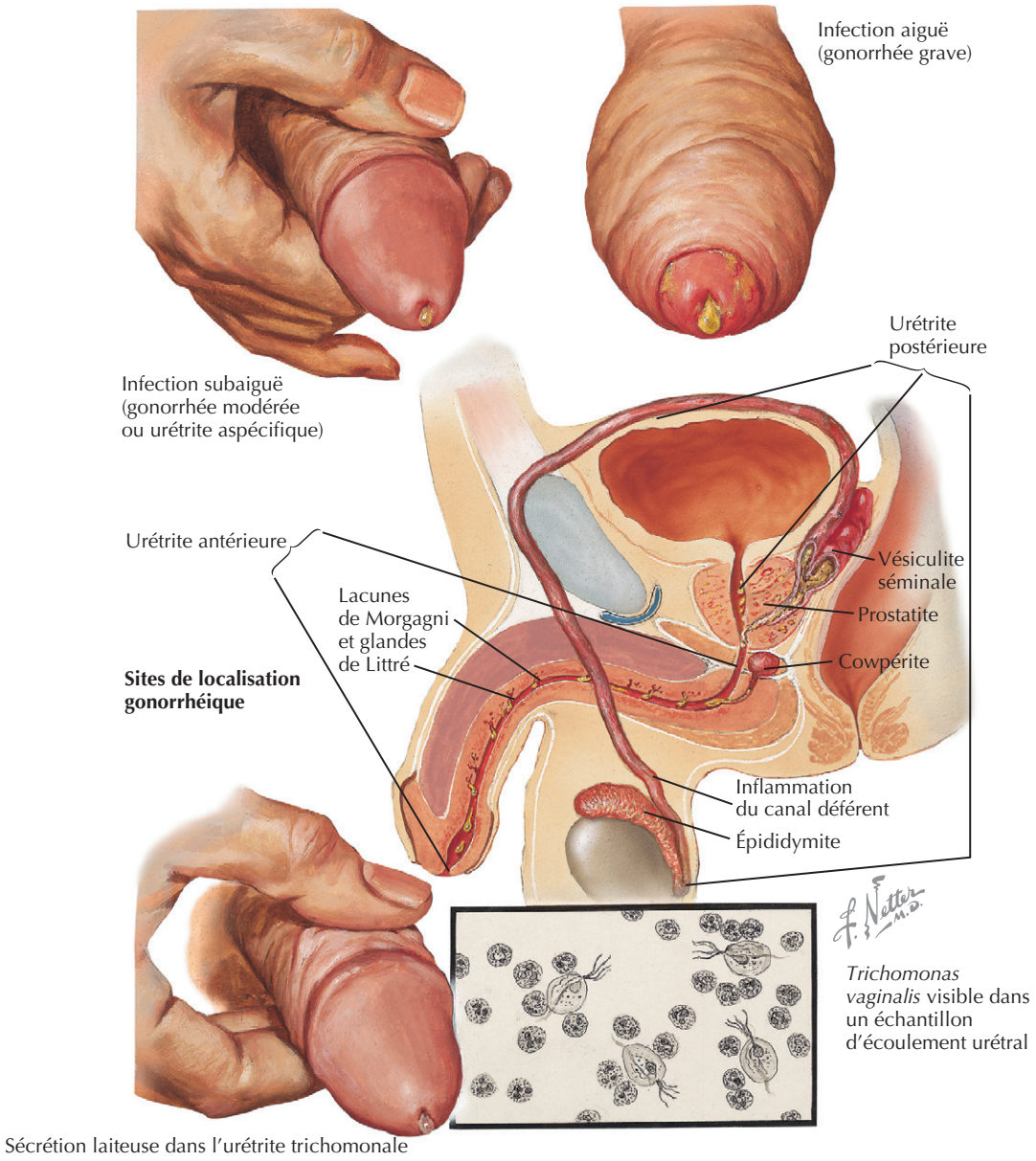
La gonorrhée, blennorragie ou gonococcie, est une maladie sexuellement transmissible (MST) connue depuis les temps bibliques, depuis plus de 2000 ans, caractérisée par une infection superficielle ou profonde de la surface des muqueuses, en particulier les muqueuses génitales, par la bactérie *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque). L'infection non traitée entraîne souvent des complications profondes, notamment une salpingite ou une épididymite et, occasionnellement, une bactériémie, une arthrite, une méningite ou une endocardite. Bien que la résistance aux antibiotiques soit plus fréquente que dans les décennies précédentes, le traitement est encore très efficace. La principale difficulté réside dans la détection des cas. Parce que certaines infections ne suscitent que peu de symptômes, des personnes infectées peuvent échapper à la détection, si l'on ne prête pas attention aux facteurs de risque dans les antécédents du patient et aux connaissances de l'épidémiologie propre à la gonorrhée. De nouveaux tests diagnostiques non invasifs et efficaces sont facilement disponibles aux États-Unis.

La plupart des cas de gonorrhée sont transmis sexuellement, mais les nouveau-nés peuvent être infectés lors de l'accouchement. On présume que la contamination d'enfants prépubères est la conséquence d'abus sexuels. L'infection est plus fréquente chez les adolescents et les jeunes adultes, avec une prévalence maximale chez les femmes âgées de 15 à 19 ans et les hommes âgés de 21 à 25 ans. La prévalence est beaucoup plus élevée aux États-Unis parmi les Afro-Américains, ce qui traduit probablement un mélange complexe de facteurs socioéconomiques, comportementaux, de recours et d'accès aux soins de santé insuffisants. Les taux d'infection sont particulièrement élevés dans de nombreux États ruraux du Sud-Est et dans certaines grandes villes. Dans certains centres urbains, la prévalence peut approcher les 5 %, mais c'est devenu rare. En général, le risque est accru chez les jeunes et les célibataires, et parmi ceux ou celles qui ont un nouveau partenaire sexuel, des partenaires sexuels multiples ou un partenaire sexuel ayant de multiples partenaires. La prévalence de l'infection a diminué au cours des 10 dernières années, mais elle s'accroît dans certains groupes, notamment chez les jeunes gens ayant des rapports sexuels avec des hommes, parmi lesquels la gonococcie rectale est en augmentation dans certaines localités. Les préservatifs ne sont probablement pas tout à fait efficaces dans la prévention de la transmission par relations sexuelles génitales. Le risque d'infection après un rapport sexuel génital non protégé avec un partenaire infecté est d'environ 30 % pour les hommes et 70 à 80 % pour les femmes. Les souches résistantes aux antibiotiques sont de plus en plus fréquentes, mais la répartition est inégale ; les résistances multiples, notamment la résistance à la ciprofloxacine, s'observent, en particulier, dans les isolats provenant de personnes d'Asie du Sud ou de certaines régions d'Afrique.

Étiologie et pathogénie

Le gonocoque est un diplocoque bactérien à Gram négatif qui se multiplie uniquement chez les humains et qui ne survit pas longtemps hors du corps. Il se fixe sur les surfaces épithéliales par interaction de plusieurs ligands avec des récepteurs spécifiques. L'adhérence est suivie de l'invasion locale, parfois d'une pénétration dans des tissus profonds et d'une bactériémie. Même si la pathogénie moléculaire est bien connue, aucun vaccin n'est actuellement disponible ; les tentatives antérieures d'élaborer un vaccin basé sur le ligand par lequel le pilus adhère ont échoué. Des souches peuvent être typées sur la base de leurs réactions à une batterie d'anticorps monoclonaux dirigés contre les porines, protéines principales de la membrane externe (sérotypage), ou sur la base des

Figure 110.1 Urétrite chez l'homme.



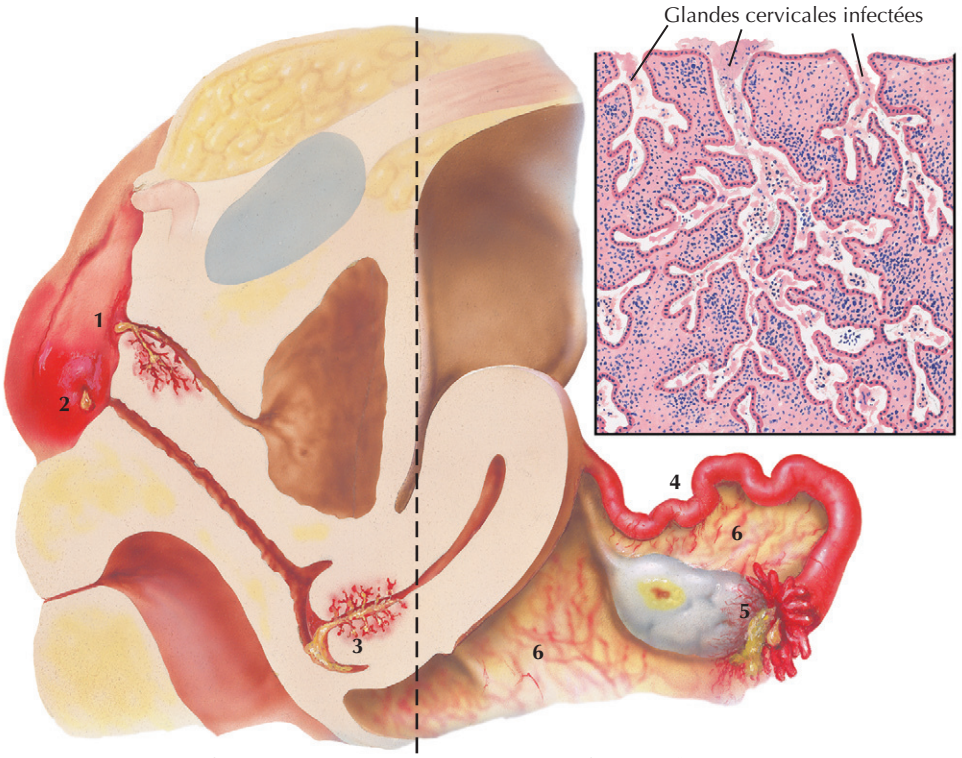
différences de séquences d'ADN dans le gène *por* (génotypage), mais ceux-ci sont disponibles uniquement dans les laboratoires de recherche.

Tableau clinique

Chez les hommes, l'urétrite purulente se manifeste, dans les 2 à 7 j de la contamination, par de la dysurie et de petits écoulements mucoïdes, jaunâtres ou verdâtres, surtout en début de matinée, avant la miction (figure 110.1). Chez 5 à 10 % des hommes, une infection de l'urètre, peu ou non symptomatique, peut persister. Ces hommes ne recourent pas aux soins de santé et peuvent transmettre l'infection à leurs partenaires sexuels. Une épididymite chez les hommes de moins de 35 ans est généralement due à une infection génitale à gonocoques ou à chlamydies.

Une infection peu ou non symptomatique du col utérin peut se développer chez 50 % des femmes; les autres ont des pertes vaginales accrues ou de la dysurie (figure 110.2). L'examen physique révèle souvent un écoulement cervical mucopurulent. Une infection endométriale modérée est relativement fréquente. Environ 10 à 15 % des infections génitales chez les femmes non traitées sont suivies par une salpingite, avec douleur annexielle et, parfois, avec fièvre et leucocytose. Le risque de salpingite est accru chez les femmes très jeunes (15 à 16 ans) et chez celles qui en ont été atteintes auparavant. La gravité des symptômes varie, allant des plus légers aux plus graves; certains patients

Figure 110.2 Gonorrhée chez la femme.

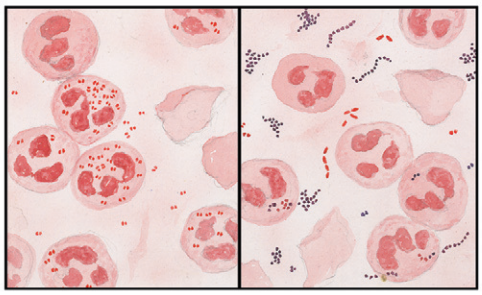


Foyers infectieux primaires
1. Urètre et glandes de Skene
2. Glandes de Bartholin
3. Col et glandes cervicales

Foyers infectieux ultérieurs
4. Trompes de Fallope (salpingite)
5. Émergence de l'ostium tubaire (abcès tubo-ovarien et péritonite)
6. Extension par voie lymphatique aux ligaments larges et aux tissus voisins (pelvis figé)



Apparence du col au cours d'une infection aiguë



Infection gonorrhéique (coloration de Gram)

Infection aspécifique (coloration de Gram)

peuvent être traités en ambulatoire, tandis que d'autres nécessitent une hospitalisation. L'examen physique révèle une sensibilité à la mobilisation du col utérin ainsi qu'une sensibilité et une masse annexielle. La salpingite peut être suivie par la cicatrisation des trompes et la stérilité ou une augmentation du risque de grossesse extra-utérine (voir la figure 110.2).

Jusqu'à 20 % des patientes souffrant de gonorrhée génitale peuvent avoir une infection du pharynx, mais généralement asymptomatique. Une gonorrhée rectale est constatée chez 40 % des femmes atteintes de gonorrhée cervicale, également sans symptômes, ce qui reflète vraisemblablement la propagation de l'infection à partir du site génital contigu. En revanche, la gonorrhée rectale chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes cause souvent de la douleur, des écoulements et du ténesme.

Une bactériémie survient chez environ 1 % des patients, en particulier chez ceux qui sont infectés par des souches très résistantes au système du complément sérique. Les personnes atteintes d'un déficit homozygote d'un des composants terminaux du complément sont sensibles aux bactériémies gonococciques ou méningococciques récurrentes ; environ 5 % des patients atteints du syndrome

d'infection gonococcique disséminée (IGD) sont déficients en l'un des composants terminaux du complément, allant de C5 à C9. Un test CH50 détectera ces patients, mais il vaut mieux l'effectuer après la disparition de l'infection aiguë. L'IGD se manifeste sous plusieurs formes, mais les patients ne sont généralement pas malades de manière aiguë ou grave, contrairement à la bactériémie méningococcique. Environ la moitié des patients atteints d'IGD n'ont pas de fièvre. Beaucoup ont une éruption cutanée typique sur les membres, en particulier les mains, avec un petit nombre (moins de 30) de lésions sensibles, pustuleuses ou hémorragiques. Cela peut s'accompagner d'arthralgies polyarticulaires ou d'une arthrite monoarticulaire, impliquant généralement les principales articulations; l'éruption peut être absente chez les patients souffrant d'arthrite. L'IGD fait souvent suite à une infection asymptomatique génitale ou pharyngée.

Typiquement, l'infection chez les nouveau-nés se présente sous forme de conjonctivite purulente; elle a été une cause majeure de cécité, mais est devenue plus rare. Chez les jeunes femmes, l'infection se manifeste le plus souvent comme une vulvovaginite.

Diagnostic différentiel

L'urétrite gonococcique doit être différenciée de l'urétrite à *Chlamydia trachomatis* et d'autres causes d'urétrite, notamment *Mycoplasma genitalis* et, parfois, le virus herpès simplex ou *Trichomonas vaginalis* (voir la figure 110.1). L'urétrite gonococcique tend à produire un écoulement plus abondant et purulent, mais ce n'est pas utile au diagnostic chez les patients individuels. En cas d'épididymite, le diagnostic différentiel comprend l'épididymite à chlamydies et la torsion testiculaire. Une cervicite gonococcique avec un écoulement mucopurulent doit être différenciée de la cervicite à chlamydies, qui peut produire un tableau clinique indiscernable. De nombreuses maladies, notamment la grossesse extra-utérine et l'appendicite, peuvent imiter une salpingite. Le syndrome IGD peut ressembler à un syndrome de Reiter, à une endocardite bactérienne et à d'autres types d'arthrite aiguë.

Démarche diagnostique

Le diagnostic de la gonorrhée dépend de la sensibilisation du patient aux facteurs de risque, notamment à ses antécédents sexuels. Un écoulement urétral ou une cervicite mucopurulente évoquent une infection à gonocoques ou à chlamydies. Chez les femmes, il est important de distinguer les pertes vaginales et une vaginite de la cervicite; les gonocoques ne causent pas de vaginite, sauf chez les jeunes filles prépubères.

Chez les hommes souffrant d'écoulement urétral purulent, une coloration de Gram montrant des diplocoques intracellulaires à Gram négatif (voir la figure 110.2) est à la fois hautement sensible et spécifique, et des cultures ou d'autres tests ne sont généralement pas nécessaires. Chez les hommes infectés sans écoulement franc, la sensibilité de la coloration de Gram ne dépasse pas 60 %, et les autres moyens diagnostiques sont plus efficaces, que ce soit la culture d'un prélèvement urétral ou celle d'un sédiment d'urine fraîchement émise, ou encore l'utilisation d'un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) [réaction en chaîne à la polymérase; amplification par transcription; amplification par déplacement de brin d'ADN]. Les TAAN appliqués à l'urine ou à des autoprélèvements vaginaux sont sensibles à plus de 98 % et spécifiques à 98 %, et sont aussi sensibles que les cultures, mais le coût peut être un facteur limitant pour certains patients ou cabinets médicaux. Un TAAN peut servir au dépistage de la gonorrhée et de la chlamydiose, et un test combiné (Aptima Combo II®) a montré une valeur prédictive positive de plus de 95 % dans une population où la prévalence de la gonorrhée n'était que de 0,5 %. Les cultures sont encore nécessaires pour les infections pharyngées ou rectales, car les TAAN ne sont pas approuvés pour ces échantillons. Malgré leur commodité, les TAAN ne préservent pas d'isolat pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens, et ne permettent pas facilement un typage des souches, parfois nécessaire en médecine légale. Les cultures doivent s'effectuer en gélose sélective dite « chocolatée[1] » et contenant des antibiotiques qui inhibent la flore normale; les échantillons doivent être transférés rapidement vers le laboratoire tout en étant placés dans des milieux permettant leur transport. Il n'existe aucun test sérologique pour la gonorrhée.

Le diagnostic chez les femmes requiert habituellement soit la culture d'un écoulement cervical, soit un TAAN sur l'urine ou un prélèvement vaginal. La sensibilité de la coloration de Gram des échantillons cervicaux n'est que de 50 % et, dans la plupart des cliniques, ce test n'est pas assez précis. Chez les patientes suspectes de salpingite, il peut être utile d'obtenir une consultation et d'effectuer une échographie vaginale pour examiner l'anatomie des trompes de Fallope. Une tomodensitométrie du bassin et une laparoscopie peuvent être nécessaires. Il faut effectuer un test de grossesse et, si un prélèvement dans les trompes de Fallope est possible, les échantillons doivent être envoyés pour culture et détection des bactéries anaérobies et aérobies.

Si une IGD est suspectée, les échantillons pour culture doivent être recueillis à partir du sang, des organes génitaux, du pharynx et du rectum, et un TAAN doit être effectué sur les urines. Les résultats des cultures de liquide des articulations infectées ne sont positifs que chez environ un tiers des patients, et les cultures à partir des lésions cutanées sont rarement positives. Il faut demander une mesure de l'activité hémolytique du complément sérique, en particulier en cas d'IGD récurrente.

Les partenaires sexuels des patients atteints de tout type de gonorrhée doivent être soumis à un examen

1 Cette couleur brune vient du sang cuit qui entre dans la composition du milieu. *(N.d.T.)*

diagnostique. Les porteurs asymptomatiques sont d'importants vecteurs de transmission. Un TAAN sur urine est le meilleur test pour la détection de l'infection génitale asymptomatique. Chez tout patient atteint de la gonorrhée, on doit présumer qu'il est atteint d'autres MST et des analyses appropriées doivent être effectuées, notamment un test sérologique pour la syphilis et un test de dépistage pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Soins et traitement

Traitement optimal

Pour la gonorrhée génitale non compliquée de l'adulte, plusieurs schémas sont très efficaces : une seule injection intramusculaire de 125 mg de ceftriaxone, ou une dose orale unique de céfixime, 400 mg, ou de cefpodoxime, 400 mg. Ces traitements sont également efficaces contre les infections rectales ou pharyngées. Les pénicillines et les tétracyclines ne doivent pas être utilisées parce que la résistance a augmenté considérablement en raison de gènes transmis par des plasmides et de diverses mutations chromosomiques. La résistance à la ciprofloxacine est devenue un problème clinique en Asie et en Afrique, et la résistance a connu une croissance rapide aux États-Unis, s'étendant d'ouest en est, de Hawaii et de la Californie dans le reste du pays. Dans de nombreuses régions, 20 % ou plus des isolats gonococciques résistent aux quinolones fluorées. La ciprofloxacine doit donc être évitée. Dans la plupart des cas, un traitement contre les chlamydies devrait être ajouté en raison de la fréquence de la co-infection, ce qui peut consister en une dose orale unique de 1 g d'azithromycine ou 100 mg de doxycycline orale, 2 fois par jour pendant 7 j. Le traitement sous observation directe est préférable. Pour les patients présentant des infections compliquées, notamment une salpingite ou une IGD, il faut consulter les ouvrages de référence en matière thérapeutique.

Les partenaires sexuels des patients doivent être dépistés et traités pour une gonorrhée probable. De nombreuses infections sont transmises par des partenaires asymptomatiques infectés, qui ne consultent pas volontairement pour un diagnostic et un traitement. La plupart des ministères de la Santé ne disposent pas des moyens nécessaires pour rechercher les partenaires responsables de transmission de maladies autres que la syphilis et l'infection par le VIH ; le diagnostic et le traitement du partenaire relèvent de la responsabilité du clinicien et du patient index. Si possible, avant de lancer le traitement, il faudrait effectuer, chez les partenaires, des tests diagnostiques de la gonorrhée et d'autres MST, dont l'infection à VIH, mais dans certaines circonstances, il est plus pratique de fournir le médicament nécessaire au traitement des partenaires. Dans de telles circonstances, de nombreuses autorités conseillent un traitement accéléré des partenaires, en donnant soit le médicament soit une ordonnance au patient chargé de les transmettre au partenaire. Un essai contrôlé randomisé a montré que cette manière d'agir était sans danger et efficace pour les partenaires des patients souffrant de gonorrhée ou de chlamydiose. L'absence de traitement des partenaires sexuels infectés aboutit à des infections « ping-pong » répétées. Les infections devraient être signalées aux autorités de santé publique.

Toutes les MST, y compris la gonorrhée, sont l'occasion de conseiller les patients sur les risques des rapports sexuels non protégés, en particulier avec des partenaires multiples ou à haut risque. Conseiller ces patients de manière adéquate peut contribuer à la prévention d'autres MST plus graves, notamment l'infection par le VIH.

Éviter les erreurs de traitement

Les choix précis des médicaments ne posent aucun problème pour autant que les directives thérapeutiques soient respectées.

Futures directions

Malgré des décennies de recherches sur les bases moléculaires du pouvoir pathogène de la gonorrhée, on ne dispose toujours pas de vaccin. Des tentatives de développer un vaccin contre la protéine piline ont échoué, et des recherches plus récentes visant à utiliser les porines comme antigènes vaccinaux ont été bloquées à des stades précoces du développement clinique. Un vaccin serait utile, non seulement parce que la gonorrhée est elle-même une maladie importante, notamment en matière de santé des femmes, mais aussi parce qu'elle est un cofacteur de transmission et d'acquisition du VIH.

La prévention repose sur une amélioration des comportements sexuels (abstinence, moins de partenaires, partenaires moins risqués, utilisation de préservatifs dans toutes les relations sexuelles, sauf monogames et stables), mais aussi sur un meilleur dépistage des personnes infectées qui doivent encore se faire traiter. La mise en œuvre du dépistage chez les femmes a permis un meilleur contrôle de l'infection aux États-Unis, mais la prévalence s'est stabilisée et augmente dans certaines communautés et groupes. Le TAAN urinaire est une méthode non invasive et sans inconfort pour le patient ; il permet de tester les groupes à haut risque, y compris les adolescents, les personnes ayant un nouveau partenaire sexuel ou qui sont admises dans un service d'urgence, ainsi que les populations carcérales.

Le déclin remarquable de la prévalence de la gonorrhée dans une grande partie du monde industrialisé en dehors des États-Unis montre que les vaccins ne sont pas nécessaires pour le contrôle de cette maladie. Le succès du contrôle de la gonorrhée dans ces autres pays dépend sans doute de plusieurs facteurs, parmi lesquels un meilleur accès aux soins de santé et un recours moins inhibé aux médias pour la promotion des comportements sexuels sains, notamment l'utilisation de préservatifs.

Ressources supplémentaires

Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice : the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. Sex Transm Infect 1999 ; 75 : 3-17. PMID : 10448335.

Cet article classique décrit le rôle des MST dans la transmission du VIH.

Golden MR, Whittington WL, Handsfield HH, et al. Effects of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. N Engl J Med 2005 ; 352 (7) : 676-85. PMID : 15716561.

Cet essai randomisé a testé l'efficacité du traitement directement transmis au partenaire en comparaison de celle de la simple notification au partenaire avec traitement ultérieur.

Handsfield HH, Sparling PF. Gonococcal infections. In : Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil textbook of medicine. 23e éd Philadelphie : WB Saunders ; 2007.

C'est le chapitre clinique général le plus actuel sur la gonorrhée, couvrant surtout le traitement de l'IGD et la salpingite.

Sparling PF. Biology of Neisseria gonorrhoeae. In : Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, eds. Sexually transmitted diseases. 4e éd New York : McGraw-Hill ; 2007.

Cet article est la revue la plus actuelle de la biologie du gonocoque et de son rôle pathogène.

Données probantes

1. Workowski KA, Berman SM ; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006 ; 55 (RR-11) : 1-94.

Les auteurs présentent les dernières directives des CDC, disponibles également à http://www.cdc.gov/std/treatment/default.htm.

Peter A. Leone

111

Maladie inflammatoire pelvienne

Introduction

La maladie inflammatoire pelvienne (MIP) est un syndrome clinique défini comme une inflammation des voies génitales supérieures, qui peut comprendre une endométrite, une salpingite, un abcès tubo-ovarien et une péritonite pelvienne. L'incidence des MIP aux États-Unis est en déclin depuis la fin des années 1980. Pourtant, ce diagnostic est encore posé annuellement chez environ 1 million de femmes américaines. Le coût atteindrait près de 2 milliards de dollars pour le traitement et la prise en charge des séquelles. Les complications de l'infection pelvienne sur la reproduction sont l'infertilité, la grossesse ectopique et des douleurs pelviennes chroniques. Le diagnostic clinique est imprécis, car la MIP n'occasionne aucun signe ou symptôme spécifique. Toutefois, son diagnostic est très important, car le lancement rapide d'un traitement efficace est essentiel pour préserver la fertilité.

Étiologie et pathogénie

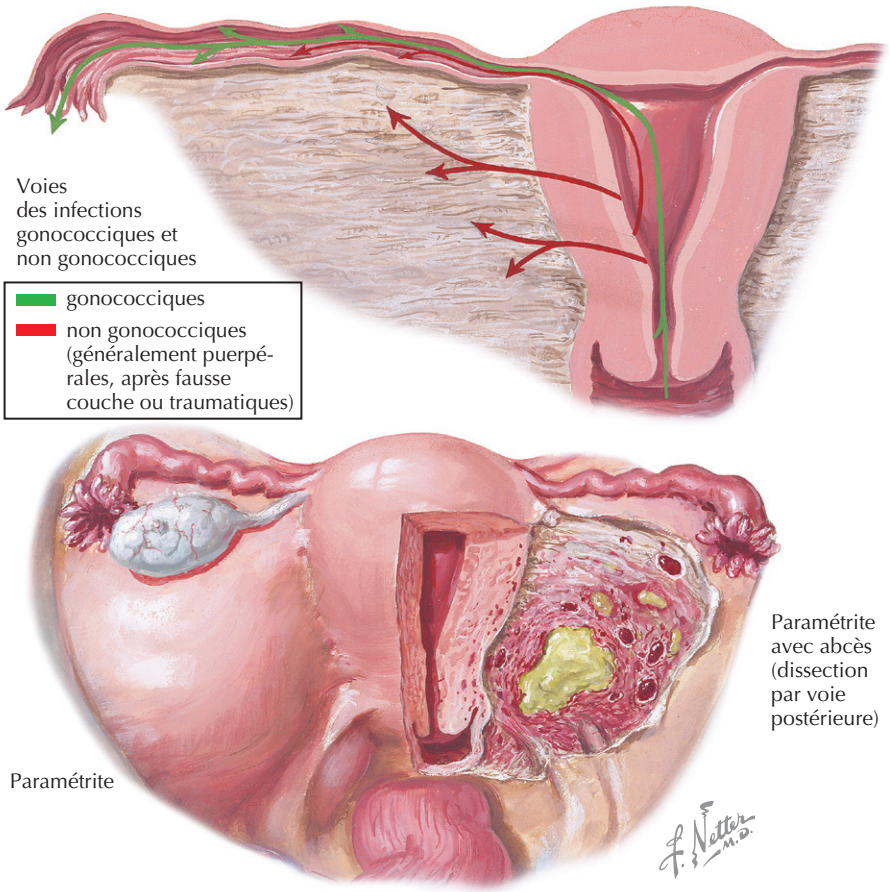
La MIP est principalement due à des micro-organismes transmis sexuellement ; *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* représentent 30 à 50 % des MIP. Toutefois, des germes associés à la flore vaginale ont également été associés à des MIP et comprennent les anaérobies, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, des bâtonnets entériques à Gram négatif et *Streptococcus agalactiae*. Les autres pathogènes responsables de MIP sont le cytomégalovirus (CMV), *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium* et *Ureaplasma urealyticum*. La nature de l'infection polymicrobienne complique à la fois le choix du traitement et de sa durée ; doit-elle être fondée sur l'objectif clinique ou microbiologique ?

C'est en passant de la partie inférieure du tractus génital dans sa partie supérieure que divers agents pathogènes transmis sexuellement ou des micro-organismes présents dans la flore vaginale déclenchent une MIP (figure 111.1). En recourant aux préservatifs et en évitant la multiplication des partenaires sexuels, on peut diminuer les risques de MIP, mais certains sont liés à l'âge, à la race et à l'origine ethnique.

Le risque de MIP est accru chez les adolescentes par des facteurs anatomiques, la prévalence d'infections à *N. gonorrhoeae* et à *C. trachomatis* chez leurs partenaires masculins, la multiplication de partenaires sexuels récents et la plus grande probabilité de partenariat simultané (chevauchement de partenaires sexuels sur une période de temps). On croit que, chez l'adolescente, le col utérin est exposé à un risque accru d'infections transmissibles sexuellement, partant au développement de MIP, parce que l'épithélium cylindrique occupe une plus grande surface de l'exocol (ectopie) que chez la femme plus âgée. Les cellules épithéliales cylindriques sont la cible des infections sexuellement transmissibles. En outre, les modifications de la glaire cervicale dues à la persistance d'un taux élevé d'estrogènes, caractéristique de l'adolescence, et l'affaiblissement de l'immunité endocervicale peu après les premiers rapports sexuels peuvent augmenter le risque de MIP.

Le rôle de la vaginose bactérienne (VB) comme cofacteur de développement de MIP est encore flou. L'altération du pH associée à l'absence des espèces de *Lactobacillus* productrices d'H_2O_2 est liée à une concentration plus élevée de bactéries anaérobies vaginales. Les changements dans la flore vaginale en cas de VB augmentent le risque d'infection par *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*. Deux études rapportent des résultats contradictoires à propos du risque de MIP en cas de VB. L'étude PEACH (*PID Evaluation And Clinical Health*) n'a trouvé aucune association entre la VB et le développement de MIP. En revanche,

Figure 111.1 Maladie inflammatoire pelvienne.



Ness et al. ont trouvé que le risque de MIP était doublé (risque relatif = 2,0) lorsque le vagin contenait des micro-organismes liés à la VB.

Les facteurs de risque les plus importants associés à la MIP sont des infections récentes soit *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis* ou des antécédents de MIP. Dans une étude de patientes atteintes de MIP aiguë, *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* ont été isolées, respectivement, dans 49 % et 36 % des cas.

Tableau clinique

Le diagnostic de MIP est imprécis, avec une myriade de signes et de symptômes et un large spectre de gravité. La laparoscopie offre un degré élevé de sensibilité et permet un diagnostic microbiologique précis, mais le procédé est limité par son caractère invasif et elle ne permet pas la détection d'une endométrite ou d'une implication modérée ou infraclinique des trompes de Fallope. Aucun signe clinique ni symptôme n'est pathognomonique de la MIP. Puisqu'un retard diagnostique peut entraîner une extension de l'inflammation à tout le tractus génital supérieur, on attend, avec beaucoup d'intérêt, de meilleures méthodes diagnostiques de la MIP.

Malheureusement, toute combinaison de résultats qui améliore la spécificité du diagnostic clinique de MIP tend à diminuer fortement la sensibilité. Par conséquent, les cliniciens doivent rester attentifs en gardant à l'esprit le diagnostic possible de MIP et en étant prêts à lancer rapidement le traitement. Celui-ci pourra débuter sur la base de l'exclusion d'autres causes possibles de douleurs abdominales basses, notamment une grossesse extra-utérine, une appendicite aiguë, une endométriose, la rupture d'un kyste ovarien, le syndrome du côlon irritable, une maladie inflammatoire intestinale et une infection des voies urinaires. Des contextes particuliers, comme l'adolescence, la fréquentation d'une clinique de maladies sexuellement transmissibles, l'appartenance à une population à forte prévalence de chlamydiose ou de gonorrhée, pourront orienter le diagnostic clinique.

Un traitement antimicrobien empirique doit être lancé chez les femmes sexuellement actives et à risque, si l'examen pelvien révèle une sensibilité utérine, annexielle ou à la mobilisation du col utérin.

La spécificité des signes cliniques augmente lorsque les patientes présentent des signes d'inflammation des voies génitales inférieures, comme un écoulement mucopurulent cervical ou vaginal, ou lorsque le frottis vaginal montre un nombre élevé de cellules.

Encadré 111.1 Diagnostic différentiel de la maladie inflammatoire pelvienne

Gynécologique
- Endométriose
- Rupture d'un kyste ovarien
- Torsion de l'ovaire
- Cancer de l'ovaire
- Grossesse extra-utérine
- Dysménorrhée

Gastro-intestinal
- Appendicite
- Maladie inflammatoire de l'intestin
- Syndrome du côlon irritable
- Gastroentérite

Urologique
- Cystite
- Pyélonéphrite

Diagnostic différentiel

L'encadré 111.1 reprend la liste des affections à prendre en considération dans le diagnostic différentiel de la MIP.

Démarche diagnostique

Aucun test de laboratoire n'est spécifique du diagnostic de MIP. Comme mentionné précédemment, un traitement empirique doit être instauré dès que les signes cliniques sont présents. Chez toute patiente suspecte de MIP, il faut rechercher une infection à gonocoques ou à chlamydies de l'endocol. La présence de globules blancs dans un frottis vaginal ou un écoulement endocervical mucopurulent, associé à la douleur, augmente la probabilité de MIP. Leur absence devrait orienter l'attention vers un autre diagnostic. Une biopsie endométriale, une échographie transvaginale, une imagerie par résonance magnétique ou une laparoscopie peuvent être justifiées dans certains cas, mais ce sont des examens coûteux ou invasifs ; en tout cas, ils ne doivent pas retarder le lancement du traitement. Comme pour toutes les infections sexuellement transmissibles, toutes les patientes atteintes de MIP doivent être soumises aux tests de détection de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Certains tests servent à l'exclusion d'autres diagnostics et à l'évaluation de la gravité de la maladie ; ce sont les analyses et culture d'urine, un test de grossesse sur le sérum ou l'urine, une numération des globules blancs, une vitesse de sédimentation ou un dosage de la protéine C réactive.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement de la MIP doit couvrir un large spectre de pathogènes. Toutes les thérapies empiriques doivent comprendre des agents antimicrobiens efficaces contre *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*, car ce sont les infections transmises sexuellement les plus fréquemment associées à une MIP. Le traitement dirigé contre ces germes ne dépend pas de leur détection car, si un dépistage cervical de ces pathogènes s'avère négatif, cela n'exclut pas une infection des voies génitales supérieures. Plus controversée est la nécessité de prendre en compte l'implication possible de bactéries anaérobies. Parce qu'un certain nombre d'études ont révélé la présence de ces germes dans le tractus génital supérieur chez des patientes atteintes de MIP, de nombreux experts préconisent l'utilisation d'agents antimicrobiens très actifs contre les anaérobies. Toutefois, dans une étude comportant des cultures de l'endomètre, les effets sur la reproduction n'étaient pas modifiés par la présence de bactéries anaérobies. En outre, l'étude PEACH a comparé deux traitements : le premier consistait en céfoxitine et doxycycline par voie intraveineuse pendant 48 h suivies de doxycycline par voie orale pour un total de 14 j ; le second était la prise en ambulatoire d'une dose unique de céfoxitine suivie de 14 j de doxycycline per os ; les résultats furent semblables. Cette étude remet donc en question la nécessité d'inclure un traitement contre les anaérobies dans le traitement d'une MIP aiguë. Ces études sont limitées, car les taux de guérison n'ont été évalués que sur une courte période et l'impact sur la reproduction n'a pas été suivi à long terme. À l'heure actuelle, de nombreux experts continuent à utiliser une antibiothérapie à large spectre.

Le choix de l'hospitalisation ou du traitement ambulatoire dépend de la gravité de la MIP. Hospitaliser est recommandé dans les situations suivantes :

1. une grossesse extra-utérine ou des urgences chirurgicales n'ont pas été exclues ;
2. le traitement ambulatoire a échoué ou n'est pas toléré ;
3. on a détecté un abcès tubo-ovarien ;
4. la patiente est enceinte.

Dans une étude de Ness et al., le traitement ambulatoire pour une MIP d'intensité légère à modérée a donné les mêmes résultats que la thérapie en milieu hospitalier, que ce soit à court terme sur le plan clinique et microbiologique ou à long terme sur le plan de la reproduction. La durée du traitement dépend de la réponse clinique, mais un minimum de 14 j est recommandé.

L'encadré 111.2 reprend les schémas thérapeutiques recommandés pour les patients hospitalisés ; l'encadré 111.3 contient la liste des médicaments utilisés en ambulatoire.

Prise en charge des partenaires sexuels

Les directives thérapeutiques en 2006 des Centers for Disease Control and Prevention recommandent que l'on recherche les infections sexuellement transmissibles, dont le VIH, chez les hommes qui ont eu des contacts sexuels avec les patientes au cours des 60 j suivant l'apparition des

Encadré 111.2 Antibiothérapie parentérale recommandée pour une maladie inflammatoire pelvienne aiguë*

Schéma A parentéral recommandé
- Céfotétan, 2 g en intraveineuse toutes les 12 h
- *ou*
- Céfoxitine, 2 g en intraveineuse toutes les 6 h
- plus
- Doxycycline, 100 mg per os ou en intraveineuse toutes les 12 h

Schéma B parentéral recommandé
- Clindambycine, 900 mg en intraveineuse toutes les 8 h
- *plus*
- une dose de charge intraveineuse ou intramusculaire de gentamicine (2 mg/kg de poids corporel), suivie d'une dose d'entretien (1,5 mg/kg) toutes les 8 h ; peut être remplacée par une dose journalière unique

Autres schémas parentéraux
- 1. Lévofloxacine 500 mg en intraveineuse 1 fois par jour
- *ou*
- Ofloxacine, 400 mg en intraveineuse toutes 12 h
- *avec ou sans*
- Métronidazole, 500 mg en intraveineuse toutes les 8 h
- 2. Ampicilline-sulbactam, 3 g en intraveineuse toutes les 6 h
- *plus*
- Doxycycline, 100 mg per os ou en intraveineuse toutes les 12 h

*Basé sur les directives des Centers for Disease Control and Prevention émises en 2006 pour le traitement des maladies sexuellement transmissibles.

Encadré 111.3 Antibiothérapie orale recommandée pour une maladie inflammatoire pelvienne aiguë*

Schéma A oral recommandé
- Lévofloxacine 500 mg par voie orale 1 fois par jour pendant 14 j
- *ou*
- Ofloxacine, 400 mg par voie orale 1 fois par jour pendant 14 j
- *avec ou sans*
- Métronidazole, 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 14 j

Schéma B oral recommandé
- Ceftriaxone, 250 mg par voie intramusculaire en dose unique
- *ou*
- Céfoxitine, 2 g par voie intramusculaire en dose unique ; et probénécide, 1 g administré par voie orale simultanément en une seule dose
- *ou*
- Une autre céphalosporine parentérale de troisième génération (par exemple ceftizoxime ou céfotaxime)
- *plus*
- Doxycycline, 100 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 14 j
- *avec ou sans*
- Métronidazole, 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 14 j

*Basé sur les directives des Centers for Disease Control and Prevention émises en 2006 pour le traitement des maladies sexuellement transmissibles.

symptômes de l'infection pelvienne. Ces partenaires devraient également être traités de façon empirique pour *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae*.

Éviter les erreurs de traitement

Le risque le plus important d'erreurs thérapeutiques réside dans le fait soit de ne pas traiter une MIP dont les manifestations cliniques sont légères, soit de tarder à lancer le traitement. Les cliniciens doivent rester attentifs et suspecter rapidement la possibilité d'une MIP et la traiter immédiatement sur la base du diagnostic clinique. L'espoir d'un lancement précoce de la thérapie est d'éviter les séquelles à long terme des MIP, c'est-à-dire une stérilité tubaire et des douleurs pelviennes chroniques.

Futures directions

Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'utilité des monothérapies de la MIP, les cures brèves (3 à 5 j) et l'efficacité des antibiothérapies actuelles sur la reproduction ultérieure. L'émergence de souches résistantes de *N. gonorrhoeae* et d'anaérobies rend nécessaire la poursuite de l'évaluation de l'efficacité des schémas thérapeutiques.

Ressources supplémentaires

US Preventive Service Task Force. Chlamydial infection : screening 2001. In : Guide to clinical preventive services. Alexandria : International Medical Publishing ; 2001. p. 332.

Telles sont les recommandations actuelles pour le dépistage des chlamydioses. Cette infection est la première cause évitable de stérilité tubaire. Le dépistage de l'infection asymptomatique chez les jeunes femmes est une stratégie efficace pour réduire l'incidence des MIP.

Données probantes

1. Ness RB, Soper DE, Holley RL, et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease : results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) randomized trial. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 929-37. PMID : 12015517.

Cette importante étude sert de base à l'expansion de l'utilisation du traitement ambulatoire des MIP.

2. Ness RB, Haggerty CL. Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease : a review of recent randomized clinical trials. Clin Infect Dis 2007 ; 44 : 953-60. PMID : 17342647.

Les auteurs présentent une revue, bien écrite, de récents essais thérapeutiques de la MIP.

3. Weisenfeld HC, Sweet RC, Ness RB, et al. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. Sex Transm Dis 2005 ; 32 : 400-5. PMID : 15976596.

La lecture de cet article est recommandée, car il montre l'importance de reconnaître la MIP dont les manifestations sont modérées ou infracliniques.

4. Workowski KA, Berman SM ; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006 ; 55 (RR-11) : 1-94.

Cette publication est la référence pour le diagnostic et la prise en charge de la MIP.

Peter A. Leone

112

Verrues génitales

Introduction

L'infection génitale par le virus du papillome humain (VPH) est extrêmement fréquente. La plupart des infections sont bénignes et ne se traduisent par aucune maladie. Le spectre de l'infection génitale par le VPH va de l'infection asymptomatique à des verrues et au cancer du col utérin. Plus de 80 types de VPH ont été identifiés ; près de 30 provoquent des infections génitales qui peuvent être classées comme étant à risque faible ou élevé de changements cellulaires aboutissant à un cancer cervical ou anal. Les types à faible risque s'expriment cliniquement sous forme de verrues génitales, dont l'incidence mondiale augmente. Les sous-groupes génitaux de VPH ont une prédilection pour l'épithélium pavimenteux anogénital. Leur principal mode de transmission est sexuel, et les verrues génitales ne sont qu'une manifestation d'un vaste éventail de maladies dues au VPH, y compris un lien étroit avec une néoplasie génitale.

L'incidence exacte des verrues génitales aux États-Unis n'est pas connue. On estime que 26,8 % des femmes âgées de 14 à 59 ans sont infectées par le VPH. La prévalence atteint 44,8 % à l'âge de 20 à 24 ans. Plus de 70 % des adultes ont été ou sont actuellement infectés par le VPH. Dans un rapport publié en 1996 par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), on estimait que 24 millions d'Américains étaient infectés par le VPH et que des condylomes acuminés se développaient annuellement chez 500 000 à 1 million d'entre eux. Cela signifie qu'aux États-Unis, à tout moment, environ 1 personne sur 100 sexuellement actives a des verrues génitales visibles. La plupart des cas, environ 80 %, sont causés par le VPH-6. Les taux de prévalence du VPH-11 et du VPH-5 chez les femmes de 14 à 59 ans étaient respectivement de 0,1 % et 1,3 %. Les VPH-11 et VPH-6 sont en cause dans plus de 90 % des verrues génitales. Les études épidémiologiques indiquent que le risque d'infection à VPH menace davantage les adolescents et les jeunes adultes, et qu'il dépend également du statut matrimonial et du nombre de partenaires sexuels récents ou rencontrés au cours d'une vie.

Étiologie et pathogénie

Le VPH est un virus icosaédrique non enveloppé, entouré d'une capsule protéique. Son ADN double brin circulaire contient 8 à 10 gènes. Les produits des gènes de la région précoce contrôlent la réplication virale, la transcription et la transformation cellulaire, les protéines oncogènes E6 et E7 en faisant partie. La région tardive code des protéines structurales, alors que la région de contrôle contient les gènes amplificateurs de transcription et les éléments promoteurs.

Le VPH infecte les cellules des épithéliums stratifiés. Les cellules contenant le VPH ne subissent pas de lyse cellulaire et se détachent de la surface cutanée. Lors de l'infection par le VPH, les cellules épithéliales sont transformées, se mettent à proliférer et forment des tumeurs bénignes appelées *condylomes* ou *verrues*. Dans l'épithélium pavimenteux non kératinisé, les croissances exophytiques sont appelées *condylomes acuminés*.

Tableau clinique

L'infection par le VPH se manifeste habituellement par des proliférations en forme de chou-fleur, mais elle peut avoir d'autres conséquences : des lésions plates et lisses (pigmentées ou non pigmentées), des verrues papulaires (papules en forme de dôme et de couleur chair), des verrues kératosiques (épaisses et croûteuses) ; l'infection peut également passer inaperçue. Le plus souvent, les lésions sont multiples, mais peuvent être uniques, dispersées ou confluentes. On les observe le plus souvent chez les jeunes adultes. La période d'incubation est de 2 à 3 mois, mais la période de latence entre l'exposition et le développement de la maladie varie considérablement. Le tractus génital

Figure 112.1 Condylomes acuminés du pénis.

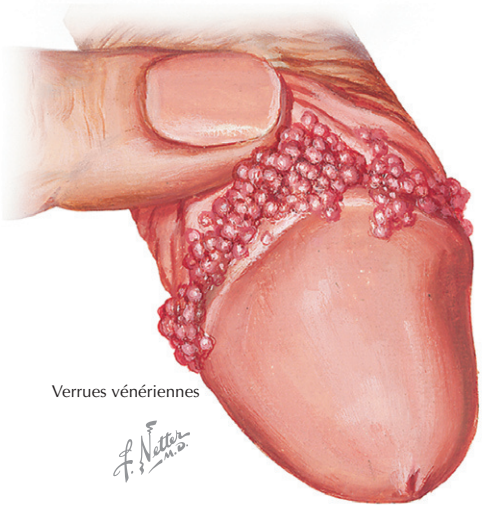
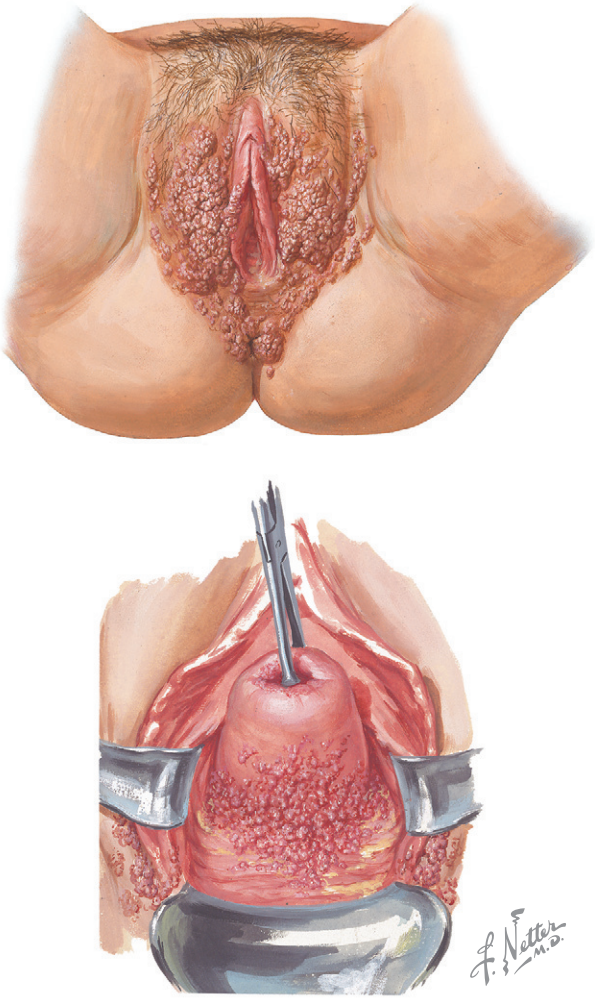


Figure 112.2 Condylomes acuminés chez la femme.



entier (vulve, vagin, col utérin, pénis, zone périanale, rectum et urètre) est sensible à l'infection par le VPH.

Caractéristiques cliniques chez les hommes

Les condylomes acuminés classiques (figure 112.1) prédominent dans les zones humides : la surface interne du prépuce, le sillon balanoprépucial et le frein ; ils peuvent s'étendre à la région périanale. Les verrues papuleuses, plus arrondies, sont visibles dans des zones plus sèches du corps du pénis ou de la peau du périnée. D'autres lésions cliniquement apparentes sont des lésions sessiles et des plaques kératosiques avec une surface rugueuse, de pigmentation variée. Les condylomes peuvent également impliquer l'urètre et le méat urétral, et provoquer ainsi une hématurie, de la dysurie ou des écoulements.

Caractéristiques cliniques chez les femmes

Les condylomes apparaissent habituellement à la partie postérieure de l'orifice vaginal et des lèvres adjacentes et peuvent impliquer d'autres parties de la vulve, du périnée et de l'anus, mais rarement des cuisses. Le vagin (les tiers supérieur et inférieur) peut être atteint et, plus rarement, le col (figure 112.2). Le plus souvent, l'infection cervicale à VPH est infraclinique, visible uniquement après l'application d'acide acétique à 5 % sous l'aspect, à la colposcopie, d'un épithélium aplati acidophile. Le test de Papanicolaou peut aussi révéler l'infection cervicale (2 à 3 % de ces tests montrent actuellement des changements positifs de type verruqueux). Une infection infraclinique par le VPH peut se produire ailleurs dans le tractus génital. Les verrues vaginales sont généralement asymptomatiques, mais se manifestent parfois par des pertes vaginales, du prurit ou des saignements postcoïtaux.

En cas de grossesse et chez les patientes immunodéprimées, les lésions peuvent devenir exubérantes. Parfois, l'accouchement par voie basse peut être menacé en raison d'une obstruction ou d'une hémorragie, mais les lésions régressent ou disparaissent habituellement au cours de la période puerpérale. L'évolution naturelle de l'infection infraclinique à VPH de la vulve et du vagin est mal connue ; dans le cas des lésions cervicales, une proportion régresse, alors que certaines vont évoluer vers une dysplasie, une néoplasie intraépithéliale ou un cancer franc.

Caractéristiques cliniques chez les enfants

Les verrues génitales sont rares chez les enfants. Lorsqu'elles se développent, il peut y avoir des antécédents de verrues génitales chez la mère pendant la grossesse. Chez les enfants plus âgés, les sévices doivent être envisagés. Les verrues génitales de la mère pendant la grossesse peuvent, dans de rares cas, causer une papillomatose laryngée chez

les nourrissons ; elle peut ne pas se manifester cliniquement avant l'âge de 20 ans.

Diagnostic différentiel

D'autres lésions papillomateuses qui doivent être différenciées des verrues anogénitales incluent :

1. des variantes anatomiques (par exemple la couronne perlée du gland ou couronne sous-balanique) ;
2. des lésions infectieuses, par exemple les condylomes plans de la syphilis secondaire (lésions plus larges et plus plates ; test sérologique de la syphilis positif et microscopie à fond noir des lésions) et la donovanose dans les pays tropicaux ;
3. des néoplasies bénignes et malignes, par exemple un carcinome intraépithélial ou invasif.

Démarche diagnostique

Les lésions associées au VPH montrent les changements spécifiques, reconnaissables à la colposcopie, à la cytologie (test de Papanicolaou sur frottis de l'exocol et de l'endocol) et à l'histologie des tissus obtenus par biopsie. Bien que le VPH ne puisse être cultivé in vitro, les récentes avancées dans les techniques de biologie moléculaire, comme les sondes à ADN, permettent d'identifier l'ADN du VPH. Ces techniques montrent qu'il existe plus de 100 types différents de VPH, et un sous-groupe de ceux-ci (les types de VPH 6, 11, 16, 18, et moins souvent 31, 33, 35) infecte spécifiquement la région génitale. Les VPH de types 6 et 11 ont une prédilection pour la peau anogénitale et produisent généralement les condylomes exophytiques de la vulve et de la région périanale, bien qu'ils causent parfois des infections infracliniques ou des condylomes cervicaux.

Les VPH de types 16 et 18 sont associés le plus souvent à des lésions infracliniques des muqueuses, surtout celle du col utérin. Ils ont été impliqués dans les développements oncogènes qui peuvent toucher le pénis, la vulve, le vagin et, surtout, le col utérin ; les altérations tissulaires vont de la verrue bénigne à la dysplasie, à la néoplasie intraépithéliale puis au cancer invasif. Outre le VPH, des cofacteurs sont sans doute impliqués dans l'oncogenèse.

Soins et traitement

- D'autres infections sexuellement transmissibles associées devraient être exclues, en particulier les condylomes plans de la syphilis secondaire.
- Les verrues doivent être traitées comme décrit plus loin. Toutes les verrues ont un comportement imprévisible ; elles peuvent régresser spontanément, grandir, se propager ou récidiver.
- Un contrôle hebdomadaire ou toutes les 2 semaines des effets thérapeutiques est nécessaire jusqu'à la disparition des lésions.
- Il est important de rechercher une éventuelle dysplasie cervicale coexistante par le test de Papanicolaou, qui doit être refait ensuite tous les 6 à 12 mois.
- Une colposcopie s'impose s'il existe des signes de dysplasie cervicale ou si une infection cervicale à VPH persiste.
- Il faut examiner les partenaires sexuels et traiter les porteurs de verrues.
- On doit conseiller l'utilisation du préservatif jusqu'à ce que les lésions aient disparu.
- Une verrue atypique doit être biopsiée.

Agents pharmacologiques

On ne dispose d'aucun traitement antiviral spécifique contre le VPH et aucune modalité thérapeutique ne s'avère supérieure aux autres. Le traitement fait souvent appel à des méthodes qui tentent de détruire de manière non spécifique les tissus infectés. La plupart de ces thérapies sont douloureuses et nécessitent de multiples visites médicales ou exigent l'application quotidienne d'un agent local. L'efficacité des thérapies destructrices n'a pas été vérifiée dans des essais contrôlés avec placebo ; des taux très variables de réussite et des taux élevés de récidive ont été signalés. Des thérapies plus récentes impliquant des agents pharmacologiques qui stimulent les réactions immunologiques ou antivirales sont prometteuses, car elles offrent des taux de réponse plus élevés et des taux de récidive plus faibles. Les agents pharmacologiques disponibles comprennent des agents cytotoxiques (podophylline), des agents destructeurs (acide trichloracétique) et des agents immunologiques (interféron, imiquimod). Les traitements peuvent être répartis en deux catégories : ceux que le pourvoyeur de soins applique et ceux que le patient s'administre lui-même.

Thérapies administrées par le pourvoyeur de soins

La résine podophylline est utilisée pour les verrues du pénis et de la vulve. Elle doit être évitée pour des endroits bien vascularisés comme le vagin ou l'anus. Les inconvénients majeurs de la podophylline sont l'irritation cutanée, si elle n'est pas correctement appliquée, et la toxicité systémique ou oncogène potentielle lors de l'utilisation de grandes quantités ou d'applications répétées. Son utilisation est contre-indiquée en cas de dysplasie ou de néoplasie et durant la grossesse. Compte tenu des possibilités thérapeutiques actuelles et des toxicités associées à la podophylline, celle-ci trouve de moins en moins d'indications cliniques.

Le 5-fluoro-uracile (5-FU) est utilisé sous forme de crème à 5 % pour le traitement des lésions vaginales et des condylomes urétraux ainsi que de manière prophylactique chez les patients immunodéprimés. Ses inconvénients comprennent le risque de dermite érosive étendue lorsque l'application est incorrecte et la nécessité pour le patient

de suivre les instructions de manière stricte. La grossesse est une contre-indication au 5-FU. En 2006, les Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines (directives pour le traitement des maladies sexuellement transmissibles) ne recommandaient pas l'utilisation de 5-FU pour le traitement des verrues génitales.

L'acide trichloracétique (TCA) et l'acide dichloroacétique (DCA) sont appliqués en solution à 25–85 %; la peau doit être lavée au bout de 12 h. Ce sont de faibles agents destructeurs; ils sont parfois efficaces contre de petits condylomes. Ils peuvent être appliqués de manière hebdomadaire pendant 6 semaines au maximum. De la vaseline ou de la lanoline doit être appliquée autour des lésions pour prévenir des débordements sur les tissus sains environnants.

L'interféron a des propriétés immunomodulatrices, antiprolifératives et antivirales; il a été utilisé en cas de maladie persistante ou résistante. Il est administré par injection intramusculaire ou dans la lésion, 3 fois par semaine. Toutefois, ce traitement est coûteux, est non spécifique et peut causer de multiples effets secondaires (par exemple des symptômes pseudogrippaux).

Traitements appliqués par le patient

La crème d'imiquimod (5 %) est un modificateur de la réponse immunitaire capable d'induire la production de diverses cytokines, dont l'interféron α et le facteur de nécrose tumorale. Il est appliqué 3 fois par semaine sur les lésions et lavé après 8 h. La réponse clinique peut prendre 2 à 8 semaines, et la thérapie peut être poursuivie jusqu'à 16 semaines. Ce traitement peut causer des réactions locales inflammatoires, mais sans effets systémiques.

La solution ou le gel de podofilox (0,5 %), un agent antimitotique purifié à partir de la résine podophylline, est moins susceptible de provoquer une toxicité systémique. Il est approuvé pour l'autotraitement chez l'homme et la femme. Il est appliqué 2 fois par jour pendant 3 j; cette cure peut être répétée après 4 j et poursuivie jusqu'à 4 semaines, si nécessaire. L'innocuité de son usage chez la femme enceinte n'a pas été établie.

Autres méthodes de traitement

D'autres méthodes comprennent l'électrocoagulation et le curetage sous anesthésie locale ou générale, selon le site et l'étendue des lésions. La cryothérapie est efficace pour les verrues génitales et anales, à condition qu'elles ne soient pas trop volumineuses. Le traitement consiste à appliquer la cryosonde sur chaque verrue pendant 30 à 60 s (anesthésie non nécessaire). Les verrues génitales peuvent être congelées par de l'azote liquide. La cautérisation et la cryochirurgie sont les méthodes de choix pour les verrues kératinisées ou pour des verrues réfractaires à d'autres formes de traitement. Elles peuvent également être utilisées comme traitement primaire de verrues des muqueuses. L'excision chirurgicale ou la destruction au laser à dioxyde de carbone sous anesthésie générale peuvent être utilisées pour des lésions étendues.

Traitement optimal

Condylomes exophytiques des organes génitaux externes

Si les lésions sont limitées, les options devraient être discutées avec le patient avant le traitement. La capacité des patients d'adhérer au schéma thérapeutique ainsi que l'emplacement et le nombre de verrues doivent être pris en compte. Pour un traitement appliqué par le pourvoyeur de soins, on peut recourir à la cryothérapie (hebdomadaire jusqu'à disparition des lésions) ou à l'application d'acide trichloracétique ou dichloroacétique (2 fois par semaine). Pour un traitement appliqué par le patient, la crème d'imiquimod à 5 % et la solution ou le gel de podofilox à 0,5 % sont efficaces. Si les lésions sont étendues, on peut utiliser l'irradiation au laser, la cautérisation ou une excision chirurgicale. Chez les femmes, il faut exclure une infection du col de l'utérus par le VPH (cytologie), et chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, il faut exclure une infection rectale à VPH (anuscopie et cytologie rectale).

Infection du col de l'utérus par le VPH

Les patientes atteintes d'infection cervicale à VPH devraient subir un examen colposcopique avec biopsie dirigée des zones anormales.

Patientes enceintes

L'acide trichloracétique ou la cryothérapie conviennent pour des lésions isolées, et l'irradiation au laser pour les lésions étendues. Un suivi cytologique et colposcopique soigneux est essentiel. Puisque la naissance par césarienne n'empêche pas l'infection du nourrisson, si des lésions n'obstruent pas le passage, l'accouchement peut avoir lieu par voie basse.

Consultation de spécialiste

L'appel à un spécialiste est conseillé dans les cas suivants : verrues urétrales ou cervicales; altérations cytologiques liées au VPH (dysplasie ou néoplasie); patients immunodéprimés (qui ne répondent pas au traitement conventionnel); verrues réfractaires et condylomes chez l'enfant.

Éviter les erreurs de traitement

En cas d'infection génitale à VPH, il faut tenir compte d'infections possibles par d'autres pathogènes sexuellement transmissibles. Il est également important d'effectuer un test de grossesse avant d'envisager un traitement systémique.

Vaccins

Le développement de vaccins prophylactiques et thérapeutiques continue de progresser. Deux vaccins contre les

VPH des types les plus courants associés au cancer du col de l'utérus, le VPH-16 et le VPH-18, ont été développés et testés dans des essais cliniques. Le premier à être approuvé est un vaccin quadrivalent (Gardasil®) contre les VPH des types 6, 11, 16 et 18. Le deuxième est un vaccin bivalent (Cervarix®) pour les VPH des types 16 et 18. Cervarix® a été approuvé depuis le quatrième trimestre de 2009. Ces deux vaccins sont constitués de particules de type virus du papillome contenant une protéine structurale importante, L1, qui assure la protection contre l'infection. L'efficacité des deux vaccins dans la prévention des néoplasies intraépithéliales cervicales (NIC) liées au VPH- 16 ou au VPH-18 a été de 100 %[1]. Les Centers for Disease Control and Prevention (Centres de contrôle et de prévention des maladies) et l'Advisory Committee on Immunization Practices (Comité consultatif sur les pratiques vaccinales) recommandent que les filles de 11 à 12 ans soient systématiquement vaccinées. Il est également recommandé de vacciner les jeunes femmes âgées de 13 à 26 ans. Actuellement, la vaccination des jeunes gens n'a pas encore fait l'objet de directives qui la recommandent, mais l'approbation de la vaccination des hommes est probable. La durée d'efficacité des vaccins contre le VPH est inconnue, mais la durée des suivis actuels et la lenteur de la décroissance des titres d'anticorps suggèrent que l'efficacité pourrait être de longue durée. On ignore encore si la vaccination restreinte aux femmes sera suffisante pour stopper l'épidémie de VPH. Des progrès sont également accomplis dans le développement de vaccins thérapeutiques, qui pourraient s'avérer efficaces contre l'infection persistante à VPH, les verrues et des lésions précancéreuses. Il n'y a pas de données permettant de vérifier l'innocuité du vaccin durant la grossesse; dès lors, les femmes enceintes ne devraient pas être vaccinées contre le VPH.

Futures directions

Les orientations futures incluent notamment l'expansion des indications de la vaccination contre le VPH chez les femmes plus âgées et chez les hommes. Les recherches futures porteront aussi sur l'utilisation des vaccins actuels contre le VPH dans le traitement de maladies liées au VPH.

1 Les deux vaccins sont actuellement disponibles et les recommandations sont semblables pour les deux. *(N.d.T.)*

Ressources supplémentaires

Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, et al. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). J Am Acad Dermatol 38 : 230-239, 1998. PMID : 9486679.

L'imiquimod est remarquable car il fournit une autre option thérapeutique permettant aux patients de traiter eux-mêmes leurs verrues génitales; il est le premier immunomodulateur topique pour le traitement des verrues génitales.

Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med; 102 : 3-8, 1997. PMID : 9217656.

Cet article de revue sur l'épidémiologie du VPH est une excellente référence.

Langley PC, Richwald GA, Smith MH. Modeling the impact of treatment options in genital warts : Patient-applied versus physician-administered therapies. Clin Ther; 21 : 2143-2155, 1999. PMID : 10645759.

Cet article est une base solide pour le choix du traitement le plus adéquat des verrues génitales.

Données probantes

1. Auborn KJ, Carter TH. Treatment of human papillomavirus gynecologic infections. Clin Lab Med 2000; 20 : 407-22. PMID : 10863647.

   Il s'agit d'un excellent article de revue pour le traitement du VPH chez les femmes.

2. Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, Wiley DJ. External genital warts : report of the American Medical Association Consensus Conference. AMA Expert Panel on External Genital Warts. Clin Infect Dis 1998; 27 : 796-806. PMID : 9798036.

   Cet article présente une revue générale du traitement des verrues génitales.

3. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of VPH infection among females in the United States. JAMA 2007; 297 (8) : 813-9. PMID : 17327523.

   Les auteurs rapportent les résultats de la dernière enquête de population sur l'infection des femmes par le VPH.

4. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002; 347 (21) : 1645-51.

   Il s'agit là de l'étude pionnière du vaccin contre le VPH.

5. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) : Quadrivalent human papillomavirus vaccine : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007; 56 (RR-2) : 1-24.

   Ces recommandations constituent les bases de l'état actuel et des politiques locales de vaccination contre le VPH.

6. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55 (RR-11) : 1-94.

   Cet article fournit des recommandations, les meilleures et les plus récentes, provenant d'experts à propos du diagnostic et du traitement de l'infection par le VPH et les maladies liées au VPH.

Frederick P. Sparling

113

Syphilis

Introduction

La syphilis, une maladie infectieuse causée par *Treponema pallidum*, est généralement transmise sexuellement, mais peut être transmise par voie transplacentaire d'une mère infectée à son bébé. Autrefois très répandue, touchant jusqu'à 10 %, ou plus, de la population générale, elle est devenue beaucoup moins répandue après la découverte de la pénicilline. Le taux d'infection a diminué régulièrement aux États-Unis, bien qu'il ait augmenté chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) au début de l'ère du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et durant une brève période à la fin des années 1980 et au début des années 1990 en raison d'une épidémie d'échanges entre rapports hétérosexuels et crack (dérivé de la cocaïne). Cependant, au cours des premières années du XXIe siècle, aux États-Unis, la prévalence de la syphilis a de nouveau augmenté parmi les HSH, notamment les étudiants des collèges et d'autres personnes qui utilisent l'Internet pour trouver des partenaires sexuels. L'infection continue d'être un fléau dans une grande partie du monde, avec une prévalence de plus de 10 % dans de nombreux pays d'Afrique subsaharienne. Le début de la syphilis est un cofacteur reconnu de transmission du VIH, ce qui mérite toute l'attention des cliniciens et des chercheurs. Aux États-Unis, l'infection est plus fréquente dans certains groupes, en particulier chez les Afro-Américains, dont les taux d'infection peuvent être supérieurs d'environ 20 fois à ceux des Blancs. Cela reflète probablement des différences dans plusieurs domaines, notamment les comportements sexuels et le recours aux soins, un accès plus ou moins approprié aux soins de santé et un mélange complexe de facteurs socioéconomiques qui contribuent à déterminer les comportements. Des progrès récents ont été enregistrés dans la réduction de la prévalence de la syphilis chez les Afro-Américains.

Étiologie et pathogénie

T. pallidum est un spirochète dont le génome a été séquencé. Bien qu'il puisse être introduit chez des animaux, il ne peut pas être cultivé en laboratoire et, pour cette raison, il est moins bien connu que de nombreux agents pathogènes bactériens. Il s'agit d'un micro-organisme mince, en forme de spirale, qui ne peut être visualisé par la coloration ordinaire de Gram, mais peut l'être par microscopie à fond noir et qui se reconnaît en raison de sa motilité caractéristique, laquelle permet un diagnostic précoce à partir des lésions infectieuses. Des protéines relativement rares de l'enveloppe externe font actuellement l'objet de recherches intenses ; en effet, elles semblent subir de rapides variations, ce qui pourrait expliquer la capacité du micro-organisme d'échapper in vivo à la réaction immunitaire. La bactérie ne survit pas à la déshydratation, et seuls les humains constituent son milieu naturel. On comprend ainsi que la maladie ne peut être habituellement transmise que par un contact avec les lésions d'un partenaire sexuel infecté.

La dose infectieuse médiane, c'est-à-dire la dose nécessaire pour infecter 50 % des sujets, est d'environ 10 bactéries. Le rythme de croissance chez les humains et les animaux est lent, avec un temps de doublement d'environ 24 h, ce qui explique la lente progression de la maladie et la nécessité d'un traitement prolongé pour la guérir.

La syphilis non traitée évolue lentement, par intermittence et avec des rechutes, ce qui suggère que l'équilibre entre le pathogène et le système immunitaire du patient est délicat. Il existe une immunité partielle en cas de syphilis congénitale ou tardive, comme on l'a montré, il y a 50 ans, chez des prisonniers volontaires. Une immunité peut se développer, quoique avec difficulté, dans la syphilis expérimentale du lapin. Certaines des lésions de la syphilis tardive semblent être la conséquence d'une réaction d'hypersensibilité à l'infection, ce qui explique peut-être le caractère granulomateux de certaines lésions (en particulier les gommes) de la syphilis tardive. Typiquement, il y a une vasculite des vasa vasorum, qui expliquerait des manifestations tardives,

notamment l'aortite et certaines lésions du système nerveux central (SNC).

Une infection transplacentaire est possible jusqu'à 6 ou 7 ans après une infection non traitée, mais seulement durant environ les 3 derniers mois de gestation, à la suite de la rupture de la barrière placentaire à la fin de la grossesse. Les dépistages de routine et le traitement des femmes enceintes au cours des deux premiers trimestres devraient prévenir la syphilis congénitale.

Tableau clinique

Généralement, on distingue dans l'évolution de la syphilis les stades suivants : primaire, secondaire, latent et tardif. La maladie est la conséquence d'un contact avec des lésions infectées. *T. pallidum* pénètre dans la peau ou une muqueuse puis gagne rapidement de nombreux organes, la peau, le SNC et divers autres tissus. À partir d'une lésion au site d'inoculation, l'infection devient progressivement une maladie généralisée, avec des périodes intermédiaires asymptomatiques. La syphilis primaire et secondaire est qualifiée de *précoce*. Elle est suivie par une période de latence sans aucune autre anomalie que la preuve immunologique de l'infection. Les types tardifs ou tertiaires de la maladie se manifestent chez environ un tiers des personnes non traitées. L'intervalle entre l'infection initiale et l'apparition de la syphilis tardive peut être remarquablement long, pouvant aller jusqu'à 20 ans ou plus, en fonction du type de syndrome.

Syphilis primaire

Après une période d'incubation d'environ 10 à 21 j, il se forme généralement une papule qui évolue vers une ulcération indolore, appelée chancre (figure 113.1). Environ 10 % des chancres sont extragénitaux, et ils sont fréquemment situés autour ou dans la bouche et dans la région anale (figure 113.2). Un chancre classique a des bords enroulés et une base propre et non sensible ; il s'accompagne souvent d'adénopathies satellites. Des chancres périrectaux ou oraux peuvent avoir des aspects atypiques et ne pas être suspects (voir la figure 113.2). L'infection non traitée guérit spontanément après environ 3 semaines.

Syphilis secondaire

Les lésions de la syphilis secondaire coïncident parfois avec la lésion primaire, mais surviennent le plus souvent des semaines ou des mois plus tard, jusqu'à 6 mois après le début de l'infection (figure 113.3). Une lésion primaire peut ne pas être reconnue. L'éruption secondaire guérit spontanément en 3 semaines environ, mais en l'absence de traitement, une rechute peut survenir une ou plusieurs fois au cours des 2 années suivantes. Le signe cardinal de la syphilis secondaire est une éruption cutanée ou muqueuse. Souvent, elle apparaît d'abord sur le tronc, mais s'étend à une grande partie du corps, notamment la paume des mains et la plante des pieds. Au début, l'éruption peut être discrète et passer inaperçue chez les personnes de pigmentation foncée. Elle peut avoir l'aspect de macules brun cuivré, de papules squameuses et de nodules, mais chez l'adulte, elle n'est presque jamais vésiculaire, bulleuse ou prurigineuse. L'éruption sur la surface humide des muqueuses peut être hyperplasique (condylomes acuminés ou verrues syphilitiques) ou former des plaques grises sur la muqueuse de la bouche ou ailleurs. Les lésions des muqueuses sont très infectieuses, mais l'éruption cutanée l'est très peu. À ce stade, la maladie est systémique et des symptômes comme fièvre, mal de gorge et adénopathie généralisée sont fréquents. Une méningite, se manifestant par des maux de tête et un liquide céphalorachidien (LCR) avec pléocytose mononucléaire, survient chez environ 30 % des patients. Rarement, certains patients sont atteints d'hépatite ou de glomérulonéphrite par dépôt de complexes immuns.

Syphilis latente

Par définition, le stade latent correspond à la période durant laquelle les tests sérologiques de la syphilis sont positifs, mais le patient infecté est cliniquement normal, les résultats des analyses du LCR l'étant également. La phase correspondant à la première année est dite précoce ; ensuite, la latence est qualifiée de tardive. Cette distinction est justifiée par des raisons épidémiologiques. En effet, après 1 an d'infection non traitée, le risque de transmission aux partenaires sexuels est essentiellement nul. Non traitée, la syphilis ne progresse pas au-delà de la phase de latence chez environ deux tiers des patients, alors que le tiers restant souffrira de la forme tardive.

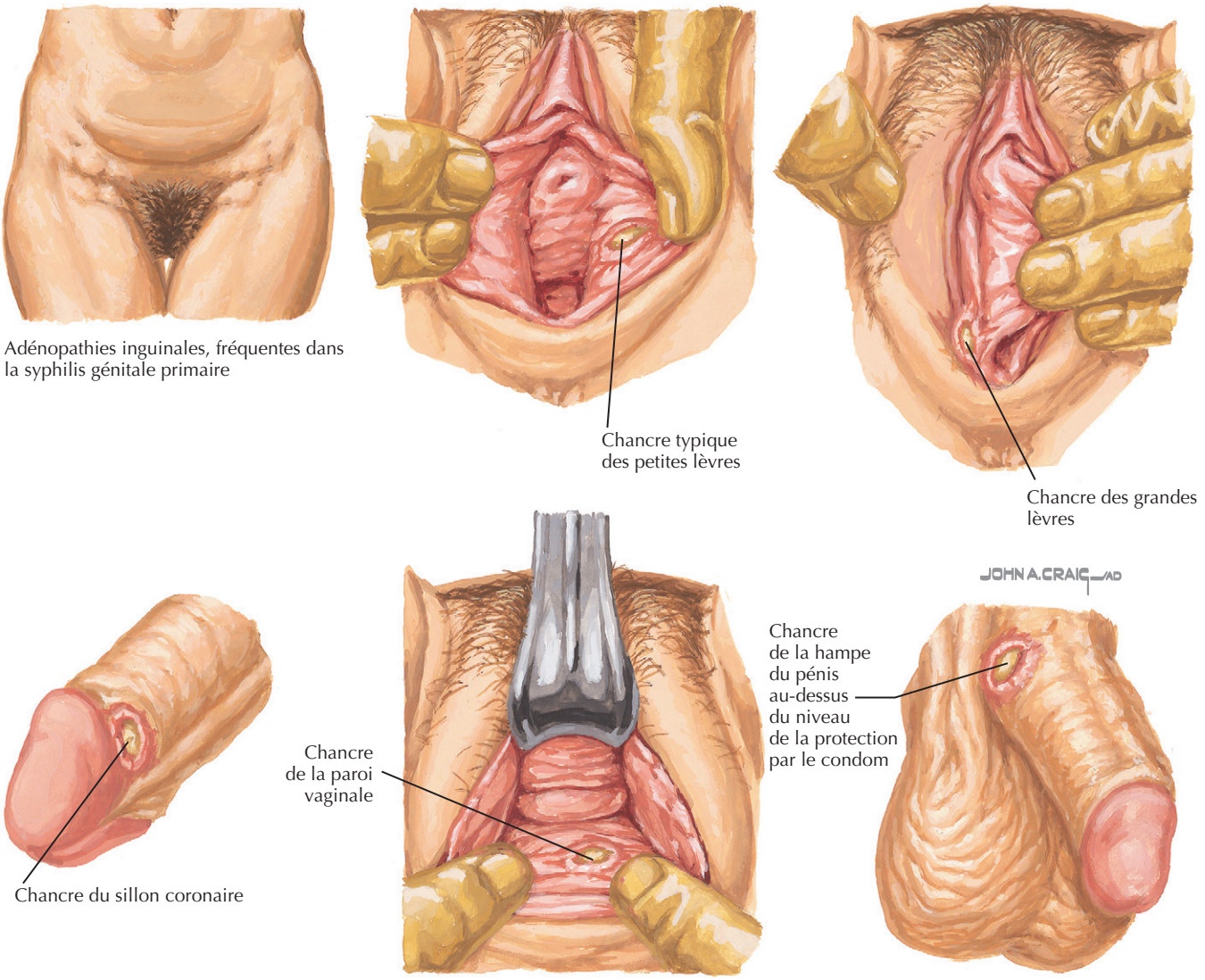
Syphilis tardive

La syphilis tardive peut toucher de nombreux organes et se manifester sous trois formes générales : les gommes syphilitiques, la neurosyphilis, la syphilis cardiovasculaire. Les gommes se présentent habituellement comme des lésions tumorales, ulcéreuses et destructrices ou granulomateuses de la peau ou des viscères. Jadis fréquentes, elles sont devenues rares, probablement en raison de l'efficacité des antibiotiques. Cependant, au cours des 10 dernières années, plusieurs cas ont été observés chez des patients infectés par le VIH.

Dans la syphilis cardiovasculaire, l'inflammation de l'aorte ascendante affaiblit la paroi. Il peut ainsi se former un anévrisme, qui peut aboutir à une insuffisance de la valve aortique et, parfois, à l'occlusion des artères coronaires. Il faut habituellement un délai d'une dizaine d'années après l'infection pour que les premiers symptômes d'insuffisance aortique se manifestent.

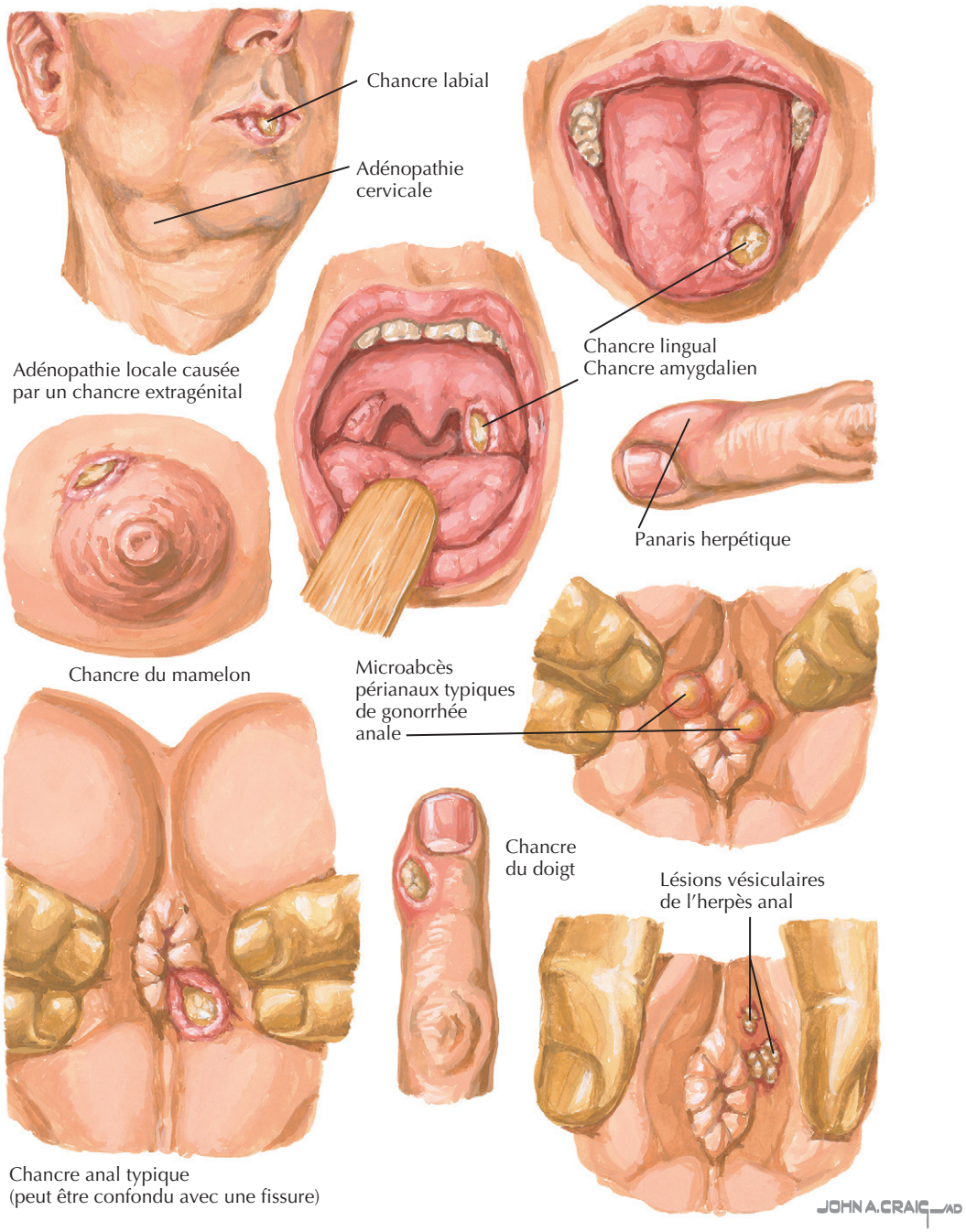
L'atteinte du système nerveux, ou neurosyphilis, prend de nombreuses formes, ses premières manifestations après l'infection initiale étant variées. Une méningite (maux de tête, raideur de la nuque) peut survenir au cours de la

Figure 113.1 Lésions génitales de la syphilis primaire.



syphilis secondaire ou au cours des 5 ou 6 années suivantes. La composition du LCR ne se distingue pas de celle que l'on observe dans les autres méningites aseptiques, mais le test VDRL (*venereal disease research laboratory*) sur le LCR est positif. La syphilis méningovasculaire survient dans les 12 premières années de l'infection en se manifestant par un accident vasculaire cérébral (AVC) à la suite de l'occlusion de vaisseaux de petit ou moyen calibre. Il faut envisager ce diagnostic chez les personnes jeunes sans cause évidente d'AVC. L'accident peut avoir des conséquences variables, allant de paralysies de nerfs crâniens isolés, notamment du huitième nerf crânien, à des lésions hémisphériques. Les résultats des analyses du LCR sont anormaux, montrant entre autres un pléocytose lymphoïde, les tests sérologiques de la syphilis sur le LCR étant généralement positifs. Avec l'atteinte des hémisphères cérébraux, une parésie générale survient 10 à 20 ans après l'infection, ainsi que divers syndromes, comme la démence, la paranoïa ou la mégalomanie. Les résultats des analyses du LCR sont souvent anormaux, mais la pléocytose peut être absente, et les résultats des tests sérologiques de la syphilis ne sont pas toujours positifs. Le tabes dorsalis est une dégénérescence des cordons postérieurs de la moelle épinière, avec perte de la proprioception, souvent associée à de fortes douleurs radiculaires intermittentes dans les membres ou l'abdomen. Une atrophie optique peut y être associée ainsi que le signe (ou pupille) d'Argyll-Robertson : les pupilles ne se contractent pas à la lumière, mais réagissent normalement à l'accommodation. Les résultats des analyses du LCR sont souvent anormaux (haute teneur en protéines, augmentation des cellules mononucléées, VDRL positif), mais l'une, ou plusieurs, de ces constatations peut être absente. Le tabes se manifeste généralement tardivement. Certaines formes cliniques classiques peuvent se chevaucher et ne peuvent dès lors être distinguées.

Figure 113.2 Lésions extragénitales de la syphilis primaire.



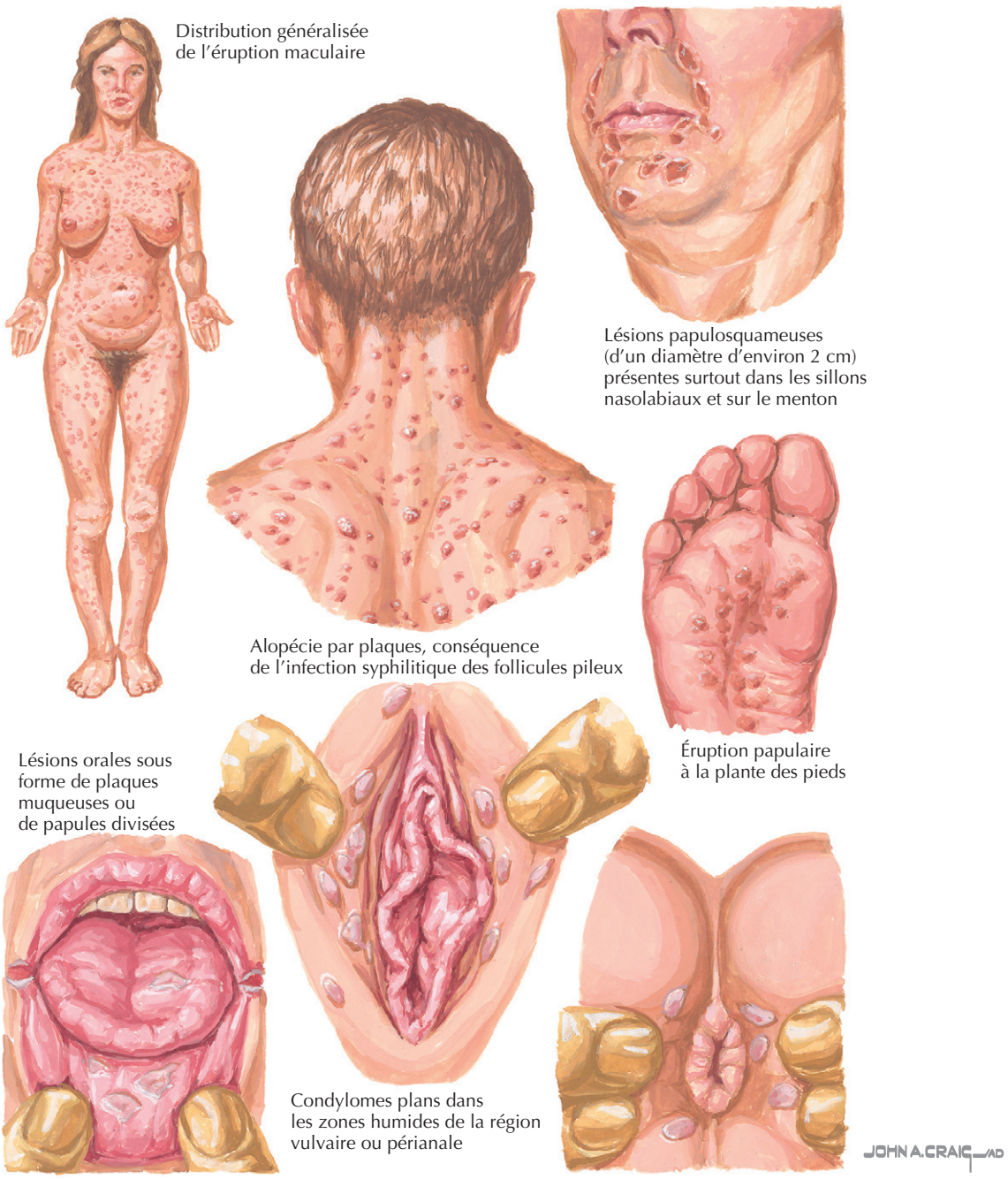
Syphilis chez les patients infectés par le VIH

Des rapports anecdotiques suggèrent que la syphilis se présente différemment lorsqu'elle accompagne une infection à VIH, mais aucune étude n'a encore confirmé cette observation. Les tests sérologiques et la réponse au traitement se rapprochent de ce que l'on constate chez les patients non infectés par le VIH. Toutefois, en cas de neurosyphilis, on peut être confronté à un véritable dilemme, car lorsqu'une infection à VIH est avancée, des causes multiples peuvent rendre anormaux les résultats des analyses du LCR et provoquer une maladie neurologique.

Diagnostic différentiel

En cas de syphilis primaire, le diagnostic différentiel consiste surtout à distinguer les causes d'ulcère génital, particulièrement celui dû au virus herpès simplex (VHS),

Figure 113.3 Syphilis secondaire.



qui occasionne plus souvent des ulcères multiples, et généralement sensibles et douloureux, alors que le chancre syphilitique est indolore, sauf en cas d'infection secondaire (voir la figure 113.1). Dans d'autres parties du monde, le chancre mou *(Haemophilus ducreyi)* est une cause fréquente d'ulcères génitaux simples ou multiples, souvent sensibles. La syphilis secondaire a un diagnostic différentiel très large, comprenant la mononucléose, des réactions aux médicaments, des exanthèmes viraux, des hépatites et bien d'autres encore, selon le tableau clinique particulier. Le diagnostic différentiel de la syphilis tardive est également large, mais dans la pratique actuelle, les problèmes habituels sont limités aux maladies neurologiques. Lorsque des personnes âgées ont une sérologie de syphilis positive et une fonction anormale du SNC, on pense souvent que la syphilis pourrait être en cause, mais une mise au point fouillée peut ne pas fournir de réponse définitive car, pour la recherche d'une neurosyphilis, l'analyse du LCR n'est pas assez sensible.

Démarche diagnostique

Deux tests diagnostiques principaux sont disponibles : la microscopie à fond noir, par laquelle des spirochètes mobiles sont visibles dans les lésions de syphilis primaire, et la sérologie, par laquelle différents anticorps sont détectés. Dans de nombreux centres, il est également possible d'obtenir un test d'amplification moléculaire par réaction en chaîne à la polymérase de *T. pallidum*. L'examen sur fond noir, qui requiert un microscope spécial, est utilisé moins fréquemment que par le passé. Une variante basée sur l'utilisation d'anticorps fluorescents pour détecter *T. pallidum* sur lame ne s'est pas largement répandue.

Les tests sérologiques sont de deux types généraux : ceux qui permettent la détection d'anticorps non spécifiques contre le diphosphatidyl glycérol (cardiolipine), un composant de tissu normal, et ceux qui permettent la détection d'anticorps spécifiques contre *T. pallidum*. Les tests non spécifiques sont le VDRL et le test de réagine plasmatique rapide (RPR). Ces tests sont peu coûteux et faciles à utiliser ; les taux d'anticorps détectés augmentent au cours de la maladie aiguë et chutent après un traitement réussi. La liaison du spirochète au diphosphatidyl glycérol du sujet infecté augmente vraisemblablement l'immunogénicité de la molécule, ce qui expliquerait l'induction des anticorps non spécifiques. Des résultats faussement positifs peuvent être liés à d'autres infections ou à certaines maladies auto-immunes, mais dans ce dernier cas, les résultats du test restent positifs de manière chronique (plus de 6 mois). La vieillesse est une autre cause de résultat faussement positif chronique du test VDRL ; un résultat de test positif chez un patient de plus de 80 ans doit normalement être ignoré.

Les tests spécifiques comprennent le FTA-ABS (*fluorescent treponemal antibody absorbed*, ou réaction d'immunofluorescence indirecte après absorption des anticorps non spécifiques) et le test de microhémagglutination contre *T. pallidum*. Une variante de ce test, actuellement largement utilisée, est l'agglutination de particules couvertes d'extraits de *T. pallidum* (TPPA, *T. pallidum particle agglutination*). Les résultats de ces tests sont donnés sans mention du titre, le résultat étant dit positif ou négatif. Une fois que des anticorps sont apparus, ils persistent généralement pour la vie ; aussi, un test positif indique une infection *T. pallidum* actuelle ou antérieure. Les résultats sont rarement faussement positifs, mais puisque certaines études ont montré que certaines personnes (1 %) ne courant aucun risque de maladies sexuellement transmissibles avaient un résultat positif au test FTA-ABS, ces tests ne sont pas utilisés pour le dépistage. Par ailleurs, ils ne sont pas utiles pour suivre la réponse au traitement.

En cas de syphilis primaire, les résultats des tests VDRL et RPR sont positifs chez environ 80 % des patients, et les résultats du test spécifique des tréponèmes sont positifs dans un peu plus de cas (environ 85 %). Tous les résultats des tests sont positifs dans le sang chez les patients atteints de syphilis secondaire, et les résultats du test spécifique restent positifs chez presque tous les patients atteints de syphilis tardive. Les résultats des tests non spécifiques peuvent être négatifs chez certains patients atteints de syphilis tardive ; donc, un test sanguin RPR ou VDRL négatif n'exclut pas une syphilis tardive.

Un dilemme diagnostique peut survenir chez des patients potentiellement atteints de neurosyphilis. Un résultat positif du test VDRL sur LCR, si la ponction n'a pas été traumatique, est spécifique de neurosyphilis, mais un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic, car seulement 30 à 40 % des patients ont un résultat positif au test VDRL sur LCR. Le FTA-ABS sur LCR semble être plus sensible que le VDRL, mais on craint que cela ne soit que le reflet d'un transfert passif à partir de sang. Les cellules ou les protéines peuvent être normales dans le LCR des patients atteints de neurosyphilis. Certains experts utilisent un test négatif FTA-ABS sur LCR afin d'exclure une syphilis du SNC.

Soins et traitement

Le premier principe de la prise en charge est de poser le diagnostic, ce qui nécessite que l'on pense à la syphilis lorsque l'examen révèle, chez des personnes jeunes ou moins jeunes, une lésion ulcéreuse, une éruption cutanée avec adénopathies, un AVC inexpliqué ou une maladie neurologique inexpliquée, parmi d'autres syndromes. Des informations sur la vie sexuelle du patient pourront éventuellement renforcer les soupçons. En pratique, un problème très commun est la façon de diagnostiquer et de traiter les patients qui ont des symptômes neurologiques non spécifiques, un test VDRL ou TPPA positif, ainsi que les patients avec des tests sérologiques positifs, mais sans aucun signe clinique de syphilis. L'examen attentif et les antécédents avec analyse du LCR sont utiles à la prise en charge de ces cas difficiles.

Traitement optimal

T. pallidum est sensible à de nombreux antibiotiques, et jusqu'à récemment, on n'avait signalé aucune résistance aux antimicrobiens. Cependant, ces dernières années, des cas d'échec thérapeutique de l'azithromycine ont été rapportés et le séquençage de d'ADN du *T. pallidum* recueilli auprès de ces patients a montré une résistance ribosomique à l'azithromycine. Le traitement ordinaire de la syphilis précoce est d'une injection intramusculaire de 2,4 MU de benzathine pénicilline ; certains experts administrent deux injections à 1 semaine d'intervalle. On peut aussi utiliser la ceftriaxone, 1 g par voie intramusculaire ou intraveineuse par jour pendant 8 à 10 jours, mais il n'est pas prouvé que ce traitement soit sans danger chez les patients allergiques à la pénicilline. La doxycycline, 100 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 14 j, est un substitut acceptable chez les patients qui ne tolèrent pas la pénicilline ou la ceftriaxone. L'azithromycine pour traiter une

syphilis précoce est déconseillée sur la base des rapports d'échec et la preuve génétique de la résistance, même si des rapports d'essais cliniques ont montré que l'azithromycine en monodose était très efficace dans le traitement de la syphilis précoce. La syphilis latente ou tardive est traitée par trois injections intramusculaires de 2,4 MU de benzathine pénicilline à intervalles hebdomadaires.

En cas de neurosyphilis symptomatique et objectivée, la plupart des experts préconisent la pénicilline G aqueuse cristalline par voie intraveineuse, 4 MU toutes les 4 h pendant au moins 10 j. La benzathine pénicilline n'atteint pas des taux sériques suffisants et n'est pas détectable dans le LCR. Des considérations analogues s'appliquent aux patients atteints du VIH qui peuvent également être atteints de tout type de neurosyphilis, y compris d'une forme asymptomatique ; après traitement à la benzathine pénicilline, des réponses faibles avec persistance de *T. pallidum* dans le LCR ont été observées de manière anecdotique. Il est bien démontré qu'un traitement de benzathine peut guérir les patients atteints de syphilis précoce et qui sont séronégatifs pour le VIH, même si un tiers de ces patients ont un LCR anormal. Pour cette raison, chez les patients atteints de syphilis précoce, mais sans infection à VIH, une ponction lombaire (PL) pour analyse du LCR n'est normalement pas nécessaire. Toutefois, chez les patients atteints de syphilis et d'infection à VIH, une PL peut être indiquée, surtout si le nombre de lymphocytes T CD4 est inférieur à 350 ou si le titre au test RPR ou VDRL est d'au moins 1 : 32 ; ce sont, en effet, de bons indicateurs de neurosyphilis. Pour les patients allergiques à la pénicilline, l'orientation vers des experts en vue d'une désensibilisation est recommandée, car aucun autre traitement ne s'est avéré efficace.

L'observation des patients traités pour la syphilis doit durer 2 ans ; elle s'effectue d'abord à intervalles de 3 mois durant 6 mois, puis à intervalles de 6 mois. En cas d'infection par le VIH, le suivi pendant la 1re année devrait être à intervalles de 3 mois. Les titres des tests VDRL ou RPR baissent d'au moins 4 fois si le traitement a réussi et si le patient n'a pas été réinfecté. Si les titres persistent inchangés ou augmentent d'au moins 4 fois après avoir diminué, le traitement doit être repris et le LCR doit être examiné si cela n'a pas été fait auparavant. Certains patients, surtout ceux qui ont une forme latente ou tardive de la maladie, peuvent continuer, pendant des années, à avoir, au test VDRL, de faibles titres d'anticorps qui ne répondent pas aux traitements répétés. Toutes les infections doivent être signalées aux autorités de santé publique afin que les partenaires puissent être examinés et traités.

Éviter les erreurs de traitement

Les seuls problèmes pourraient provenir lors de la prescription de Bicilline®, qui est une forme à action prolongée de benzathine pénicilline G. D'autres préparations contenant des pénicillines à action courte ont des noms similaires. Il faut donc contrôler que c'est bien la Bicilline® qui est utilisée et que celle-ci ne contient que de la benzathine pénicilline G.

Futures directions

La prévention requiert l'adoption par les groupes à risque de comportements sexuels plus prudents, notamment l'utilisation du préservatif. Une coordination plus étroite entre la médecine privée et publique est également nécessaire. On peut espérer que les campagnes de prévention auprès du public le plus exposé, entre autres les HSH et les Afro-Américains issus de milieux socioéconomiques défavorisés, élimineront la syphilis dans ce pays, mais c'est un vaccin efficace qu'il faudrait pour éradiquer cette maladie – ce qui paraît possible, mais dans un avenir lointain.

Ressources supplémentaires

Holmes KK. Azithromycin versus penicillin G benzathine for early syphilis. N Engl J Med 2005 ; 353 (12) : 1291-3. PMID : 16177256.

L'auteur présente une brève discussion sur les avantages et les inconvénients de l'utilisation de l'azithromycine dans le traitement de la syphilis précoce, en concluant sur une note de prudence.

Sparling PF, Swartz MN, Musher DM, Healy BP. Clinical manifestations of syphilis. In : Holmes KK, Sparling PF, éds. Sexually transmitted diseases. 4e éd New York : McGraw-Hill ; 2008.

Il s'agit de la meilleure synthèse actuelle consacrée à la syphilis chez les patients séronégatifs ou séropositifs pour le VIH.

Données probantes

1. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention : Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006 ; 55 (RR-11) : 1-94.

Ce sont les dernières directives de la CDC, également disponibles à http://www.cdc.gov/std/treatment/default.htm.

2. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis : association with clinical and laboratory features. J Infect Dis 2004 ; 189 (3) : 369-76. PMID : 14745693.

Les auteurs présentent une revue des résultats d'analyse du LCR qui prédisent le mieux la neurosyphilis.

M. Cristina Muñoz

114

Contraception

Introduction

Jusqu'à récemment, le manque d'accès à des méthodes efficaces de contrôle des naissances signifiait que la planification familiale était impossible pour la plupart des femmes. Au cours des 50 dernières années, le développement et la diffusion de nouvelles méthodes de contraception, notamment la pilule contraceptive, ont conduit à de multiples changements sociétaux, notamment l'acceptation croissante des relations sexuelles avant le mariage, une plus grande participation des femmes à l'éducation et aux emplois et des changements démographiques comme l'âge plus tardif du mariage et la diminution du nombre d'enfants par famille.

Dans les programmes de planification familiale, les contraceptifs sont des outils efficaces. Par exemple, la contraception a contribué à une baisse de la fécondité au Kenya de 8 naissances par femme à la fin des années 1970 à moins de 5 en 1998. L'utilisation des contraceptifs chez les femmes en âge de procréer varie de 3,9 % au Niger à 84 % en Chine, avec des variations importantes entre les taux d'utilisation de chaque méthode. La Chine, avec environ un cinquième de la population mondiale et un tiers d'utilisatrices, ou d'utilisateurs, a un impact important sur les statistiques sommaires ; en effet, dans ce pays, on recourt beaucoup aux dispositifs intra-utérins (DIU) et à la stérilisation permanente, alors que ces procédés sont moins couramment utilisées dans la plupart des pays (tableau 114.1).

Avantages

Les avantages médicaux de la contraception

Au-delà des avantages économiques et sociaux, auxquels s'ajoute la possibilité de choisir d'avoir ou non des enfants et de choisir le moment adéquat, la contraception offre des bénéfices médicaux liés directement à la prévention de la grossesse ; elle a aussi des effets bénéfiques secondaires non liés à la contraception. L'encadré 114.1 reprend la liste des avantages de la prévention de grossesse pour la santé ainsi que les bénéfices obtenus en dehors de la contraception elle-même.

Efficacité et taux d'échecs

Chaque méthode contraceptive présente un risque d'échec, aboutissant à une grossesse. Les contraceptifs sont plus efficaces lorsque le mode d'emploi est suivi strictement, à chaque fois qu'ils sont nécessaires et aussi longtemps que la prévention de la grossesse est désirée. En réalité, la plupart des échecs de contraception sont liés à une mauvaise utilisation ou au remplacement d'une méthode de contraception par une autre. Les méthodes qui ne nécessitent aucune intervention de la part de l'utilisatrice ou de l'utilisateur après le choix initial (DIU, implants, stérilisation) ont une efficacité similaire à l'efficacité théorique. Les prestataires de soins peuvent aider les personnes concernées en leur recommandant la méthode qui leur convient le mieux, en les rassurant sur les risques, en leur expliquant comment bien les utiliser et en donnant des conseils préventifs sur les effets secondaires. Les infirmières praticiennes, le personnel des centres de planification familiale ou d'autres personnes qui ont été confrontées au même choix peuvent passer plus de temps avec un patient que les médecins et peuvent être très efficaces, surtout lors d'une consultation sur le recours aux méthodes comportementales. Le tableau 114.2 montre l'efficacité de la plupart des méthodes courantes.

Tableau 114.1 Usage des contraceptifs dans le monde en 2005

Méthode	Utilisateurs (%)
Toute méthode	60,5
Stérilisation féminine	20,5
Stérilisation masculine	3,4
Pilule	7,5
Injectable ou implant	4,8
Dispositif intra-utérin (DIU)	13,6
Préservatif masculin	4,8
Barrières vaginales	0,4
Rythme	2,9
Retrait	3,1
Autres méthodes	0,6

Nations Unies, Département des affaires économiques et sociales, Division de la population. Usage des contraceptifs dans le monde. 2005.

Encadré 114.1 Avantages de la prévention de grossesse sur la santé

- Elle contribue à l'espacement des naissances, ce qui se traduit par :
  - une baisse de la mortalité des nouveau-nés et des enfants
  - une diminution du risque d'anémie chez la mère
  - plus de temps pour l'allaitement maternel, ce qui améliore la santé et la survie de l'enfant
- Elle évite les grossesses à haut risque chez :
  - les très jeunes adolescentes
  - les femmes dont l'âge approche ou dépasse la quarantaine
  - les femmes qui ont eu de nombreux enfants
  - en cas de contre-indications médicales
- Elle prévient l'avortement à risque en cas de grossesse non désirée et réduit ainsi :
  - la mortalité maternelle
  - les effets défavorables sur la santé
  - l'infertilité
- Elle prévient les décès maternels et infantiles et les maladies résultant de naissances non désirées
- Elle facilite le dépistage des infections sexuellement transmissibles et d'autres problèmes de santé

Avantages non contraceptifs

- Les pilules contraceptives :
  - protègent contre les cancers de l'ovaire et de l'endomètre
  - diminuent les maladies bénignes du sein
  - diminuent les maladies inflammatoires pelviennes requérant une hospitalisation
  - diminuent le nombre de grossesses extra-utérines
  - traitent l'anémie liée à la carence en fer due aux menstruations
  - soulagent la dysménorrhée
  - soulagent la ménorragie
  - traitent l'acné et l'hirsutisme
  - atténuent la douleur de l'endométriose
- Les dispositifs intra-utérins non hormonaux :
  - réduisent la fréquence des cancers de l'endomètre
- Les dispositifs intra-utérins contenant des progestatifs :
  - diminuent la ménorragie et l'anémie
  - préviennent l'hyperplasie de l'endomètre en cas de prise de tamoxifène ou d'estrogène de remplacement
  - diminuent le nombre d'hystérectomies pour des problèmes menstruels
- Les méthodes de barrière :
  - préviennent de nombreuses maladies sexuellement transmissibles

Données de Singh S, Darroch JE, Vlasoff M, Nadeau J. Adding it up : the benefits of investing in sexual and reproductive health care. Washington, New York : The Alan Guttmacher Institute and UNFPA ; 2004. Dayal M, Barnhart KT. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of the oral contraceptive pill. Semin Reprod Med 2001 ; 19 (4) : 295–303. Hubacher D, Grimes DA. Noncontraceptive health benefits of intrauterine devices : a systematic review. Obstet Gynecol Surv 2002 ; 57 (2) : 120–8.

Méthodes de contraception

Méthodes comportementales

L'abstinence est largement promue comme méthode 100 % efficace. Toutefois, l'efficacité du recours à l'abstinence intentionnelle est mal documentée. Certains experts ont recommandé d'autres modalités d'expression sexuelle (masturbation ou relation sexuelle sans pénétration) afin de réduire le comportement sexuel coïtal.

L'abstinence périodique, ou la planification familiale naturelle (PFN), implique de limiter les rapports à certaines périodes afin d'éviter la « fenêtre fertile » où le coït aboutirait vraisemblablement à la conception. Des études ont montré que les relations sexuelles jusqu'à 6 j avant l'ovulation peuvent entraîner une grossesse, alors que les rapports sexuels après la date de l'ovulation aboutissent rarement à une conception. Fait important, le moment de l'ovulation est plus variable qu'on ne le pensait. Les techniques modernes de PFN comprennent l'observation des changements physiologiques liés à l'ovulation (la température ou les modifications du mucus cervical). Les couples désirant une grossesse utilisent aussi la PFN, cette fois, pour identifier les jours les plus fertiles du cycle. Le retrait du pénis du vagin avant l'éjaculation a un taux d'échec similaire à la PFN, qu'il soit pratiqué de manière typique ou parfaite.

Méthodes de barrière

Les méthodes de barrière, comme le préservatif masculin, le préservatif féminin, le diaphragme et la cape cervicale, agissent en empêchant les spermatozoïdes d'atteindre l'ovule. Utilisées correctement et de manière constante, elles sont assez efficaces, surtout lorsque les personnes ont une certaine maturité et sont motivées. Les condoms en latex sont extrêmement importants dans la lutte contre la propagation de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ainsi que d'autres infections sexuellement transmissibles (MST). Les préservatifs féminins sont chers, mais évitent au partenaire masculin de mettre un préservatif. Ils protègent également contre les infections. Le diaphragme et la cape cervicale permettent également de réduire les MST, même si elles n'empêchent pas le sperme d'entrer en contact avec le vagin.

Tableau 114.2 Pourcentage de femmes confrontées à une grossesse non désirée au cours de la première année d'utilisation de la contraception, soit effective ou parfaite, et pourcentage d'usage continu à la fin de la 1re année

Méthode	*Femmes confrontées à une grossesse non désirée au cours de la 1re année d'utilisation (%)*		Femmes poursuivant l'utilisation après 1 an (%)
	Utilisation effective	Utilisation parfaite	
Aucune méthode	85	85	
Spermicides	29	18	42
Retrait	27	4	43
Méthodes basées sur la connaissance des périodes fécondes	25		51
Méthode des jours fixes		5	
Méthode des 2j		4	
Méthode de l'ovulation		3	
Éponge			
Femmes multipares	32	20	46
Femmes nullipares	16	9	57
Diaphragme	16	6	57
Préservatif			
Féminin (Reality® aux États-Unis; Femidom® en Europe)	21	5	49
Homme	15	2	53
Pilule combinée et minipilule	8	0,3	68
Timbre Evra®	8	0,3	68
NuvaRing®	8	0,3	68
Depo-Provera®	3	0,3	56
Dispositif intra-utérin (DIU)			
ParaGard T® (cuivre)	0,8	0,6	78
Mirena® (LNG-SIU)	0,2	0,2	80
Implanon®	0,05	0,05	84
Stérilisation féminine	0,5	0,5	100
Stérilisation masculine	0,15	0,10	100

Remarque : bien que n'étant pas disponibles aux États-Unis, le Norplant® et le Norplant 2® ont une efficacité similaire à l'Implanon®, et l'injection d'estrogène et de progestatif combinés a une efficacité similaire à celle du Depo-Provera®.
LNG : lévonorgestrel; SIU : système intra-utérin (DIU délivrant un médicament).
D'après Trussell J. Contraceptive efficacy. In : Hatcher RA, Trussell J, Nelson A, éds. Contraceptive technology. 19e éd. New York : Ardent Media; 2007. Tableau 27–1.

Spermicides

Les spermicides peuvent être inclus dans des préservatifs et des contraceptifs vaginaux; des gels, des films et des mousses sont également disponibles. Les spermicides sont directement toxiques pour les spermatozoïdes. Les spermicides actuels ne tuent pas le VIH et peuvent augmenter le taux d'infection par le VIH.

Méthodes hormonales

Les méthodes hormonales comprennent les méthodes progestatives (implants, DIU, injections, et les minipilules) et les combinaisons estrogène-progestatif (contraceptifs oraux, timbre transdermique, anneau vaginal et injections). Les méthodes progestatives préviennent la grossesse en épaississant la glaire cervicale, en amincissant l'endomètre et en inhibant l'ovulation; elles font partie des méthodes les plus efficaces. Des contraceptifs d'urgence (postcoïtaux) peuvent inhiber le transport des spermatozoïdes ou l'implantation d'un ovule fécondé.

Les pilules de contraceptifs oraux combinés (COC) sont disponibles depuis les années 1960, mais la dose et la composition chimique ont beaucoup changé depuis lors. La combinaison d'estrogène et de progestatif augmente l'efficacité en comparaison avec la même dose du progestatif seul, et permet un saignement de privation prévisible (mimant une menstruation) tous les 28j. La plupart des COC actuels contiennent de l'éthinyl estradiol, avec des doses allant de 20 à 35 µg/j. Il existe plusieurs progestatifs différents, avec des puissances et des effets secondaires variables. On peut utiliser les COC en continu (sans semaine placebo) afin de prévenir les affections associées aux menstruations comme l'anémie, la ménorragie, les symptômes prémenstruels et les exacerbations de la migraine menstruelle, des convulsions ou des crises de drépanocytose. Les fabricants de médicaments produisent maintenant des combinaisons qui permettent une suppression à long terme des saignements menstruels.

Le timbre transdermique agit pratiquement comme les COC; il a, en effet, la même composition chimique et la

même efficacité. Il est appliqué sur la peau 1 fois par semaine pendant 3 semaines. Il est utile aux femmes qui ont des difficultés à prendre une pilule chaque jour. La quantité totale de médicament administré est plus élevée que les COC comparables, ce qui augmente le risque thromboembolique, mais peut aussi améliorer l'efficacité.

L'anneau vaginal délivre moins d'estrogène et contient un progestatif différent de celui du timbre transdermique. Il est conçu pour être utilisé pendant 21 j sur 28 et est bien toléré par les utilisatrices. La quantité de médicament dans le dispositif est suffisante pour empêcher la conception pendant plusieurs jours après les 21 j; il peut aussi être utilisé tout le mois afin de supprimer les menstruations.

La combinaison d'estrogène à un progestatif en injection a une efficacité semblable à l'injection de progestatif seul, mais elle est conçue pour assurer un meilleur contrôle des saignements. Elle n'est plus disponible aux États-Unis.

Tous les contraceptifs qui contiennent des composés estrogéniques induisent une hypercoagulabilité du sang dépendant de la dose, ce qui augmente le risque de thrombose veineuse profonde, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. La thrombophilie, liée notamment au risque accru de coagulation associé au diabète, à l'obésité, à une élévation des lipides plasmatiques et, surtout, au tabagisme, peut multiplier significativement le risque d'accidents cardiovasculaires, même avec des formulations modernes à dosage faible. L'hypertension peut également être aggravée par les COC contenant des estrogènes. L'utilisation prolongée d'acétate de médroxyprogestérone, qui ne contient qu'un progestatif, a été associée à une ostéopénie.

Dispositifs intra-utérins

L'efficacité des dispositifs actuels implantés dans l'utérus pour prévenir la grossesse est comparable à celle d'une stérilisation permanente, mais son enlèvement rétablit facilement la fécondité. Les DIU au cuivre provoquent une réaction inflammatoire locale intra-utérine qui lyse des spermatozoïdes. Les DIU contenant des progestatifs délivrent une forte dose de médicament localement sur l'endomètre, ce qui épaissit le mucus cervical, amincit la muqueuse utérine et perturbe le transport des spermatozoïdes. Les DIU ont été associés à des infections pelviennes, comme la maladie inflammatoire pelvienne et l'avortement septique. Bien que les DIU actuels soient beaucoup plus sûrs que les modèles précédents, ils ne sont toujours pas recommandés pour les femmes à haut risque d'infection pelvienne.

Stérilisation permanente

Les couples qui ont décidé de limiter définitivement leur nombre d'enfants choisissent souvent la stérilisation permanente. La demande dépend à la fois de la couverture d'assurance et de la disponibilité de méthodes efficaces à long terme. La vasectomie est facilement réalisée en ambulatoire, avec anesthésie locale; elle est plus sûre et plus efficace que la ligature des trompes. Celle-ci peut être pratiquée lors d'une césarienne ou immédiatement après l'accouchement par une laparotomie minimale ou encore par laparoscopie. Les risques sont le regret, surtout chez les très jeunes et ceux qui commencent de nouvelles relations, les risques chirurgicaux et la possibilité d'échec du procédé (grossesse ectopique ou intra-utérine).

Avortement

L'interruption de grossesse n'est pas une méthode courante de contrôle de la fécondité, en raison de son coût relativement élevé, d'un accès difficile et des facteurs moraux, affectifs ou sociaux. Cependant, l'avortement médicalement supervisé, lorsqu'il est utilisé comme méthode de sauvegarde, est important pour réduire la morbidité et la mortalité maternelles, en particulier des femmes à risque élevé de complications de la grossesse. L'innocuité du procédé dépend de l'âge gestationnel et de facteurs liés au système, comme la qualification des prestataires et des soins adéquats après l'intervention.

Approche du patient

En pratique clinique, il est fréquent d'apprendre qu'une femme a des relations sexuelles régulières, alors qu'elle ne désire pas avoir un enfant, et ne fait rien pour prévenir la grossesse. Les raisons de ce choix peuvent être le manque d'accès à la contraception ou l'ambivalence entre le désir sexuel et celui d'avoir un enfant. Les patients peuvent être insatisfaits des choix disponibles en raison d'expériences antérieures de contrôle des naissances, de risques réels ou imaginaires et des effets secondaires des méthodes disponibles. Parmi celles qui ne veulent pas, pour l'heure, de grossesse, leur objectif pourrait être de postposer la naissance de leur premier enfant, d'espacer les naissances ou d'éviter les grossesses futures. Ces objectifs auront une incidence sur leur choix de la méthode de contrôle des naissances. Il est important d'examiner quelles sont les méthodes disponibles au niveau régional et pour la patiente elle-même. Certaines des méthodes de contraception les plus efficaces et rentables, telles que les implants, les DIU et la stérilisation permanente, peuvent avoir un coût initial tellement élevé qu'elles deviennent inaccessibles.

Futures directions

Plusieurs contraceptifs actuels sont efficaces à près de 100 % dans la prévention de la grossesse, mais leur disponibilité reste limitée, et les grossesses non désirées restent un problème sérieux à l'échelle mondiale. Bien que de nouvelles méthodes contraceptives (notamment, les méthodes hormonales masculines) puissent se développer dans les prochaines années, le progrès passera par une distribution croissante de contraceptifs aux personnes qui, actuellement, n'y accèdent que très difficilement. L'observance est médiocre

pour de nombreuses méthodes, en particulier l'usage des préservatifs ; il faudrait donc trouver des moyens plus efficaces pour aider les femmes et les hommes à les utiliser de manière plus cohérente. Pour de nombreuses femmes, le plus grand risque des rapports n'est pas la grossesse mais la mort par le sida. Des recherches importantes sont en cours sur les spermicides et les microbicides qui devraient être efficaces à la fois contre la grossesse et le VIH.

Ressources supplémentaires

ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin n° 73 : Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Obstet Gynecol 2006 ; 107 (6) : 1453-72. PMID : 16738183.

Cet article décrit les affections médicales dans lesquelles les pilules contraceptives combinant estrogène et progestatif ou ne contenant qu'un progestatif peuvent être utilisées sans danger ; il signale également leurs contre-indications.

Dickey RP. Managing contraceptive pill patients. 12e éd. Durant : Essential Medical Information Systems ; 2004.

Ce livre fournit des explications rationnelles sur les différents types de pilules disponibles, leur puissance respective et les effets secondaires des progestatifs, ainsi que des informations détaillées sur le traitement des effets secondaires. Il explique également l'utilisation de la pilule de manière continue.

Hatcher RA, Zieman M, Cwiak C, et al. A pocket guide to managing contraception. 8e éd. Tiger : The Bridging the Gap Foundation ; 2005.

Les critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives sont inclus en annexe ; on y explique la sélection des patients et les contre-indications médicales pour chaque méthode. Le texte intégral est disponible en ligne au format PDF téléchargeable gratuitement à http://info.k4health.org/pubs/ect/whomec.pdf.

Données probantes

1. Dayal M, Barnhart KT. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of the oral contraceptive pill. Semin Reprod Med 2001 ; 19 (4) : 295-303. PMID : 11727171.

   Cet article résume un certain nombre d'avantages médicaux dont bénéficient les utilisatrices de la pilule, et le recours à la pilule comme traitement de différentes affections médicales.

2. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Contraceptive Use 2005. Accessible à http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2005/WCU2005.htm. Consulté le 24 septembre 2007.

   Cet ensemble exhaustif de données sur l'utilisation des contraceptifs par les femmes en âge de procréer est téléchargeable en format Excel ou sous forme d'affiche. Il répertorie les différences dans leur utilisation par région et par niveau de développement économique.

3. Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, et al. Continuous or extended cycle versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev 3 : CD004695, 2005.

   Cette revue de plusieurs études compare la contraception orale traditionnelle à la prise des pilules en continu. Elle montre que l'efficacité, la sécurité et la satisfaction des patients étaient semblables, mais la prise continue atténuait davantage les symptômes menstruels et les saignements.

4. French R, Van Vliet H, Cowan F, et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 3 : CD001776, 2004.

   Cette méta-analyse a montré que les utilisatrices du système intra-utérin au lévonorgestrel, de DIU contenant plus de 250 mm² de cuivre ou de Norplant 2® avaient des taux similaires (très faibles) de grossesse, mais des effets différents sur les saignements menstruels.

5. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev 1 : CD003552, 2003.

   Cette étude a trouvé trois essais contrôlés randomisés qui comparaient les effets des contraceptifs combinés administrés par timbre transdermique ou par voie orale ; l'efficacité était similaire, mais le timbre transdermique causait plus de sensibilité mammaire. Des essais adéquats comparant l'anneau à la pilule n'ont pas été trouvés.

6. Gallo MF, Gsrimes DA, Schulz KF, et al. Combination injectable contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev 3 : CD004568, 2005.

   Dans une méta-analyse, les saignements menstruels étaient plus réguliers chez les utilisatrices de contraceptifs combinés injectables que chez celles qui recouraient à l'injection d'un progestatif isolé.

7. Hubacher D, Grimes DA. Noncontraceptive health benefits of intrauterine devices : a systematic review. Obstet Gynecol Surv 2002 ; 57 (2) : 120-8. PMID : 11832788.

   Cet article passe en revue un grand nombre d'affections gynécologiques qui sont améliorées par des DIU.

8. Kulier R, Helmerhorst FM, O'Brien P, et al. Copper containing, framed intra-uterine devices for contraception. Cochrane Database Syst Rev 3 : CD005347, 2006.

   Cette analyse de multiples études a montré que les DIU qui contiennent une dose plus élevée de cuivre sont plus efficaces dans la prévention de la grossesse sur une période plus longue.

9. Nardin JM, Kulier R, Boulvain M. Techniques for the interruption of tubal patency for female sterilisation. Cochrane Database Syst Rev 4 : CD003034, 2002.

   Cette revue de neuf essais a montré que toutes les techniques étudiées (par exemple des agrafes, des anneaux, la cautérisation ou la résection) prévenaient efficacement la grossesse, même s'il y avait des différences mineures dans la morbidité selon la technique utilisée.

10. Singh S, Darroch JE, Vlasoff M, Nadeau J. Adding it up : the benefits of investing in sexual and reproductive health care. Washington, New York : The Alan Guttmacher Institute and UNFPA ; 2004.

    Ce document décrit, en termes économiques, médicaux et sociaux, les avantages potentiels et reconnus des centres de planification familiale dans le monde, notamment en matière de contraception, de services de santé maternelle, de prévention et de traitement des infections sexuellement transmissibles.

11. Trussell J. Contraceptive efficacy. In : Hatcher RA, Trussell J, Nelson A, éds. Contraceptive technology. 19e éd. New York : Ardent Media ; 2007. Tableau 27-1.

    Ce chapitre contient des informations très détaillées sur chaque méthode de contraception, y compris des informations sur les conseils à donner aux patientes. Il couvre également des questions connexes de santé comme la prévention des infections sexuellement transmissibles, la sexualité et les questions liées aux études de populations et de planification familiale.

12. Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the «fertile window» in the menstrual cycle : day specific estimates from a prospective study. BMJ2000 ; 321 (7271) : 1259-62. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation : effects on the probability of conception, survival of the pregnancy and sex of the baby. N Engl J Med 1995 ; 333 (23) : 1517–21. PMID : 7477165.

    Cette étude a montré, dans une large cohorte, que la grossesse pouvait résulter de rapports sexuels jusqu'à 6 j avant l'ovulation, mais pas après l'ovulation, et que le jour de l'ovulation variait plus qu'on ne le croyait.

M. Cristina Muñoz

115

Complications de la grossesse

Introduction

La grossesse est une période qui impose à la mère un bouleversement physiologique. Certains symptômes de la grossesse, comme les nausées, la sensibilité mammaire, les mictions fréquentes, la douleur au bas du dos et la fatigue, surviennent presque universellement. Ces désagréments, qualifiés de mineurs, causent cependant une morbidité considérable. Des affections bénignes, comme la constipation, les hémorroïdes, la congestion nasale, l'œdème périphérique et le syndrome du canal carpien, sont très fréquentes pendant la grossesse, mais sont traitées de la même manière que chez les personnes non enceintes. Le tableau 115.1 énumère les complications courantes rencontrées durant la grossesse et décrit la prise en charge et leur traitement.

Soins et traitement

Traitement optimal

Utilisation rationnelle des médicaments pendant la grossesse

Prescrire des médicaments aux femmes enceintes est difficile, parce que le prestataire doit emprunter un chemin étroit entre des pratiques trop restrictives qui refusent à ces femmes des thérapies nécessaires et une attitude imprudente qui suppose que la plupart des grossesses se dérouleront normalement. Voici les lignes directrices générales pour le traitement des femmes vivant une grossesse ordinaire. Les femmes atteintes d'une maladie préexistante grave ou dont les grossesses sont compliquées devraient être adressées à un spécialiste en périnatologie. Ce n'est jamais une erreur d'appeler un spécialiste pour obtenir des conseils de prise en charge. Des consultations informelles donnent à l'expert l'occasion d'intervenir rapidement et d'identifier les cas où une prise en charge complexe et un transfert de soins sont nécessaires.

Planifier les grossesses

Idéalement, la planification de l'utilisation de médicaments pendant la grossesse commence avant la conception, en particulier chez les femmes atteintes d'une maladie chronique. Pour des affections comme la phénylcétonurie, le diabète, l'hypertension, le tabagisme et l'obésité, le désir d'un bébé en bonne santé peut susciter une amélioration marquée des modes de vie et une meilleure prise en charge de ces maladies. Dans ces conditions, les améliorations de la santé maternelle avant la conception diminuent les complications, comme une fausse couche, des malformations fœtales, l'hypertension gestationnelle ou les complications de l'accouchement. En cas de maladies, comme l'hypertension ou le diabète, pour lesquelles plusieurs traitements efficaces sont disponibles, mais dont certains sont considérés comme plus fiables durant la grossesse, il est préférable de passer à ces thérapies moins risquées avant que la conception ne soit tentée.

S'attendre à une grossesse non planifiée

Chez toutes les femmes en âge de procréer, il est utile de connaître les intentions et désirs de future grossesse. Aux États-Unis, plus de la moitié des grossesses sont non désirées. Pour les femmes qui ne désirent pas devenir enceintes, une évaluation réaliste du risque se basera sur l'activité sexuelle, le choix des contraceptifs et l'utilisation correcte de la méthode choisie. Les femmes qui ne s'attendent pas à être enceintes peuvent commencer les soins prénataux avec retard et prolonger une exposition à des médicaments potentiellement nocifs pendant la grossesse. Par ailleurs, il peut arriver que des femmes arrêtent un traitement en début de grossesse dans l'espoir de protéger leur enfant,

Tableau 115.1 Complications fréquentes de la grossesse

Complication	Étiologie, Pathogénie	Tableau clinique, diagnostic différentiel, démarche diagnostique	Affections graves auxquelles il faut penser	Prise en charge et traitement
Saignement vaginal durant le premier trimestre	Hémorragie du col utérin : inflammation ou polype Saignements utérins : implantation du zygote, menace de fausse couche	L'échographie montre le sac gestationnel, l'embryon, l'activité cardiaque. Les constatations doivent correspondre au taux de β-hCG et à l'âge gestationnel En début de gestation, le taux de β-hCG double toutes les 48–72 h ; une diminution ou une stagnation indiquent une grossesse anormale	Menace de fausse couche spontanée complète ou incomplète, grossesse extra-utérine, rupture d'un kyste ovarien hémorragique. Des douleurs et des saignements en début de grossesse signifient que celle-ci est extra-utérine, jusqu'à preuve du contraire	Menace de fausse couche : observation, beaucoup continuent sans séquelles Avortement incomplet ou inévitable : aspiration Avortement manqué ou ovule dégradé ; prise en charge expectative, misoprostol ou aspiration. Ectopique : méthotrexate ou chirurgie
Saignement vaginal au 3e trimestre	Hémorragie provenant d'un décollement placentaire Expulsion du bouchon muqueux avec du sang résultant des modifications du col utérin au cours du travail	Éviter l'examen digital du col de l'utérus si l'emplacement du placenta est inconnu. L'échographie Doppler peut montrer les vaisseaux	Placenta praevia, décollement placentaire, vasa praevia, rupture utérine	Pour une hémorragie menaçant la mère ou le fœtus, césarienne, transfusion
Contractions	Activité musculaire utérine	Les contractions de Braxton-Hicks sont indolores et irrégulières ; peuvent augmenter avec la déshydratation	Les contractions aboutissant aux changements cervicaux (souvent avec expulsion du bouchon muqueux ou rupture des membranes) définissent le travail	En cas de travail prématuré, des stéroïdes administrés avant la naissance protègent le nouveau-né. Une tocolyse à long terme est inefficace, mais des tocolytiques de courte durée peuvent permettre aux stéroïdes d'agir
Accélération du rythme cardiaque	Débit cardiaque accru	Une tachycardie soutenue est généralement d'origine supraventriculaire	Les affections à haut risque comprennent le syndrome de Marfan, une sténose aortique, une hypertension pulmonaire et une insuffisance cardiaque classe III ou IV de la New York Heart Association, quelle que soit son étiologie. Une hyperthyroïdie peut provoquer une tachycardie, des palpitations, de l'anxiété et une tempête thyroïdienne	Rassurer, restreindre la caféine, et changer d'activités si c'est transitoire ou modéré. Examen cardiologique (ECG, moniteur Holter) si grave ou persistant. Avortement si le risque de mortalité maternelle est élevé Traiter l'hyperthyroïdie avec des β-bloquants et du propylthio-uracile

(*suite*)

Tableau 115.1 Complications fréquentes de la grossesse—suite

Complication	Étiologie, Pathogénie	Tableau clinique, diagnostic différentiel, démarche diagnostique	Affections graves auxquelles il faut penser	Prise en charge et traitement
Nausées et vomissements de la grossesse	Effet central de la β-hCG, des estrogènes, effet secondaire de vitamines	Commence à la 10e semaine, non accompagnée de fièvre, de céphalées, de douleurs abdominales ou de jaunisse	Hyperemesis gravidarum : perte de poids > 5 % du poids avant la grossesse, cétonurie importante. Peut se produire en cas de grossesse multiple ou de grossesse molaire	Fréquents petits repas, fades ou salés, riches en glucides, pauvres en graisses. Gingembre ou menthe. Éviter les changements rapides de position, les odeurs, les comprimés de fer. Acupuncture ou bracelets d'acupression. Vitamine B_6, doxylamine, phénothiazines Vomissements importants : métoclopramide, ondansétron, dropéridol, ou corticostéroïdes. Fluides intraveineux, hyperalimentation si nécessaire
Indigestion (brûlures d'estomac, reflux)	La progestérone détend le sphincter inférieur de l'œsophage	Plus grave après les repas, amélioration par surélévation de la tête	Syndrome HELLP (hypertension, élévation des enzymes hépatiques, thrombopénie) : douleur du quadrant supérieur droit, nausées, vomissements dus à l'implication du foie, ou stéatose hépatique	Petits repas, élever la tête du lit. Antiacides, antagonistes des récepteurs H_2, métoclopramide, inhibiteurs de la pompe à protons
Dyspnée de la grossesse	La progestérone augmente le rythme respiratoire Utérus volumineux limite la mobilité diaphragmatique	Plus grave en fin de grossesse, améliorée par la position assise	Toux ou fièvre peut indiquer asthme ou infection. Des symptômes sévères, des expectorations tachées de sang ou des changements aigus peuvent être des signes d'embolie pulmonaire	Réassurer. Traiter l'asthme comme en dehors de la grossesse; un traitement adéquat empêche un retard de croissance intra-utérin et la mort
Fatigue, syncope	Pression artérielle diminuée. Effets hormonaux	Plus grave aux 1er et 3e trimestres. Rechercher une anémie si cela persiste	Choc hypovolémique (grossesse extra-utérine, rupture d'un kyste hémorragique)	Se lever lentement, rester bien hydratée
Anémie	Expansion du volume, utilisation du fer par le fœtus	Détectée par le dépistage de routine	Rechercher une thalassémie ou une drépanocytose dans les populations à haut risque	Aliments contenant du fer, suppléments de fer par voie orale
Diabète gestationnel	Sécrétion d'hormones diabétogènes par le placenta	Détecté par dépistage de routine	Diabète prégestationnel,	Régime, surveillance du glucose, exercice modéré, insuline en cas de besoin
Hypertension gestationnelle	La prééclampsie est probablement causée par des facteurs de croissance placentaires	Mesure de la pression artérielle et de la protéinurie au cours de visites prénatales	Hypertension chronique, prééclampsie, éclampsie	Antihypertenseurs si forte hypertension; l'accouchement est le traitement pour une prééclampsie

Tableau 115.1 Complications fréquentes de la grossesse—suite

Complication	Étiologie, Pathogénie	Tableau clinique, diagnostic différentiel, démarche diagnostique	Affections graves auxquelles il faut penser	Prise en charge et traitement
Maux de tête	Hormones (vasodilatation), posture	La fréquence des céphalées (y compris la migraine) peut augmenter ou diminuer pendant la grossesse	Prééclampsie : maux de tête accompagnés d'hypertension artérielle, protéinurie	Repos, massage, changement de posture, acétaminophène, stupéfiants (éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens en raison du risque d'hémorragie et de la fermeture du canal artériel fœtal)
Mal de dos	Douleur mécanique	Plus grave en fin de grossesse	Sensibilité à l'angle costovertébral peut indiquer une pyélonéphrite. Des contractions prématurées peuvent se faire ressentir dans le bas du dos	Se tenir droite, éviter les talons hauts, utiliser un support élastique pour l'utérus, acétaminophène
Douleur abdominale ou pelvienne	Mécanique (étirement du ligament rond et d'autres structures)	Fréquente à la marche ou au lever	Grossesse extra-utérine ou travail avant terme ou à terme. La douleur d'appendicite est ressentie dans un site anormal (supérieur) au cours de la grossesse	Rassurer, analgésiques
Varices, œdèmes	Augmentation du volume sanguin ; l'utérus empêche le retour veineux	Plus grave en fin de grossesse	Thrombose veineuse profonde : douleur unilatérale, rougeur, gonflement. Une compression nerveuse peut provoquer une faiblesse ou un engourdissement des membres inférieurs	Bas élastiques, ou compression des varices vulvaires, repos en position horizontale
Crampes dans les jambes	Cause inconnue	Plus grave en fin de grossesse	Thrombose veineuse profonde	Suppléments de magnésium
Infections respiratoires	Infection virale ou bactérienne, peut être plus symptomatique durant la grossesse	Incidence similaire qu'en dehors de la grossesse	Suspecter une embolie pulmonaire si la patiente a été sédentaire ou si les symptômes sont graves	Peut utiliser l'acétaminophène, des antihistaminiques, guaifénésine, spray nasal salin/pot neti. Une pneumonie en cas de grossesse nécessite une hospitalisation
Infections urinaires	Stase causée par augmentation du taux de filtration glomérulaire, compression des uretères, tonus musculaire lisse détendu, glycosurie	Mictions fréquentes, c'est normal aux 1er et 3e trimestres. Une bactériurie asymptomatique est courante pendant la grossesse, diagnostiquée par analyse d'urine de routine	Pyélonéphrite avec sensibilité de l'angle costovertébral et fièvre	Pénicillines, céphalosporines sont sans danger. Triméthoprime-sulfaméthoxazole et nitrofurantoïne sont efficaces, mais peuvent causer une jaunisse néonatale. Pyélonéphrite de la grossesse nécessite une hospitalisation

(*suite*)

Tableau 115.1 Complications fréquentes de la grossesse—suite

Complication	Étiologie, Pathogénie	Tableau clinique, diagnostic différentiel, démarche diagnostique	Affections graves auxquelles il faut penser	Prise en charge et traitement
Pertes vaginales	Les estrogènes augmentent l'écoulement physiologique. La vaginose bactérienne est une altération de la flore vaginale	pH vaginal, ajout de KOH à l'écoulement dégage une odeur nauséabonde ; permet le diagnostic d'infection par *Candida*, *Trichomonas*, ou de vaginose bactérienne	Une fuite de liquide amniotique peut donner des écoulements aqueux	Antifongiques azolés topiques pour *Candida*. Métronidazole pour la vaginose bactérienne ou à *Trichomonas ;* certains prestataires diffèrent le traitement jusqu'au 2e trimestre. La vaginose bactérienne augmente le risque de rupture prématurée des membranes, de travail et d'accouchement prématurés et d'amniotite
Complications dentaires	Œdème et congestion des gencives, aboutit à une gingivite	Un examen dentaire avec radiographie (avec un abdomen protégé) devrait être pratiqué dès que possible afin que les soins préventifs puissent commencer	Une infection parodontale peut provoquer un accouchement prématuré	Brossage dentaire, extractions et autres traitements nécessaires peuvent être appliqués durant la grossesse
Complications dermato-logiques	Les changements hormonaux causent une hyperpigmentation, des acrochordons. La distension abdominale cause des vergetures	Les dermatoses communes de la grossesse comprennent des papules prurigineuses urticariennes et des plaques de grossesse, qui causent une éruption cutanée abdominale avec des démangeaisons intenses et le prurigo de la grossesse (papules prurigineuses sur les membres). Vérifier les tests hépatiques pour exclure une cholestase	L'herpès gestationnel (grandes vésicules) peut augmenter le risque d'accouchement prématuré	La plupart des changements s'améliorent après l'accouchement. Antihistaminiques ou stéroïdes topiques fluorés sont utilisés contre le prurit
Anxiété, dépression	Multifactorielles, notamment l'adaptation à de nouveaux rôles et aux changements du corps, influences hormonales et facteurs sociaux	La toxicomanie est fréquente pendant la grossesse ; un diagnostic souvent méconnu chez les patientes n'appartenant pas à des minorités. La violence domestique augmente durant la grossesse, dans toutes les classes sociales	Des troubles de l'humeur ou une maladie mentale antérieure peuvent récidiver pendant la grossesse ou le postpartum, avec un risque de suicide ou d'infanticide	Rassurer et un soutien social sont nécessaires à chaque grossesse. Antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques sont utilisés contre une maladie mentale qui ne peut être contrôlée sans médicaments. Les victimes de violence peuvent refuser de l'aide, mais plus tard, accepter d'être aidées dans un refuge pour femmes battues, un hôpital ou par la police

β-hCG : β-gonadotrophine chorionique humaine.

même si, dans certains cas, cela peut être préjudiciable tant à la femme qu'à l'embryon en développement. En général, cependant, un complexe vitaminé contenant 400 µg d'acide folique est recommandé pour les femmes en âge de procréer ; cette précaution diminue le risque d'anomalies du tube neural qui peuvent se produire avant que la grossesse ne soit reconnue.

Les prescriptions actuelles, les médicaments sans prescription, la phytothérapie et les stupéfiants

Les femmes enceintes supposent souvent que les médicaments qu'elles utilisaient avant de l'être, en particulier ceux qui sont vendus sans prescription, sont sûrs durant la grossesse. Ceux-ci contiennent souvent de l'aspirine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'autres médicaments qui sont contre-indiqués pendant la grossesse. Il faut également se méfier des associations médicamenteuses, comme les antihistaminiques combinés à des agents décongestionnants, car souvent, les prescripteurs ne connaissent pas la composition exacte de ces médicaments. Des remèdes contre le rhume banal contiennent parfois jusqu'à six médicaments ou plus, alors qu'un ou deux suffiraient à soulager les symptômes. Les préparations à base de plantes sont aussi un sujet de préoccupation, car la recherche sur les effets qu'elles peuvent avoir sur la grossesse est insuffisante, et ce que l'on en connaît est peut-être ignoré des médecins. D'autres agents à considérer sont l'alcool et les drogues illicites, qui exercent des effets tératogènes ou toxiques. Pour de nombreuses maladies et malaises de la grossesse, des traitements non pharmacologiques sont efficaces. Il s'agit notamment du régime alimentaire, de soutien psychologique et social, de périodes de repos ou d'adaptation des conditions de travail, de changements posturaux, de chaleur locale ou d'application de glace ainsi que l'utilisation de corsets ou supports.

Utilisez la dose minimale efficace

Les changements physiologiques de la grossesse comprennent l'augmentation du volume plasmatique, du débit cardiaque et du taux de filtration glomérulaire, une diminution des protéines de liaison, un transit gastrique retardé, un métabolisme hépatique modifié ainsi que d'autres changements qui affectent la pharmacocinétique. Ce qui peut nécessiter un ajustement des doses de médicament. Il faut utiliser la dose minimale utile à la patiente.

Arrêter rapidement les médicaments inefficaces

Les visites prénatales au cours du premier trimestre sont habituellement programmées à intervalles de 4 à 6 semaines. Lorsqu'un médicament est prescrit, son efficacité se manifeste souvent après quelques jours, mais les patientes peuvent continuer à utiliser docilement un médicament inefficace jusqu'à la visite suivante. Aussi, après le début d'un nouveau traitement médicamenteux, il importe de contrôler rapidement ses effets par un appel téléphonique ou une visite au cabinet.

Connaissez peu de médicaments, mais bien

Les médecins qui soignent régulièrement des femmes enceintes devraient avoir une liste personnelle de traitements dont ils sont familiers. Il est raisonnable de commencer par un petit nombre de médicaments (par exemple l'acétaminophène, la doxylamine, la vitamine B_6, les pénicillines, les céphalosporines, l'acide folique et la lévothyroxine) et de n'ajouter que les médicaments pour lesquels la littérature a exclu la toxicité et démontré l'efficacité. Par prudence, il faut utiliser les médicaments pour lesquels les preuves d'innocuité se sont accumulées au fil des ans et renoncer aux nouveaux médicaments dont on ignore les effets durant la grossesse.

Lorsque vous ne savez pas, renseignez-vous

Il existe d'excellents textes de référence sur les risques des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi que des ressources en ligne telles que Reprotox. L'Organization of Teratology Information Services (Organisation des services d'information sur la tératologie) et ses diverses divisions, présentes dans plusieurs états, offrent gratuitement de l'information aux prestataires et aux patients, ainsi que des fiches qui peuvent être imprimées directement depuis Internet.

Des tératogènes bien connus sont : l'alcool, l'iode radioactif, le lithium, le mercure, la thalidomide, l'isotrétinoïne, les antagonistes de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les coumarines, le misoprostol, le méthimazole, la pénicillamine, les tétracyclines, des stéroïdes sexuels, comme le diéthylstilbestrol et les androgènes, les médicaments antiépileptiques, tels que la phénytoïne, la triméthadione, la carbamazépine, l'acide valproïque et de nombreux agents antinéoplasiques.

Bien que le fœtus en développement soit exposé au risque de tératogenèse, une politique d'abstinence complète de médicaments est dangereuse. Pour certaines maladies, les avantages du traitement sont nettement supérieurs aux risques. Certains traitements peuvent être favorables au fœtus, par exemple l'administration d'un antipyrétique en cas de forte fièvre maternelle, à la mère, par exemple le traitement des nausées et vomissements de la grossesse, ou aux deux, par exemple le traitement de l'asthme, de la varicelle, d'une maladie de la thyroïde et d'une infection à VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Les risques d'un médicament doivent être comparés à ceux d'autres traitements possibles de cette maladie, aux risques de maladie maternelle non traitée et aux risques d'accouchement prématuré pour éviter l'exposition du fœtus au médicament. Même des médicaments qui sont connus pour causer du tort au fœtus (antiépileptiques, agents antinéoplasiques, anticoagulants) peuvent être utilisés lorsque leur non-utilisation expose à des risques extrêmes.

Éviter les erreurs de traitement

Puisque l'hypertension est fréquente durant la grossesse, certaines patientes sont soumises à des traitements antihypertenseurs ordinaires à la suite d'un diagnostic erroné. Une femme enceinte ou en postpartum peut être admise dans un service d'urgence, la nuit, loin de son centre habituel de soins, en raison de symptômes suggestifs de prééclampsie grave. Il s'agit notamment de violents maux de tête, de troubles visuels et de douleurs localisées dans l'épigastre ou dans le quadrant supérieur droit et dues à des dommages hépatiques. Les symptômes de prééclampsie sont : une tension artérielle de 160/110 mmHg ou plus, un oligohydramnios, un ralentissement de la croissance intra-utérine, ou le syndrome HELLP (*hemolysis*, *elevated liver enzymes*, *low platelets* : hémolyse, élévation des enzymes hépatiques, thrombopénie). Bien que les antihypertenseurs puissent être utilisés dans le traitement de la prééclampsie, l'accouchement rapide est le traitement le plus efficace pour les femmes proches du terme et pour les cas évoluant dangereusement.

La cardiomyopathie péripartum est une maladie rare qui se développe au cours du dernier mois de la grossesse ou dans les 6 mois après l'accouchement chez des femmes qui n'ont pas souffert de maladie cardiaque antérieure. Les symptômes initiaux sont : fatigue, douleur dans la poitrine et essoufflement. La patiente peut être tachycardique, avec une pression artérielle basse, et peut requérir des mesures énergiques de réanimation par perfusion. Bien que des femmes jeunes, auparavant en bonne santé, puissent généralement tolérer une expansion rapide du volume liquidien, les femmes souffrant de cardiomyopathie périnatale sont en insuffisance quand elles sont diagnostiquées, et l'hydratation agressive peut causer un œdème pulmonaire et la mort. Un échocardiogramme, un électrocardiogramme et une radiographie pulmonaire contribuent au diagnostic de la maladie, qui peut alors être traitée par la digoxine, des diurétiques, la restriction sodique, des β-bloquants et la réduction de la postcharge.

Futures directions

Les recherches sur les femmes enceintes ont longtemps été freinées par la perception que leurs symptômes étaient des malaises mineurs et par les hésitations d'inclure des femmes enceintes et leur fœtus dans des essais cliniques. L'aboutissement généralement favorable des grossesses a également contribué à l'acceptation, sans examen critique, des méthodes traditionnelles de soins. La tendance actuelle vers la médecine factuelle devrait nous aider à déterminer quels sont les soins efficaces et ceux qui devraient être abandonnés.

Ressources supplémentaires

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation : a reference guide to fetal and neonatal risk. 7e éd. New York : Lippincott Williams & Wilkins ; 2005.

Cet ouvrage couvre plus de 1000 médicaments couramment utilisés par les femmes enceintes ou allaitantes, soulignant les risques de chaque médicament sur le fœtus et le nourrisson. Il est particulièrement utile pour déterminer quel médicament choisir quand plusieurs sont disponibles.

European Network of Teratology Information Services. Accessible à http://www.entis-org.com/. Consulté le 12 février 2007.

Ce site web fournit rapidement des informations pour les prestataires sur les médicaments qui peuvent affecter le fœtus ou le nourrisson allaité.

MotheRisk. Accessible à http://www.motherisk.org/women/index.jsp ; Consulté le 12 février 2007.

Sur ce site web, les prestataires et les patients pourront trouver des informations sur la tératologie et les traitements médicaux pendant la grossesse.

Données probantes

1. Levichek Z, Atanackovic G, Oepkes D, et al/ Nausea and vomiting of pregnancy. Evidence-based treatment algorithm. Can Fam Physician 2002 ; 48 : 267-68, 277.

   Cet article décrit l'algorithme thérapeutique MotheRisk, données à l'appui quant à la sécurité et à l'efficacité. La doxylamine avec de la pyridoxine est une thérapie de première ligne ; d'autres médicaments ainsi que les tests utilisés pour les cas réfractaires sont proposés. On y trouve également l'algorithme de traitement « Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy » (Traitement des nausées et vomissements de la grossesse), ainsi qu'un didacticiel. Ces informations sont accessibles à l'adresse e-Learning Center MotheRisk : http://www.motherisk.org/prof/elearning.jsp# 2. Consulté le 12 février 2007.

2. Nanda K, Peloggia A, Grimes D, et al. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2 : CD003518, 2006.

   Cette méta-analyse sur groupes randomisés a montré que, lors d'une fausse couche, la prise en charge expectative au lieu de l'évacuation chirurgicale aboutissait à une proportion plus élevée d'avortements incomplets et à un risque plus grand d'intervention chirurgicale non programmée, mais à un risque plus faible d'infection, les groupes ayant été suivis pendant un maximum de 2 semaines.

3. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 3 : CD004454, 2006.

   Dans 21 études testant les corticoïdes administrés aux mères à risque d'accouchement prématuré, y compris des études de rupture prématurée des membranes, le traitement n'a pas augmenté la proportion d'infection maternelle. Il a diminué la fréquence des affections suivantes : détresse respiratoire néonatale, hémorragie cérébrale, entérocolite nécrosante, ainsi que les infections systémiques dans les 48 premières heures de la naissance.

Thomas S. Ivester

116

Diabète durant la grossesse

Introduction

Le diabète est la complication médicale la plus fréquente de la grossesse. Le diabète peut précéder la grossesse (diabète prégestationnel, DPG) ou être diagnostiqué pendant la grossesse (diabète gestationnel, DG). Le diabète complique 2 à 5 % de toutes les grossesses, avec 90 % des cas représentés par le DG. Toutefois, certains cas de DG sont des DPG non diagnostiqués qui sont démasqués au cours de la grossesse. Malgré une meilleure compréhension de la maladie et sa prise en charge, le diabète reste une cause importante de morbidité et de mortalité périnatales. Il peut entraîner d'importantes anomalies fœtales, atteignant 22 % si l'HbA_1C dépasse 8,5 %; celles-ci touchent les systèmes cardiovasculaire, nerveux, squelettique et urinaire. Les conséquences peuvent être : croissance ralentie, macrosomie, mort in utero, hypoglycémie néonatale et détresse respiratoire. La plupart des anomalies fœtales sont directement liées au contrôle déficient de la glycémie au début de la grossesse. En outre, 10 à 15 % des mères restent intolérantes au glucose ou sont franchement diabétiques après la grossesse; ce diagnostic atteindra 50 % au cours des 10 années suivantes. Malheureusement, seulement 23 à 45 % de ces femmes bénéficient du suivi recommandé.

Étiologie et pathogénie

Les hormones placentaires, notamment la progestérone, la prolactine, l'estradiol et la somatomammotropine chorionique (hormone lactogène placentaire) font de la grossesse un état diabétogène (figure 116.1). Les estrogènes augmentent la capture de l'insuline par les cellules, mais la progestérone et le cortisol contrecarrent cet effet. L'action de l'insuline est également inhibée, après sa liaison aux cellules, par la progestérone, le cortisol, la prolactine et la somatomammotropine. Pour compenser, la sécrétion d'insuline augmente nettement au cours du 3e trimestre.

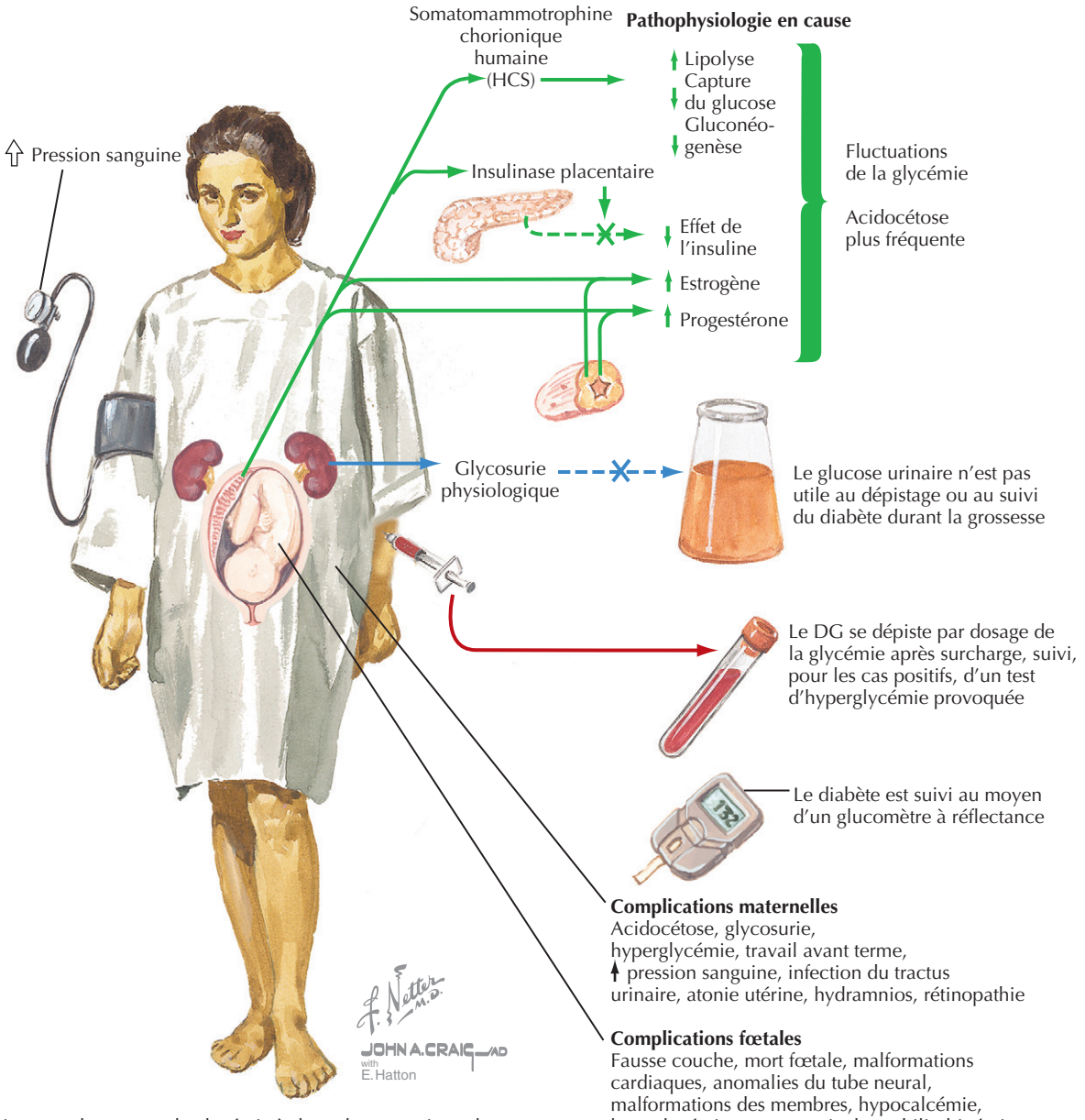
Le DG partage beaucoup de caractéristiques avec le diabète de type 2. L'hyperglycémie est liée à deux défauts. Premièrement, la sécrétion d'insuline est réduite par rapport à celle d'une grossesse normale. Cela se traduit par une diminution de la réponse insulinique de première phase ainsi que par un retard et une réduction de la réponse au pic de glucose sérique glycémique induit par une charge orale. Deuxièmement, la sensibilité à l'insuline est réduite à près d'un tiers de celle manifestée en dehors de la grossesse.

Les effets sur le fœtus passent par divers mécanismes, dont le nombre augmente avec les progrès de la recherche. La glycémie fœtale est normalement de 20 mg/dl inférieure à celle de la mère. En cas d'hyperglycémie, la diminution du myo-inositol et de l'acide arachidonique ainsi que les altérations d'autres voies de biosynthèse des eicosanoïdes conduisent à des taux plus élevés de radicaux libres et de glucose dans les cellules. Chacune de ces perturbations peut être responsable des anomalies fœtales, mais leur interaction est plus probable. L'hyperglycémie fœtale peut également conduire à l'acidose, à l'hypoxie et à l'hyperinsulinémie, qui induit la macrosomie. L'effet de l'hyperglycémie sur le taux de cortisol fœtal a été impliqué dans la production moindre de surfactant par les pneumocytes de type II, ce qui retarde la maturité pulmonaire.

Démarche diagnostique

Le dépistage universel du DG reste controversé (figure 116.2). Les femmes à faible risque n'ont probablement pas besoin d'être soumises au dépistage, le faible risque se

Figure 116.1 Diabète gestationnel.



L'objectif thérapeutique est de ramener la glycémie à des valeurs aussi proches que possible de la norme par une combinaison de régime, d'exercice et d'insuline (si c'est indiqué), et par un contrôle étroit des patientes franchement diabétiques

définissant comme suit : < 25 ans, non-appartenance à un groupe ethnique ou racial prédisposé au DG comme les Hispaniques, les Indiens d'Amérique, les Afro-Américains ainsi que les autochtones du Sud-Est asiatique et des îles du Pacifique ; indice de masse corporelle (IMC) < 25 ; pas d'antécédents d'intolérance au glucose ni de complications obstétriques liées à un DG ; aucun parent au premier degré atteint de diabète. Les patientes à risque très élevé doivent subir des tests à la première et à la deuxième visite prénatale, le risque élevé se définissant comme suit : obésité morbide, antécédents de mort fœtale inexpliquée, nouveau-né précédent pesant plus de 4 kg, antécédents de DG ou de glycosurie. Si ces premiers contrôles s'avèrent normaux, ces patientes seront examinées à nouveau entre la 26e et la 28e semaine. Les autres patientes subissent généralement un seul dépistage entre la 24e et la 28e semaine.

Habituellement, une charge de 50 g de glucose est administrée par voie orale, la glycémie plasmatique étant mesurée 1 h plus tard. La patiente ne doit pas être à jeun. Une valeur de plus de 140 mg/dl justifie une épreuve d'hyperglycémie provoquée par 100 g de glucose. Certains centres se basent sur un seuil de 130 mg/dl, car le seuil plus élevé est de 10 % moins sensible pour le diagnostic de DG (voir le tableau 116.1).

Figure 116.2 Algorithme de dépistage du diabète gestationnel.
DG : diabète gestationnel ; IMC : indice de masse corporelle ; OB : obstétrique ; HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale.

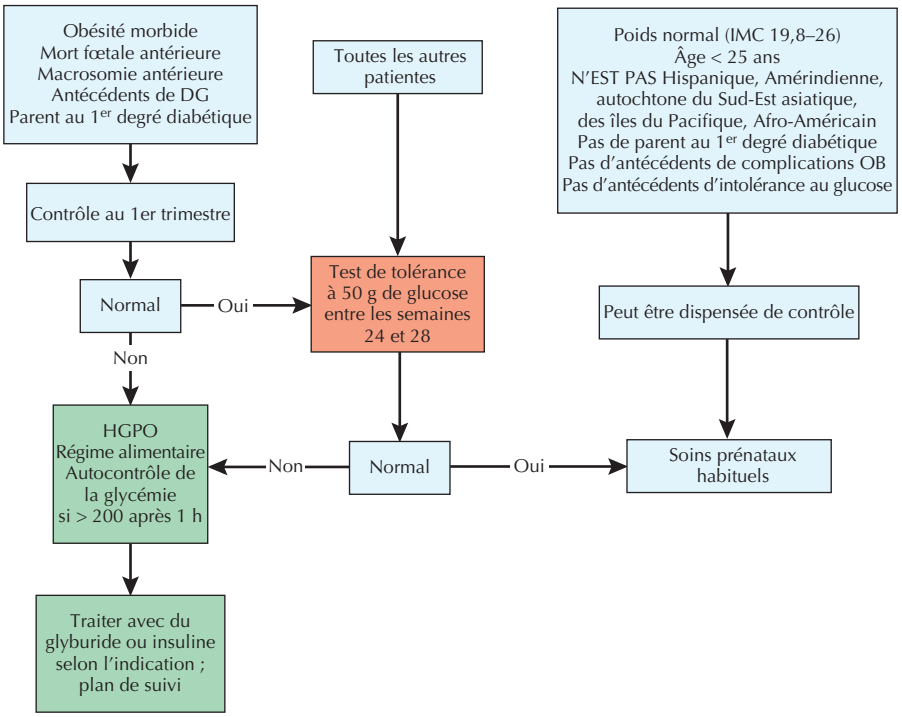


Tableau 116.1 Critères diagnostiques du diabète gestationnel

Paramètre	National Diabetes Data Group*	Carpenter et Coustan**
Dose orale de glucose (g)	100	100
à jeun	105	95
1 h	190	180
2 h	165	155
3 h	145	140
Critères diagnostiques	2, ou plus, valeurs excessives	2, ou plus, valeurs excessives

* Approuvé par l'American College of Obstetricians and Gynecologists.
** Plus souvent utilisé aux États-Unis.

Soins et traitement

Conseils avant la conception

Les patientes atteintes de DPG qui envisagent une grossesse devraient avoir une glycémie strictement contrôlée avant la conception. Puisque plus de 50 % des grossesses sont non planifiées, le médecin de soins primaires qui s'occupe de femmes en âge de procréer doit s'informer, à chaque visite, du désir de la patiente d'avoir des enfants et des éventuelles pratiques contraceptives. L'hémoglobine A_1C devrait être dosée et les taux devraient être normaux. On a montré que la prise quotidienne de multivitamines contenant au moins 0,4 mg d'acide folique pendant au moins 3 mois avant la conception réduisait le risque d'anomalies du tube neural, de fente labiale et de certaines maladies cardiaques congénitales. Si la patiente prend un inhibiteur de conversion de l'angiotensine (ECA) pour hypertension artérielle, il faut envisager de le remplacer par un agent bloquant les canaux calciques, car les inhibiteurs de l'ECA peuvent léser les reins du fœtus, notamment si ce type de médicament est pris durant le deuxième trimestre de la grossesse.

Contrôle de la glycémie

Régime

La patiente atteinte de DPG ou de DG nouvellement diagnostiqué doit recevoir des conseils diététiques. Le tableau 116.2 peut servir au calcul des besoins caloriques totaux.

Bien qu'il soit traditionnellement recommandé que 50 à 60 % des calories doivent provenir de glucides, des études récentes indiquent que les glucides limités à 40 % des calories aboutissaient à moins de macrosomie fœtale. Les protéines doivent représenter environ 20 % des calories, les graisses composant les 40 % restants. La multiplication des repas permet un meilleur contrôle glycémique ; la distribution des calories devrait être comme suit : petit déjeuner, 10 à 15 % ; collation le matin, à 10 % ; déjeuner, 20 à 30 % ; goûter, 0 à 10 % ; dîner, 30 à 40 %, et collation au coucher, 0 à 10 %.

Tableau 116.2 Calcul des besoins caloriques pour une patiente atteinte de diabète gestationnel

Catégorie de poids	IMC*	Besoins caloriques**
Insuffisance pondérale	< 19,8	40 kcal/kg
Poids normal	19,8–26,0	30 kcal/kg
Obésité	26,0–29,0	24 kcal/kg
Obésité morbide	> 29,0	12 kcal/kg

* Poids réel au début de la grossesse divisé par la taille en mètres au carré.
** Basé sur les poids pendant la grossesse lorsque le régime alimentaire est prescrit.

Insuline

DIABÈTE PRÉGESTATIONNEL. Chez les patientes qui prennent des hypoglycémiants oraux, ceux-ci sont habituellement remplacés par deux injections quotidiennes d'insuline, plus précisément d'une combinaison d'insuline ordinaire et d'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn). Cependant, récemment, si les patientes se traitaient par le glyburide et, certaines, par la metformine, on les a laissées poursuivre le traitement par ces hypoglycémiants oraux. La dose quotidienne d'insuline est de 0,5 U/kg à partir de la conception jusqu'à la 12e semaine, 0,8 U/kg de la 12e à la 28e semaine, et 1 U/kg par la suite. La prudence est recommandée chez les patientes sous thérapie par pompe à insuline. La diminution de l'appétit au cours du premier trimestre et les changements de rythme du sommeil liés à la grossesse exposent la patiente à un risque accru d'hypoglycémie. Apprendre aux patientes comment recourir au glucose lorsqu'elles ressentent les premiers signes d'hypoglycémie est particulièrement important. Les membres de la famille devraient également se former à l'utilisation appropriée d'un stylo à glucagon. L'autocontrôle de la glycémie doit s'effectuer quatre à sept fois par jour. La patiente motivée peut envoyer, par courriels ou par fax, son rapport hebdomadaire, qui permet alors l'ajustement des doses d'insuline.

DIABÈTE GESTATIONNEL. De nombreux praticiens pratiquent, dans leur cabinet, des dosages du glucose plasmatique 1 fois par semaine à jeun et 1 ou 2 h après un repas, alors que des études ont montré que l'autocontrôle de la glycémie aboutissait à une incidence moindre de macrosomie fœtale. La décision de commencer une thérapie d'insuline doit être basée sur le suivi de la glycémie capillaire au moyen d'un glucomètre à réflectance. L'utilisation de puces mémoire et de logiciels informatiques pour le calcul des valeurs moyennes de la glycémie simplifie les rapports et augmente leur précision. Au minimum, quatre valeurs par jour doivent être obtenues à jeun et 1 ou 2 h après chaque repas. L'utilisation de valeurs postprandiales pour l'ajustement de la dose d'insuline a été plus efficace pour prévenir l'hypoglycémie néonatale et la macrosomie que le recours aux valeurs préprandiales. Un programme plus intensif de surveillance comprend des valeurs préprandiales (sept déterminations par jour) avec calcul de la moyenne quotidienne des glycémies. Lorsque des mesures quotidiennes confirment que la glycémie est bien contrôlée, la patiente peut ramener ses contrôles à 3 fois par semaine. Des valeurs répétitives à jeun de plus de 95 mg/dl ou des valeurs de plus de 140 mg/dl 1 h après un repas justifient le recours à l'insuline. Une dose totale d'insuline de 0,7 U/kg est calculée et divisée en deux injections par jour, avant le petit déjeuner et avant le souper. La prise du matin comprend généralement de l'insuline ordinaire et de l'insuline NPH dans un rapport 2 : 1, la dose du soir se composant d'un mélange égal. À certaines occasions, une valeur à jeun élevée et persistante peut nécessiter que la dose de NPH du soir soit retardée jusqu'au coucher et que l'insuline ordinaire soit injectée avant le dîner. Les valeurs de glycémie capillaire à atteindre devraient être : moins de 95 mg/dl à jeun, moins de 140 mg/dl 1 h après le repas et des valeurs moyennes de glucose de 90 à 100 mg/dl.

Hypoglycémiants oraux

Jusqu'à récemment, les hypoglycémiants oraux n'étaient pas été utilisés pendant la grossesse en raison de préoccupations concernant de possibles anomalies fœtales et d'hypoglycémie néonatale. La constatation que le DG et le diabète de type 2 ont une physiopathologie similaire a abouti à un regain d'intérêt pour les hypoglycémiants oraux dans le traitement du DG. De nouveaux agents, comme le glyburide, sont étroitement liés aux protéines et ont une demi-vie courte, ce qui minimise l'exposition du fœtus. Des études récentes dans le DG ont constaté des taux équivalents de macrosomie et d'hypoglycémie néonatale que lors des traitements à l'insuline, avec amélioration de l'observance et moins d'épisodes hypoglycémiques. Pour les autres traitements par voie orale, l'expérience et les données sont insuffisantes pour que l'on puisse se prononcer sur leur tératogénicité. De nombreuses études à ce jour n'ont pas été en mesure de différencier les effets liés au médicament de ceux dus à un déséquilibre glycémique.

Autres soins prénataux

Toutes les patientes atteintes de DPG devraient subir un examen ophtalmologique de référence pour la détection d'une éventuelle rétinopathie. Si des modifications prolifératives sont constatées, une photocoagulation peut être pratiquée au cours de la grossesse. Une rétinopathie bénigne nécessite un suivi trimestriel, car l'institution d'un contrôle glycémique étroit a été associée à une détérioration rapide. Au début de la gestation, il faudra effectuer une culture d'urine de base, doser l'excrétion protéique de 24 h et déterminer la clairance de la créatinine. Chez les patientes atteintes de diabète depuis plus de 10 ans, un

électrocardiogramme est indiqué, comme chez les personnes souffrant de néphropathie ou d'hypertension.

Surveillance fœtale

Puisque le diabète est associé à une incidence plus élevée d'anomalies congénitales, il faut doser l'hémoglobine A_1C au premier trimestre. Toutes les patientes diabétiques devront être soumises au dépistage sérique et échographique des malformations. Au premier trimestre, les options comportent des marqueurs sériques et l'échographie pour examen de la clarté nucale. En effet, l'augmentation de cet espace est associée à des malformations cardiaques et à l'aneuploïdie. Au deuxième trimestre, les examens comprennent le dosage d'α-fœtoprotéine et une échographie globale entre la 18e et la 20e semaine. Si le taux d'hémoglobine A_1C est élevé au premier trimestre, une échographie fœtale s'impose à la 22e semaine pour la recherche d'une maladie cardiaque congénitale. Les lésions cardiaques peuvent être des défauts du septum, une transposition des gros vaisseaux, une tétralogie de Fallot, un tronc artériel et une hypoplasie cardiaque gauche. Des tests prénataux sont justifiés dès la 28e semaine chez la patiente souffrant d'un diabète mal contrôlé, de complications vasculaires ou de comorbidités. Dans la plupart des cas, les tests sont lancés à la 32e semaine. Beaucoup de centres utilisent un profil biophysique modifié consistant en un NST (NonStress Test) effectué en relation avec une détermination échographie du volume de liquide amniotique; d'autres préfèrent utiliser le NST seul ou un profil biophysique complet. Le test est au moins hebdomadaire, alors que pour les patientes atteintes de diabète de type 1 ou de DG nécessitant l'insuline, tester 2 fois par semaine peut être préférable.

Accouchement

Le moment optimal pour l'accouchement chez la patiente souffrant de diabète reste un sujet controversé. En cas de mauvais contrôle métabolique, si la maturité des poumons du fœtus est prouvée par l'amniocentèse, le travail devrait être induit entre la 37e à la 38e semaine. Certaines études ont confirmé une incidence réduite de macrosomie fœtale en cas d'induction de routine à la 38e semaine. La plupart des centres ne permettent pas aux patientes diabétiques (DPG ou DG) de poursuivre leur gestation au-delà de 40 semaines, même si le contrôle métabolique est satisfaisant et les tests fœtaux rassurants.

La macrosomie fœtale fait partie des complications les plus redoutées du diabète en raison de son association à la dystocie de l'épaule et à d'éventuelles lésions du plexus brachial chez le nouveau-né. Dix à 50 % des fœtus qui pèsent plus de 4500 g sont victimes d'une dystocie de l'épaule lors de l'accouchement par voie basse. Une paralysie d'Erb (figure 116.3) survient chez 4 à 8 % des nourrissons macrosomiques nés par voie basse, mais seulement 10 à 20 % des cas persistent après l'âge de 1 an. Les techniques actuelles cliniques et échographiques sont insuffisantes pour prédire la macrosomie fœtale. Toutefois, en raison des préoccupations médicolégales, la pratique dominante consiste à proposer aux patientes diabétiques une césarienne si le poids fœtal estimé atteint 4500 g ou plus.

Une hypoglycémie néonatale peut être évitée par un contrôle strict de la glycémie maternelle au cours du travail. Une solution de dextrose par voie intraveineuse prévient la cétose. Une faible dose d'insuline est perfusée en continu et en conjonction avec des mesures de la glycémie capillaire toutes les heures afin de maintenir la glycémie maternelle à 90–120 mg/dl.

Soins au cours du postpartum

Contrôle de la glycémie

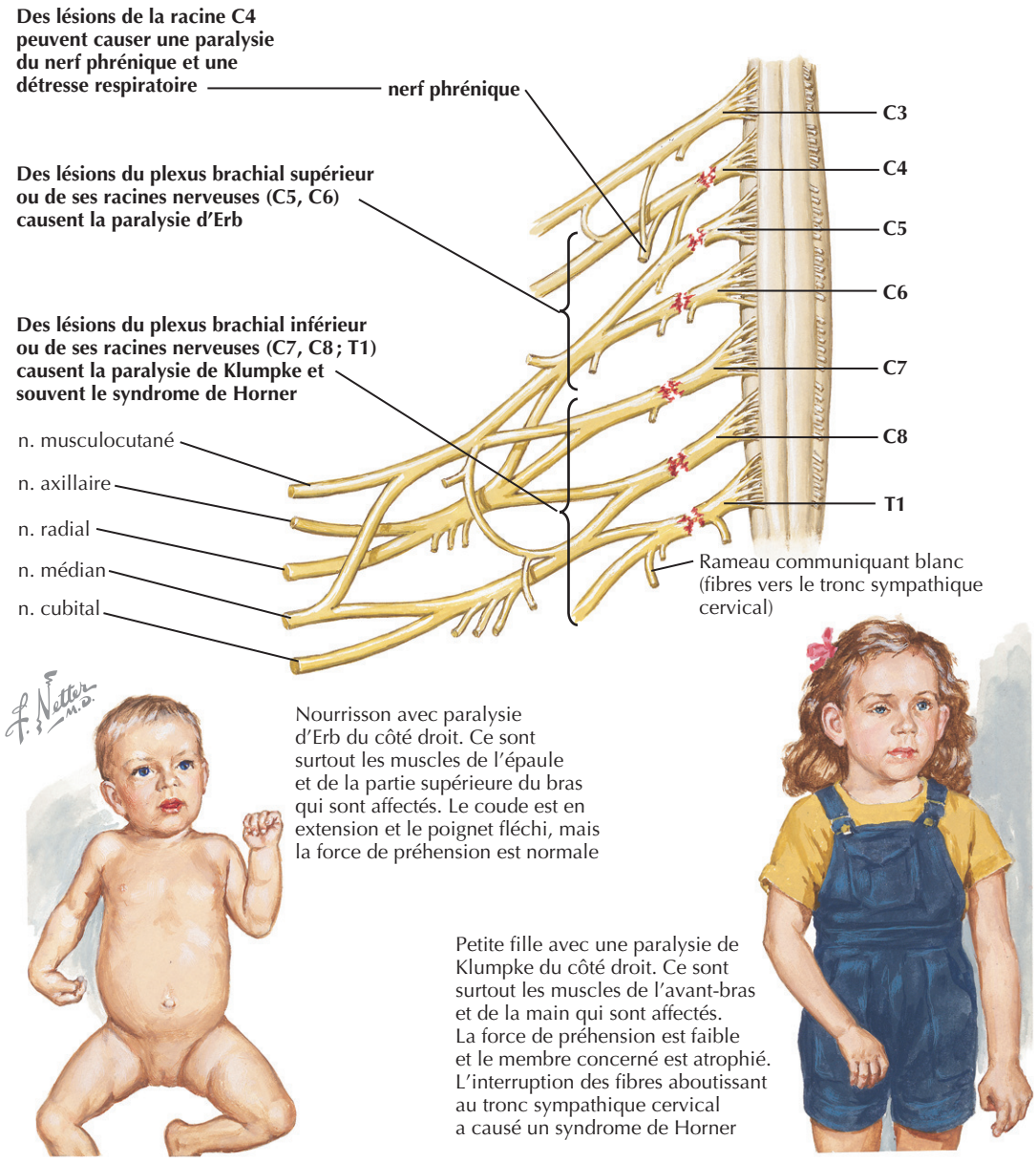
En raison de la chute importante des hormones placentaires à l'accouchement, la patiente atteinte de diabète de type 1 est extrêmement sensible à l'insuline dans les premières 24 h du postpartum. Une hyperglycémie est permise avec maintien d'une glycémie inférieure à 200 mg/dl. Habituellement, dans les 24 premières heures, la patiente n'aura besoin que de la moitié de la dose d'insuline d'avant la grossesse; une échelle mobile d'insuline peut être utilisée pour un contrôle supplémentaire. Au 2e jour du postpartum, la patiente peut reprendre la dose d'avant la grossesse à la condition qu'elle ait repris une alimentation normale. Si la patiente allaite, l'apport calorique doit être augmenté de 500 kcal par rapport aux besoins caloriques de la prégestation. Comme les agents hypoglycémiants oraux sont facilement excrétés dans le lait maternel et peuvent causer une hypoglycémie néonatale profonde, les patientes qui prenaient ces médicaments avant la grossesse sont maintenues sous insuline à faible dose pendant l'allaitement.

Chez une patiente atteinte de DG requérant de l'insuline, les contrôles de glycémie doivent continuer durant le début du postpartum; après un certain temps, ils seront progressivement réduits puis interrompus. Pour tous les autres cas, un test d'hyperglycémie provoquée avec 75 g de glucose est recommandé à la visite de la 6e semaine du postpartum. Si la valeur à jeun dépasse 126 mg/dl ou 200 mg/dl après 2 h, le diagnostic provisoire de diabète peut être posé. On parle de glycémie à jeun altérée lorsqu'elle est comprise entre 110 et 125 mg/dl, alors qu'une intolérance altérée au glucose correspond à une valeur de 140 à 199 mg/dl 2 h après la prise du glucose. Ces patientes nécessitent un suivi attentif, car elles sont à haut risque de développer un diabète clinique.

Contraception

Aujourd'hui, les contraceptifs oraux contiennent des quantités réduites d'estrogène et de progestatif et n'ont dès lors qu'un effet minime sur le contrôle glycémique; leur

Figure 116.3 Lésions des racines nerveuses du plexus brachial et cervical à la naissance (paralysie d'Erb).



utilisation chez la patiente diabétique est acceptable avec un suivi des taux de glucose et des lipides. Les nouveaux dispositifs intra-utérins ne sont pas contre-indiqués chez la patiente diabétique. Des progestatifs injectables ou implantables peuvent aussi être utilisés. Une étude a révélé un taux plus élevé de progression vers le diabète de type 2 chez les patientes hispaniques atteintes de DG qui, en raison de préoccupations liées à la production de lait, ont pris des pilules contraceptives ne contenant qu'un progestatif.

Traitement optimal

Le traitement diététique ou son adaptation sont le fondement principal du traitement des femmes enceintes atteintes de diabète. La réussite passe par des conseils diététiques répétés, l'éducation et le soutien, qui sont essentiels. Le tableau 116.2 décrit un schéma général des besoins caloriques. Toutefois, une attention encore plus grande devrait être accordée à la proportion de macronutriments spécifiques dans l'alimentation. Un autocontrôle vigilant de la glycémie, incluant les valeurs à jeun et postprandiales, constitue la base sur laquelle les principales décisions thérapeutiques clés seront prises. Une fois que les limites supérieures sont dépassées, un traitement doit être débuté immédiatement. Le glyburide est recommandé pour commencer ; toutefois, en cas d'hyperglycémie sévère, l'insuline sera le médicament de première ligne. De fréquentes évaluations du contrôle de la glycémie par des visites toutes

les 1 à 2 semaines avec l'examen des valeurs quotidiennes enregistrées devraient guider de nouveaux ajustements. La surveillance de la croissance du fœtus par échographie est obligatoire dans les cas graves, et au moins une évaluation est recommandée au cours du troisième trimestre pour toutes les mères diabétiques. L'accouchement devrait avoir lieu avant la 40e semaine, et plus tôt si le contrôle glycémique est insatisfaisant et si la maturité pulmonaire du fœtus est suffisante, une naissance par césarienne étant réservée aux fœtus dont le poids estimé excède 4500 g. Le bien-être fœtal doit être évalué 1 fois ou 2 fois par semaine par les NST ou des profils biophysiques. En postpartum, les patientes ayant eu besoin d'insuline pendant la grossesse doivent continuer à surveiller leur glycémie, et toutes les patientes doivent subir un test d'hyperglycémie provoquée à 2 h entre 2 et 4 mois après l'accouchement.

Éviter les erreurs de traitement

En raison du risque accru d'hypoglycémie pendant la grossesse, un traitement agressif avec de l'insuline au début de l'évolution de la maladie doit être évité. Certains praticiens suggèrent de commencer avec des doses d'insuline de 0,5 à 0,7 U/kg, légèrement inférieures aux doses mentionnées plus haut. Non seulement l'hypoglycémie est potentiellement nocive pour la mère et le fœtus, mais des symptômes importants peuvent aussi nuire à la future observance thérapeutique. En outre, ne pas continuer à rappeler les conseils diététiques, à soutenir les patientes et ne pas renforcer la surveillance de la glycémie à domicile sont de sérieux écueils à la réussite thérapeutique. Le traitement initial avec le glyburide va probablement améliorer l'observance et, de ce fait, le succès du traitement. Il est important de reconnaître les principales interactions médicamenteuses avec le glyburide, comme l'aspirine, qui déplace le médicament des protéines, les bloqueurs H_2 qui inhibent de façon compétitive le métabolisme et les β-bloquants, qui sont des antagonistes des hormones de régulation.

Résultats à long terme

Maternels

Les femmes chez qui un DG se développe courent un risque important de développement ultérieur d'un diabète de type 2. L'incidence est tributaire de plusieurs facteurs, notamment la race et l'origine ethnique. Environ 10 % des femmes blanches avec un DG développent un diabète de type 2 au cours de la première décennie postpartum ; le taux passe à 30–40 % à la troisième décennie. En revanche, 50 % des femmes d'origine latine après un DG développent un diabète de type 2 dans les 5 ans de l'accouchement. Bien que la parité ne semble pas influer sur le risque, les femmes avec un DG au cours de grossesses successives sont plus à risque de développer un diabète de type 2. L'obésité est également un facteur de risque majeur. Le risque de diabète augmente presque de 2 fois avec chaque gain de poids de 5 kg au-dessus du poids postpartum. Ainsi, la connaissance de l'état de santé d'une femme pendant ses grossesses offre une opportunité unique d'évaluation des risques qu'elle encourt, offrant l'occasion de prévenir la maladie et d'optimiser le dépistage.

Néonataux

La macrosomie, l'hypoglycémie, l'hyperbilirubinémie et une polyglobulie sont les effets préjudiciables à court terme d'un diabète maternel mal contrôlé. Plus préoccupants sont les résultats des études à long terme qui indiquent qu'un mauvais contrôle métabolique maternel peut affecter le développement fœtal. Une incidence plus élevée d'obésité, persistant durant l'adolescence, une intolérance au glucose et même un développement intellectuel et psychomoteur insuffisant ont été constatés.

Futures directions

Des essais randomisés sont absolument nécessaires concernant le traitement du DG et les conséquences néonatales à court et à long terme. En outre, les nouveaux modes de traitement comme l'insuline par voie nasale et les nouveaux types d'hypoglycémiants oraux devraient être étudiés au cours de la grossesse.

Ressources supplémentaires

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins ; Gabbe S. Pregestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin no 60. Obstet Gynecol 2005 ; 105 : 675-85. PMID : 15738045.

Cet article fournit un excellent aperçu du DPG dans le cadre de la grossesse et propose des directives pratiques. Il comprend une revue de la littérature et fournit des opinions de consensus et d'experts lorsque les données probantes manquent.

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins ; Coustan D. Gestational diabetes. ACOG Practice Bulletin no 30. Obstet Gynecol 2001 ; 98 : 525-38. PMID : 11547793.

Cet article fournit un bref aperçu de la compréhension actuelle du DG et fournit des directives de prise en charge fondées sur des données probantes et complétées, si nécessaire, par des avis d'experts.

Tran N, Hunter S, Yankowitz J. Oral hypoglycemic agents in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2004 ; 59 : 456-63. PMID : 15167767.

Les auteurs présentent une revue détaillée de l'utilisation, de l'efficacité et de la sécurité des différents agents oraux pour le traitement du diabète pendant la grossesse.

Données probantes

1. Ferrara A, Weiss N, Hedderson M, et al. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia. Diabetologia 2007 ; 50 : 298-306. PMID : 17103140.

Cette étude démontre le risque plus élevé de complications de la grossesse si, lors de l'épreuve d'hyperglycémie, l'on utilise les seuils de glycémie

à 3 h proposés à l'origine par Carpenter et Coustan, seuils qui excédent ceux qui ont été approuvés par l'ADA.

2. Gabbe S, Graves C. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. Obstet Gynecol 2003 ; 102 : 857-68. PMID : 14551019.

   Cet article passe en revue les principaux aspects et les normes de soins dans la prise en charge des grossesses compliquées par le diabète.

3. Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 1998 ; 21 (Suppl 2) : B91-B98.

   Cette revue de 58 études cliniques contribue à établir des critères permettant d'engager diverses thérapies pour le diabète pendant la grossesse. Il démontre le risque d'une issue défavorable de la grossesse en fonction du degré de contrôle glycémique.

4. Langer O, Conway D, Berkus M, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 2000 ; 343 : 1134-8. PMID : 11036118.

   Cette étude ***démontre l'efficacité du glyburide pour le contrôle glycémique*** *durant les grossesses compliquées par un diabète. Elle montre également un risque plus faible de complications hypoglycémiques avec le glyburide par rapport à l'insulinothérapie.*

5. Miller E, Hare J, Cloherty J, et al. Elevated maternal hemoglobin A_1C in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. N Engl J Med 1981 ; 304 : 1331-4. PMID : 7012627.

   Cette étude établit la corrélation entre le contrôle glycémique en début de grossesse, évalué par le taux d'hémoglobine glycosylée, et le risque d'anomalies congénitales. L'augmentation du taux d'hémoglobine A_1C s'accompagne d'une augmentation des principales anomalies.

6. Russell M, Phipps M, Olson C, et al. Rates of postpartum glucose testing after gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2006 ; 108 (6) : 1456-62. PMID : 17138780.

   Cette étude rétrospective montre que le suivi au cours du postpartum après des grossesses compliquées d'un DG est trop rare, puisque moins de 45 % des patientes ont bénéficié des tests appropriés. Parmi celles qui ont été testées, des résultats anormaux ont été découverts chez plus d'un tiers.

7. Yang J, Cummings E, O'Connell C, Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. Obstet Gynecol 2006 ; 108 : 644–50. PMID : 16946226.

   Cette étude de population démontre un risque accru de suites défavorables de la grossesse chez les patientes atteintes de DG par rapport aux non-diabétiques. Les risques d'effets indésirables, mortalité périnatale, anomalies congénitales et enfants trop grands pour l'âge gestationnel, étaient de 3 à 9 fois plus élevés.

8. Zhao Z, Reece A. Experimental mechanisms of diabetic embryopathy and strategies for developing therapeutic interventions. J Soc Gynecol Invest 2005 ; 12 : 549-57.

   Les auteurs présentent une revue complète des types et des mécanismes de développement des anomalies congénitales principales observées en cas de grossesse diabétique. On a montré que l'hyperglycémie, les corps cétoniques, les triglycérides et les effets secondaires d'un stress oxydatif accru exerçaient des effets néfastes sur l'embryon en développement.

M. Cristina Muñoz

117

Troubles menstruels

Introduction

Une menstruation, un saignement périodique, à intervalles réguliers, causé par l'élimination de la muqueuse utérine, est un événement normal. Pour de nombreuses femmes, il témoigne de la maturité sexuelle, de la fécondité et d'une bonne santé, mais il peut être accompagné d'une morbidité importante. Les plaintes fréquentes sont des saignements menstruels excessifs, une fréquence trop ou pas assez élevée, des périodes douloureuses et le syndrome prémenstruel (SPM).

Le cycle menstruel (figure 117.1) est décrit à la fois en termes d'événements ovariens, hormonaux et de réactions endométriales aux changements hormonaux. Le premier jour de saignement est défini comme étant le jour 1 du cycle ovarien, qui commence par la phase folliculaire. Plusieurs follicules (petits kystes, contenant chacun un ovule entouré de cellules productrices d'estrogènes, la granuleuse) commencent leur maturation sous l'effet de la folliculostimuline (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH) sécrétées par l'hypophyse antérieure. Grâce à une rétroaction positive, le follicule qui sécrète le plus d'estradiol (follicule dominant) devient plus sensible à la stimulation par la FSH et grandit jusqu'à environ 2 cm de diamètre, tandis que les autres s'atrophient. L'hypothalamus et l'hypophyse répondent aux hormones ovariennes par une forte sécrétion de LH et de FSH. L'ovulation se produit dans les 24 à 48 h suivant le pic de LH. Après l'ovulation, la granuleuse et les cellules de la thèque du follicule ovulatoire forment le corps jaune et produisent des estrogènes et de la progestérone pendant la phase lutéale. La hausse des taux d'hormones ovariennes exerce une rétroaction négative sur la production de FSH et de LH. Comme la FSH et la LH chutent (en l'absence de grossesse), le corps jaune dégénère.

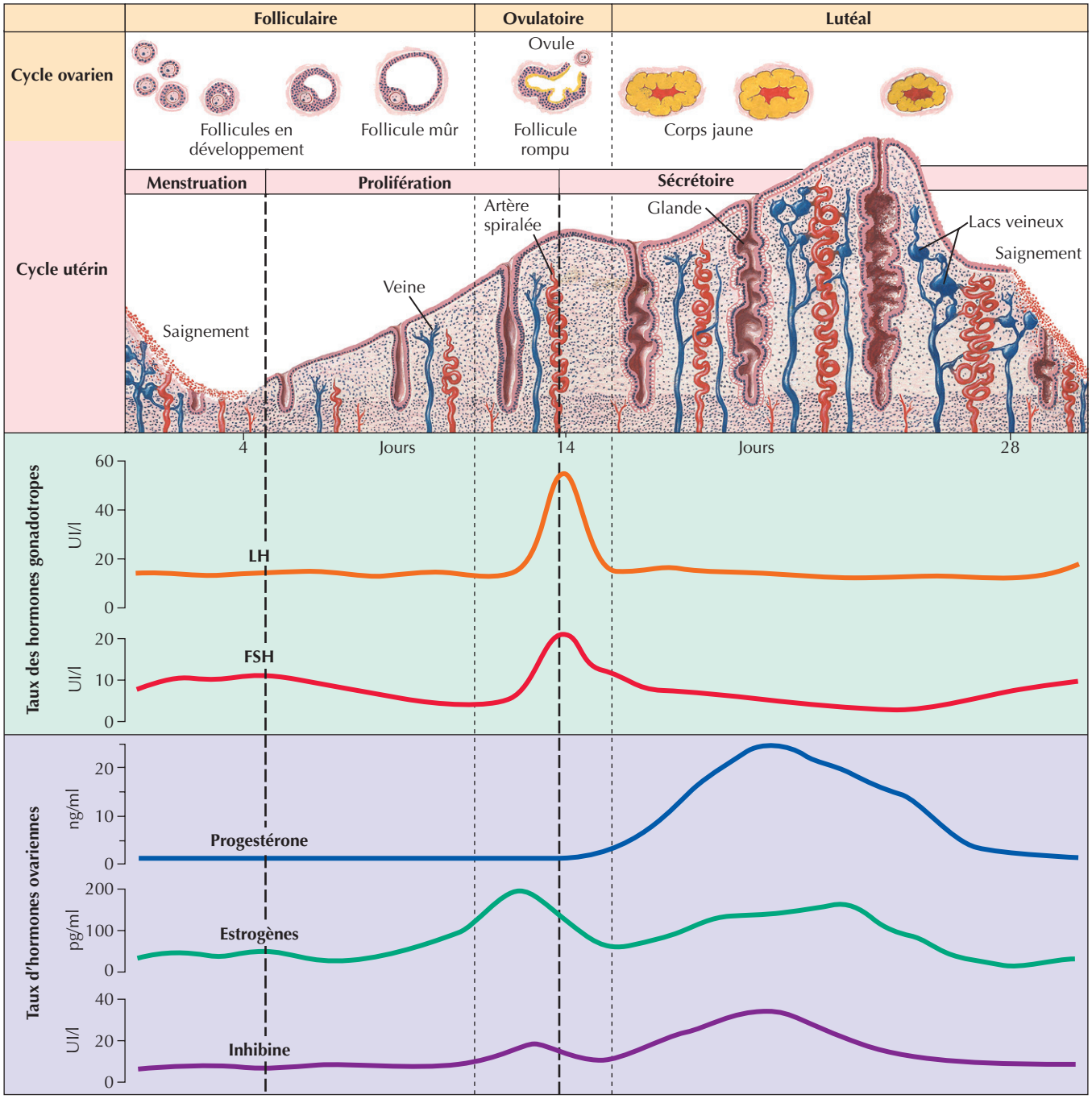
L'utérus réagit à une stimulation hormonale ovarienne ou pharmacologique de façon stéréotypée. Pendant les menstruations, en raison de la chute du support hormonal, la muqueuse endométriale, réceptive à l'activité hormonale, se détache jusqu'à sa couche basale. Pendant ce temps, de nouveaux follicules ovariens se forment. Les estrogènes induisent un épaississement de la paroi et l'arrêt du saignement. Cette croissance des glandes et du stroma avant l'ovulation est la phase proliférative. Après l'ovulation, la progestérone et les estrogènes accentuent le caractère tortueux des glandes endométriales et amplifient la sécrétion glandulaire, c'est la phase sécrétoire.

Les règles normales se produisent tous les 24 à 35 j. La moyenne est de 28 j, l'ovulation survenant au jour 14. D'une femme à l'autre, la longueur des cycles peut varier considérablement et, chaque année, une femme peut connaître, de manière aléatoire, un allongement ou un raccourcissement des cycles. Les femmes en bonne santé, âgées de 20 à 40 ans, ont généralement des cycles réguliers. Le risque de cycles irréguliers augmente généralement 5 à 7 ans après la ménarche et pendant plusieurs années avant la ménopause.
Au cours des cycles ovulatoires, le saignement dure en moyenne 3 à 6 j, avec un maximum habituellement au 2e jour. En moyenne, la perte de sang est de 30 à 40 ml par cycle.

Irrégularités des cycles et importance des saignements

Les menstruations peuvent être excessives en quantité, fréquence ou durée, ou en la combinaison de ces éléments. Une ménorragie (hyperménorrhée) est un saignement prolongé (plus de 7 j) ou abondant (supérieur à 80 ml/règles) survenant à intervalles réguliers. Une polyménorrhée définit des cycles menstruels réguliers, mais qui surviennent plus souvent que tous les 21 j. Une métrorragie est un saignement fréquent, mais irrégulier ; une ménométrorragie est un saignement à la fois fréquent et abondant. L'aménorrhée est l'absence de saignement. Par oligoménorrhée, on entend des périodes peu

Figure 117.1 Cycle menstruel.

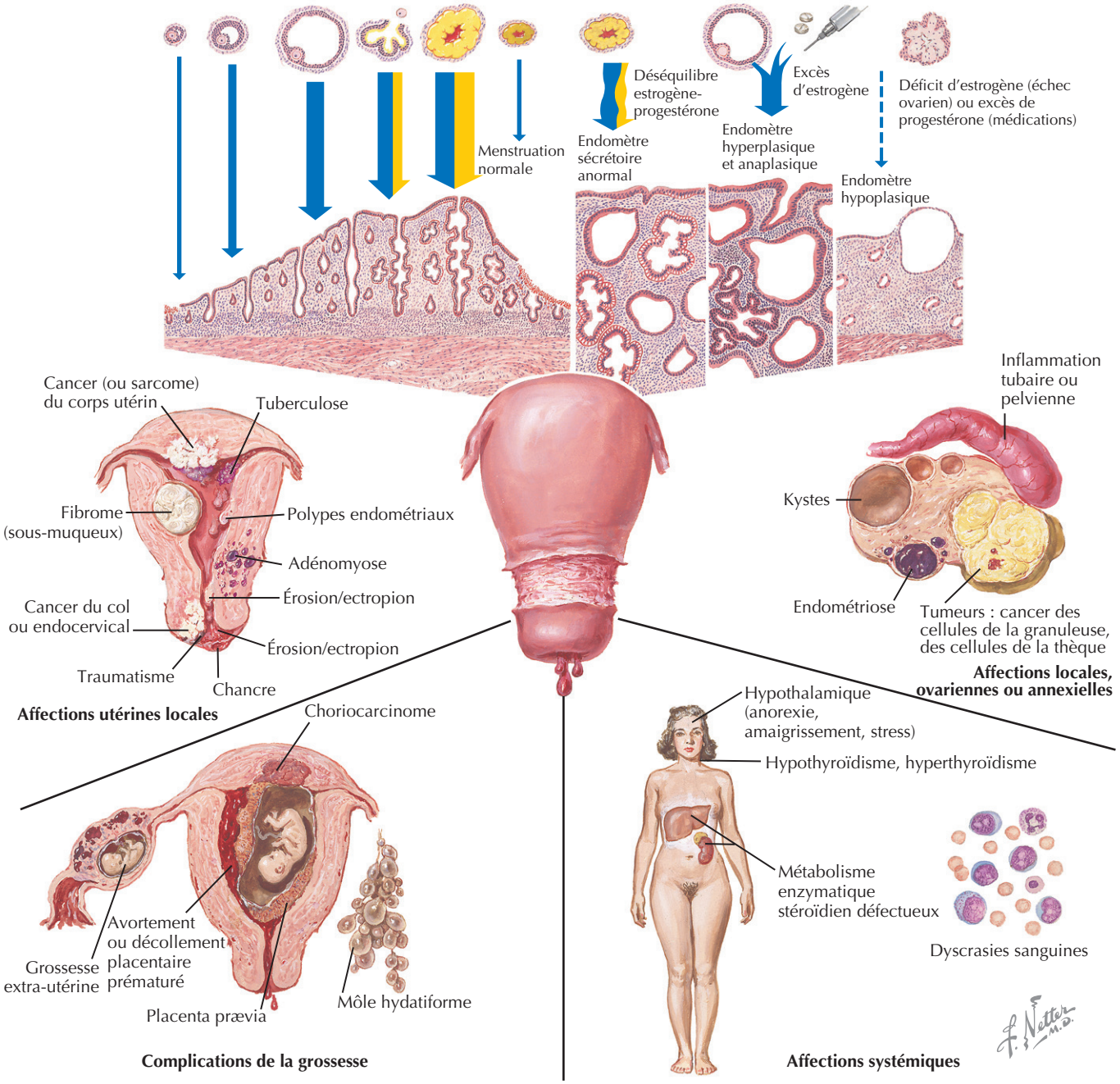


fréquentes et irrégulières. On parle de saignement utérin dysfonctionnel à propos de saignements menstruels anormaux pour lesquels une cause organique ne peut pas être trouvée.

Étiologie et pathogénie

Des saignements abondants réguliers sont souvent dus à une déformation anatomique de l'utérus (figure 117.2). Les fibromes utérins (fibromes sous-muqueux ou grands léiomyomes intramuraux), une adénomyose et des polypes endométriaux provoquent des saignements abondants, peut-être en augmentant la surface endométriale. Des dispositifs intra-utérins non hormonaux peuvent aussi causer des périodes plus longues et plus hémorragiques, en induisant une réaction locale à corps étranger. Des troubles de la coagulation d'origine héréditaire (par exemple la maladie de von Willebrand) ou liés à la prise d'anticoagulant ou d'aspirine augmentent aussi les pertes sanguines menstruelles.

Figure 117.2 Causes de saignements utérins anormaux.



Un saignement excessif et irrégulier peut être la conséquence de pathologies graves. Il s'agit notamment de grossesses anormales : fausse couche, menaçante ou incomplète, grossesse ectopique ou grossesse molaire. Une endométrite provoque des saignements utérins irréguliers et une sensibilité utérine due à l'inflammation. Des distorsions anatomiques comme des fibromes ou des polypes peuvent causer des saignements irréguliers. Un cancer de l'endomètre est associé à des saignements irréguliers, parfois massifs. L'adénocarcinome, la néoplasie endométriale la plus courante, dérive généralement d'une hyperplasie kystique avec atypie. Cette affection provoque souvent des saignements, qui peuvent conduire à un examen et au traitement avant le développement du cancer. Pour cette raison, rechercher la cause de saignements irréguliers, en particulier chez les femmes ménopausées ou en périménopause, est important.

Un saignement du col ou du vagin (par exemple cervicite, ectropion, cancer invasif, vaginite atrophique sévère ou trichomonase) peut être confondu avec des saignements utérins. Une hématurie macroscopique ou des saignements rectaux et de l'anus sont parfois interprétés à tort comme d'origine génitale.

L'aménorrhée est le plus souvent causée par la grossesse. D'autres causes sont l'hyperprolactinémie, l'hypothyroïdie ou un déficit en hormone adrénocorticotrope, un hypogonadisme hypogonadotrophique, la ménopause ou une insuffisance ovarienne prématurée, une anorexie mentale, une perte de poids soudaine, un stress grave, un exercice intense et de nombreux médicaments.

Une anovulation prolongée peut provoquer une période d'aménorrhée, suivie par une forte hémorragie liée à l'hyperplasie muqueuse utérine. Dans le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), une augmentation de la sécrétion de la LH hypophysaire et l'excès d'androgènes ovariens empêchent la maturation des follicules dans l'ovaire. L'androstènedione de l'ovaire est convertie en périphérie en estrone, qui stimule encore davantage la libération de LH, d'où la formation d'un cercle vicieux. Les estrogènes causent une prolifération endométriale prolongée, mais sans ovulation ; aussi, la menstruation normale ne survient pas. Finalement, l'endomètre épais, mais fragile, se détache en provoquant une forte hémorragie. Les conséquences physiques sont, notamment, l'obésité, l'acné, l'hirsutisme et, dans les cas graves, de multiples kystes ovariens. Ces signes peuvent être absents dans les cas moins graves d'oligo-ovulation hyperandrogénique. Le SOPK peut être associé à une lipémie élevée, à une obésité abdominale, à une résistance à l'insuline avec risque accru de diabète et à des cardiopathies.

Tableau clinique

Les patientes se plaignent lorsque leur cycle menstruel change, quand le saignement comporte de gros caillots ou déborde la protection sanitaire. Une ménorragie chronique cause fréquemment une anémie ferriprive. Parfois, les femmes souffrant d'anémie grave à la suite de saignements menstruels ne reconnaissent pas que leurs règles sont anormales. L'absence d'anémie n'exclut pas une ménorragie, car les femmes peuvent compenser les importantes pertes sanguines en augmentant la consommation de fer.

Diagnostic différentiel

Voir l'encadré 117.1 pour le diagnostic différentiel des troubles menstruels.

Démarche diagnostique

Une anamnèse concernant les menstruations doit porter sur la régularité, la durée et l'abondance des saignements (taille des caillots, type de protection nécessaire et temps nécessaire pour imbiber une serviette hygiénique ou un tampon). L'âge à la ménarche et la présence de signes de périménopause comme les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes aident à diagnostiquer les cycles anovulatoires correspondant à un âge déterminé. L'anamnèse doit porter également sur des maladies ou médicaments qui peuvent influer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Une galactorrhée, l'hirsutisme, l'acné et un gain ou une perte de poids sont d'importants symptômes à prendre en compte. Une virilisation rapidement progressive (approfondissement de la voix, agrandissement du clitoris, calvitie temporale et accroissement de la masse musculaire ou de la libido) fait suspecter une tumeur ovarienne ou surrénalienne. Des antécédents familiaux de troubles menstruels, d'hystérectomie et des troubles hémorragiques doivent faire rechercher d'éventuelles causes héréditaires des troubles menstruels. À l'examen physique, il faut mesurer la taille, peser, prendre la tension artérielle, examiner la distribution des cheveux et rechercher l'acné. L'examen au spéculum peut montrer une inflammation vaginale, une érosion du col utérin, une tumeur ou de polypes cervicaux. Un examen bimanuel peut révéler la texture ferme et grumeleuse d'un léiomyome. Une sensibilité à la palpation utérine peut être due à une infection, à une adénomyose, et une hypertrophie des ovaires ou la présence de kystes peuvent s'observer chez les patientes présentant une anovulation. Chez les patientes obèses, les ovaires ne sont habituellement pas palpables. Chez les femmes ménopausées, il est anormal de pouvoir palper les ovaires ; tout ovaire palpable doit être examiné par échographie.

Les tests de laboratoire utiles comprennent un test de grossesse sensible, un hémogramme complet, un dosage de la ferritine et du fer sérique chez les femmes atteintes de ménorragie. Chez une femme soupçonnée de troubles de la coagulation, on demandera la mesure des temps de prothrombine et de céphaline. Pour les patientes anorexiques, les dosages de la β-gonadotrophine chorionique, de la prolactine, de la thyréostimuline, de la FSH et de l'estradiol sont utiles. En présence de signes d'androgènes en excès, il faut vérifier le taux de testostérone totale et celui de la 17-hydroxyprogestérone (le matin à jeun). Puisque l'anovulation chronique peut être associée à un syndrome métabolique, il importe également de doser les lipides sériques, de rechercher une hyperinsulinémie et de tester la tolérance au glucose. Une biopsie de l'endomètre peut montrer des polypes, une infection, une hyperplasie ou un carcinome. L'échographie montre la taille totale de l'utérus et l'épaisseur de l'endomètre, ainsi que les fibromes, les kystes ovariens ou la nature polykystique des ovaires. L'hydrosonographie et l'hystérosalpingographie sont utiles pour détecter des lésions comme des polypes endométriaux. Une hystéroscopie permet la visualisation de la cavité utérine, et de nombreuses lésions, telles que les fibromes sous-muqueux ou pédonculés ainsi que les polypes de l'endomètre, peuvent être traitées au cours de cet examen.

Soins et traitement

Traitement optimal

En cas de saignement excessif, un traitement hormonal peut s'avérer utile même si l'origine du mal n'est pas endocrine.

Encadré 117.1 Diagnostic différentiel des troubles menstruels

Ménorragie
- Léiomyomes
- Polypes de l'endomètre ou de l'endocol
- Hyperplasie ou carcinome de l'endomètre
- Anovulation (hypothalamique, pituitaire, syndrome des ovaires polykystiques, périménopause)
- Troubles de coagulation (maladie de von Willebrand, hémophilie, thrombopénie, utilisation d'anticoagulant)
- Hypothyroïdie
- Endométriose
- Endométrite
- Lupus érythémateux disséminé
- Leucémie
- Scorbut

Métrorragie
- Grossesse (intra-utérine, extra-utérine, menace de fausse couche)
- Anovulation
- Saignements d'interruption (contraceptifs à base d'un progestatif ou d'une combinaison estrogène-progestatif)
- Polypes de l'endomètre ou de l'endocol
- Léiomyomes
- Adénomyose
- Endométrite
- Hyperplasie ou carcinome de l'endomètre
- Troubles de la coagulation
- Rétention de produits de la conception

Aménorrhée primaire
- Anomalies müllériennes (agénésie utérine ou vaginale, septum vaginal, imperforation de l'hymen)
- Insensibilité aux androgènes
- Dysgénésie ovarienne (syndrome de Turner, syndrome de Swyer, mosaïcisme)
- Retard de puberté
- Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
- Hypopituitarisme
- Grossesse
- Androgènes
- Tumeurs productrices d'androgènes
- Hystérectomie ou ovariectomie
- Antécédents de chimiothérapie ou de radiothérapie
- Agents toxiques comme le plomb, le mercure et l'alcool
- Malnutrition
- Exercice
- Maladie chronique
- Tumeurs hypophysaires comme un craniopharyngiome
- Anorexie ou dépression

Aménorrhée secondaire
- Grossesse
- Anovulation, syndrome des ovaires polykystiques
- Kyste ovarien fonctionnel
- Ménopause, insuffisance ovarienne prématurée
- Hyperthyroïdie, hypothyroïdie
- Prolactine élevée (lactation normale, prolactinome)
- Hypopituitarisme (tumeur, syndrome de Sheehan, syndromes génétiques)
- Hypothalamique (suppression par le stress de la GnRH, anorexie mentale, boulimie, perte de poids aiguë, malnutrition, dépression, exercice intense, maladie chronique)
- Effet d'un médicament (contraceptifs hormonaux, agonistes de la GnRH, androgènes, phénothiazines)
- Empoisonnement par métaux lourds (plomb, mercure)
- Chimiothérapie, irradiation
- Lésions de l'endomètre (syndrome d'Asherman, tuberculose et schistosomiase)
- Diabète
- Lupus érythémateux disséminé
- Vasculite
- Infection à VIH
- Tuberculose
- Causes chirurgicales d'hypopituitarisme
- Hystérectomie ou ovariectomie
- Tumeurs productrices d'androgènes

Les estrogènes arrêtent le saignement en stimulant la croissance d'un nouveau tissu endométrial. Les progestatifs induisent la maturité de la muqueuse utérine, ce qui la rend compacte et prête à se détacher dès le retrait du médicament, imitant les changements normaux qui se produisent durant la phase sécrétoire du cycle menstruel. Les progestatifs servent également au diagnostic en cas d'aménorrhée, car le saignement induit par le retrait du progestatif (par exemple l'acétate de médroxyprogestérone, 10 mg par jour pendant 10 à 14 j) témoigne d'une stimulation estrogénique adéquate de la muqueuse utérine et de la perméabilité de la voie d'élimination. Chez les patientes anovulatoires, l'utilisation de progestatifs cycliques permet un saignement régulier de retrait et empêche un épaississement excessif de l'endomètre ainsi que le développement d'une hyperplasie et d'un carcinome. Une posologie élevée de pilules contraceptives combinées (estrogène-progestatif) [par exemple 4 comprimés par jour pendant plusieurs jours] arrêtera un saignement abondant, alors que des doses normales établiront des saignements de retrait prévisibles, tous les 28 j. La « période » programmée chez les utilisatrices de la pilule et une métrorragie sont toutes deux des effets de la médication ; elles ne représentent ni une menstruation normale, ni une anomalie menstruelle. Les contraceptifs oraux peuvent être pris en continu (sans placebo) afin de prévenir les saignements de retrait et une perte de sang. Un dispositif intra-utérin contenant du lévonorgestrel ou un progestatif implanté ou injecté peut également diminuer la perte de sang menstruelle, bien que l'on doive s'attendre à des saignements irréguliers dans les premiers mois d'utilisation. Des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) diminuent la quantité totale du saignement utérin et la douleur associée aux menstruations, et les AINS peuvent être utiles en association à un contraceptif progestatif oral ou cyclique. L'acide tranexamique (non disponible aux États-Unis) réduit efficacement la perte de sang menstruel.

Les traitements chirurgicaux comprennent le curetage, la myomectomie, l'hystérectomie ainsi que de nombreux procédés permettant l'ablation ou la résection de la muqueuse utérine et des techniques destructrices de fibromes.

Éviter les erreurs de traitement

L'erreur la plus grave dans le traitement des saignements anormaux est de rater le diagnostic de cancer ou de précancer de l'endomètre. Le carcinome endométrial a une longue phase précancéreuse, et le carcinome à un stade précoce est souvent curable par la chirurgie. Une biopsie de l'endomètre permet le diagnostic du cancer de l'endomètre et de la plupart des lésions précancéreuses. Les résultats faussement négatifs sont possibles, de sorte que, chez les patientes à haut risque (les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer de l'utérus, obèses, diabétiques, de race afro-américaine et les patientes chez qui le résultat de biopsie antérieure était préoccupant), le curetage doit être envisagé si un traitement hormonal ne met pas fin à des saignements irréguliers.

Les contraceptifs oraux et d'autres hormones provoquent souvent des métrorragies au cours des premiers cycles d'utilisation. Les patientes doivent en être informées, de sorte qu'elles n'arrêtent pas le traitement trop tôt. L'utilisation prolongée d'un progestatif ou d'une combinaison estroprogestative peut atrophier l'endomètre; dès lors, si la muqueuse était initialement épaisse, elle peut se mettre à saigner lorsqu'elle devient trop mince. Cette atrophie pourra être constatée à l'échographie ou à l'hystéroscopie. L'hormonothérapie est particulièrement efficace chez les femmes ayant un déséquilibre hormonal tel que l'anovulation. Lorsque des fibromes sous-muqueux ou des polypes déforment les tissus, un traitement hormonal améliore souvent les symptômes, mais la chirurgie est plus efficace.

Pour une endométriose et une adénomyose graves, une hystérectomie peut procurer un soulagement bienvenu de symptômes, surtout chez les femmes qui ont achevé de procréer. Lorsque les ressources sont limitées, une anamnèse soigneuse permettra d'identifier les patientes qui ont le plus besoin d'une hystérectomie.

Dysménorrhée et syndrome prémenstruel

Les règles sont douloureuses chez 30 à 60 % des femmes. Environ 5 % ont des symptômes graves qui interfèrent avec leurs activités quotidiennes. Le SPM, un ensemble de symptômes physiques et émotionnels qui se développe durant la phase lutéale du cycle, touche plus de la moitié des femmes réglées de façon intermittente, bien que 2 à 3 % seulement souffrent de symptômes graves.

Étiologie et pathogénie

La dysménorrhée primaire est causée par la prostaglandine F_2a, qui provoque des contractions utérines. La dysménorrhée secondaire est causée par l'inflammation due à une infection pelvienne aiguë ou chronique, par la production excessive de prostaglandine dans l'endométriose et l'adénomyose ou par une sténose cervicale. Les symptômes physiques du SPM, comme les ballonnements et la sensibilité des seins, sont d'origine hormonale. Les symptômes émotionnels, comme la colère, l'irritabilité et la dépression, dépendent de la sérotonine.

Tableau clinique

Le tableau clinique est simple, la patiente décrivant elle-même l'ensemble des symptômes; elle vient surtout demander un traitement.

Diagnostic différentiel

Le SPM et le trouble dysphorique prémenstruel (TDP) doivent être distingués des troubles chroniques de l'humeur. Parce que la maladie mentale est stigmatisée, les femmes souffrant de dépression ou d'anxiété cherchent souvent un traitement pour le SPM. Cependant, les symptômes émotionnels du SPM et du TDP ne se produisent que dans la phase lutéale, disparaissant au cours des phases menstruelles et folliculaires. Le TDP peut être isolé, ou une femme peut avoir des exacerbations prémenstruelles d'un trouble de l'humeur sous-jacent. Dans les deux cas, les symptômes de dépression, d'irritabilité et des comportements inappropriés peuvent provoquer des troubles graves dans le travail d'une femme et dans les relations familiales, ainsi que des sentiments ultérieurs de culpabilité et de honte.

Démarche diagnostique

Une description du cycle menstruel est nécessaire afin que l'on puisse connaître à quel âge les troubles ont commencé, les symptômes changeant avec l'âge, mais aussi avec la prise de contraceptif, la grossesse, l'allaitement, des symptômes associés comme des maux de dos ou la dyspareunie et la réponse à des traitements antérieurs. Pour le SPM, un calendrier menstruel permet de documenter les symptômes sur plusieurs cycles. Des antécédents familiaux de troubles menstruels peuvent affecter la réaction d'une femme à ses menstruations, alors que des antécédents d'endométriose ou d'adénomyose augmentent les soupçons envers ces affections. Un examen pelvien peut révéler une sensibilité annexielle ou à la mobilisation du col de l'utérus lors d'une infection, une nodularité dans les ligaments utérosacrés en cas d'endométriose ou un utérus sensible et mou dans l'adénomyose.

Soins et traitement

Traitement optimal

Les douleurs menstruelles peuvent être traitées par des AINS, qui diminuent la production des prostaglandines, les contractions utérines hypertoniques et la perte de sang

menstruel. Les contraceptifs oraux diminuent également les douleurs menstruelles chez 90 % des utilisatrices et peuvent être utilisés en association avec les AINS. La chaleur, la stimulation nerveuse électrique transcutanée, l'acupuncture, l'acupressure sont également efficaces. Les douleurs graves réfractaires au traitement justifient une laparoscopie, des lésions d'endométriose pouvant être cautérisées simultanément. En cas de présomption d'endométriose, la patiente peut être traitée de manière empirique par des agonistes de la gonadolibérine (GnRH). Une amélioration grâce à ce traitement ne confirme pas un diagnostic d'endométriose, car le blocage des règles traite plusieurs troubles menstruels. La dysménorrhée est moins fréquente après une grossesse et un accouchement par voie basse, mais le stress de la parentalité peut amplifier le SPM. L'hystérectomie est efficace pour soulager la dysménorrhée primaire. Une douleur pelvienne chronique revient souvent après une hystérectomie, même si l'examen localisait la douleur à l'utérus.

Les symptômes physiques du SPM peuvent être efficacement traités par des diurétiques et des analgésiques légers. Les symptômes émotionnels peuvent s'améliorer avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (administré en continu ou seulement durant la phase lutéale), un anxiolytique, un antidépresseur tricyclique ou par la suppression des règles par le danazol, par un agoniste de la GnRH ou par un contraceptif oral.

Éviter les erreurs de traitement

L'endométriose, l'adénomyose et la maladie inflammatoire pelvienne chronique peuvent toutes provoquer une gêne abdominale vague et des ballonnements qui sont plus graves au moment de la menstruation. Un examen pelvien soigneux et une laparoscopie permettent de distinguer ces affections du SPM.

Une femme qui est soupçonnée de souffrir de TDP peut avoir un TDP, une dépression, ou les deux. Une évaluation quotidienne des fluctuations de l'humeur permet de distinguer parmi ces possibilités. Poser le diagnostic de TDP alors qu'il s'agit d'une dépression peut conduire à un traitement inadéquat parce que moins de médicaments sont disponibles pour le TDP que pour la dépression. Ignorer le caractère cyclique du trouble dysphorique prémenstruel pourrait conduire à des occasions manquées de thérapie hormonale ou d'ablation chirurgicale du cycle menstruel.

Futures directions

Contre les saignements abondants et douloureux, des contraceptifs hormonaux sont souvent utilisés. Comme ceux-ci varient de plus en plus (stérilet, implant, injection, timbre transdermique, anneau ou pilule) ainsi que leur posologie (de la traditionnelle prise durant 21 j aux prises continues), il importe de savoir quelles méthodes ont le plus d'effet favorable sur les cycles menstruels et les symptômes associés. L'hystérectomie est évidemment efficace à 100 % pour arrêter les menstruations, mais elle est coûteuse et la morbidité opératoire n'est pas négligeable. Plusieurs techniques moins invasives de résection ou d'ablation de l'endomètre ont été développées. Des recherches sont nécessaires pour déterminer laquelle est la plus sûre, la plus efficace et la plus rentable.

Comme le surpoids et l'obésité deviennent endémiques dans le monde, le problème de l'anovulation et de sa relation avec le syndrome métabolique deviendra plus important. La prévention primaire de ces syndromes et le rôle des agents sensibilisant à l'insuline, de l'alimentation, de l'exercice et d'autres traitements doivent être étudiés en détail.

Ressources supplémentaires

Speroff L, Fritz M. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapitres 6, 11, 12 et 14.

Ce texte traite de toutes les irrégularités menstruelles, avec des discussions très approfondies de la biochimie, de la fonction endocrine normale et anormale ainsi que des applications cliniques.

Données probantes

1. Futterman LA, Rapkin AJ. Diagnosis of premenstrual disorders. J Reprod Med 2006; 51 (4 Suppl) : 349-58.
   Cette revue distingue le SPM d'un TDP et montre la nécessité d'établir des échelles d'évaluation des symptômes.
2. Kroll R, Rapkin AJ. Treatment of premenstrual disorders. J Reprod Med 2006; 51 (4 Suppl) : 359-70.
   Cet article traite des médicaments approuvés par la FDA pour traiter le SPM et les troubles prémenstruels, notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des contraceptifs oraux contenant de la drospirénone. Il décrit également la recherche sur d'autres traitements, comme l'exercice, la thérapie cognitivocomportementale, des modifications du régime alimentaire et l'utilisation de suppléments.
3. Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, CD000400. DOI : 10.1002/14651858.
   Cette analyse de 16 essais randomisés et contrôlés a montré que les AINS réduisaient les pertes de sang menstruelles, bien que le danazol et l'acide tranexamique soient plus efficaces.
4. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, CD002126. DOI : 10.1002/14651858.
   Une analyse de 10 essais contrôlés et randomisés d'un dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel (DIU LNG) a montré que le DIU LNG a été plus efficace qu'un traitement progestatif cyclique. Il a été moins efficace que l'ablation chirurgicale et l'hystérectomie, mais il n'y avait aucune différence dans les mesures de qualité de vie entre ces groupes.
5. Lethaby A, Hickey M, Garry R. Endometrial destruction techniques for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, CD001501. DOI : 10.1002/14651858.
   Cette méta-analyse énumère un grand nombre de techniques pour la destruction de l'endomètre. Les femmes qui subissent de nouvelles techniques comme le ballon, les micro-ondes, la cryoablation, le laser thermique, l'ablation par électrode bipolaire et l'ablation hydrothermales avaient moins de complications que les femmes subissant une ablation ou une résection hystéroscopique traditionnelle.

6. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, CD003053. DOI : 10.1002/14651858.

De multiples études ont démontré que la metformine augmente l'ovulation chez les femmes atteintes de SOPK, et la metformine avec du clomifène augmente encore davantage l'ovulation. En outre, la metformine améliore le taux d'insuline à jeun, la pression artérielle et le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL).

7. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, CD003855. DOI : 10.1002/14651858.

Dans des études comparant la thérapie par voie orale avec l'hystérectomie, plus de la moitié des femmes randomisées dans le groupe traité par médicaments ont dû finalement être hystérectomisées. Les systèmes intra-utérins au lévonorgestrel ont été moins efficaces dans le contrôle des saignements, mais la satisfaction des patientes a été similaire à celle de femmes qui ont subi une résection ou une hystérectomie.

Annamarie Connolly

118

Endométriose

Introduction

Affection gynécologique bénigne avec des propriétés invasives occasionnelles rappelant celles des tumeurs malignes, l'endométriose a longtemps frustré les médecins et les patientes. Définie comme la présence et la croissance des glandes et du stroma de l'endomètre en dehors de la cavité utérine, l'endométriose peut conduire à des manifestations symptomatiques de douleur pelvienne cyclique, de dyspareunie, de dysménorrhée et, moins fréquemment, de saignements utérins anormaux et de troubles gastro-intestinaux ou des voies urinaires. La relation entre endométriose et fertilité fait l'objet de spéculations.

La véritable incidence et la prévalence de l'endométriose sont inconnues, car elle est souvent détectée en cas d'intervention chirurgicale pour d'autres indications. Selon des estimations couramment citées, l'incidence chez les femmes en âge de procréer serait de 5 à 15 %. Une endométriose active est observée chez environ un tiers des femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques.

Étiologie et pathogénie

Aucune théorie unique n'est apparue comme dominante pour la pathogénie de l'endométriose. On voit mal pourquoi l'endométriose se développe chez certaines, mais pas toutes, les femmes. Les explications proposées sont d'ordre anatomique (menstruation rétrograde, dissémination vasculaire et lymphatique), histologique (métaplasie cœlomique), immunologique, prédisposition génétique et autres théories.

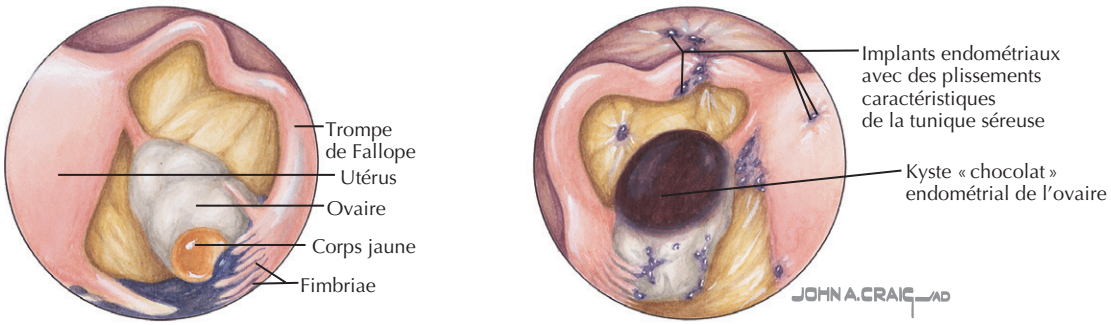
Une menstruation rétrograde, qui survient chez 90 % des femmes dans n'importe quel cycle particulier, est clairement un événement fréquent. L'implantation de cellules endométriosiques pendant la menstruation peut conduire au développement de l'endométriose. Des cellules endométriales viables ont été trouvées à la fois dans les effluents du cycle menstruel et dans le liquide péritonéal des femmes en âge de procréer. À l'appui de cette théorie, on peut citer les travaux démontrant une endométriose chez les femmes ayant une obstruction des voies génitales de sortie (jusqu'à 10 % des adolescentes atteintes d'obstruction congénitale de sortie) et le fait que les implants d'endométriose sont le plus souvent situés dans des zones adjacentes de l'ostium des trompes et dans les régions dépendantes du bassin (figures 118.1 et 118.2).

L'endométriose peut provenir de la métaplasie de l'épithélium cœlomique pluripotent. Cette métaplasie épithéliale peut se produire en réaction à un événement déclenchant comme l'exposition à un effluent menstruel, à un estrogène et à la progestérone. Les observations à l'appui de ce mécanisme sont la différenciation de l'épithélium de surface de l'ovaire en divers types histologiques de cellules, la réaction décidiuale péritonéale durant la grossesse et les cas, bien que rares, d'endométriose chez les filles prépubères et chez les femmes ayant une absence congénitale de l'utérus.

Les recherches se poursuivent sur la relation entre l'endométriose et le système immunitaire. Une déficience des réactions immunitaires peut concerner l'immunité cellulaire, l'activité cytotoxique des cellules tueuses naturelles étant affaiblie, ainsi que l'immunité humorale, la sécrétion des anticorps et cytokines par les lymphocytes B étant diminuée. Ensemble, ces défauts de l'immunité cellulaire et humorale contribuent probablement à l'élimination défectueuse des implants d'endométriose extra-utérins et au développement ultérieur de la maladie. La réaction exagérée peut associer une hyperactivité des macrophages péritonéaux qui sécrètent de multiples facteurs de croissance et des cytokines et ont des propriétés phagocytaires altérées chez les patientes souffrant d'endométriose.

Une dissémination lymphatique et vasculaire a été proposée pour expliquer le développement de l'endométriose dans des sites éloignés du bassin, entre autres les poumons, le cerveau et la colonne vertébrale. Une implication

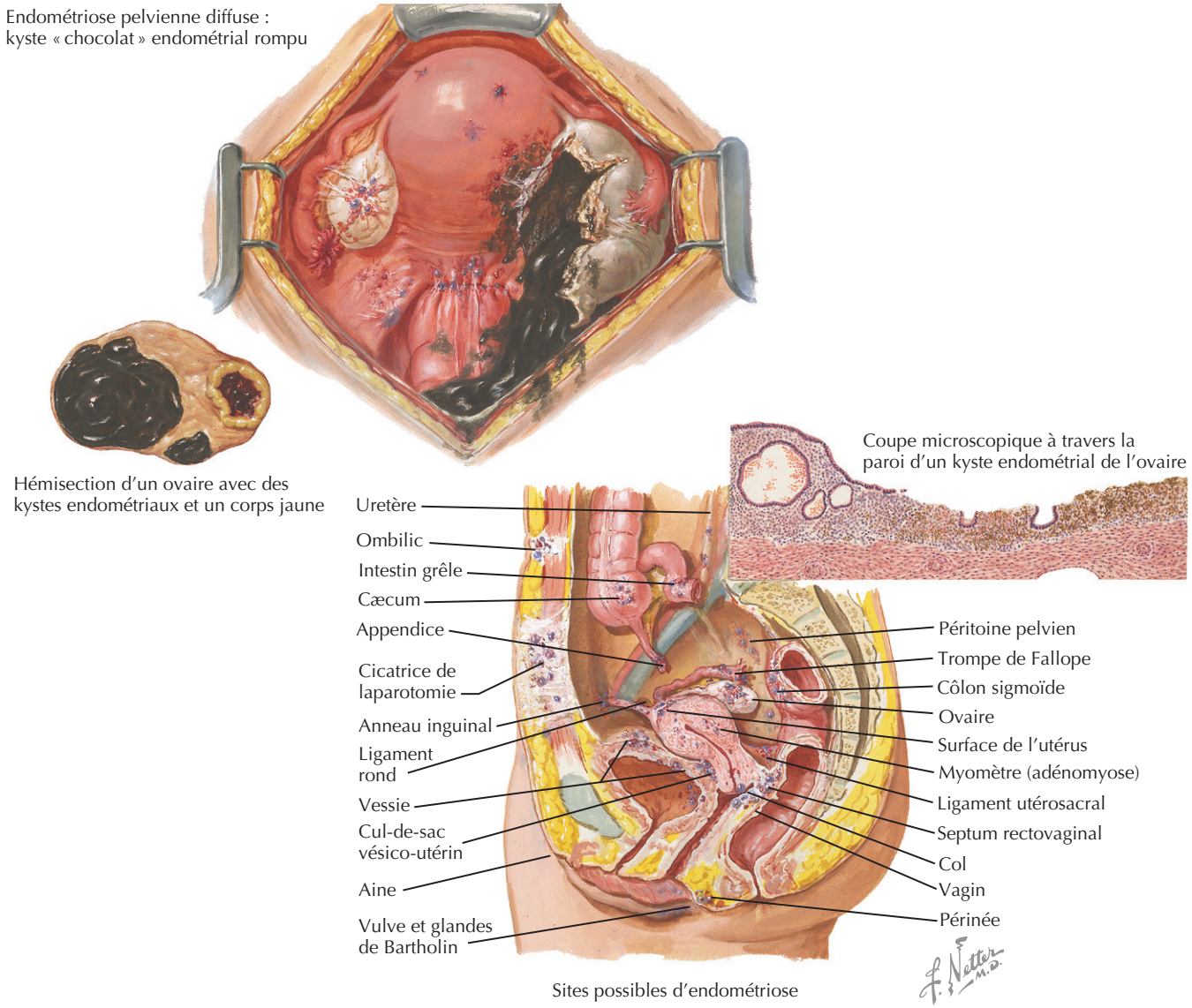
Figure 118.1 Endométriose : vues laparoscopiques.



A. Vues normales. (carmin d'indigo visible à l'extrémité de la trompe)

B. Endométriose. (impliquant un ovaire et déformant une trompe de Fallope)

Figure 118.2 Endométriose : sites d'implantation dans le bassin.



Sites possibles d'endométriose

endométriosique des ganglions lymphatiques pelviens a été rapportée chez 30 % des femmes atteintes de la maladie. Une propagation iatrogène a été mise en cause pour expliquer l'apparition de l'endométriose dans la paroi abdominale antérieure après une chirurgie abdominale et, plus rarement, dans des cicatrices d'épisiotomie.

Une prédisposition génétique a également été décrite. Une étude a montré une multiplication par sept de l'incidence chez les parents des femmes atteintes de la maladie, et que 1 femme sur 10 souffrant d'une forme grave a une mère ou une sœur atteinte d'une endométriose symptomatique.

Tableau clinique

L'hétérogénéité de l'expression des symptômes d'endométriose ne doit pas être négligée, jusqu'à un tiers des patientes étant asymptomatiques. La manifestation classique est celle de la douleur pelvienne cyclique 2 à 4 j avant le début des règles. Un tableau clinique plus traditionnel comprend une dysménorrhée secondaire, une dyspareunie, une infertilité, une rétroversion utérine fixée et une nodularité sensible du cul-de-sac. Toutefois, dans une étude de Brisbane, seulement 5 % de 717 patientes atteintes d'endométriose avaient ce tableau clinique complet. En outre, les cliniciens ont souvent observé une relation inverse entre l'ampleur de la maladie d'endométriose observable et l'intensité de la douleur.

Les symptômes sont les suivants : douleurs pelviennes cycliques, dysménorrhée secondaire, dyspareunie, saignements utérins anormaux, symptômes constitutionnels et stérilité. Des douleurs pelviennes cycliques peuvent être la conséquence du gonflement des implants d'endométriose avec extravasation sanguine dans les tissus environnants. La dysménorrhée secondaire, décrite comme une douleur constante, peut être ressentie par 30 % des patientes ; elle est un symptôme dominant chez les adolescentes. La dyspareunie, une douleur pelvienne profonde pendant les rapports sexuels, est vécue par environ 30 % des patientes et peut être secondaire à l'immobilité des organes pelviens ou à l'étirement des tissus cicatriciels et des tissus de soutien de l'utérus. Près de 15 % des patientes signalent un saignement anormal ; il peut être secondaire à une dysfonction ovulatoire, à la présence concomitante d'un fibrome ou d'adénomyose. Pas moins de 15 % des patientes ont des symptômes généraux tels que des troubles gastro-intestinaux cycliques (diarrhée ou constipation et douleurs abdominales) ou des troubles urinaires (pollakiurie, hématurie ou dysurie). La stérilité peut compliquer l'endométriose, mais, dans l'étude d'O'Connor, elle n'affecterait qu'une minorité de patientes (13 %).

L'examen physique peut révéler une rétroversion utérine fixée (jusqu'à 15 % des patientes), une sensibilité ou un élargissement de l'utérus avec gonflement annexiel (jusqu'à 20 à 30 % des patientes) ou une sensibilité et des nodules dans le cul-de-sac et la cloison rectovaginale (jusqu'à 30 % des patientes), ce qui se détecte le mieux par un examen rectovaginal.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel comprend la maladie inflammatoire pelvienne, les tumeurs de l'ovaire, la torsion de l'ovaire intermittente, les kystes ovariens hémorragiques, les fibromes utérins à la dégénérescence, l'adénomyose, la dysménorrhée primaire et les maladies intestinales fonctionnelles telles que le syndrome du côlon irritable.

Démarche diagnostique

Bien que les symptômes soient très évocateurs de la maladie, le diagnostic définitif repose sur des biopsies prélevées durant une laparoscopie ou une laparotomie ; elles confirmeront la présence du stroma et des glandes endométriales dans un site extra-utérin. La stadification est basée sur un système proposé et actualisé par l'American Society for Reproductive Medicine.

Soins et traitement

Les objectifs thérapeutiques sont le soulagement de la douleur et la préservation de la fertilité. Les options tant médicales que chirurgicales se sont avérées efficaces pour soulager la douleur par rapport à une attitude expectative. Les traitements médicaux disponibles sont conçus pour supprimer la synthèse des estrogènes, induisant ainsi une atrophie des implants d'endométriose. Les options médicales comprennent les agonistes de la gonadolibérine (GnRH), les contraceptifs oraux et d'autres traitements hormonaux, ainsi que le danazol. Quant aux options chirurgicales, elles consistent en l'ablation ou excision des implants, l'excision des endométriomes, la lyse des adhérences et même en une appendicectomie, l'appendice étant impliqué dans près de 13 % des cas. Une neurectomie présacrée et l'ablation du nerf utérosacré offrent des options supplémentaires. L'approche chirurgicale peut comprendre une cœlioscopie ou une laparotomie. Enfin, le traitement chirurgical définitif, en cas d'échec des autres tentatives de soulagement des symptômes, est une hystérectomie totale avec ou sans salpingo-ovariectomie bilatérale.

Traitement optimal

Thérapie médicale

Bien que l'objectif ultime du traitement de l'endométriose soit le soulagement de la douleur et la protection de la fécondité, le traitement médical vise essentiellement à induire une aménorrhée. Les diverses médications disponibles semblent partager la même efficacité dans le traitement des symptômes, l'amélioration des scores de fécondité et les taux de récidive, en comparaison avec le placebo. Les taux de récidive après arrêt du traitement ne sont que de 5 à 15 % au cours de la 1re année, mais atteignent 40 à 50 % en 5 ans. La récurrence

paraît directement liée à l'ampleur de la maladie primitive, survenant chez 35 % des femmes atteintes d'une forme bénigne et chez 75 % des patientes gravement atteintes. Ce sont les effets secondaires qui semblent constituer les critères principaux sur lesquels sera basée la sélection de la médication.

Les agonistes de la GnRH se lient aux récepteurs qui atténuent la sécrétion des gonadotrophines et, par conséquent, la stéroïdogenèse ovarienne. La thérapie est généralement recommandée pour 6 mois. Les agents disponibles (acétate de leuprolide, acétate de nafaréline et acétate de goséréline) peuvent être administrés par voie intramusculaire, intranasale ou sous-cutanée. Cette ovariectomie médicale soulage la douleur chez 75 à 90 % des femmes atteintes d'endométriose. Les effets indésirables sont : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, insomnies, maux de tête, diminution de la libido, sautes d'humeur et atrophie mammaire. La densité osseuse peut diminuer de 2 à 7 % durant les 6 mois de cure, mais se rétablit complètement en 12 à 24 mois après la fin du traitement. L'addition de faibles doses d'estrogène et de progestérone a été utilisée pour atténuer les effets secondaires principalement liés à la carence estrogénique ; elle semble atténuer la perte de densité minérale osseuse sans interférer avec l'efficacité de l'agoniste de la GnRH.

Les contraceptifs oraux pris en permanence pour induire l'aménorrhée traitent efficacement l'endométriose. Une amélioration survient chez 80 % des femmes, les effets secondaires les plus fréquents étant un gain de poids et une sensibilité des seins. D'autres thérapies hormonales comprennent la prise quotidienne de médroxyprogestérone (10–30 mg per os) ou la médroxyprogestérone dépôt (150 à 200 mg par voie intramusculaire tous les 3 mois). L'antiprogestérone, la mifépristone (RU486), a également enregistré des succès dans l'induction de l'aménorrhée ; elle atténue les douleurs et diminue la taille des lésions d'endométriose. Cependant, aucune grande étude randomisée et contrôlée n'a été réalisée à ce jour sur l'utilisation de la mifépristone chez les femmes atteintes d'endométriose.

Le danazol, un androgène atténué, est un dérivé de l'éthinyltestostérone-17α. Son mécanisme d'action n'est pas entièrement connu, mais on sait qu'il se lie aux récepteurs des androgènes et de la progestérone ainsi qu'à la globuline porteuse des stéroïdes sexuels, qu'il inhibe la stéroïdogenèse ovarienne et la libération de l'hormone lutéinisante au milieu du cycle. L'aménorrhée est généralement induite 6 à 8 semaines après le début du traitement. Les effets secondaires sont : acné, bouffées de chaleur, dépression, céphalées, prise de poids et diminution de la libido. D'autres effets androgènes tels que l'augmentation de la pilosité faciale, une hypertrophie clitoridienne et les changements de voix surviennent chez 80 % des patientes. En conséquence, 20 % des femmes interrompent le traitement.

Traitement chirurgical

Une intervention chirurgicale est souvent utilisée à des fins diagnostiques et après l'échec des médications. Un traitement conservateur consiste en une laparoscopie diagnostique accompagnée d'ablation des implants par laser ou par électrocoagulation. L'ablation au laser s'est avérée efficace chez 95 % des femmes, 18 mois après l'intervention. Les douleurs pelviennes prédominant sur la ligne médiane ont été soulagées par ablation laparoscopique du nerf utérosacré et par une neurectomie présacrée, mais on ne dispose pas de données probantes provenant d'études comparant ces procédés à un placebo ou à des procédés fictifs. Une thérapie chirurgicale plus définitive comprend une hystérectomie avec conservation d'un ou deux ovaires pour les femmes jeunes. Chez les femmes qui ne désirent pas ou plus d'enfant, une hystérectomie totale avec résection bilatérale des annexes et des ovaires peut être justifiée.

Éviter les erreurs de traitement

Les contre-indications à une thérapie aux estrogènes sont des saignements vaginaux inexpliqués, un cancer du sein ou de l'endomètre, une maladie hépatique active et une thrombophlébite active. Un traitement conservateur, en particulier un traitement chirurgical conservateur, doit être envisagé dans tous les cas où la patiente souhaite rester féconde.

Futures directions

L'hétérogénéité remarquable de l'endométriose constitue un véritable défi tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Bien que les traitements actuels se concentrent sur la suppression de la stéroïdogenèse, l'ablation ou l'excision chirurgicale, les thérapies futures pourraient être dirigées vers certains des multiples médiateurs immunologiques potentiellement impliqués dans le développement de l'endométriose. De récentes études animales suggèrent que des inhibiteurs de l'aromatase, des modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes et de la progestérone et des agents immunomodulateurs comme le facteur de nécrose tumorale α pourraient finalement jouer un rôle dans la thérapie. Une médecine basée sur les faits devrait guider le choix thérapeutique justifié par des essais ayant comparé l'efficacité des traitements actuels, tant médicaux que chirurgicaux. Disposant de ces informations, la patiente et son médecin pourront prendre une décision thérapeutique en connaissance de cause lorsqu'ils seront confrontés à cette affection fréquente et parfois invalidante.

Ressources supplémentaires

Stenchever MA, Droegemueller W, Herbst AL, Mishell DR Jr. Comprehensive gynecology. 4e éd. Saint Louis : Mosby ; 2001.

Données probantes

Tous les articles repris ci-dessous donnent une vue d'ensemble utile des perspectives et des données qui permettent la compréhension globale de la physiopathologie de l'endométriose et fournissent les bases scientifiques actuelles sur lesquelles s'appuient les options thérapeutiques disponibles pour les patientes et les prestataires en ce moment.

1. Farquhar C, Sutton C. The evidence for the management of endometriosis. Curr Opin Obstet Gynecol 1998 ; 10 (4) : 321-32. PMID : 9719884.
2. Fedele L, Parazzini F, Bianchi S, et al. Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. Fertil Steril 1990 ; 53 (1) : 155-8. PMID : 2400415.
3. Ferrero S, Abbamonte LH, Anserini P, et al. Future perspectives in the medical treatment of endometriosis. Obstet Gynecol Surv 2005 ; 60 (12) : 817-26. PMID : 16359564.
4. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patientees with endometriosis. Obstet Gynecol 1984 ; 64 (2) : 151-4. PMID : 6234483.
5. Kruitwagen RF, Poels LG, Willemsen WN, et al. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during early follicular phase. Fertil Steril 1991 ; 55 (2) : 297-303. PMID : 1991528.
6. O'Connor DT. Endometriosis (Current Reviews in Obstetrics and Gynaecology). Édimbourg : Churchill Livingstone ; 1987.
7. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. Fertil Steril 1997 ; 67 (5) : 817-21. PMID : 9130884.
8. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. Am J Obstet Gynecol 1980 ; 137 (3) : 327-31. PMID : 7377252.

Annamarie Connolly

119

Ménopause

Introduction

La ménopause est techniquement définie comme l'arrêt définitif des menstruations, bien que le terme soit couramment utilisé pour désigner les manifestations cliniques et les conséquences de l'insuffisance ovarienne. La ménopause est un événement physiologique dans la vie de toutes les femmes. Les manifestations cliniques et les conséquences varient en nature et en intensité. L'âge de début est génétiquement prédéterminé et indépendant de facteurs tels que la race, l'éducation et le statut socioéconomique, ainsi que le poids, la taille et l'âge au moment de la dernière grossesse. Toutes les études s'accordent sur l'effet du tabagisme, qui avance la ménopause d'environ 1 an. L'âge moyen de la ménopause aux États-Unis est de 51 ans, et bien que la distribution statistique soit normale, avec un intervalle de confiance de 95 % entre 45 et 55 ans, environ 1 % des femmes deviennent ménopausées avant l'âge de 40 ans. La préménopause est la période pendant laquelle les femmes passent de l'âge de la procréation aux années postménopausiques ; elle dure habituellement 4 ans. L'espérance de vie moyenne aux États-Unis étant de 78 ans, la plupart des femmes vivent un tiers de leur vie dans l'état postménopausique. Aux États-Unis, le nombre de femmes âgées de plus 50 ans serait d'environ 60 millions.

Étiologie et pathogénie

C'est l'insuffisance ovarienne qui conduit à la ménopause (figure 119.1). La fonction ovarienne diminue plusieurs années avant l'arrêt définitif des menstruations. Le nombre de follicules ovariens et la production, par les cellules folliculaires, de la glycoprotéine inhibine, dont la fonction est d'inhiber la production pituitaire de la folliculostimuline (FSH), diminue avec l'âge, ce qui augmente ainsi la sécrétion de FSH. Puisque la libération de FSH est principalement contrôlée par l'inhibine, le dosage de la FSH n'est pas utile à la détermination des doses thérapeutiques des estrogènes de remplacement après la ménopause ; les taux de FSH restent élevés, même après l'administration de fortes doses d'estrogènes. La granuleuse et les cellules thécales dégénèrent, la sécrétion d'estradiol ovarien déclinant nettement près de 1 an avant la ménopause, alors que les cellules stromales continuent à produire les androgènes, l'androstènedione et la testostérone.

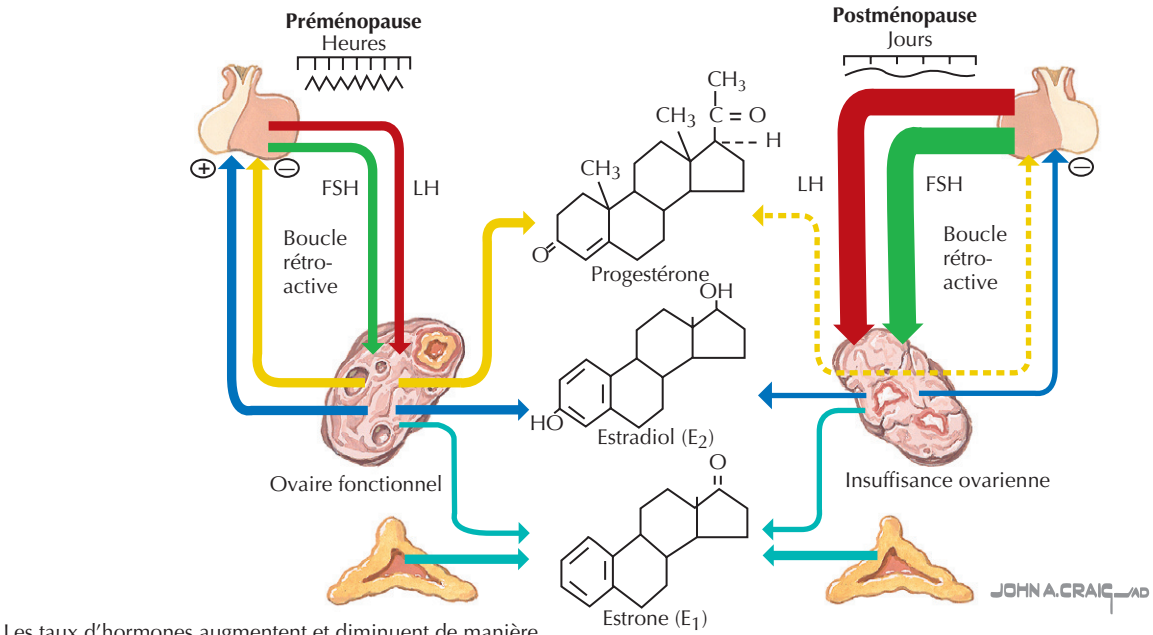
Certaines femmes (jusqu'à 1 %) peuvent être atteintes d'insuffisance ovarienne prématurée, c'est-à-dire une insuffisance ovarienne avant l'âge de 40 ans, des anomalies du chromosome X étant en cause dans la plupart des cas. Chez les femmes ayant des antécédents familiaux de ménopause précoce, le risque de ménopause avant l'âge de 46 ans est multiplié par 6, avec la plus forte association observée chez les femmes qui avaient une mère ou des sœurs ménopausées avant l'âge de 40 ans. L'ablation chirurgicale des ovaires et la chimiothérapie peuvent provoquer une ménopause et les symptômes postménopausiques associés.

Tableau clinique

Bien que les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale soient couramment associées à l'état postménopausique, le changement de la longueur du cycle menstruel est l'un des premiers signes de ménopause. Conséquence de l'affaiblissement de la fonction ovarienne, ce changement de la longueur du cycle s'explique par l'augmentation du nombre de cycles anovulatoires et peut survenir jusqu'à 4 ans avant la ménopause.

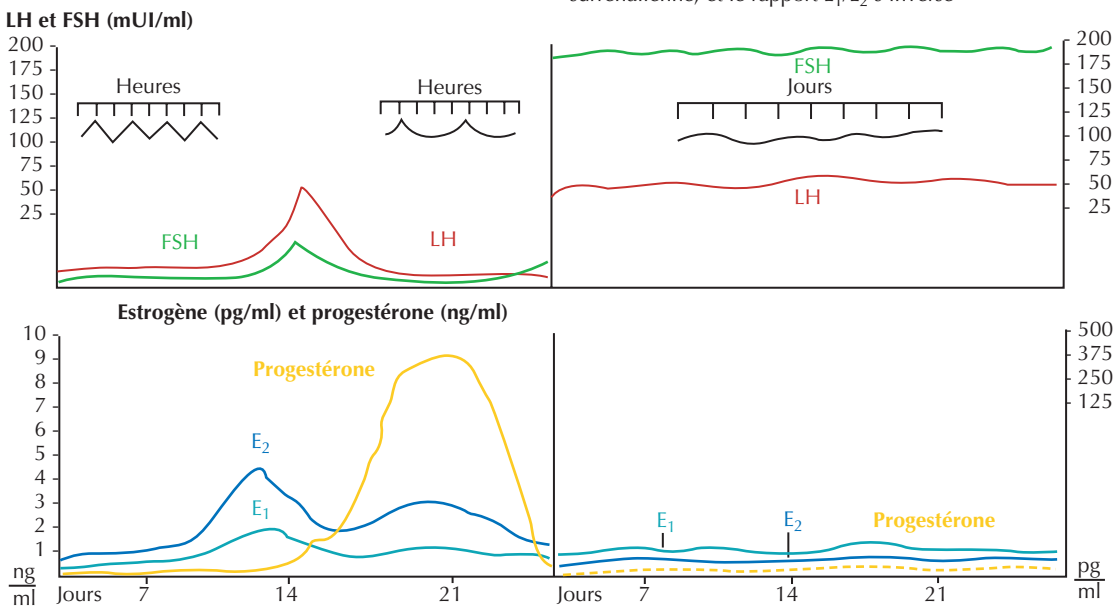
Les bouffées de chaleur, dont souffrent 50 % des femmes, sont probablement dues à un changement dans la thermorégulation hypothalamique sous le contrôle du système nerveux central. La fréquence et la gravité de ce symptôme sont liées à l'ampleur des variations du taux d'estrogènes ; plus grande est la variation du taux d'estrogènes, plus fréquentes et plus graves sont les bouffées de

Figure 119.1 Les changements hormonaux pituitaires ou ovariens de la ménopause.



Les taux d'hormones augmentent et diminuent de manière cyclique durant le cycle menstruel. Les modulations dépendent de la libération pulsatile des gonadotrophines et des boucles rétroactives positives et négatives

En période postménopausique, les taux de gonadotrophines augmentent et les taux d'hormones ovariennes diminuent en raison de l'insuffisance ovarienne. L'estrogène endogène est principalement d'origine surrénalienne, et le rapport E_1/E_2 s'inverse

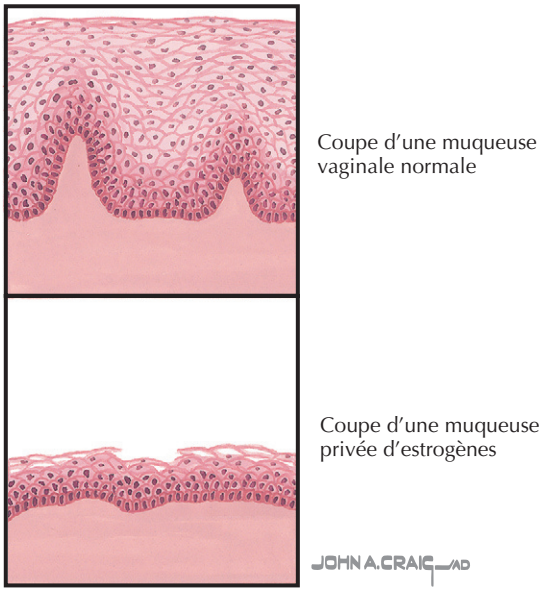


chaleur. La fréquence des bouffées diminue avec le temps ; 4 ans après la ménopause, seulement 20 % des femmes signalent encore ces symptômes. L'obésité conduit à moins de plaintes de bouffées de chaleur, étant donné l'aromatisation périphérique accrue de l'androstènedione en estrone dans les tissus adipeux.

La sécheresse vaginale et une atrophie génito-urinaire sont des plaintes fréquentes de la femme en préménopause. L'insuffisance estrogénique peut entraîner une atrophie de l'épithélium vaginal, provoquant des démangeaisons, de légères pertes vaginales, de la dyspareunie et même des saignements vaginaux (figure 119.2). Une diminution de la libido a également été associée à la ménopause. La réduction de la teneur en collagène associée au manque d'estrogène peut conduire à la perte du soutien des parois du vagin et de l'utérus. D'autres symptômes liés au déficit d'estrogènes sont les troubles urinaires : besoins urgents et fréquents, nycturie, dysurie et atrophie des tissus épithéliaux des voies urinaires inférieures.

La ménopause est également associée à des changements de poids et de la masse grasse totale. Une étude randomisée du groupe Postmenopausal Estrogen/Progestin

Figure 119.2 Exemple de tissu affecté par la ménopause.



Interventions a montré que les femmes sous hormonothérapie substitutive grossissaient moins que celles traitées par un placebo. Un déplacement moindre de la graisse du corps vers la zone abdominale a également été noté, cette forme d'obésité étant associée à un plus grand risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires.

Les autres symptômes sont notamment les insomnies, l'anxiété, une labilité de l'humeur et des tendances dépressives. On ignore si l'administration d'estrogènes, qui a permis d'améliorer de tels symptômes, agit directement sur le symptôme visé ou si l'atténuation des bouffées de chaleur permet aux femmes de mieux dormir et améliore ainsi les autres symptômes. Les migraines peuvent s'atténuer avec la ménopause, alors que les céphalées de tension restent généralement inchangées. Les fonctions cognitives peuvent également être affectées. Dans une étude, les scores des examens de l'état mental de femmes ménopausées prenant des estrogènes étaient significativement plus élevés que ceux des femmes qui n'en prenaient pas.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel pour les symptômes de la ménopause est étroit. Le diagnostic le plus courant supplémentaire à envisager est l'anxiété.

Démarche diagnostique

Le diagnostic de la ménopause repose principalement sur l'anamnèse. Une irrégularité du cycle menstruel secondaire à une oligo-ovulation ou à une anovulation est fréquemment signalée. Des bouffées de chaleur intermittentes secondaires liées aux fluctuations des taux d'estrogène peuvent conduire à des interruptions du sommeil et à de la fatigue, tout en rendant la personne irritable, anxieuse et dépressive. Les antécédents personnels et familiaux en ce qui concerne les facteurs de risque cardiovasculaire et d'ostéoporose sont importants.

L'examen physique devrait comprendre la pesée et la mesure de la taille et de la pression artérielle. Un examen pelvien peut révéler des changements atrophiques des organes génitaux externes, y compris l'amincissement des tissus labiaux et la fusion des plis des petites lèvres avec les grandes lèvres. Un amincissement de la muqueuse vaginale avec aplatissement des plis survient fréquemment, ainsi que la perte du caractère acide du fluide vaginal. Les taux sériques de FSH et de l'hormone lutéinisante sont élevés.

Une mammographie annuelle devrait être pratiquée chez toutes les femmes ménopausées âgées de plus de 50 ans se présentant pour des soins annuels. Il est difficile de fixer la limite d'âge supérieure pour le dépistage du cancer du col utérin. Il est généralement recommandé que les femmes âgées de plus de 30 ans chez qui trois tests de Papanicolaou consécutifs se sont avérés négatifs soient soumises au dépistage à 2–3 ans d'intervalle.

Soins et traitement

Pourquoi tenter de prendre en charge et traiter un état physiologique ? Il s'agit d'une question posée aux cliniciens par de nombreux patients. La réponse réside dans l'appréciation des problèmes de santé des femmes ménopausées et les mesures préventives disponibles. Deux problèmes de santé importants pour lesquels des mesures préventives sont disponibles sont notamment les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose.

Maladie cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires sont responsables de plus de décès après la ménopause que toutes les autres causes de décès. Les maladies cardiovasculaires sont 3 fois plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes avant la ménopause. Mais chez les femmes et les hommes âgés de plus de 50 ans, le rapport du nombre d'infarctus du myocarde s'inverse, les femmes étant 2 fois plus exposées. Il est donc important que les femmes ménopausées prêtent la plus grande attention aux facteurs de risque cardiovasculaire par le contrôle de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie et du diabète, ainsi qu'en cessant de fumer.

L'utilisation des estrogènes pour réduire les risques cardiaques a fait l'objet de controverses dans la littérature pendant de nombreuses années. Sur la base d'études épidémiologiques d'observation et de solides données expérimentales, un traitement par estrogènes est recommandé depuis longtemps pour réduire le risque de maladie cardiaque chez les femmes. Cette recommandation a été remise en question après qu'un essai clinique, le Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial, a montré

une légère augmentation du risque cardiaque de signification statistique nominale chez les femmes ménopausées qui prenaient une combinaison (estrogène-progestatif) comme thérapie de substitution hormonale. Toutefois, un traitement basé sur un estrogène seul n'a pas affecté de façon significative l'incidence de maladie cardiaque coronarienne (MCC). *Fait intéressant, les femmes plus jeunes prenant un estrogène seul peuvent avoir un risque réduit de MCC*. Ainsi, une thérapie de remplacement basée sur une combinaison hormonale, uniquement pour la prophylaxie de l'infarctus du myocarde, n'est pas actuellement recommandée. Un traitement à base d'estrogène seul pour la prophylaxie de la MCC peut être bénéfique après la ménopause chez des femmes plus jeunes sans maladie cardiaque préexistante.

Ostéoporose

Caractérisée par une masse osseuse diminuée, l'ostéoporose est souvent asymptomatique et souvent non détectée jusqu'à ce qu'une fracture se produise. Aux États-Unis, environ 800 000 fractures sont observées chaque année ; 300 000 d'entre elles sont des fractures de la hanche, dont 15 % seront fatales dans les 6 mois chez les femmes de plus de 80 ans. Les fractures peuvent survenir plusieurs années après l'apparition de la maladie. La physiopathologie sous-jacente chez la femme ménopausée est l'augmentation de l'activité ostéoclastique associée à un taux normal de formation osseuse. L'absorptiométrie à rayons X à double énergie est actuellement la technique la plus précise pour la mesure de la densité osseuse, mais 25 % de l'os doivent être perdus avant que l'ostéoporose ne puisse être détectée par un examen de routine. Les marqueurs de la résorption osseuse, tels que l'excrétion urinaire des produits de dégradation du collagène, sont d'un usage limité dans le diagnostic de l'ostéoporose.

La phase la plus rapide de l'accumulation de masse osseuse se situe entre la puberté et l'âge de 25 ans environ. La densité minérale osseuse peut continuer à se renforcer jusqu'à 35 ans, moment où le pic de masse osseuse est atteint. Après la ménopause, la densité osseuse diminue de 1 à 2 % par an, plus rapidement dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical ; 25 % des femmes blanches et asiatiques sont victimes de fractures vertébrales de compression à l'âge 60 ans, si elles ne prennent pas d'hormones de remplacement. Les facteurs de risque sont : des facteurs familiaux, la race (blanche, asiatique), le type de morphologie, un style de vie sédentaire, des carences alimentaires en calcium et le tabagisme. Il faut noter que ces facteurs de risque n'identifient que 30 % des femmes souffrant d'ostéoporose.

Bien que certains exercices physiques avec charge soient utiles à la santé globale, ils ne préviennent pas la perte osseuse postménopausique. Un groupe de consensus du National Institutes of Health (NIH), en 1994, recommandait que les femmes ménopausées prennent 1000 à 1500 mg de calcium par jour avec 400 à 800 UI de vitamine D. Les données actuelles suggèrent que cette dose est trop élevée et que les suppléments calciques ne sont nécessaires que pour les femmes qui en consomment moins de 500 mg par jour si elles sont sous estrogénothérapie substitutive. En ce moment, les recommandations NIH n'ont pas changé.

Les estrogènes de remplacement paraissent bien retarder la résorption osseuse. Des récepteurs d'estrogène et de progestérone ont été identifiés dans les ostéoblastes. Une diminution de la perte osseuse postménopausique et une diminution de l'incidence de fracture de la hanche et du rachis ont été rapportées. La dose d'estrogène minimale observée pour prévenir la perte osseuse était de 0,625 mg d'estrogènes équins conjugués, de 0,5 mg d'estrogènes estérifiés ou de 0,3 mg d'estrogènes équins conjugués en présence de 1500 mg de calcium par jour, soit 0,05 mg d'estrogène transdermique. L'addition de progestatifs au traitement hormonal substitutif (THS) ne semble pas atténuer l'effet protecteur sur les os.

Lorsque le remplacement hormonal n'est pas une option, les biphosphonates tels que l'alendronate et le risédronate sont disponibles pour ralentir la résorption osseuse et réduire l'incidence des fractures. La calcitonine par vaporisation nasale peut également traiter l'ostéoporose, et l'on a montré qu'elle augmentait la masse osseuse vertébrale. Enfin, on a montré que le modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, le raloxifène, augmentait la masse osseuse vertébrale, mais les données actuelles ne démontrent pas d'effets protecteurs contre les fractures de hanche.

Traitement optimal

Hormonothérapie substitutive

Les mesures préventives ont pris un nouvel essor depuis la publication des résultats de l'essai Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Ces mesures comprennent une alimentation équilibrée, des multivitamines, des suppléments de calcium et des exercices réguliers. Dans certaines circonstances, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent contribuer au soulagement des symptômes, en particulier les bouffées de chaleur, liées au déficit estrogénique. Le THS, soit avec des estrogènes seuls chez les femmes qui ont subi une hystérectomie soit avec un estrogène combiné à un progestatif chez les femmes avec un utérus intact, continue à jouer un rôle central dans la prise en charge médicale postménopausique. Le THS reste extrêmement efficace pour le soulagement des symptômes de carence en estrogènes, comme les bouffées de chaleur, et pour le soulagement des symptômes d'atrophie urogénitale, comme la sécheresse vaginale, la dyspareunie et la fréquence des mictions. Les modalités d'application du THS sont nombreuses. Aux États-Unis,

les cures continues et cycliques sont utilisées très couramment. Pour la cure continue, on utilise des estrogènes conjugués équins, 0,625 mg, et l'acétate de médroxyprogestérone, 2,5 mg, administrés quotidiennement. Pour la cure cyclique, on utilise 0,625 mg d'estrogènes conjugués équins pendant les jours 1 à 25 et 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone les jours 14 à 25. Au cours du traitement continu, les femmes ont souvent quelques saignements irréguliers jusqu'à 3 mois après le début du traitement. En cas de cure cyclique, la plupart des femmes ont une hémorragie de privation.

Éviter les erreurs de traitement

L'instauration d'une estrogénothérapie substitutive reste une préoccupation pour les patients et les médecins. Il est essentiel, en effet, d'envisager les complications potentielles sur la base des antécédents. Les contre-indications à la thérapie de remplacement comprennent des saignements vaginaux inexpliqués, la présence d'un cancer du sein ou de l'endomètre, une maladie hépatique active et une thrombophlébite active.

Futures directions

La santé après la ménopause est un sujet qui intéresse un nombre croissant de femmes aux États-Unis, et les soins de santé préventifs préoccupent, enfin, aussi bien les femmes que les prestataires des soins de santé. Les bienfaits de l'hormonothérapie substitutive ont été décrits, mais des inquiétudes subsistent concernant les risques de cancer du sein, en particulier pour les utilisatrices à long terme. L'essai Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial a fourni quelques réponses à ce problème. Le développement et l'utilisation à plus long terme d'agents comme les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes pourraient également se révéler bénéfiques en prévention sans les effets potentiellement néfastes sur l'endomètre et les seins. La médecine basée sur des données probantes continuera à orienter les efforts d'optimisation des soins de santé des femmes ménopausées.

Ressources supplémentaires

Stenchever MA, Droegemueller W, Herbs AL, Mishell DR Jr. Comprehensive gynecology. 4e éd. Saint Louis : Mosby ; 2001.

Données probantes

Tous les articles repris ci-dessous donnent une vue d'ensemble utile des perspectives et des données qui permettent la compréhension globale de la physiologie de la ménopause et fournissent les bases scientifiques actuelles sur lesquelles s'appuient les options thérapeutiques.

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical cytology screening. ACOG Practice Bulletin no 45. Obstet Gynecol 2003 ; 102 : 417-27. PMID : 12907124.
2. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy : the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004 ; 291 (14) : 1701-12. PMID : 15082697.
3. Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Family history as a predictor of early menopause. Fertil Steril 1995 ; 64 (4) : 740-5. PMID : 7672145.
4. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1995 ; 273 (3) : 199-208. PMID : 7807658.
5. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. Maturitas 1992 ; 14 (2) : 103-15. PMID : 1565019.
6. Precis V. An update in obstetrics and gynecology. Washington : American College of Obstetricians and Gynecologists ; 1994.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 2002 ; 288 (3) : 321-33. PMID : 12117397.
8. Stanford JL, Hartge P, Brinton LA, et al. Factors influencing the age at natural menopause. J Chronic Dis 1987 ; 40 (11) : 995-1002. PMID : 3654908.
9. Steffens DC, Norton MC, Plassman BL, et al. Enhanced cognitive performance with estrogen in nondemented community-dwelling older women. J Am Geriatr Soc 1999 ; 47 (10) : 1171-5. PMID : 10522948.

Culley C. Carson III

120

Dysfonction érectile

Introduction

La dysfonction érectile (DE) est l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection suffisante pour les rapports sexuels. Sur la base de données extrapolées du rapport de la Massachusetts Aging Male Study, la DE affecte quelque 20 à 30 millions d'Américains, dont la plupart sont âgés de plus de 50 ans. Dans cette étude épidémiologique d'une communauté homogène de la banlieue de Boston, 1709 hommes ont été interrogés, et les résultats ont montré que 52 % des hommes âgés de 40 à 70 ans avaient une DE; elle était complète chez 10 % de l'échantillon total, modérée chez 25 % et minimale chez 17 %. La prévalence de la DE augmente avec l'âge, mais c'est la DE modérée et complète qui augmente le plus. Les pourcentages de DE étaient considérablement plus élevés chez les hommes exposés à des facteurs de risque, comme les maladies cardiaques, la prise d'agents antihypertenseurs et vasoactifs, l'obésité et le tabagisme.

Physiologie de l'érection

La stimulation sexuelle provoque la libération du neurotransmetteur, l'oxyde nitrique (NO), à partir des terminaisons nerveuses des corps caverneux, ce qui augmente le flux sanguin dans ces structures (figure 120.1). La production de NO induit la relaxation des muscles lisses du corps caverneux. Les structures veineuses sous l'albuginée sont compressées, ce qui inhibe la sortie du sang veineux et produit ainsi l'érection. Dans le pénis, le NO provient des fibres nerveuses nitrergiques et des cellules endothéliales. En stimulant le système de la guanylate cyclase et en augmentant la guanosine monophosphate cyclique (GMPc), le NO cause un efflux de calcium de la cellule musculaire lisse, produisant sa relaxation. La GMPc est dégradée par une enzyme, la phosphodiestérase (PDE). Le type de PDE qui prédomine dans les corps caverneux est de type 5 (PDE5). Les inhibiteurs de la PDE5 (iPDE5), comme le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil, prolongent la présence du GMPc et facilitent la relaxation des muscles lisses des corps caverneux.

Étiologie et pathogénie

Les étiologies de la DE sont organiques ou psychogènes, 60 % des patients ayant une DE organique causée par des anomalies vasculaires, musculaires, nerveuses, hormonales ou liées aux muscles lisses (figure 120.2). Moins de 40 % des patients ont une DE d'origine purement psychique. L'étiologie psychique reste controversée. Le stress, l'anxiété et la dépression produisent une suractivité des agonistes α dans le tissu musculaire lisse des corps caverneux, et ce déséquilibre de la stimulation α peut inhiber le relâchement des muscles lisses.

Tableau clinique

Les facteurs de risque

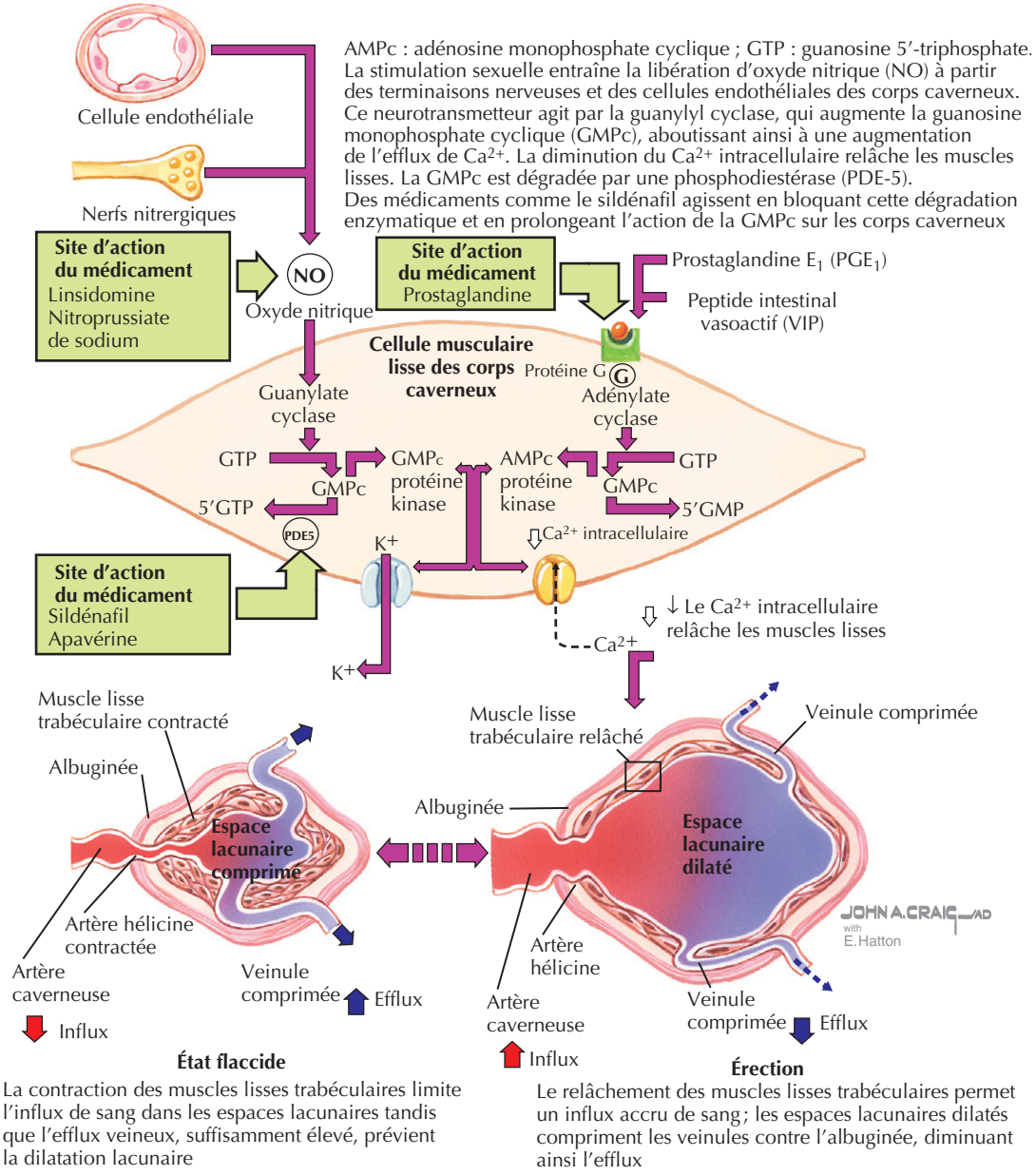
Les facteurs de risque pour la DE incluent les maladies systémiques qui produisent des anomalies vasculaires, entre autres l'hyperlipémie, le diabète, les effets de l'hypertension et un traitement antihypertenseur ainsi que l'athérosclérose.

La DE d'origine nerveuse s'observe en cas de sclérose en plaques, de diabète et de paraplégie, ainsi qu'après une chirurgie pelvienne radicale ou une radiothérapie pour un cancer pelvien, de la prostate, du côlon ou de la vessie.

Des anomalies hormonales et un hypogonadisme sont également des facteurs de risque pour la DE, produisant non seulement des troubles du système nerveux central et un affaiblissement de la libido, mais aussi des changements locaux dans le relâchement des muscles lisses des corps caverneux.

Les causes psychiques sont importantes, et une DE est fréquemment associée à une dépression, même faible. Un

Figure 120.1 Mécanismes cellulaires de la relaxation des muscles lisses du pénis. AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; GTP : guanosine 5'-triphosphate.



La contraction des muscles lisses trabéculaires limite l'influx de sang dans les espaces lacunaires tandis que l'efflux veineux, suffisamment élevé, prévient la dilatation lacunaire

Le relâchement des muscles lisses trabéculaires permet un influx accru de sang ; les espaces lacunaires dilatés compriment les veinules contre l'albuginée, diminuant ainsi l'efflux

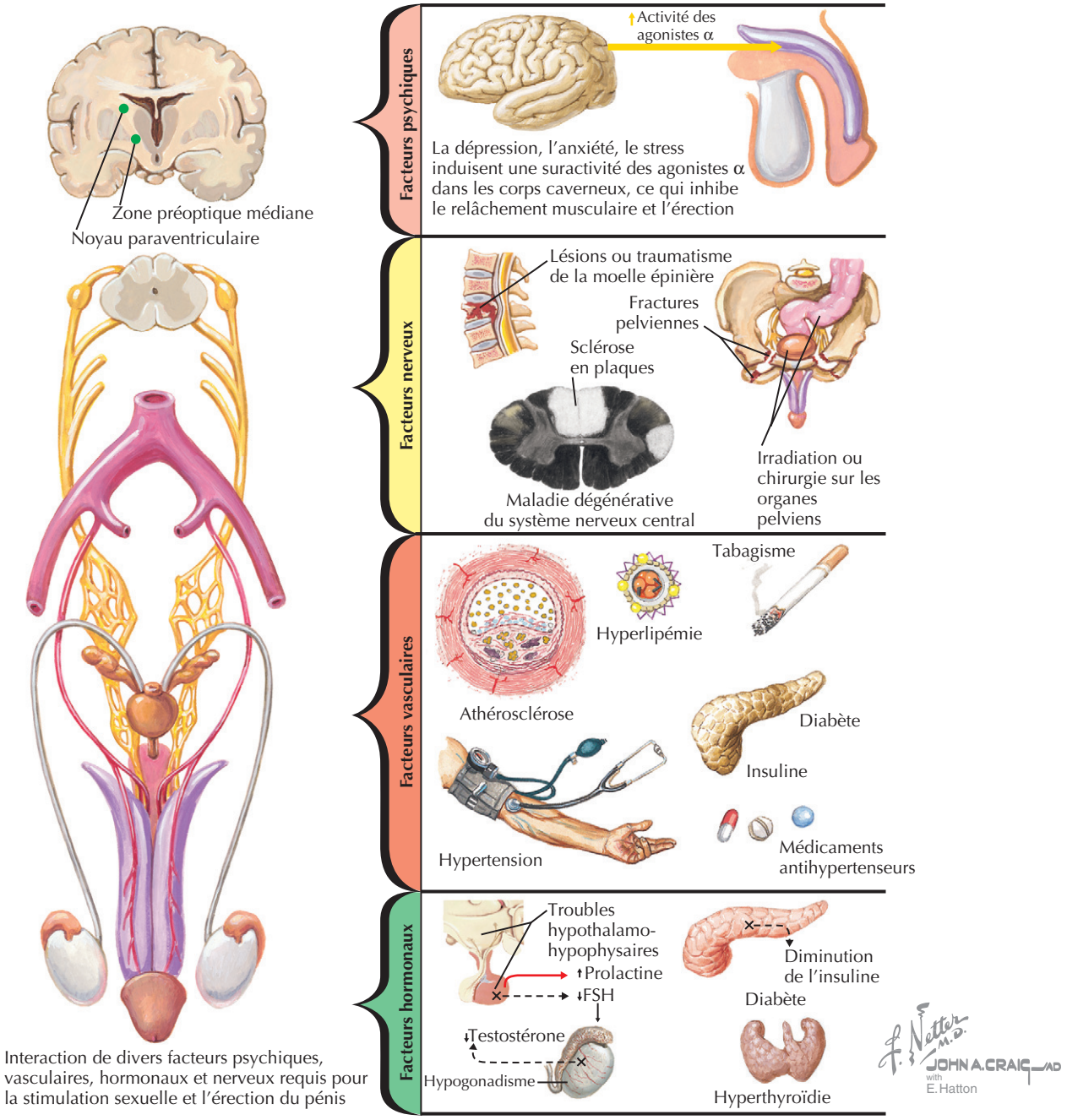
traitement de la dépression au moyen d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) renforce encore davantage la DE en réduisant et en retardant la fonction éjaculatoire.

Anamnèse

Un interrogatoire minutieux sur l'état général et la fonction sexuelle est la pierre angulaire de la prise en charge des patients atteints de DE. L'anamnèse doit porter sur les points suivants : âge auquel le syndrome s'est manifesté pour la première fois ainsi que les éventuels changements de style de vie survenus à cette époque, vitesse d'apparition de la dysfonction, présence ou absence d'érection la nuit ou tôt le matin, durant une masturbation ou au cours de rapports avec d'autres partenaires. Les patients doivent aussi être interrogés sur la fonction éjaculatoire. Est-elle suivie de douleur ? Quel est le volume de l'éjaculat ? Un interrogatoire minutieux sur la diminution de la libido peut orienter le diagnostic vers une cause hormonale ou, plus souvent, vers une dépression clinique. Puisque la DE est fortement associée aux symptômes du tractus urinaire bas, des questions doivent également être posées à propos de la miction.

En cas de DE organique, le développement du syndrome est le plus souvent progressif ; il commence par une perte

Figure 120.2 Étiologie et pathogénie de la dysfonction érectile.



Interaction de divers facteurs psychiques, vasculaires, hormonaux et nerveux requis pour la stimulation sexuelle et l'érection du pénis

intermittente des érections, une réduction de la durée et la difficulté de maintenir une érection jusqu'à l'éjaculation. L'anamnèse est la méthode la plus efficace pour identifier les patients qui se plaignent d'éjaculation précoce (EP) et qui peuvent également consulter pour évaluation d'une DE.

Une DE d'origine psychique commence le plus souvent de manière abrupte, déclenchée par des troubles psychologiques comme dépression, anxiété, changements de mode de vie ou problèmes relationnels. Ces hommes ont généralement conservé des érections nocturnes et matinales ainsi que durant une masturbation. Les patients atteints de DE organique ont également une DE psychologique secondaire. Les patients atteints de perte de libido ou d'autres symptômes de déficit androgénique lié à la vieillesse peuvent être identifiés par un profil hormonal.

Examen physique

L'examen physique se concentre sur les caractères sexuels secondaires, la distribution des cheveux et les organes génitaux. La palpation des pouls périphériques, les réflexes neurologiques, comme le réflexe bulbocaverneux, et le

tonus du sphincter anal peuvent contribuer à l'identification d'une neuropathie périphérique due à une lésion nerveuse ou au diabète. Des changements dans la taille ou la consistance des testicules peuvent être associés à un hypogonadisme primaire. L'examen physique général, à savoir pression artérielle, réflexes et pouls aux membres inférieurs et champs visuels (recherche d'une tumeur hypophysaire), peut suggérer des causes systémiques sous-jacentes.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel repose surtout sur un interrogatoire minutieux et des analyses de laboratoire. Pour le choix du traitement approprié, il importe de différencier la dysfonction éjaculatoire et d'autres troubles sexuels non érectiles. De nombreux patients se plaignent d'EP en tant que DE. Comme le traitement de l'EP est un antidépresseur de type ISRS, il faut bien distinguer les deux syndromes. Un déficit en androgènes devrait également être exclu sur la base des antécédents et d'un dosage de la testostérone du matin. Dans les couples confrontés à d'importantes difficultés relationnelles, il faut recommander des entretiens avec un conseiller conjugal.

Démarche diagnostique

Parce que la DE peut être le premier symptôme d'un diabète, d'une hypercholestérolémie, d'une hypertension ou d'une maladie systémique, il importe de rechercher soigneusement chacun de ces troubles. Un profil hormonal doit comprendre un dosage de la testostérone totale sur un échantillon de sang prélevé le matin. Si la testostérone totale est anormale, il faut répéter le dosage de la testostérone totale et faire doser alors la testostérone libre, l'hormone lutéinisante et la prolactine. Les résultats peuvent identifier les patients atteints d'un déficit en androgènes, d'une tumeur pituitaire ou d'une autre cause d'hypogonadisme. La testostérone est généralement faible et la prolactine élevée chez les patients atteints de tumeur hypophysaire ou d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse. Un profil lipidique, un dosage de l'hémoglobine A_1C et d'autres analyses médicales générales peuvent être utiles.

Pour les patients nécessitant des examens supplémentaires avant une reconstruction chirurgicale ou un pontage vasculaire, des investigations spécialisées comme un test Doppler des flux sanguins du pénis après injection d'agents vasoactifs, une étude de l'évolution nocturne de la tumescence du pénis et une angiographie pelvienne peuvent être utiles. Les candidats à un pontage vasculaire sont généralement des hommes jeunes ayant une lésion artérielle pelvienne solitaire ou des antécédents de traumatisme du périnée ou du bassin. Le pontage vasculaire chez le patient âgé est rarement couronné de succès, surtout si la DE est associée à une hypercholestérolémie, un diabète, une hypertension ou au tabagisme.

Chez certains patients, des études de l'évolution nocturne de la tumescence pénienne peuvent être utiles pour différencier une origine organique ou psychique de la DE.

Soins et traitement

Le traitement initial devrait se concentrer sur un changement de médicaments et une correction des anomalies de style de vie. Le sevrage tabagique, le traitement du diabète, de l'hypercholestérolémie et de l'hypertension peuvent améliorer la fonction érectile et faciliter le traitement médical.

Choisir un autre antihypertenseur qui n'empêche pas l'érection, comme un α-bloquant, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un agent bloquant des canaux calciques, peut restaurer la fonction érectile, tout en faisant baisser la pression artérielle. Les patients dont le taux de testostérone est faible devraient recevoir des suppléments de testostérone injectable ou topique.

Si la dépression ou des difficultés relationnelles paraissent en cause, un conseiller conjugal peut être utile en complément du traitement pharmacologique. Les entretiens du patient et de sa partenaire avec le conseiller peuvent faciliter la compréhension des causes de la DE ainsi que le choix thérapeutique, et répondre ainsi aux attentes du couple.

Traitement optimal

Traitement de première ligne

Des médicaments oraux comme le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil ont maintenant trouvé leur place comme traitements de première intention de la DE. Ces iPDE5 sélectifs facilitent la concentration et la durée de la GMPc ainsi que le relâchement subséquent des muscles lisses des corps caverneux. La fonction érectile s'améliore 30 à 60 min après l'ingestion d'un iPDE5. La dose la plus courante est de 50 mg de sildénafil ou 10 mg de vardénafil ou de tadalafil, bien que la plupart des patients réagissent mieux, respectivement, à 100 mg ou 20 mg. Pas moins de huit essais peuvent être nécessaires pour que le traitement devienne pleinement efficace. Les effets secondaires sont : des maux de tête, de la dyspepsie, de l'érythème facial, des myalgies et une vision bleue. Les iPDE5 se sont avérés être nettement plus efficaces à produire des érections que le placebo chez des patients atteints de diabète, de lésion de la moelle épinière, d'hypercholestérolémie, de dépression, d'une maladie cardiaque ou après une prostatectomie radicale, et en cas de DE d'origine psychique. Bien que les iPDE5 soient efficaces dans presque toutes les DE quelle qu'en soit la cause et la gravité, ils sont moins efficaces chez le patient atteint d'une maladie vasculaire grave. Les iPDE5 sont généralement très sûrs ; cependant, ils ont un effet additif sur celui des agents nitrés utilisés dans la maladie coronarienne, produisant ainsi une hypotension transitoire sévère. Pour cette raison, l'utilisation d'iPDE5 avec des dérivés nitrés est contre-indiquée. Chez les

patients prenant du sildénafil après une prostatectomie radicale, les résultats sont meilleurs après une intervention épargnant les deux nerfs érecteurs. Après une prostatectomie sans épargne nerveuse ou après une radiothérapie pelvienne, une tentative de traitement à iPDE5 est souvent infructueuse.

Traitement de deuxième ligne

Des options thérapeutiques supplémentaires sont disponibles si des agents oraux ne parviennent pas à améliorer la fonction érectile. La pharmacothérapie intracaverneuse est très efficace pour produire des érections physiologiques. On peut utiliser la prostaglandine E_1 (PGE_1) ou une combinaison de papavérine et de phentolamine. La PGE_1 peut être administrée par injection intracaverneuse ou par des pastilles transurétrales.

La PGE_1 transurétrale est disponible en doses de 250, 500 ou 1000 mg. Son efficacité est d'environ 30 % dans des études cliniques de grande envergure. Un petit applicateur avec une pastille de PGE_1 est placé dans l'urètre. Après le dépôt et le retrait de l'applicateur, le patient stimule l'urètre pour permettre à la PGE_1 d'entrer dans le corps caverneux. L'érection se produit généralement en 10 à 15 min et se maintient jusqu'à 40 min. Les effets secondaires sont rares; cela peut être une érection prolongée, ou priapisme, une douleur importante dans le pénis, une douleur et sensation de brûlure dans l'urètre. Bien que cet agent soit un excellent appoint à l'utilisation de prothèses péniennes pour renforcer la turgescence, il a été décevant chez les patients atteints de DE liée à un trouble organique important.

L'injection intracaverneuse de PGE_1 a été largement utilisée pendant plus de deux décennies. Elle semble être sans danger, bien qu'elle puisse parfois être douloureuse et causer une prolongation excessive des érections. La dose initiale de PGE_1 varie de 2,5 à 5 µg. Les patients atteints de DE causée par un trouble vasculaire important requièrent des doses plus élevées de départ et d'entretien. Il faut ajuster la dose à la consultation de manière à produire une érection ferme satisfaisante pour les rapports sexuels, mais qui ne dure pas plus de 60 min; souvent, un ajustement de la dose sera encore nécessaire lorsque le patient se retrouvera chez lui. Il faut conseiller au patient de rejoindre un service d'urgence si l'érection venait à durer plus de 4 h, pour un traitement par un agoniste α tel que la phényléphrine intracaverneuse ou un traitement par aspiration. Bien que cette complication soit rare, le traitement précoce permettra de préserver l'avenir de la fonction érectile. Si la PGE_1 intracaverneuse est inefficace ou suscite des douleurs excessives, une combinaison de papavérine et de PGE_1, avec ou sans phentolamine, peut assurer une fonction érectile satisfaisante, avec moins d'inconfort du pénis. Les effets secondaires potentiels de cette combinaison sont des érections prolongées et du priapisme, une fibrose des corps caverneux et une hypotension transitoire occasionnelle.

En plus des érections prolongées et du priapisme, un effet secondaire de la PGE_1, ainsi que de la papavérine et de la phentolamine, est la douleur du pénis. Cette complication est la plus marquée avec la PGE_1; environ 20 % des injections la provoqueraient. Les patients peuvent également observer un hématome, un œdème et, occasionnellement, une fibrose des corps caverneux (< 5 %). Malgré un succès initial de plus de 70 %, peu de patients poursuivent le traitement par injection pendant plus de 3 à 4 ans. Les raisons de l'abandon sont l'anxiété, des érections inadéquates, des douleurs du pénis et l'insatisfaction des partenaires.

Éviter les erreurs de traitement

Une erreur de traitement est la prescription d'inhibiteurs de la PDE5 pour une EP, alors qu'il est préférable de traiter celle-ci par des ISRS. Aussi, de nombreux patients chez qui les iPDE5 sont inefficaces ont besoin d'être conseillés quant à l'utilisation de ces médicaments; ils peuvent alors avoir une réponse améliorée avec normalisation des taux diminués de testostérone. Les iPDE5 sont contre-indiqués chez les patients qui utilisent des médicaments à base de nitrate et chez ceux dont l'état cardiovasculaire exclut même un exercice modéré.

Dispositifs pour le traitement de la dysfonction érectile

Pendant de nombreuses années, des dispositifs d'aspiration mécanique ont été utilisés pour stimuler, faciliter et prolonger la durée des érections. Ces dispositifs externes créent un vide autour du pénis afin de produire la tumescence, qui est maintenue par un anneau de constriction placé à la base du pénis. Bien que les érections induites de cette manière soient moins naturelles, elles sont satisfaisantes pour la pénétration vaginale et les rapports sexuels. Les dispositifs de constriction peuvent produire des douleurs du pénis, des ecchymoses, des cicatrices, et la maladie de La Peyronie. Ils peuvent également inhiber l'éjaculation. Bien que le coût soit faible, la satisfaction des patients est limitée. Procurer soigneusement des conseils et des instructions avant le début de l'utilisation peut augmenter la satisfaction des patients.

L'implantation de prothèses péniennes est une méthode efficace pour rétablir la fonction érectile en cas de DE grave ou pour reconstruire le pénis de patients atteints d'une maladie de La Peyronie ou de priapisme. Ces dispositifs sont le plus souvent de type gonflable et se composent de deux cylindres creux implantés chirurgicalement dans les corps caverneux et reliés à une petite pompe placée dans le scrotum. Du liquide (sérum physiologique) est fourni par un réservoir placé sous les muscles droits de l'abdomen. Les patients peuvent comprimer la pompe dans le scrotum, remplir les cylindres des corps caverneux, et maintenir une érection quasi normale au cours du rapport sexuel. Le dispositif peut alors être dégonflé et dissimulé de manière très discrète. Après implantation, la longévité de ces appareils est de 93 % à 3 ans, 86 % à 5 ans et 76 % à 10 ans. En cas

de défectuosité mécanique, le dispositif peut être remplacé. Les patients et leurs partenaires se disent satisfaits dans plus de 90 % des cas.

Traitement par androgène

Chez les patients atteints d'un déficit androgénique par hypogonadisme ou en raison de l'âge, un apport de testostérone peut être nécessaire pour améliorer la libido et faciliter un autre traitement médical. On peut utiliser soit un produit injectable à longue durée d'action, comme l'énanthate ou le cypionate de testostérone, 200 mg toutes les 2 à 3 semaines, ou une préparation transdermique sous forme de timbre ou de gel. Le traitement topique est plus physiologique ; il assure un taux élevé de testostérone le matin, qui faiblit en soirée, simulant ce qui se passe chez les jeunes hommes sexuellement actifs ; il en est de même avec les métabolites de testostérone, la dihydrotestostérone et l'estradiol. Le but de l'administration de testostérone est de rétablir des taux physiologiquement normaux. Son usage chez des patients eugonadiques atteints de DE psychogène augmente le taux de testostérone au-delà des valeurs normales, ce qui non seulement s'avère inefficace mais peut entraîner d'importantes complications. Cet apport excessif de testostérone peut activer un carcinome de la prostate, augmenter l'hématocrite et le taux de lipides et aggraver l'hyperplasie bénigne de la prostate. Les patients traités par la testostérone doivent être soumis, deux fois par an, à des contrôles qui comprendront un toucher rectal, un dosage de l'antigène prostatique spécifique, un profil lipidique et un hématocrite. Pour les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou un macroprolactinome, la normalisation de la prolactine avant traitement par la testostérone est essentielle. L'utilisation d'agents tels que la bromocriptine ou la cabergoline, en plus de la testostérone, donnera les meilleurs résultats.

Futures directions

L'introduction du sildénafil en 1998 a révolutionné le traitement de la DE. De nouveaux agents sont étudiés et fourniront d'autres modes de traitement pour les patients atteints de DE. On disposera d'agents qui stimuleront l'érection en agissant sur le système nerveux central. Le premier d'entre eux, l'apomorphine sublinguale, est actuellement approuvé et utilisé en Europe, alors que l'agoniste de la mélanotropine, le PT–141, est en essai clinique. Ces agents, qui stimulent les récepteurs de la dopamine dans le centre de l'érection du mésencéphale, se sont avérés capables d'améliorer la fonction érectile, mais ils ont des effets secondaires chez un petit nombre de patients : nausées, vomissements et syncope, avec surtout un effet de première dose. Dans des essais cliniques, la dapoxétine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, pris à la demande, a donné des résultats prometteurs dans le traitement de l'EP.

La faisabilité et l'efficacité de la thérapie génique pour DE font actuellement l'objet d'une recherche intensive. L'objectif est de restaurer les concentrations de NO synthase, la fonction des cellules endothéliales et des canaux potassiques dans les muscles lisses des corps caverneux. Des modèles animaux suggèrent qu'il s'agirait là d'une excellente méthode pour rétablir la fonction érectile perdue à cause d'un diabète, d'une hypercholestérolémie ou d'une autre maladie vasculaire. Ce mode de traitement pourrait fournir une solution à long terme chez de nombreux patients avec une DE d'origine vasculaire.

Malgré les progrès réalisés dans le traitement pharmacologique, de nombreux patients auront encore besoin d'une reconstruction chirurgicale au moyen d'une prothèse pénienne. Les dispositifs actuels, implants ou prothèses, ont été modifiés et améliorés au cours des 25 dernières années, afin d'assurer une correction sûre et fiable des anomalies du pénis et de la DE sans complications ni morbidité, tout en donnant satisfaction aux patients. De nouveaux dispositifs enduits d'un antibiotique ont permis de réduire les risques d'infection à moins de 1 %.

Ressources supplémentaires

Carson CC III, Kirby RS, Goldstein I, éds. Textbook of erectile dysfunction. Oxford : Isis Medical Media ; 1999.
Cet ouvrage est une bonne référence générale.

Données probantes

1. Carson CC, Lue TF. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. BJU Int 2005 ; 96 (3) : 257-80. PMID : 16042713.
Cette revue exhaustive traite de la pharmacologie et des effets cliniques des trois inhibiteurs de la PDE5 actuellement disponibles.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates : results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994 ; 151 : 54-61. PMID : 8254833.
Cette étude épidémiologique la plus robuste et la plus complète de la dysfonction sexuelle masculine est devenue le document de référence d'où de nombreuses autres données épidémiologiques sont dérivées.
3. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). Am J Cardiol 2005 ; 15 ; 96 (2) : 313-21.
Ce rapport d'une conférence de consensus sur le rôle des facteurs cardiovasculaires dans la DE comprend des mises en garde pour le traitement des hommes atteints de DE et d'une maladie cardiaque.
4. Mikhail N. Does testosterone have a role in erectile function ? Am J Med 2006 ; 119 (5) : 373-82.
L'auteur présente une excellente revue de la place de la testostérone dans la fonction sexuelle des hommes, tant sur le plan physique que psychologique.
5. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. JAMA 2005 ; 294 (23) : 2996-3002. PMID : 16414947.
Ce rapport concerne l'incidence d'accidents et de maladies cardiaques chez les hommes atteints de DE et suivis pendant 5 ans.
6. Wald M, Meacham RB, Ross LS, Niederberger CS. Testosterone replacement therapy for older men. J Androl 2006 ; 27 (2) : 126-32. PMID : 16474018.
Cet article fournit des données sur l'innocuité et l'efficacité de la thérapie de remplacement de la testostérone chez les hommes atteints d'hypogonadisme.

David Y. Huang

121

Troubles de l'état de conscience

Introduction

La conscience est l'état d'alerte, de vigilance et de réceptivité par la pensée et l'action physique envers des stimulus internes et externes. Certains troubles perturbent le degré de conscience, ou son contenu, parfois les deux. Le plus souvent, les patients présentent une diminution de la conscience. Ce chapitre se concentre sur l'évaluation initiale et le traitement des patients présentant une altération aiguë de la conscience. Les étiologies sont diverses, et c'est avec une grande attention qu'il faut identifier rapidement et traiter les causes aiguës, potentiellement mortelles.

Étiologie et pathogénie

Anatomiquement, la conscience est le résultat d'interactions réciproques de systèmes ascendants et descendants. Le système d'activation réticulaire (SAR) est un ensemble de noyaux et de voies qui proviennent de la moelle et se projettent sur le cortex en passant par le thalamus. En retour, des régions du cortex envoient des projections descendantes vers le thalamus par un processus rétroactif. L'activation est généralement attribuée à des circuits du SAR, l'attention étant attribuée à l'activité dans les centres corticaux supérieurs. Un dysfonctionnement d'un ou des deux systèmes, ascendant et descendant, entraîne des troubles de l'état de conscience. Ces déficiences peuvent être le résultat de lésions focales ou multifocales structurelles qui blessent ou compriment des parties vitales du cerveau ou du tronc cérébral; elles peuvent aussi être la conséquence d'un dysfonctionnement neuronal global causé par des troubles médicaux généralisés.

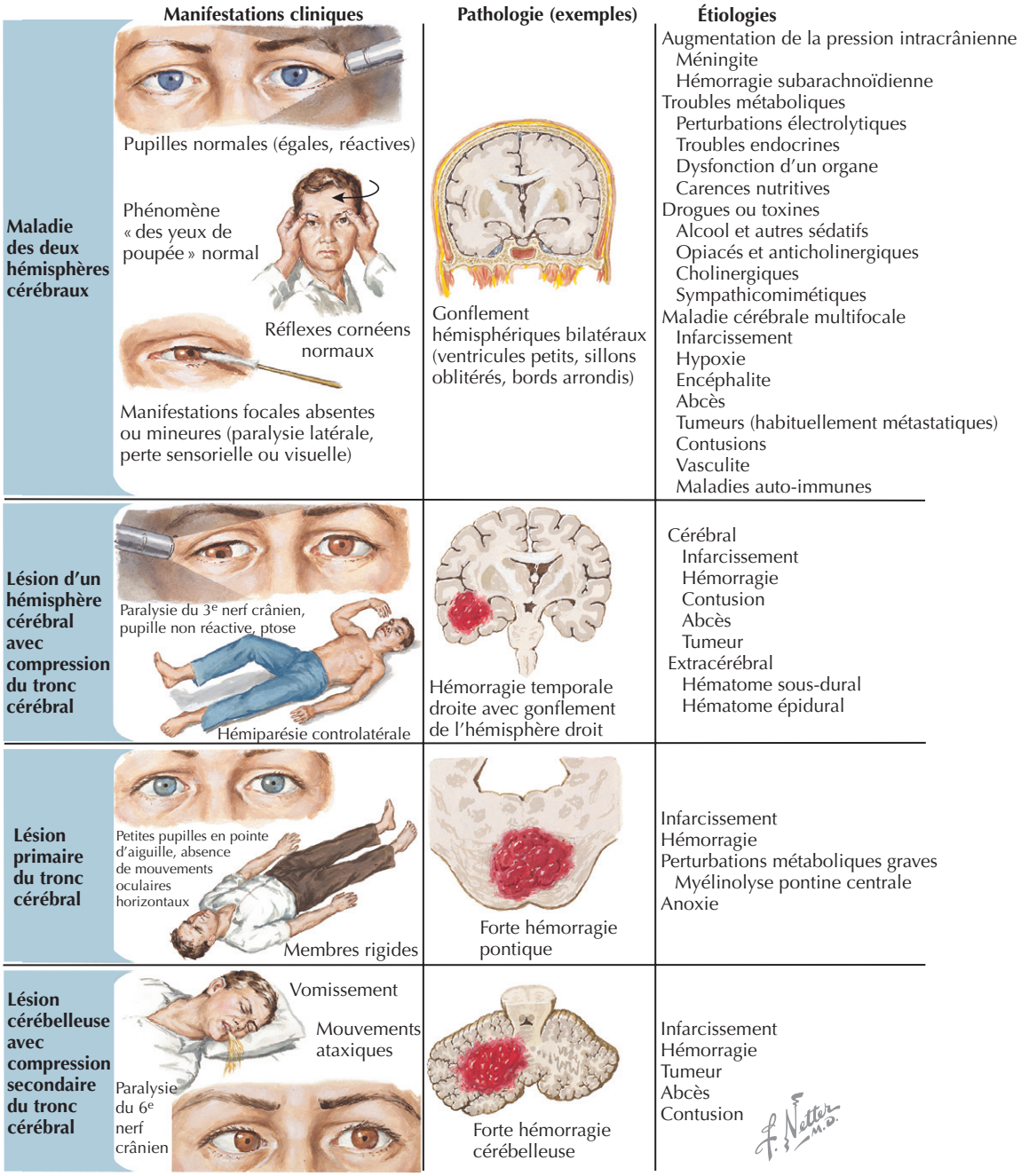
Tableau clinique

Les patients atteints de troubles de l'état conscience se présentent avec des degrés divers de perturbation à la fois du niveau et du contenu. Des altérations du niveau de conscience se caractérisent par un affaiblissement de l'excitation et de l'éveil. Ces troubles peuvent être transitoires, disparaître en quelques secondes ou quelques minutes, ou se prolonger durant des heures ou beaucoup plus longtemps. La plupart des troubles de l'excitation rendent difficile une évaluation complète des contenus de la conscience. Toutefois, certaines affections perturbent le contenu sans modifier le niveau de conscience. Les diverses démences sont des affections qui peuvent se manifester de cette façon. Les lésions de l'hippocampe peuvent également se présenter, avec des pertes de mémoire isolées, et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans un hémisphère dominant peuvent aboutir à une aphasie isolée.

Les patients avec des niveaux de conscience altérés varient dans le degré de réponse aux stimulus. Le *coma* est le degré le plus sévère de dépression de la conscience, et les patients dans le coma sont insensibles et ne peuvent être réveillés. Les patients désorientés, somnolents ou inattentifs sont souvent décrits comme *confus*, *embrouillés* ou *léthargiques*. Le *délire* est une dépression de la conscience associée à des signes de tonus sympathique élevé, comme agitation, accélération du rythme cardiaque, augmentation de la pression artérielle et hallucinations. Les patients *obnubilés* ont besoin de stimulations répétées pour maintenir l'attention. Les patients *stuporeux* réagissent peu à une stimulation fréquente ou constante.

D'autres manifestations dépendent de l'étiologie de l'altération de la conscience. Les patients peuvent présenter

Figure 121.1 Diagnostic différentiel des altérations de l'état de conscience.



des déficits neurologiques focaux, en particulier si la cause est une lésion structurelle, la nature et l'ampleur de ces déficits dépendant de la localisation et de la taille de la lésion ou des lésions (figure 121.1). Les patients souffrant de troubles généralisés peuvent également présenter des signes focaux. Des déficits des nerfs crâniens sont possibles chez des patients atteints de méningite. Chez les patients en état postictal, on observe parfois une faiblesse passagère (paralysie de Todd).

La céphalée est un symptôme commun, surtout en cas de pression intracrânienne (PIC) élevée ou d'irritation méningée. Les patients avec PIC élevée se plaignent parfois de troubles visuels et présentent un œdème papillaire ou des anomalies oculomotrices. Un tonus musculaire élevé est une autre association. On peut constater du méningisme en cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA), de méningite ou de méningoencéphalite.

Des signes de compression du tronc cérébral se développent chez les patients atteints d'hernie uncale, d'atteinte du tronc cérébral et de grandes lésions cérébelleuses. Selon la gravité de la compression, les patients peuvent avoir une pupille, ou les deux, fixe(s) et dilatée(s). Une paralysie du

troisième nerf crânien, une hémiparésie et des réactions de flexion (décortication) ou d'extension (décérébration) à une stimulation douloureuse sont d'autres constatations possibles. L'examinateur doit rechercher avec soin des mouvements respiratoires anormaux (par exemple la respiration de Cheyne-Stokes, l'hyperventilation et la respiration apneustique). Lorsqu'un patient présente des signes de compression du tronc cérébral, il faut que l'affection soit rapidement confirmée et traitée.

En cas de lésion cérébrale grave, l'examen peut ne révéler qu'une fonction neurologique minimale. Dans les situations où la cause immédiate est connue et dont l'irréversibilité est démontrable et quand on constate un coma, une absence de réflexes du tronc cérébral et une apnée, l'état est appelé « mort cérébrale » et considéré, aux États-Unis et dans de nombreux autres pays, comme une forme de mort juridiquement reconnue.

Diagnostic différentiel

Les causes d'altération de la conscience sont nombreuses et variées (voir la figure 121.1). Conceptuellement, les causes sont souvent réparties en lésions structurelles et troubles généralisés. Les lésions structurelles sont divisées en lésions traumatiques et non traumatiques et peuvent encore être classées selon leur localisation : hémisphères cérébraux (supratentorielles), tronc cérébral et cervelet. Des hématomes épiduraux, des hématomes sous-duraux, des contusions et des lésions par cisaillement peuvent être secondaires à un traumatisme. Les causes non traumatiques sont un accident ischémique cérébral, une hémorragie intraparenchymateuse ou intraventriculaire, une HSA, une tumeur ou un abcès.

Un grand nombre de troubles généralisés peuvent altérer l'état de la conscience : troubles métaboliques, intoxication par drogues et sevrage, hypoxie, infection du système nerveux central, septicémie, maladie auto-immune, trouble hématologique, vasculaire diffus (par exemple vasculite) ou épileptique (par exemple état de mal épileptique non convulsif ou état postictal). Les causes métaboliques fréquentes à envisager sont les perturbations électrolytiques (hyponatrémie, hypocalcémie, hypercalcémie), les troubles endocriniens (hypoglycémie, hyperglycémie, acidocétose diabétique, hypothyroïdie, hyperthyroïdie, insuffisance surrénale et hypersécrétion), la dysfonction d'organe (urémie, encéphalopathie hépatique) et les carences nutritives (encéphalopathie de Wernicke). Des médicaments couramment associés à un état mental altéré comprennent l'alcool et d'autres sédatifs, les opiacés, les cholinergiques, les anticholinergiques et les sympathomimétiques ; cependant, des associations à de nombreux autres médicaments ont été signalées. La méningite est causée par des bactéries, comme celles de la tuberculose et de la syphilis, par des champignons, des virus, mais aussi des métastases. Les virus, notamment le virus de l'herpès simplex (VHS), sont des causes fréquentes d'encéphalite.

États souvent considérés erronément comme comateux

En cas de syndrome d'enfermement (*locked-in*), dit aussi « de conscience emmurée », les patients sont éveillés et conscients, mais leurs voies efférentes sont perturbées, ce qui minimise la transmission des influx moteurs. Un infarctus pontique bilatéral résultant de l'occlusion de l'artère basilaire, une tumeur ou une hémorragie pontique, une myélinolyse pontique centrale, une encéphalite du tronc cérébral, une myasthénie étendue ou une polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë peuvent se manifester de cette façon.

Les patients atteints de mutisme akinétique ont un état de conscience conservé et restent capables de se déplacer et de parler, mais ne peuvent réagir à un stimulus environnemental. Ils ont souvent des lésions cérébrales qui perturbent l'intégration réticulocorticale et limbocorticale, mais qui épargnent les voies corticospinales. L'aboulie est une forme bénigne de cette condition.

La catatonie est souvent associée à des maladies psychiatriques, mais peut également résulter de troubles métaboliques ou d'une intoxication médicamenteuse. Les patients peuvent sembler ne plus répondre à des stimulus, mais leur examen neurologique peut être normal. Les patients gardent généralement les yeux ouverts et peuvent ne pas cligner des yeux lors d'une menace visuelle, mais les réactions optocinétiques sont normales. La flexibilité cireuse des membres est fréquente, et les caractéristiques de la catalepsie, comme les membres rigides et les postures fixes, peuvent être observées.

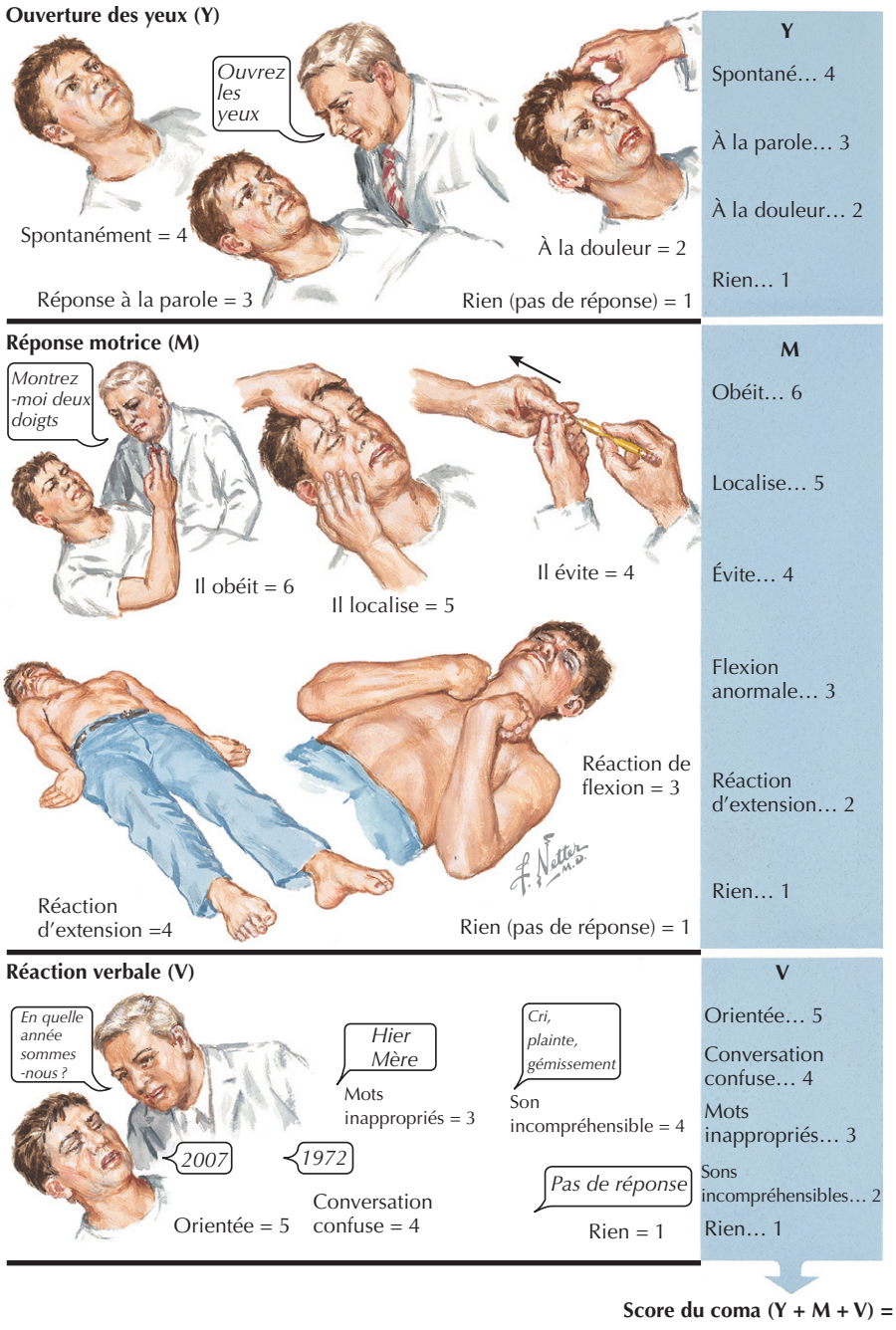
Le coma psychogène est un trouble psychiatrique dissociatif. Souvent, les patients résistent activement à l'ouverture passive des paupières, alors que les paupières peuvent cligner lorsque les cils sont touchés doucement. L'examen moteur est souvent incohérent ; lors d'un test de tonus ou de roue dentée, il révèle une résistance active, suivie d'un relâchement soudain. Le patient peut occasionnellement faire des mouvements volontaires ou changer de position dans le lit. On peut constater des réflexes d'autoprotection, par exemple quand une main tenue au-dessus de la tête tombe sur le côté au lieu de frapper le visage.

Démarche diagnostique

Les altérations aiguës de l'état de conscience devraient être abordées comme une urgence médicale, car certains états ont un pronostic vital très réservé. De manière rapide, il faut rechercher toute affection potentiellement mortelle sur la base des antécédents médicaux et de l'examen physique.

Comme il est souvent impossible d'interroger un patient dont la conscience est altérée, il importe de recueillir des informations détaillées auprès de témoins, des membres de la famille et du personnel médical d'urgence, en particulier concernant le début des troubles. Un traumatisme pourrait-il être en cause ? Le patient a-t-il eu des convulsions ? S'est-il plaint auparavant ? Des prodromes ont-ils

Figure 121.2 Échelle de Glasgow.



été signalés? Il faut également se renseigner sur les antécédents médicaux (par exemple maladie hépatique, diabète, insuffisance rénale, troubles neurologiques ou psychiatriques) et la prise d'un médicament ou d'une drogue.

À l'examen physique général, les signes vitaux anormaux fournissent certains indices diagnostiques utiles et révèlent des signes, comme l'hypotension, une forte fièvre et une arythmie, qui indiquent la nécessité d'un traitement immédiat. Une PIC trop élevée peut se manifester par une augmentation de la pression artérielle systémique avec réduction simultanée de la fréquence cardiaque et de la respiration (phénomène de Cushing). Il faut rechercher des signes de traumatisme crânien, tels que des ecchymoses périorbitaires (les yeux de « raton laveur »), des ecchymoses rétro-auriculaires (signe de Battle), un hémotympan et une otorrhée ou rhinorrhée de liquide céphalorachidien (LCR). L'examen de la nuque peut révéler des blessures ou du méningisme. Une éruption cutanée, un purpura, une cyanose, un ictère ou des marques d'injection peuvent être révélatrices. Une organomégalie ou des adénopathies peuvent fournir des informations sur la cause du syndrome.

L'examen neurologique de tout patient dont l'état de conscience est altéré doit commencer par une évaluation rapide du degré de la perturbation. La version révisée de l'échelle de Glasgow ou score de Glasgow (Glasgow Coma Scale [GCS]) est un indicateur du degré de l'état de conscience basé sur trois paramètres : l'ouverture des yeux, la réponse motrice aux ordres verbaux ou à des stimulus nocifs et la réponse verbale (figure 121.2). Bien que l'échelle à 15 points ait été initialement développée comme outil de pronostic pour les lésions cérébrales traumatiques, elle s'est avérée utile en tant que système de mesure reproductible de l'état de conscience chez tous les patients. Pour les victimes d'une quelconque anomalie (score GCS <15), l'imagerie cérébrale et l'observation sont recommandées pour les cas aigus. Un score de Glasgow inférieur à 9 signifie que le patient est en état comateux et requiert dès lors des mesures immédiates pour qu'une respiration normale soit assurée. En outre, un examen neurologique complet doit être effectué, avec une recherche attentive des signes de compression du tronc cérébral. Des manifestations neurologiques focales peuvent constituer des indices sur la causalité et guider le choix des tests supplémentaires nécessaires au diagnostic.

Des échantillons sanguins doivent être prélevés pour les analyses suivantes : numération des cellules sanguines, dosages du glucose, des électrolytes sériques (notamment le calcium et le magnésium) et des enzymes cardiaques, tests des fonctions hépatique et rénale, études de la coagulation et recherche de drogue. En cas de suspicion d'infection, des hémocultures et une ponction lombaire sont nécessaires. L'analyse du LCR comprendra une numération des cellules, un dosage du glucose et des protéines, une coloration de Gram, des cultures et une réaction en chaîne à la polymérase pour la recherche du VHS. Les antécédents du patient et les résultats de l'examen physique peuvent requérir des examens complémentaires : gaz du sang artériel, fonction thyroïdienne, frottis sanguin, dosage de l'ammoniaque et des médicaments anticonvulsivants, tests de détection de la syphilis. Il faut effectuer un électrocardiogramme, et la fonction cardiaque doit être surveillée en permanence.

L'imagerie cérébrale est généralement indiquée en cas d'étiologie incertaine, la tomodensitométrie (TDM) étant la technique préférée dans les cas aigus, car elle peut révéler rapidement de nombreuses causes structurelles. En cas de suspicion d'AVC ischémique ou hémorragique, une angiographie par TDM est utile pour identifier une occlusion vasculaire ou un anévrisme. L'imagerie par résonance magnétique convient mieux pour visualiser une pathologie du tronc cérébral et du cervelet, pour montrer un infarctus aigu et détecter des lésions diffuses telles qu'une encéphalite, une nécrose laminaire due à une ischémie suivie d'hypoxie et les blessures de cisaillement après un traumatisme ; cependant, pour les cas aigus, le délai d'acquisition des résultats peut être long et l'accès à ces techniques limité, car les appareils et les spécialistes nécessaires à l'interprétation des images sont encore rares.

Un électroencéphalogramme (EEG) s'impose chaque fois que des convulsions ou un état de mal épileptique font partie du diagnostic différentiel. Un EEG est également utile dans le diagnostic de l'encéphalopathie toxique ou métabolique, d'un surdosage de sédatif et d'encéphalite à VHS. L'EEG peut être utilisé pour différencier un coma d'un syndrome d'enfermement, d'un coma psychogène et de la catatonie.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le patient doit être traité tout en étant soumis aux investigations diagnostiques, avec priorité à l'examen de la respiration et de la circulation. Une ventilation et une oxygénation efficaces peuvent requérir une oxygénothérapie et une ventilation au masque ou par intubation. La colonne vertébrale cervicale doit être immobilisée jusqu'à exclusion des blessures. Une hypotension, une ischémie cardiaque et des arythmies nécessitent un traitement agressif. Il en est de même pour l'hyperthermie.

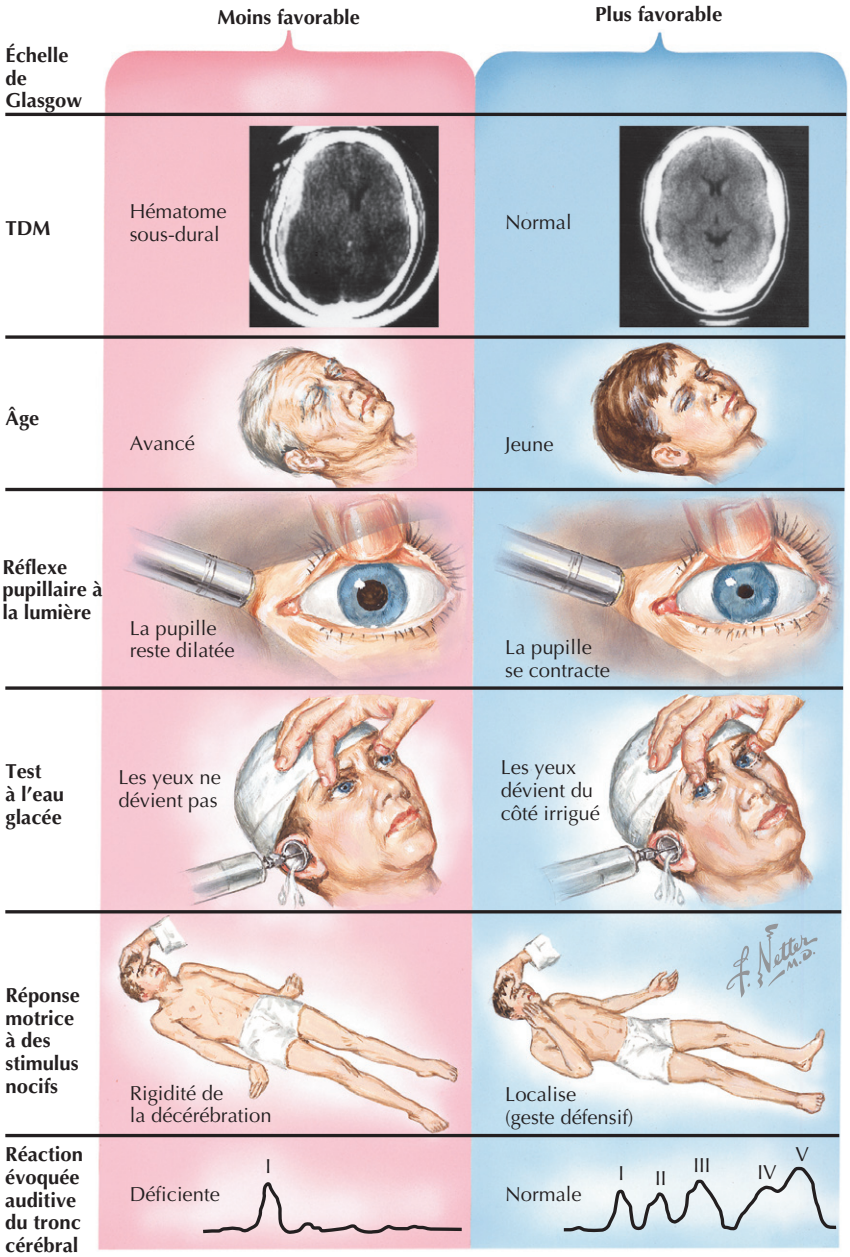
L'administration empirique de thiamine, de naloxone et de glucose neutralisera les causes immédiatement réversibles d'altération de la conscience. La thiamine doit être administrée avant le glucose pour éviter l'aggravation ou la précipitation d'une encéphalopathie de Wernicke, et si possible, on obtiendra un dosage de la glycémie afin d'éviter l'administration de glucose en cas de coma hyperosmolaire.

Chez les patients fébriles avec altération de la conscience, une septicémie et une méningite doivent toujours être suspectées. Du sang doit être prélevé immédiatement pour hémoculture, et des antibiotiques à large spectre ainsi que de l'aciclovir (au cas où une infection par le VHS serait en cause) doivent être administrés par voie intraveineuse. La recherche d'une éventuelle infection du système nerveux central (SNC) nécessite une ponction lombaire, mais cet acte est souvent différé jusqu'à ce que l'imagerie cérébrale ait exclu un syndrome de masse.

Si des signes de PIC élevée ou d'engagement cérébral sont observés à l'admission, le traitement empirique ne doit pas être retardé par l'examen d'imagerie cérébrale. Le traitement doit débuter par une élévation de la tête. Une hyperventilation doit être instaurée, car la réduction de la PCO_2 de 30 à 35 mmHg diminue rapidement la PIC de 25 à 30 % chez la plupart des patients. Dans les cas où l'œdème cérébral est la cause présumée de l'élévation de la PIC, le mannitol par voie intraveineuse est une thérapie efficace. Dans la plupart des cas, l'administration aiguë de stéroïdes n'est pas recommandée. Une fois que le traitement médical a été lancé, une TDM cérébrale d'urgence est utile pour déterminer quelles interventions supplémentaires sont justifiées.

D'autres interventions de routine dans les cas aigus sont le placement d'une sonde urinaire et d'un tube nasogastrique. Un cathéter artériel et une voie veineuse centrale sont utiles pour la surveillance de l'état hémodynamique. Des

Figure 121.3 Pronostic en cas de dépression de l'état de conscience.



moniteurs invasifs de la PIC sont utiles pour les patients qui sont à risque de PIC élevée, mais nécessitent des sédatifs qui rendent souvent l'examen neurologique difficile.

Éviter les erreurs de traitement

Les retards dans le diagnostic et le lancement des traitements sont les erreurs les plus courantes, mais aussi les plus faciles à éviter. Il faut toujours garder à l'esprit qu'un état de conscience, même s'il n'est que légèrement altéré, peut se détériorer rapidement. Chaque patient doit être évalué de manière urgente jusqu'à ce que les affections potentiellement mortelles soient exclues. L'organisation de voies de soins intensifs pour les patients en coma ou atteints d'une dépression de leur état de conscience facilite le triage rapide, l'évaluation et le traitement. L'utilisation d'algorithmes pour le diagnostic différentiel peut prévenir l'omission de maladies mortelles.

Pronostic

En général, le pronostic dépend en grande partie du degré de la perturbation et de la cause sous-jacente. Les chercheurs ont proposé divers paradigmes pronostiques basés sur des études de patients en coma pour diverses causes. Des paradigmes et des statistiques historiques existent pour les populations de patients atteints d'un

traumatisme crânien grave, d'un coma non traumatique et de coma hypoxique-ischémique. Bien que ces études constituent un guide sommaire pour les cliniciens, établir un pronostic individuel est beaucoup plus difficile, puisque d'autres facteurs affectent les résultats et doivent être considérés, notamment l'âge et les comorbidités, la gravité des anomalies neurologiques à l'examen clinique, et les résultats de l'imagerie ou des tests neurophysiologiques (figure 121.3).

Les patients dont le score de Glasgow est faible ou décroît au cours des examens successifs ont un pronostic moins favorable. Chez la plupart des patients dont l'affection relève d'une cause toxique ou métabolique, les chances de récupération sont bonnes même si leur syndrome neurologique est prolongé. Les patients dont l'imagerie cérébrale est normale ont un pronostic plus favorable que les patients avec des lésions identifiées. Les patients chez qui l'imagerie montre des lésions focales (par exemple un hématome sous-dural) évoluent généralement mieux que les patients avec des anomalies diffuses (par exemple une blessure par cisaillement à la suite d'un traumatisme ou une lésion due à une hypoxie-ischémie). Des anomalies pupillaires ou d'autres signes d'atteinte du tronc cérébral (par exemple les yeux qui ne dévient pas au test à l'eau froide) ainsi qu'une posture anormale sont de mauvais pronostic. Des anomalies à l'EEG et aux potentiels évoqués sont également associées à une plus faible probabilité de récupération.

Futures directions

L'hypothermie thérapeutique comme moyen neuroprotecteur visant à réduire les lésions a été étudiée chez des patients ayant subi un AVC, une lésion cérébrale traumatique ou une hypoxie-ischémie. Les résultats les plus prometteurs ont été observés dans les études de patients qui ont été réanimés après un arrêt cardiaque. Toutefois, l'application de cette technologie a été limitée, dans la plupart des cas, à des centres spécialisés en soins intensifs neurologiques.

Des agents neuroprotecteurs ont été étudiés dans l'AVC ischémique. Malheureusement, la plupart des tentatives pour limiter l'étendue des lésions neuronales par ces agents ont été décevantes. Les agents neuroprotecteurs pour le traitement des lésions cérébrales traumatiques sont à des stades précoces de développement et de test.

Ressources supplémentaires

Greer DM. Hypothermia for cardiac arrest. Curr Neurol Neurosci Rep 2006; 6 (6) : 518-24. PMID : 17074288.

Cet article, bien écrit, passe en revue les données sur l'utilisation de l'hypothermie après arrêt cardiaque.

Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, et al. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. JAMA 1985; 253 (10) : 1420-6. PMID : 3968772.

Cette étude identifie les facteurs pronostiques en cas de lésion hypoxique-ischémique.

Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 1995; 45 (5) : 1012-4. PMID : 7746374.

Ce document présente des directives pour déterminer la mort cérébrale.

Données probantes

1. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. Disorders of consciousness. In : Clinical Neurology. 5e éd. New York : Lange; 2002. p. 1-69.

   Il s'agit d'une revue bien écrite et bien structurée des troubles courants de l'état de conscience.

2. Levy DE, Bates D, Caronna JJ, et al. Prognosis in non-traumatic coma. Ann Intern Med 1981; 94 (3) : 293-301. PMID : 7224376.

   Cette étude identifie les facteurs pronostiques en cas de coma non traumatique.

3. Plum F, Posner JB. Diagnosis of stupor and coma. 3e éd. Philadelphie : FA Davis; 1982.

   Cet ouvrage classique se concentre sur le diagnostic établi en passant par la compréhension des perturbations physiologiques, biochimiques et anatomiques responsables de l'état stuporeux et comateux.

4. Stubgen JP, Caronna JJ. Altered mental status. In : Samuels MA, éd. Hospitalist neurology. Boston : Butterworth Heinemann; 1999. p. 27-43.

   Les auteurs présentent une approche hospitalière des troubles de la conscience.

5. Teasdale GM, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. Acta Neurochir (Wien) 1976; 34 : 45-55. PMID : 961490.

   Il s'agit de la description originale de la version révisée de l'échelle de Glasgow.

Caroline M. Klein

122

Radiculopathies : cervicale, lombaire, sténose du canal rachidien

Introduction

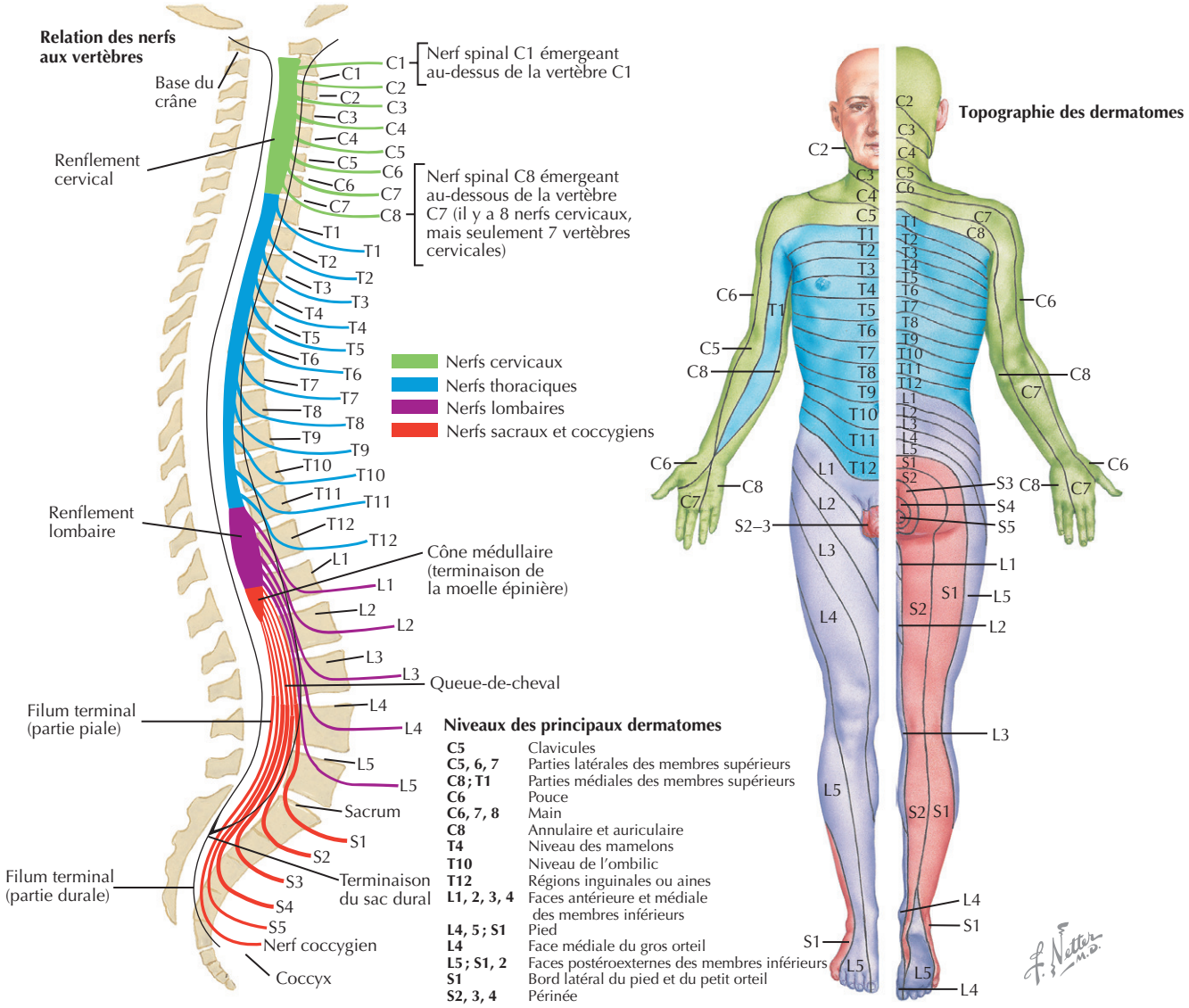
Aux États-Unis, de nombreux patients consultent leur médecin en raison de douleurs cervicales ou lombaires, qui peuvent causer une invalidité importante, une perte d'activité professionnelle et d'importants frais médicaux. Selon certaines estimations, les coûts liés aux lombalgies pourraient dépasser annuellement 8 milliards de dollars. Jusqu'à 80 % des gens auront au moins un épisode de lombalgie au cours de leur vie. Une radiculopathie, ou maladie des racines d'un nerf spinal, est une cause majeure de douleurs cervicales et lombaires, et peut relever de diverses causes, le plus souvent une maladie dégénérative de la colonne vertébrale. La sténose, ou rétrécissement anatomique, du canal rachidien central ou des foramens intervertébraux, par lesquels sortent les nerfs spinaux, est causée par une maladie congénitale ou acquise de la colonne vertébrale et peut conduire à une radiculopathie ou à une compression de la moelle épinière. Une sténose du canal rachidien peut se développer dans la région cervicale ou lombosacrée, la sténose lombaire étant la plus fréquente.

Étiologie et pathogénie

Anatomie rachidienne

Les nerfs rachidiens sont formés par la jonction des racines nerveuses dorsale et ventrale à la hauteur des trous de conjugaison de la colonne vertébrale, qui sont en position latérale par rapport au canal rachidien central, là où les facettes articulaires des vertèbres adjacentes se rejoignent. Les 31 paires de nerfs spinaux se répartissent en 8 cervicaux, 12 thoraciques, 5 lombaires, 5 sacrés et 1 coccygien, chacun nommé selon le niveau vertébral correspondant d'où il émerge. Toutefois, la relation entre les nerfs rachidiens individuels et les vertèbres correspondantes change en fonction du niveau de la moelle épinière considéré. Dans la région cervicale, les racines des nerfs spinaux sortent au niveau céphalique de la vertèbre correspondante (la racine C5 sort entre les vertèbres C4 et C5), mais la racine C8 sort entre la vertèbre C7 et la vertèbre T1, les racines suivantes sortant au niveau caudal des vertèbres dont la racine tire son nom (par exemple la racine T1 sort entre les vertèbres T1 et T2). Les nerfs spinaux se divisent immédiatement en rameaux dorsaux et ventraux primaires, les rameaux ventraux constituant, aux niveaux appropriés, le plexus brachial et le plexus lombosacré. Ils forment ainsi les nerfs périphériques qui innervent les membres ainsi que les muscles et les structures cutanées du tronc. Selon ce schéma d'innervation segmentaire basée sur la formation des racines nerveuses rachidiennes, il est possible de dresser la carte des dermatomes cutanés. La moelle épinière se termine généralement à la hauteur des vertèbres L1-L2 et, en raison des différences de croissance entre la colonne vertébrale et la moelle épinière, les racines nerveuses intrathécales s'allongent progressivement à partir du niveau cervical jusqu'au niveau lombosacré. Au-dessus de la vertèbre C4, les racines entrent dans le trou de conjugaison à un niveau sensiblement perpendiculaire au segment de moelle épinière d'où elles émergent ; au-dessous de C4, la distance entre le segment de la moelle épinière d'origine et le trou de sortie intervertébral augmente graduellement, et en dessous du niveau de la vertèbre L1, les racines nerveuses intrathécales qui sortent des trous de conjugaison s'étendent sur la plus grande distance pour former la queue de cheval (figure 122.1).

Figure 122.1 Nerfs rachidiens et dermatomes sensoriels.



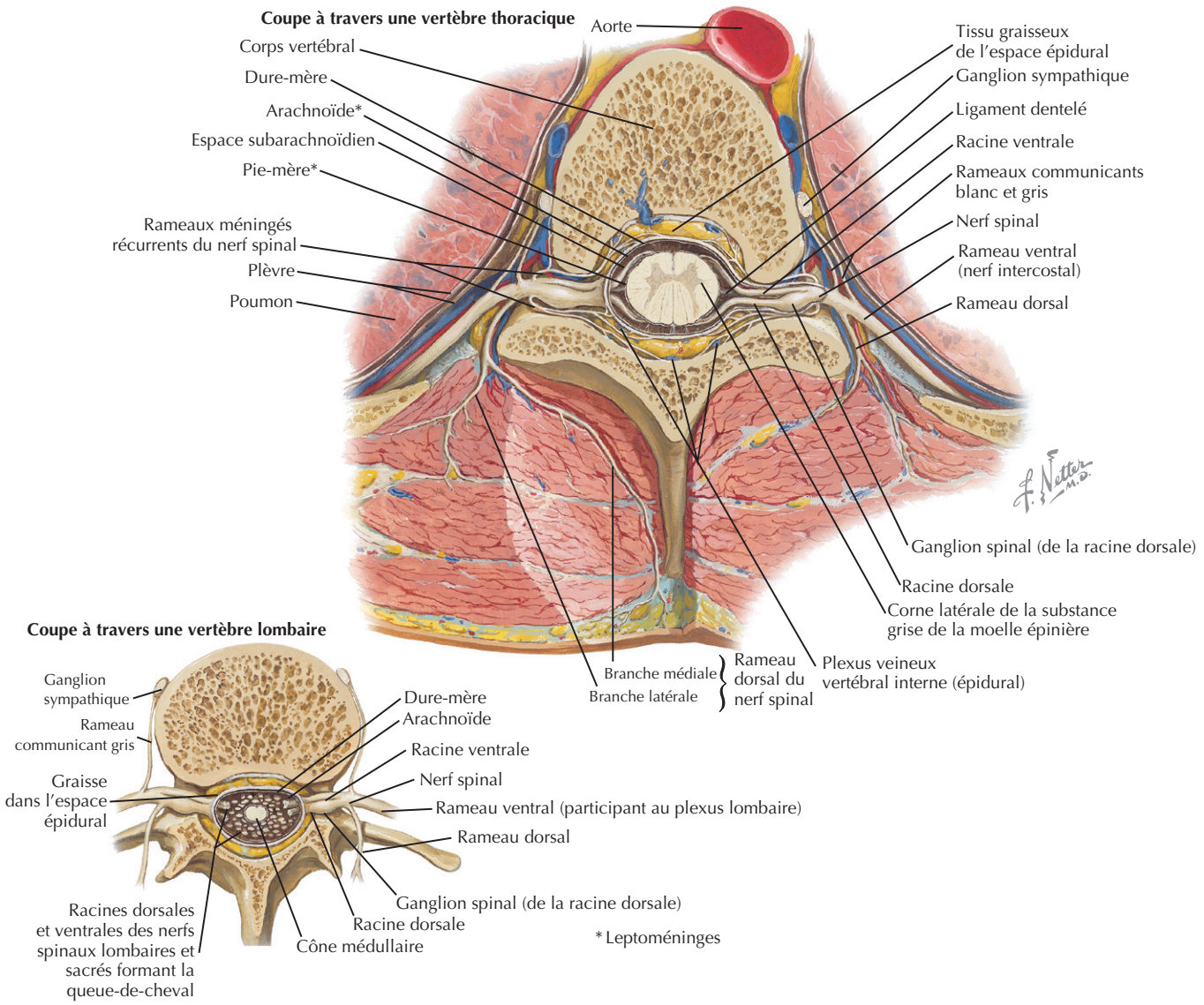
Pathogénie de la radiculopathie et de la sténose rachidienne

Par « radiculopathie », on entend une lésion ou une pathologie qui touche individuellement un nerf spinal ou une racine quelle qu'elle soit, bien que, sur le plan clinique, certaines racines nerveuses soient plus souvent impliquées (figure 122.2). Les mécanismes physiopathologiques sont l'inflammation des mécanismes immunitaires, une ischémie, une tumeur ou, le plus souvent, une compression mécanique due à une altération anatomique de la colonne vertébrale (congénitale ou acquise). La sténose du canal rachidien est la malformation congénitale principale de la colonne vertébrale. Quant aux altérations acquises de l'anatomie vertébrale qui peuvent comprimer une racine nerveuse rachidienne et causer une radiculopathie clinique, elles sont les suivantes :

1. protrusion ou hernie du disque intervertébral ;
2. spondylose, c'est-à-dire des modifications dégénératives des facettes articulaires entre les vertèbres ;
3. hypertrophie des ligaments, comme le ligament jaune, présent en arrière, à l'intérieur du canal rachidien ;
4. spondylolisthésis, ou glissement des vertèbres adjacentes, l'une par rapport à l'autre, du à la dégénérescence du disque intervertébral et à la perte de mobilité de la colonne vertébrale suite à des contraintes mécaniques chroniques.

Le niveau spinal de l'hernie (protrusion discale) détermine quelle racine épinière sera comprimée et les symptômes et manifestations neurologiques qui en découlent. Par exemple, une hernie discale entre les vertèbres C4 et C5 va très probablement avoir une incidence sur la racine

Figure 122.2 Origine d'un nerf spinal : coupes transversales.



C5 ; de même, en raison des dispositions anatomiques décrites précédemment, une hernie discale de la colonne lombaire en L4-L5 affectera la racine nerveuse L5, car à ce niveau, la racine L4 sort à la hauteur de la partie céphalique du disque. En outre, selon la localisation centrale ou latérale de la protrusion discale dans le canal rachidien, d'autres racines nerveuses peuvent être impliquées. C'est le cas notamment à la hauteur du rachis lombaire bas, où les racines nerveuses qui forment la queue-de-cheval sont très rapprochées dans leur trajet intrathécal ; une protrusion discale importante pourra ainsi affecter plusieurs racines. Finalement, le processus pathologique vertébral empiétant de plus en plus sur le canal rachidien central ou les récessus latéraux conduisant au trou de conjugaison, une polyradiculopathie et une sténose spinale peuvent se développer et compromettre la fonction neurologique. La sténose du canal rachidien implique un rétrécissement anormal des espaces anatomiques où des éléments nerveux sont présents.

Tableau clinique

Radiculopathie

Cervicale

La radiculopathie cervicale touche le plus souvent les racines médianes et inférieures, de C5 à C8, généralement en raison d'une hernie discale. Les manifestations cliniques de radiculopathie cervicale comprennent des douleurs dans la nuque irradiant dans la partie postérieure de l'épaule ou du bras suivant la topographie des dermatomes, ainsi qu'un engourdissement et une faiblesse musculaire, avec perte des réflexes ostéotendineux au niveau du membre supérieur atteint. La douleur irradiant dans le membre peut être

déclenchée ou aggravée par des mouvements de la tête, du cou ou du membre lui-même ou par des manœuvres de Valsalva lors d'une toux, d'éternuements ou d'un effort. La faiblesse musculaire et la perte sensorielle peuvent suivre la topographie myotomale ou dermatomale, mais celle-ci peut être difficilement discernée à l'examen clinique de routine à cause du chevauchement de l'innervation musculaire par les racines nerveuses individuelles. Une faiblesse de la ceinture scapulaire proximale et des abducteurs de l'épaule, avec une douleur irradiant dans la région scapulaire postérieure et latérale de l'épaule avec paresthésies associées, suggère une radiculopathie de C5. Une atteinte de C6 se manifeste par une faiblesse du biceps et d'autres fléchisseurs de l'avant-bras, avec une douleur irradiant dans la partie latérale de l'avant-bras jusque dans le pouce. Une faiblesse du triceps et des extenseurs des doigts, des douleurs et des fourmillements irradiant dans les deuxième et troisième doigts suggèrent une radiculopathie de C7. Une faiblesse des muscles intrinsèques de la main et des paresthésies douloureuses dans la partie médiane de l'avant-bras et dans les quatrième et cinquième doigts indiquent une radiculopathie de C8, T1. Une diminution asymétrique des réflexes du biceps et du muscle brachioradial indique une lésion de la racine C6, et une anomalie du réflexe du triceps suggère une atteinte de C7 (figure 122.3).

Lombaire

Les radiculopathies lombaires touchent surtout les segments inférieurs, notamment L4 et L5, les racines supérieures étant beaucoup moins souvent lésées par un processus comme une hernie discale n'atteignant qu'une seule racine. Les patients éprouvent une douleur aiguë au bas du dos irradiant dans la fesse, la région postérolatérale de la cuisse, la jambe et le pied. La douleur radiculaire lombaire est généralement aggravée par la flexion du rachis lombaire et soulagée par la position couchée (extension lombaire). La radiculopathie L5 cause des douleurs dans la zone dorsomédiane du pied jusqu'au gros orteil, et une faiblesse musculaire à la dorsiflexion, à l'éversion et à l'inversion de la cheville, ainsi qu'à l'extension des orteils, en particulier du gros orteil. La radiculopathie L4 peut affecter l'extension du genou et causer de la douleur et des picotements dans la partie antéromédiane de la cuisse et les zones médianes de la jambe et du pied. Les radiculopathies lombaires hautes (L1, L2, L3) peuvent causer une douleur au bas du dos irradiant à la face antérieure de la cuisse et dans la région inguinale, avec une faiblesse musculaire dans la flexion et l'adduction de la hanche. Une radiculopathie sacrée, particulièrement S1, est fréquemment associée à des lésions des racines L5, et se manifeste également par une douleur au bas du dos irradiant à l'arrière de la cuisse et de la jambe et, plus bas, dans les régions latérale et plantaire du pied. En cas de radiculopathie S1, c'est la flexion plantaire de la cheville et des orteils, ainsi que l'extension de la hanche et la flexion du genou qui sont affectées. Une radiculopathie L4 peut atténuer le réflexe tendineux rotulien, alors que l'achilléen sera touché en cas de radiculopathie S1. Le test de Lasègue consiste à soulever la jambe étendue du patient couché sur le dos, le membre étant amené à une hauteur de 30 à 70° au-dessus de l'horizontale. Si la manœuvre déclenche une douleur irradiant dans le membre inférieur, elle confirmera la pathologie intrarachidienne impliquant des racines nerveuses lombaires inférieures. Ce test avec le patient en décubitus ventral, reproduisant la douleur radiculaire dans la partie antérieure de la cuisse, est plus utile pour le diagnostic des radiculopathies lombaires supérieures.

Sténose rachidienne

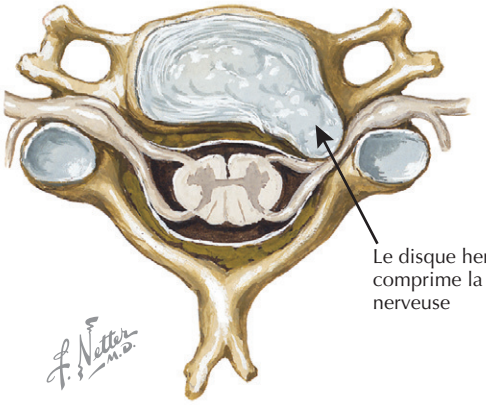
Cervicale

Une sténose du canal rachidien cervical est le plus souvent due à une spondylose, dans laquelle des changements dégénératifs des articulations facettaires avec formation d'ostéophytes, une discopathie dégénérative avec protrusion et hypertrophie ligamentaire se combinent pour réduire le canal rachidien et les récessus latéraux conduisant aux foramens intervertébraux. Une sténose cervicale peut aboutir à des radiculopathies cervicales à plusieurs niveaux et, si elle est grave, elle peut également provoquer une myélopathie cervicale, c'est-à-dire une compression de la moelle épinière elle-même. Le diamètre sagittal médian du canal cervical est normalement de 18 à 21 mm, la moelle épinière elle-même ayant un diamètre de 7 à 11 mm. Un rétrécissement du diamètre du canal rachidien (12 mm de diamètre ou moins) peut comprimer, de manière intermittente, la moelle épinière et endommager ainsi le tissu nerveux. Ces changements sont généralement dégénératifs, c'est-à-dire de nature acquise, mais ils peuvent être accélérés chez les patients ayant une sténose congénitale du canal rachidien. En cas de myélopathie, le tableau clinique peut inclure des signes d'atteinte de motoneurones supérieurs comme la spasticité en plus de la faiblesse musculaire, des réflexes ostéotendineux hyperactifs avec clonus de la cheville et redressement des orteils lors d'une stimulation plantaire. Ces changements peuvent impliquer à la fois les membres supérieurs et inférieurs et peuvent également entraîner des troubles intestinaux et vésicaux, notamment une rétention urinaire et de l'incontinence. Les modifications sensorielles peuvent être liées à des radiculopathies cervicales multiples, mais avec la progression de la myélopathie, elles peuvent aussi consister en perte de sensation des vibrations et de la position des articulations aux extrémités des membres inférieurs (figure 122.4).

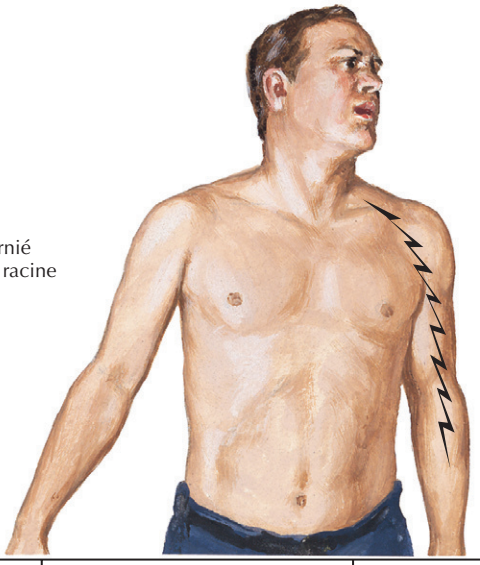
Lombaire

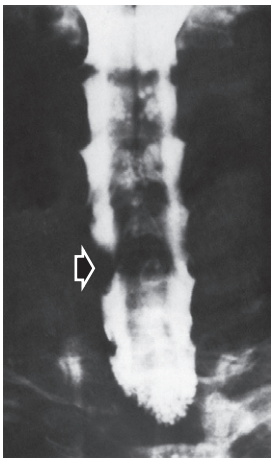
Une sténose lombaire se développe le plus souvent dans le bas de la colonne lombaire, son incidence augmentant chez les patients âgés de plus de 60 ans. La cause la plus fréquente est une maladie dégénérative progressive de la colonne vertébrale avec empiétement sur le canal

Figure 122.3 Hernie discale cervicale : manifestations cliniques.

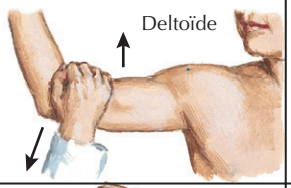
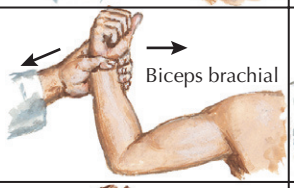
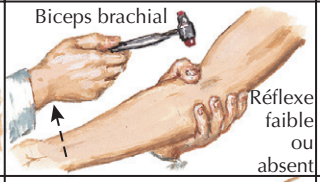
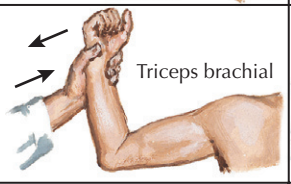
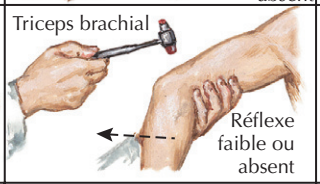
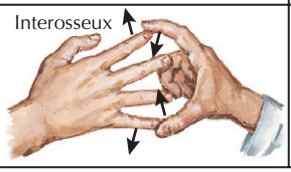


Manœuvre de Spurling : une hyperextension et une flexion du cou du côté de la lésion causent une douleur radiculaire dans la nuque et dans le bras



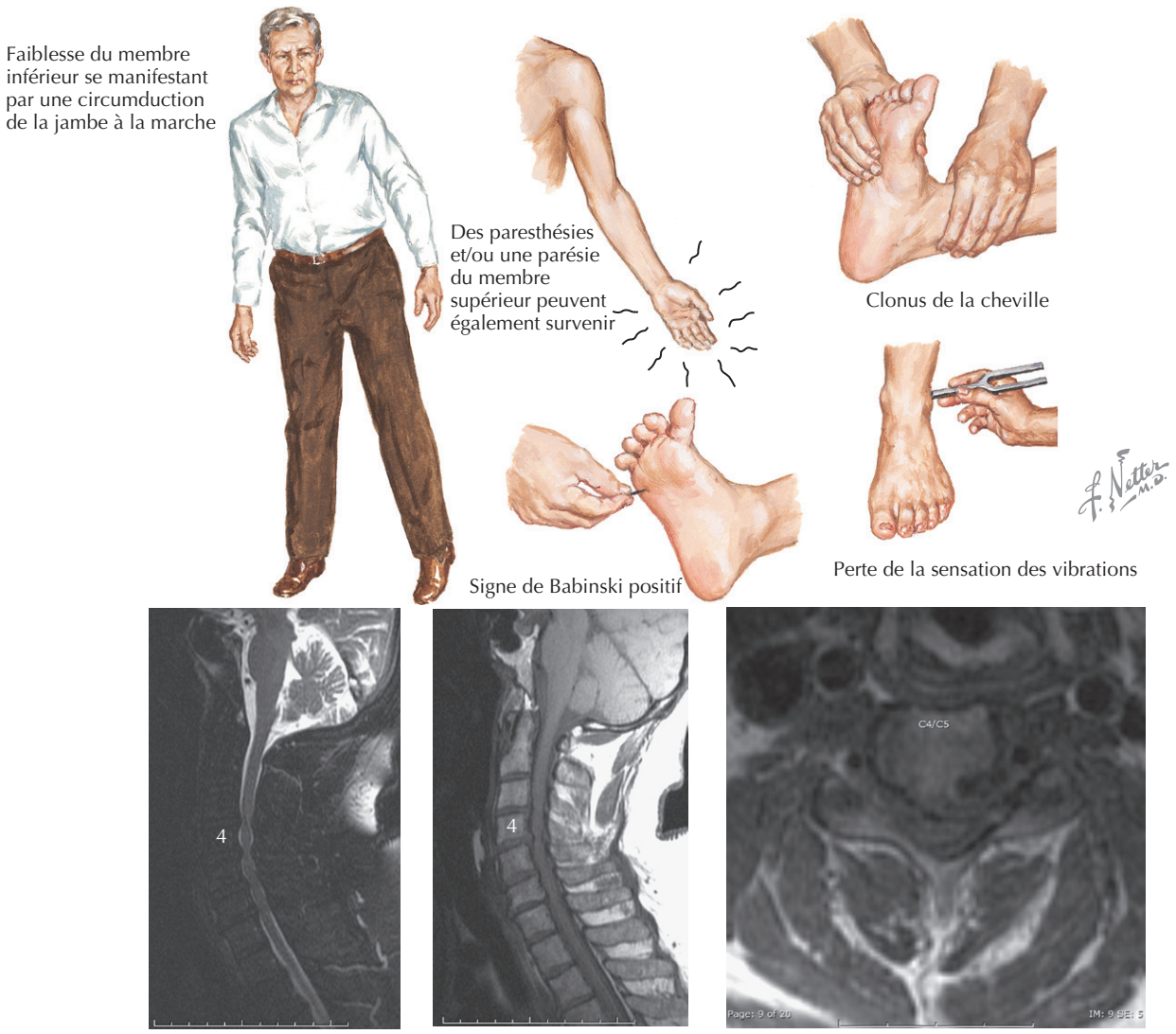


Myélographie (vue antéropostérieure) montrant une saillie extradurale (flèche ouverte) à C6-7

Niveau	Signes moteurs (faiblesse)	Réflexes	Perte de sensibilité
C5		0	
C6			
C7			
C8		0	

rachidien central, responsable de multiples radiculopathies lombosacrées. Une caractéristique clinique importante de ces patients est l'aggravation des douleurs dans le dos et les jambes lors de l'extension de la colonne vertébrale. La douleur est donc éveillée par la posture debout et par la marche, induisant ce que l'on appelle la claudication neurogène ou pseudoclaudication, à distinguer du syndrome de claudication vasculaire. Si les douleurs ressenties dans les jambes sont dues à une lésion neurologique comme celle due à une sténose lombaire, elles sont soulagées par la position assise, mais non par le seul fait d'arrêter de marcher comme dans la claudication vasculaire due à une insuffisance artérielle des membres inférieurs. Les patients peuvent également noter que, durant la nuit, la douleur s'aggrave quand ils sont couchés sur le dos, mais s'améliore s'ils se tournent sur le côté et fléchissent les genoux, ce qui réduit la sténose du canal rachidien et la compression des racines nerveuses. Les patients souffrant de sténose spinale lombaire peuvent avoir une démarche antalgique avec les jambes écartées et une posture voûtée ainsi qu'un signe de Romberg positif.

Figure 122.4 Spondylose cervicale.



Maladie dégénérative avec compression de la moelle épinière : sténose rachidienne idiopathique, la plus marquée en C4-C5, avec production discale antérieure et hypertrophie du ligament jaune à l'arrière

Une entité particulière, appelée « syndrome de la queue-de-cheval », est due à la compression des racines nerveuses lombosacrées au sein du canal rachidien entraînant des troubles intestinaux et vésicaux. Il s'agit d'une affection rare, compliquant environ 2 % des hernies discales lombaires ; elle requiert immédiatement l'attention médicale et un traitement. Cliniquement, elle peut se manifester par une aggravation progressive des symptômes chroniques de sténose spinale lombaire ou, plus généralement, elle se présente comme un changement aigu de la fonction intestinale ou vésicale superposée à des antécédents de symptômes de sténose lombaire. Ce tableau clinique est probablement lié à une hernie discale aiguë superposée à une sténose spinale lombaire accentuant le rétrécissement du canal rachidien et la compression des racines nerveuses sacrées. Les premiers symptômes vésicaux sont habituellement une rétention urinaire qui évolue vers une incontinence. Les patients atteints du syndrome de la queue-de-cheval signalent aussi une altération des sensations, ou une anesthésie, dans la région périnéale ou de l'aine (anesthésie en selle), correspondant à l'atteinte pathologique de la partie inférieure des racines nerveuses sacrées. Les douleurs dans les jambes et les symptômes sensoriels, ainsi que la faiblesse motrice, peuvent être asymétriques.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des radiculopathies cervicales ou lombosacrées comprend une neuropathie périphérique ou plusieurs mononeuropathies des membres, qui peuvent également se manifester par de la douleur, des symptômes sensitifs et moteurs. Une neuropathie périphérique

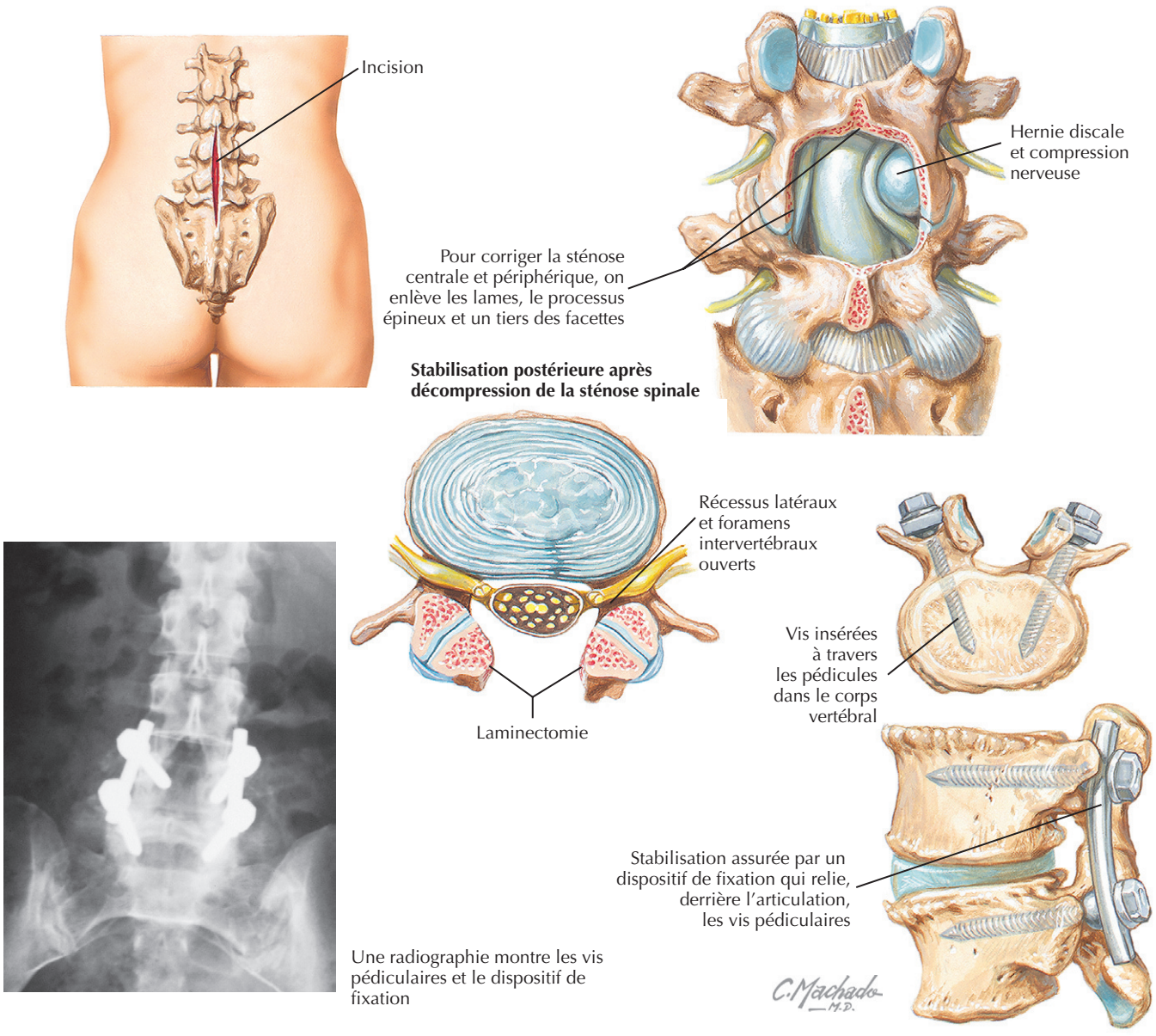
comprend une polyneuropathie distale ainsi que des polyradiculopathies qui peuvent résulter d'une large gamme d'étiologies acquises; elles peuvent avoir une origine inflammatoire, immunitaire ou nutritive, ou encore être causées par un diabète, une toxine, une infection ou une tumeur. Une radiculopathie liée à un cancer peut être due à des métastases dans les vertèbres, aboutissant à la compression des racines nerveuses ou à leur infiltration; il est également possible que la lésion primaire soit un cancer infiltrant directement les racines nerveuses, comme peut le faire un lymphome ou une méningite carcinomateuse. Un cancer devrait être fortement envisagé comme cause sous-jacente aux symptômes des patients souffrant en permanence de maux de dos qui ne sont pas soulagés, la nuit, par un changement de position et chez ceux qui ne répondent pas, après 6 à 8 semaines, au traitement conservateur, particulièrement chez les patients ayant des antécédents d'un cancer connu pour former des métastases vertébrales (sein, prostate, poumon, côlon, mélanome, myélome multiple). De même, chez les patients souffrant de douleurs dorsales ne répondant pas aux traitements conservateurs qui ont de la fièvre, une augmentation de la vitesse de sédimentation et du nombre de globules blancs, il faut penser à des causes infectieuses, comme une ostéomyélite de la colonne vertébrale ou un abcès épidural. Le diagnostic différentiel de la myélopathie spondylotique cervicale inclut les maladies du motoneurone, la sclérose en plaques, la syringomyélie, une tumeur de la moelle épinière ou des malformations vasculaires conduisant à la compression de la moelle épinière.

Démarche diagnostique

Une anamnèse détaillée portant sur le début et le type des symptômes, sur les facteurs de déclenchement et de soulagement ainsi que sur l'évolution des symptômes depuis le commencement est une première étape essentielle de la démarche diagnostique. Les antécédents de traumatisme, de blessure rachidienne antérieure ou d'intervention chirurgicale et de troubles médicaux comme le diabète ou un cancer peuvent également être utiles. Un examen neurologique minutieux, avec une attention particulière pour le système neuromusculaire, est l'étape suivante dans la localisation des processus sous-jacents à l'origine des symptômes du patient. Il s'agira notamment de tester la force musculaire et le tonus ainsi que les réflexes ostéotendineux. Quant à l'examen sensoriel, on recherchera particulièrement la perte dermatomale de la sensation à divers stimulus. Il faut aussi examiner la démarche, avec application du test de Romberg ainsi que de tests mécaniques permettant de juger de l'amplitude des mouvements du tronc à hauteur de la hanche. On palpera et inspectera la colonne vertébrale à la recherche d'une scoliose ou d'autres malformations osseuses.

Si l'on suspecte une lésion isolée d'une racine nerveuse, une radiculopathie ou de multiples lésions de racines nerveuses (par exemple, en raison d'une sténose du canal rachidien), des tests de laboratoire complémentaires et des études d'imagerie doivent être demandés en fonction du jugement de l'examinateur sur la cause de la maladie. Des tests d'électrodiagnostic, en particulier les études de conduction nerveuse et l'électromyographie, peuvent être utiles pour confirmer la présence d'une radiculopathie et exclure d'autres diagnostics possibles tels qu'une neuropathie périphérique ou des mononeuropathies, localiser le niveau des racines impliquées et fournir des informations sur la chronicité de la lésion ainsi que sur la présence d'une dénervation active et d'une réinnervation. Ces tests peuvent être particulièrement utiles lorsque de multiples pathologies peuvent coexister, par exemple lorsqu'un patient diabétique souffre d'une radiculopathie superposée à une neuropathie périphérique, ou lorsqu'un patient est symptomatique alors que son examen neurologique a fourni peu de résultats objectifs. Des tests sanguins, comprenant un hémogramme complet et une vitesse de sédimentation, devraient être pratiqués immédiatement chez les patients suspects d'être atteints d'une infection responsable de leur radiculopathie, comme ceux qui ont des antécédents de fièvre récente, d'infection systémique, d'immunosuppression ou qui ont une sensibilité localisée, par la palpation, sur les apophyses épineuses associée à l'apparition aiguë ou subaiguë de douleur dorsale ou cervicale. Chez les patients ayant des antécédents de cancer, une perte de poids inexpliquée, des douleurs dorsales persistantes ou ne répondant pas à des mesures conservatrices, la neuro-imagerie avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la région spinale impliquée est importante avec, si possible, injection de gadolinium. Des tests additionnels peuvent inclure l'examen du liquide céphalorachidien chez les patients suspects de métastases leptoméningées (cytologie du liquide céphalorachidien) ou d'infection (nombre de cellules et cultures). Les patients victimes d'un traumatisme peu avant l'apparition des symptômes devraient subir une simple radiographie de la colonne vertébrale, de face et de profil, ainsi qu'en flexion et en extension. Des radiographies n'ont qu'une valeur limitée chez les patients souffrant de douleurs rachidiennes sans antécédents de traumatisme, mais il faut se rappeler que, chez les patients âgés ayant des antécédents d'ostéoporose, un traumatisme minime ou insoupçonné peut conduire à des fractures vertébrales. Pour les patients atteints d'une maladie dégénérative de la colonne vertébrale, dont les symptômes s'aggravent, se compliquant d'anomalies neurologiques malgré un traitement conservateur adéquat, une IRM et, peut-être, une myélographie par tomodensitométrie devraient être envisagées. Toutefois, puisque de nombreuses anomalies trouvées sur des études d'imagerie ne sont pas spécifiques et peuvent également être découvertes chez des individus asymptomatiques, les résultats devraient être interprétés dans le contexte des antécédents, de l'examen physique et des résultats des tests d'électrodiagnostic. Pour les patients pouvant être atteints du syndrome de la queue-de-cheval, une neuro-imagerie par IRM devrait être effectuée d'urgence, car la confirmation de

Figure 122.5 Traitement chirurgical de la sténose spinale.



cet état et l'instauration d'un traitement précoce sont importantes en termes de résultats cliniques.

Soins et traitement

Traitement optimal

Chez les patients atteints de radiculopathie ou de sténose du canal rachidien, les options thérapeutiques vont des traitements conservateurs à la décompression rachidienne par la chirurgie. Les premiers comprennent la physiothérapie, les analgésiques, les injections épidurales de stéroïdes et le repos intermittent, ainsi que la limitation des activités physiques susceptibles d'aggraver les symptômes. L'histoire naturelle de la radiculopathie dépend en partie de la cause de la lésion des racines nerveuses. Chez les patients atteints d'infection, un traitement agressif aux antibiotiques ou, éventuellement, un drainage chirurgical d'un abcès rachidien sera nécessaire. En cas de cancer, il faudra recourir à la chirurgie, éventuellement à la chimiothérapie ou à la radiothérapie. Pour les patients atteints d'une maladie dégénérative de la colonne comme cause de leur radiculopathie ou lorsqu'une sténose du canal rachidien cause des radiculopathies à plusieurs niveaux, le traitement optimal est moins clair, sauf pour les patients atteints gravement; chez eux, l'intervention chirurgicale semble la plus raisonnable, car elle semble offrir un avantage clinique peu

après la chirurgie (figure 122.5). Chez les patients atteints du syndrome de la queue-de-cheval, il est certain qu'une intervention chirurgicale dans les 48 h suivant l'apparition des symptômes a donné de meilleurs résultats cliniques qu'une opération après 48 h. Toutefois, chez les patients atteints de radiculopathie ou de sténose spinale légère ou modérée, l'histoire naturelle semble être celle d'une maladie stable ou lentement progressive, pour laquelle le traitement chirurgical est controversé et s'est avéré offrir un léger bénéfice à court terme seulement aux patients atteints d'une sténose spinale modérée à sévère. La plupart des auteurs admettent que, chez la plupart des patients présentant une maladie légère ou modérée, un traitement conservateur d'un minimum de 6 à 8 semaines est souhaitable ; on peut ainsi déterminer si les symptômes sont persistants ou progressifs. En outre, lorsqu'une intervention chirurgicale est envisagée, il faut tenir compte, comme toujours dans ce cas-là, des préférences du patient et d'éventuelles affections intercurrentes. Les patients qui développent des signes de myélopathie cervicale en raison d'une spondylose ou d'une sténose devraient subir une intervention chirurgicale qui préviendra l'aggravation des lésions de la moelle épinière.

Éviter les erreurs de traitement

Lors de la prise en charge, les initiatives les plus importantes concernant les patients suspects de radiculopathie ou de sténose du canal rachidien sont de rechercher des signes d'alarme qui pourraient modifier les recommandations thérapeutiques. Il s'agit notamment de symptômes et de signes d'une éventuelle infection ou d'un cancer, d'une myélopathie ou d'un syndrome de la queue-de-cheval. Ces affections, comme causes de radiculopathie ou comme conséquences de sténose spinale, requièrent une évaluation plus poussée et une intervention dès que possible. Tout retard dans le diagnostic et le traitement expose au risque de paraplégie et d'incontinence permanente. Pour une radiculopathie ou une sténose du canal rachidien légère ou modérée, la littérature médicale actuellement disponible ne fournit pas de directives claires quant à l'avantage relatif de la chirurgie par rapport au traitement conservateur. En effet, l'existence de facteurs trompeurs, par exemple des anomalies non spécifiques à l'IRM ou l'histoire naturelle de la maladie, plaide plutôt en faveur du traitement conservateur. Selon la littérature actuellement disponible, il ne semble pas désavantageux de retarder une intervention chirurgicale chez des patients sans signaux d'alarme.

Futures directions

Des essais cliniques prospectifs, randomisés et en insu sont nécessaires à la mise au point de protocoles optimaux pour le traitement des patients atteints d'une radiculopathie ou d'une sténose spinale. Des progrès dans les techniques d'imagerie, comme la possibilité de prendre des clichés d'IRM sur des patients en position debout ou dans une posture qui peut être plus révélatrice de la gravité de leur état, devraient s'avérer particulièrement utiles et l'on espère disposer de ces procédés dans un proche avenir. De même, l'expansion des tests électrophysiologiques actuellement disponibles, incluant éventuellement la stimulation magnétique des racines nerveuses, contribuera également à l'amélioration du diagnostic et de la localisation de la pathologie. Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de ces maladies, des risques et avantages relatifs des diverses thérapies, chirurgicales ou conservatrices, et des facteurs prédictifs des résultats aidera les cliniciens à faire des recommandations plus éclairées à leurs patients quant à leur traitement.

Ressources supplémentaires

Chalk C. Diseases of spinal roots. In : Dyck PJ, Thomas PK, editors. Peripheral neuropathy. 4e éd. Philadelphie : Elsevier ; 2005. p. 1323-37.

Cette excellente revue des corrélations anatomopathologiques de la maladie radiculaire spinale fournit également une discussion approfondie du diagnostic différentiel concernant les diverses étiologies de la radiculopathie.

Devereaux MW. Neck and low back pain. Med Clin North Am 2003 ; 87 (3) : 643-62. PMID : 12812407.

Ceci est une revue basique des symptômes et des signes cliniques chez les patients atteints d'une radiculopathie cervicale ou lombosacrée, ou d'une myélopathie cervicale. Elle fournit une excellente revue des caractéristiques anatomiques de la colonne vertébrale et de leurs relations avec la physiopathologie.

Katz JN, Sheon RP. Evaluation of low back pain in older subjects : degenerative spinal disease and lumbar stenosis. Accessible à http://www.uptodate.com. Consulté le 4 février 2007.

Cette revue concise des caractéristiques cliniques et approches thérapeutiques de la sténose spinale lombaire s'intéresse particulièrement aux signes d'alarme cliniques significatifs dans une population de patients plus âgés.

Kim SL, Lim RD. Spinal stenosis. Dis Mon 2005 ; 51 (1) : 6-17. PMID : 15805976.

Cette revue basique de l'anatomie et de la physiopathologie de la sténose lombaire fournit des directives importantes concernant la démarche diagnostique et le traitement.

Lehrich JR, Katz JN, Sheon RP. Approach to the diagnosis and evaluation of low back pain in adults. Accessible à http://www.uptodate.com. Consulté le 4 février 2007.

Cette revue exhaustive des caractéristiques cliniques, des résultats des examens, du diagnostic et du traitement à considérer dans l'évaluation des patients souffrant de douleurs lombaires décrit clairement les caractéristiques cliniques et les conséquences des diverses lésions radiculaires.

Lehrich JR, Sheon RP. Laboratory evaluation of low back pain. Accessible à http://www.uptodate.com. Consulté le 4 février 2007.

Cette revue concise des tests de laboratoire et radiologiques disponibles pour l'évaluation d'une lombalgie fournit d'excellentes lignes directrices concernant les caractéristiques cliniques spécifiques et leur impact sur l'orientation de l'évaluation clinique.

Ronthal M. Cervical spondylosis, ankylosing spondylitis and lumbar disk disease. In : Noseworthy JH, éd. Neurological therapeutics : principles and practice. Londres ; Martin Dunitz : 2005. p. 1597-601.

Les auteurs présentent une revue concise des caractéristiques cliniques et des options thérapeutiques pour les patients atteints de spondylose cervicale ou de radiculopathie lombaire.

Données probantes

1. Ahn UM, Ahn NU, Buchowski JM, et al. Cauda equina syndrome secondary to lumbar disc herniation : a meta-analysis of surgical outcomes. Spine 2000 ; 25 (12) : 1515-22. PMID : 10851100.

   Cette méta-analyse basée sur 42 références a été utilisée pour déterminer l'effet, sur les résultats cliniques, du délai entre la décompression chirurgicale et l'apparition des signes du syndrome de la queue-de-cheval. Cet article décrit également le tableau clinique du syndrome de la queue-de-cheval en comparant les caractéristiques cliniques associées à de bons ou mauvais résultats chirurgicaux.
2. Atlas SJ, Keller RB, Wu YA, et al. Long-term outcomes of surgical and nonsurgical management of lumbar spinal stenosis : 8 to 10 year results from the Maine Lumbar Spine Study. Spine 2005 ; 30 (8) : 936-43. PMID : 15834339.

   Dans cette étude, des patients atteints de sténose lombaire, traités soit par la chirurgie soit de manière conservatrice, ont été suivis à long terme, les données sur les symptômes et l'évolution clinique étant enregistrées par le médecin ainsi qu'au moyen de questionnaires remplis par les patients.
3. Fouyas IP, Statham PF, Sandercock PA. Cochrane review of the role of surgery in cervical spondylotic radiculomyelopathy. Spine 2002 ; 27 (7) : 736-47. PMID : 11923667.

   Les auteurs présentent une étude limitée à deux essais seulement, mais fournissent une revue importante de l'intervention chirurgicale en cas de myélopathie spondylotique cervicale et son calendrier par rapport au résultat clinique final.
4. Hall S, Bartleson JD, Onofrio BM, et al. Lumbar spinal stenosis. Clinical features, diagnostic procedures and results of surgical treatment in 68 patients. Ann Intern Med 1985 ; 103 (2) : 271-5. PMID : 3160275.

   Les auteurs rapportent une des premières études rétrospectives de la Mayo Clinic sur les caractéristiques cliniques et les résultats chirurgicaux de 68 patients atteints de sténose spinale lombaire. Il s'agit d'une excellente revue des tableaux cliniques et des résultats de laboratoire chez des patients atteints de sténose lombaire confirmée par la chirurgie.
5. Kent DL, Haynor DR, Larson EB, Deyo RA. Diagnosis of lumbar spinal stenosis in adults : a meta-analysis of the accuracy of CT, MR and myelography. AJR Am J Roentgenol 1992 ; 158 (5) : 1135-44. PMID : 1533084.

   Dans cette revue des diverses méthodes radiographiques couramment disponibles pour le diagnostic d'une sténose spinale lombaire, les auteurs font référence particulièrement à leur sensibilité et à la corrélation des différentes anomalies avec le tableau clinique et l'état fonctionnel.
6. Niggemeyer O, Strauss JM, Schulitz KP. Comparison of surgical procedures for degenerative lumbar spinal stenosis : a meta-analysis of the literature from 1975-1995. Eur Spine J 1997 ; 6 (6) : 423-9. PMID : 9455673.

   Les auteurs passent en revue les données comparant les résultats cliniques de divers traitements chirurgicaux de la sténose spinale lombaire et les variables cliniques préopératoires qui peuvent influer sur les résultats cliniques postopératoires.
7. Persson LC, Carlsson CA, Carlsson JY. Long-lasting cervical radicular pain managed with surgery, physiotherapy, or a cervical collar. A prospective, randomized study. Spine 1997 ; 22 (7) : 751-8. PMID : 9106315.

   Cet essai clinique prospectif, randomisé, effectué en Suède, a comparé les résultats cliniques sur une période de 1 an chez des patients atteints de radiculopathie cervicale et traités de manière chirurgicale ou conservatrice.
8. Weber H. Lumbar disc herniation : a controlled, prospective study with ten years of observation. Spine 1983 ; 8 (2) : 131-40. PMID : 6857385.

   L'auteur rend compte d'une étude comparative, dans un seul centre, des résultats cliniques à long terme chez des patients atteints d'hernie discale lombaire et qui ont été traités de manière chirurgicale ou conservatrice.

James F. Howard, Jr ▪ Caroline M. Klein

123

Neuropathie périphérique

Introduction

Une neuropathie périphérique est une affection qui résulte d'anomalies dans la structure et la fonction de neurones moteurs, sensoriels ou autonomes ou de leurs extensions périphériques. Les neuropathies peuvent être classées selon la structure principalement touchée : les gaines de myéline (démyélinisation), les axones (axonopathies) et le corps des cellules neuronales (neuronopathies ou ganglionopathies). Il existe de nombreuses causes héréditaires ou acquises de neuropathie périphérique au sein de chaque sous-groupe. Des neuropathies peuvent également être classées en fonction de leur étiologie : héréditaire, toxique, métabolique, traumatique, encapsulation (syndrome canalaire) et maladie systémique.

Étiologie et pathogénie

Les causes de la neuropathie sont diverses, et de nombreux mécanismes pathogènes existent. À des fins diagnostiques et thérapeutiques, les neuropathies sont généralement classées comme acquises ou héréditaires.

Parmi les nombreuses causes possibles de neuropathies acquises, nous pouvons citer :

1. les troubles du métabolisme (par exemple la polyneuropathie acquise en réanimation, le diabète, l'urémie, la carence en vitamine B_{12}, l'hypothyroïdie) [figure 123.1];
2. l'exposition à des toxiques (par exemple les métaux lourds, des toxines industrielles) [figure 123.2];
3. des causes infectieuses (par exemple la lèpre, le zona, les infections au virus de l'immunodéficience humaine [VIH], au virus du Nil occidental, au virus de l'hépatite C);
4. des agents pharmaceutiques (par exemple les alcaloïdes de la pervenche, la zalcitabine [ddC], la didanosine [ddI], la pyridoxine, l'amiodarone, le cisplatine, l'allopurinol);
5. les connectivites et les vasculites (par exemple le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, les vasculites non systémiques touchant des nerfs périphériques, le syndrome de Gougerot-Sjögren);
6. des troubles du système immunitaire (par exemple le syndrome de Landry-Guillain-Barré [SGB], la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique [PIDC], la plexite brachiale [syndrome de Parsonage-Turner], la neurosarcoïdose, l'amylose);
7. un cancer sous-jacent (par exemple paraprotéinémie, lymphome, diverses tumeurs solides avec neuropathie paranéoplasique);
8. des mononeuropathies par compression ou encapsulation (par exemple canal carpien, syndrome du tunnel cubital, compression du nerf fibulaire).

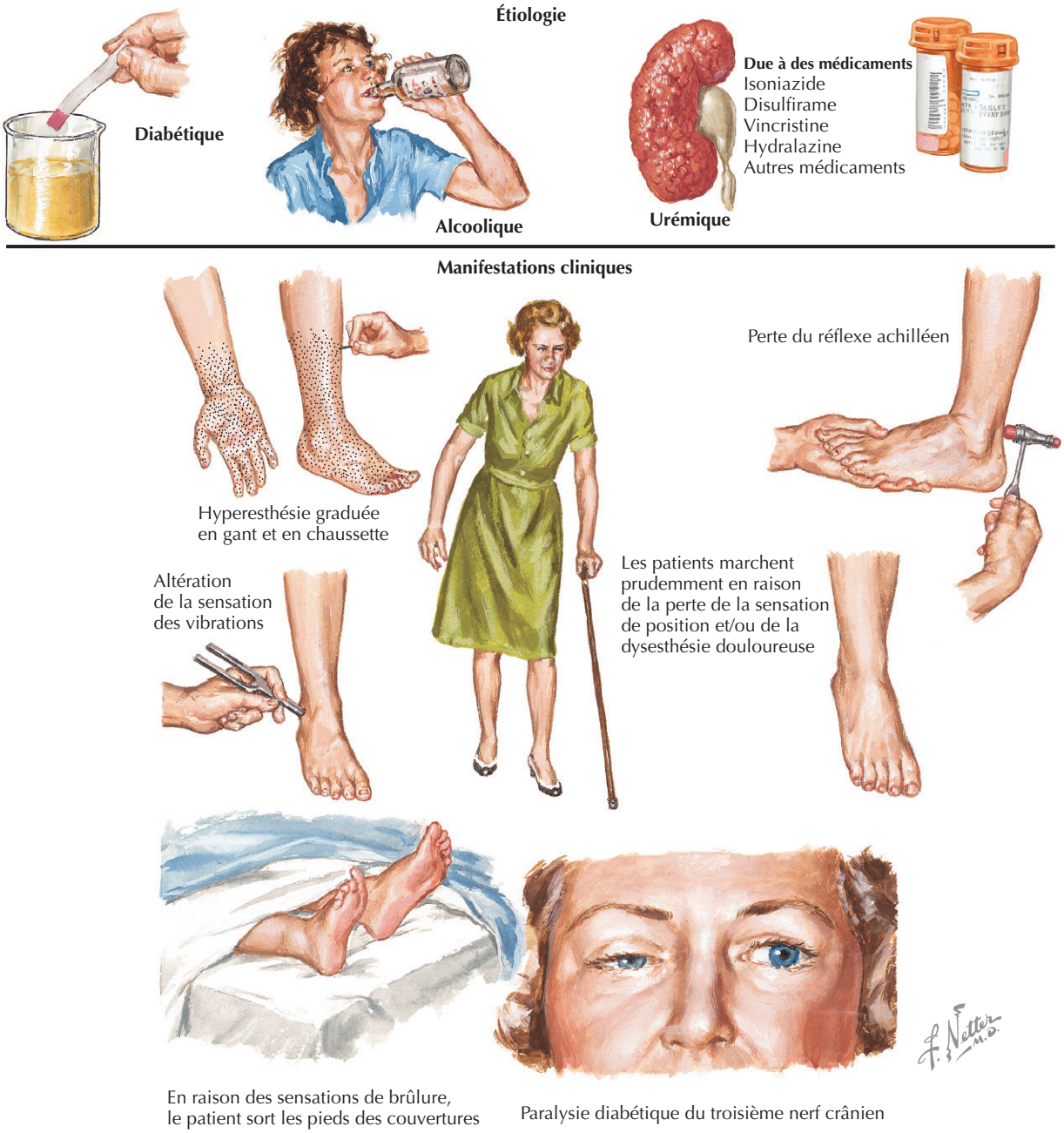
Les neuropathies héréditaires sont moins fréquentes. Toutes les formes de transmission ont été décrites : autosomique ou liée à l'X, dominante ou récessive. Dans certains cas, la neuropathie est la principale caractéristique de la maladie (par exemple la maladie de Charcot-Marie-Tooth [CMT] ou la neuropathie sensorielle et motrice héréditaire). Dans d'autres maladies héréditaires, la neuropathie n'est qu'une manifestation d'un trouble plus diffus (par exemple la leucodystrophie métachromatique, l'adrénoleucodystrophie, la maladie de Fabry, la maladie de Refsum).

Les neuropathies autonomes forment une catégorie spéciale en ce sens qu'elles peuvent être acquises (diabète sucré, syndrome de Gougerot-Sjögren, neuropathie autonome auto-immune) ou héréditaires (neuropathie sensorielle et autonome héréditaire [NSAH]) et peuvent, ou non, affecter également le système nerveux somatique.

Tableau clinique

La neuropathie périphérique typique est une altération distale et symétrique des nerfs sensitifs et moteurs; elle produit des troubles sensoriels et une faiblesse musculaire dont la distribution dite « en chaussettes » prédomine sur celle dite « en gants ». Les manifestations cliniques de neuropathie

Figure 123.1 Neuropathies périphériques : métaboliques, toxiques et nutritionnelles.



sont variées, mais suivent souvent le trajet caractéristique du nerf concerné et se répartissent entre trois grandes catégories : faiblesse motrice, perturbation sensorielle et dysautonomie. L'atteinte nerveuse peut être distale ou proximale et symétrique ou asymétrique (figure 123.3).

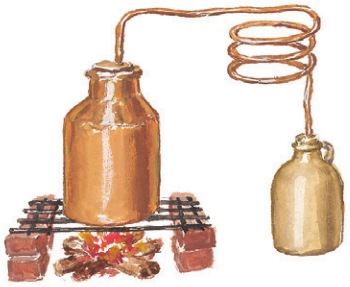
Le symptôme moteur prédominant est la faiblesse musculaire et une atrophie musculaire, souvent avec des fasciculations. La topographie et la gravité dépendent de la cause de la neuropathie. Les symptômes de faiblesse commencent habituellement de manière distale avec un pied tombant, qui fait trébucher le patient, surtout lors de la marche sur terrain accidenté, au passage du seuil d'une porte ou sur un tapis. Les mouvements digitaux délicats, comme l'ouverture d'un bocal et la manipulation de petits objets, peuvent être difficiles. Une atteinte plus proximale des nerfs moteurs se manifeste souvent par une difficulté à la montée et à la descente des escaliers ou à l'exécution de tâches motrices nécessitant le soulèvement des bras au-dessus de la tête, comme le peignage des cheveux ou la préhension d'un objet sur une étagère élevée.

Les symptômes sensoriels peuvent être très variés. Les symptômes positifs comprennent des fourmillements, des paresthésies (picotements), des douleurs neuropathiques et des dysesthésies (sensations désagréables, douloureuses ou

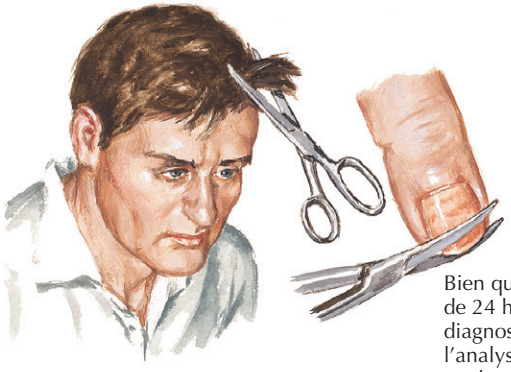
Figure 123.2 Neuropathie périphérique causée par une intoxication à un métal lourd.



Des antécédents de nausées et vomissements peuvent suggérer un empoisonnement à l'arsenic chez un patient atteint de neuropathie périphérique



Des ustensiles anciens en cuivre (par exemple pour l'alcool de contrebande) et des ruissellements de déchets de fonderies de cuivre peuvent être à l'origine d'empoisonnement à l'arsenic



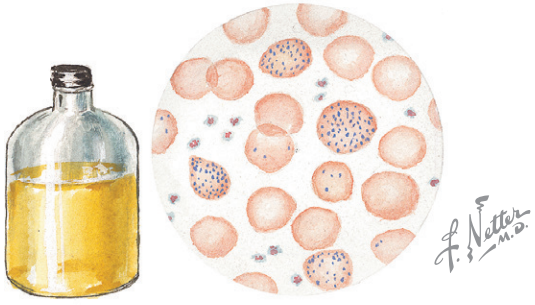
Bien qu'une analyse d'urine de 24 h soit le meilleur test diagnostique pour l'arsenic, l'analyse des cheveux et des ongles peut aussi être utile



Les lignes de Mees sur les ongles des doigts sont caractéristiques d'un empoisonnement à l'arsenic



Une alopécie irrégulière associée à une neuropathie périphérique est caractéristique d'un empoisonnement au thallium



L'intoxication au plomb (saturnisme), actuellement rare, fait apparaître un pointillé basophile dans les globules rouges. L'analyse des urines de 24 h fournit le diagnostic

inconfortables). Le patient peut également se plaindre de douleurs brûlantes, en particulier dans les pieds ou les mains, ou d'élancements, de douleur vive ou semblable à un choc électrique dans les membres touchés. Les symptômes négatifs sont de l'engourdissement ou la perte de sensibilité.

Une dysautonomie peut se manifester par des symptômes discrets comme la sécheresse des yeux ou de la bouche, des changements dans la transpiration, des modifications vasomotrices cutanées, des dysfonctionnements intestinaux et vésicaux, comme l'alternance de diarrhée et de constipation ou une incontinence et une dysfonction érectile ou, plus souvent, par des symptômes d'hypotension orthostatique entraînant des vertiges, et même une syncope, lors du passage à la station debout.

Une anomalie symétrique distale des fonctions motrices et sensorielles associée à une diminution des réflexes musculaires d'étirement est la manifestation la plus fréquente d'une polyneuropathie distale. Une faiblesse et une atrophie musculaires prédominent dans les muscles distaux des mains et des pieds. La perte de sensibilité suit la topographie classique distale symétrique («gant» et «chaussette»), la perte de réflexes ayant une distribution similaire. D'autres troubles se caractérisent par une faiblesse musculaire proximale. Le SGB est le plus connu, mais ils peuvent aussi être observés dans la neuropathie porphyrique ou la PDIC. La perte de sensibilité est moins fréquente dans ce type d'anomalie, et la faiblesse motrice est généralement symétrique.

Un tableau clinique prédominant de type sensoriel peut se manifester dans certaines neuropathies ou ganglionopathies sensorielles associées à un cancer, comme le syndrome paranéoplasique, mais peut également être observé dans le diabète, la carence en vitamine B_6, la lèpre, l'infection à VIH, le syndrome de Gougerot-Sjögren et la NSAH. Les neuropathies dont les conséquences sont principalement motrices comprennent le SGB, la neuropathie motrice multifocale, la diphtérie et l'intoxication au plomb. Une dysautonomie est caractéristique de la NSAH, de la polyneuropathie diabétique, de l'amylose, du syndrome de Sjögren et de la neuropathie autonome auto-immune (figure 123.4). Un tableau d'implication multifocale peut se manifester en cas :

1. de mononévrite multiple, qui peut avoir une étiologie immunitaire, inflammatoire ou liée à une vasculite ;
2. de mononeuropathies multiples de pression ;
3. de neuropathie héréditaire avec fragilité des nerfs à la pression (neuropathie tomaculaire ou HNPP pour *hereditary neuropathy with liability to pressure palsy*) ;
4. d'amyotrophie diabétique ;
5. de plexopathie brachiale héréditaire (figure 123.5).

Certaines neuropathies évoluent très rapidement, de manière dramatique. Il s'agit notamment du SGB, des neuropathies ischémiques ou liées à une vasculite ou, typiquement, à des intoxications aiguës aux métaux lourds (arsenic). Des neuropathies évoluant rapidement peuvent également faire suite à une compression aiguë résultant d'une hémorragie (par exemple dans le syndrome du canal carpien ou de la loge antérieure), d'un traumatisme direct ou de l'exposition au froid extrême. Des neuropathies subaiguës, évoluant durant plusieurs jours ou quelques semaines, sont caractéristiques d'une exposition chronique à une toxine ou à un médicament, d'une maladie critique, d'une maladie de Lyme, d'une infection à VIH et de troubles nutritionnels. Une évolution chronique est également typique de troubles héréditaires, de carences nutritionnelles, de paraprotéinémies et de certaines formes de neuropathies inflammatoires ou liées au VIH.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est plus facile une fois que la neuropathie a été localisée et caractérisée au sein du système nerveux périphérique. Cela exige une anamnèse soigneuse et un examen neurologique approfondi pour déterminer la distribution des atteintes nerveuses, la population des fibres nerveuses touchées et la portion du nerf atteinte par le processus neuropathique. Une perte sensorielle et une diminution, ou absence, de réflexe d'étirement musculaire sont les conditions nécessaires à l'identification d'une maladie des nerfs périphériques. Une neuropathie débutant dans l'enfance et progressant insidieusement est susceptible d'être d'origine génétique. Une progression similaire à l'âge adulte suggère une origine paraprotéinémique, même si un processus hérité devrait toujours être envisagé. Des neuropathies démyélinisantes aiguës ou subaiguës suggèrent un processus inflammatoire. Des perturbations marquées de la sensibilité suggèrent un diabète, une intoxication aux métaux lourds, une carence en pyridoxine ou en vitamine B_{12}, un syndrome paranéoplasique ou l'alcoolisme comme cause probable. Des neuropathies purement sensorielles chez un individu d'âge approprié suggèrent un syndrome paranéoplasique ou une connectivite, comme le syndrome de Sjögren. Une neuropathie sensorielle douloureuse, chez un adulte, évoluant rapidement avec des signes de dysautonomie prédominants, devrait faire penser à une amylose.

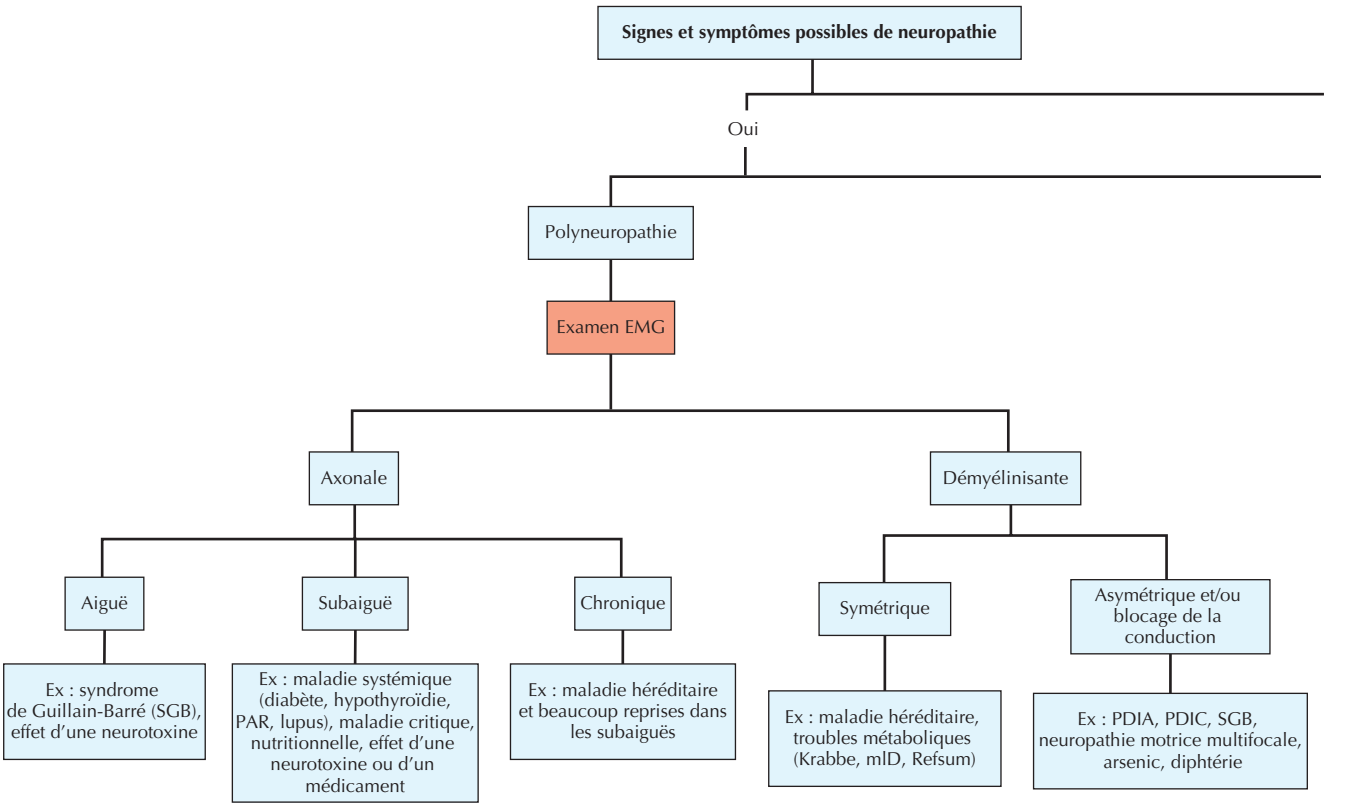
Dans certaines situations, il peut être difficile de distinguer une neuropathie sensorielle primaire des maladies du motoneurone. Par exemple, une amyotrophie spinale, une polio ou le syndrome postpolio, une sclérose latérale amyotrophique ou une infection par le virus du Nil occidental peut être difficile à distinguer des neuropathies motrices axonales. De même, une polyradiculopathie motrice diffuse due à une sténose spinale cervicale ou lombosacrée ou à une maladie dégénérative du disque avec sténose neuroforaminale peut être difficile à distinguer d'une neuropathie motrice.

Une anamnèse minutieuse, l'électrodiagnostic et des examens de laboratoire peuvent aider à différencier ces troubles. La manifestation initiale d'un syndrome de la moelle épinière peut être confondue avec une neuropathie sensorielle en raison des paresthésies distales. La délimitation sensorielle tronculaire et la détection d'une atteinte mésencéphalique par un examen attentif peuvent différencier ces entités. En de rares occasions, des neuropathies motrices isolées des nerfs crâniens peuvent être confondues avec une myasthénie. Cependant, la tendance des symptômes à empirer le soir en cas de myasthénie ainsi que l'électrodiagnostic et les tests de laboratoire devraient mener au diagnostic correct. Rarement, les myopathies se manifestent par une faiblesse distale. La préservation des réflexes musculaires à l'étirement, l'absence d'anomalies sensorielles et les résultats typiques du laboratoire (augmentation de la créatine kinase) ainsi que les conclusions électrodiagnostiques devraient résoudre le problème. Une dysautonomie peut être confondue avec une maladie cardiaque primaire comme cause de syncope ou d'intolérance orthostatique. Elle peut également être difficile à différencier d'une maladie dégénérative centrale du système nerveux autonome, comme l'atrophie multisystémique, ou syndrome de Shy-Drager. Cependant, un interrogatoire minutieux sur les signes végétatifs et l'examen neurologique à la recherche de troubles du système nerveux central, ainsi que les tests électrodiagnostiques du fonctionnement réflexe du système nerveux autonome, devraient permettre la différenciation de ces entités.

Démarche diagnostique

Près de 75 % des patients atteints des symptômes neuropathiques auront un diagnostic précis s'ils sont examinés par des médecins expérimentés dans l'évaluation des cas de maladie neuromusculaire. Poser un diagnostic correct repose sur l'utilisation optimale des données cliniques et des résultats de

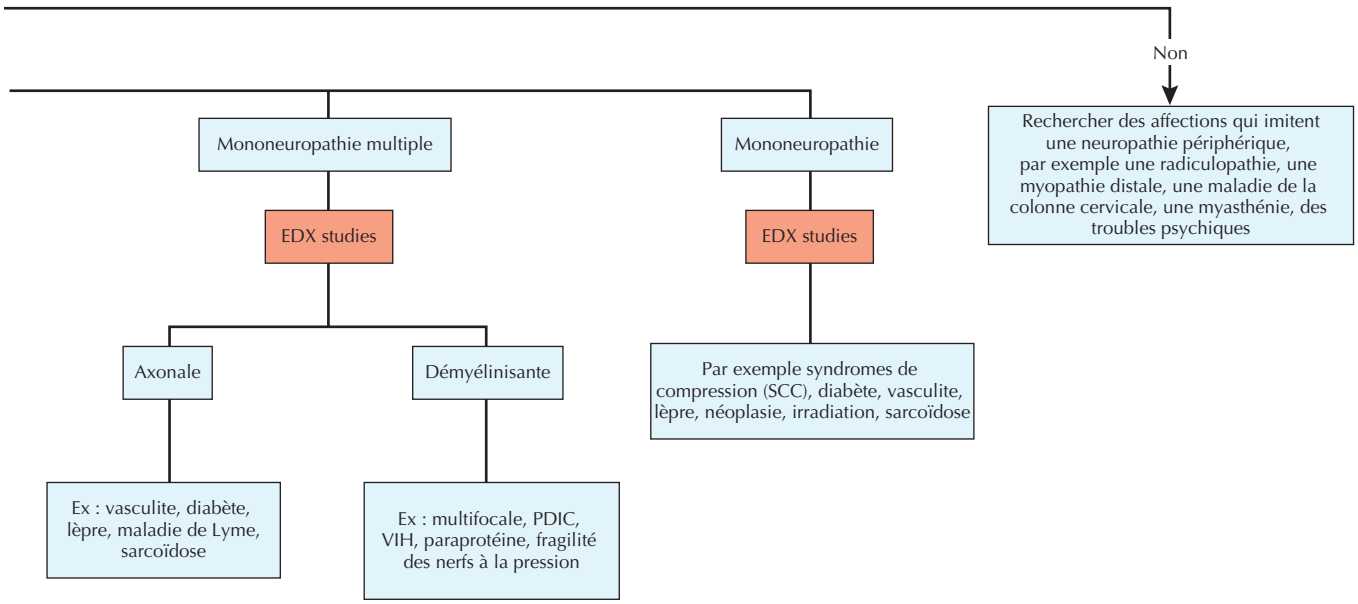
Figure 123.3 Signes et symptômes possibles de neuropathie.



l'électrodiagnostic et de laboratoire. Dans certaines situations, l'examen anatomopathologique d'un nerf périphérique ou l'analyse du liquide céphalorachidien peut s'avérer nécessaire.

L'utilité des analyses sanguines de routine pour le dépistage n'a pas encore été établie. Parmi les examens les plus utiles, citons le dosage de la vitamine B_{12}, l'électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation, l'hémogramme complet, les tests de fonction rénale et le dosage de l'hémoglobine glycosylée. D'autres analyses de routine peuvent être bénéfiques pour des patients soigneusement sélectionnés, car elles peuvent confirmer un diagnostic. C'est le cas par exemple des études de la fonction thyroïdienne, du dosage de la vitamine B_6, de la sérologie de la maladie de Lyme, de la recherche de métaux lourds dans les urines de 24 h et des tests de connectivite et de vasculite : vitesse de sédimentation, anticorps antinucléaires et antiantigène nucléaire extractible, facteur rhumatoïde et protéine C réactive. D'autres analyses à envisager sont les sérologies pour le VIH et le virus de l'hépatite C. La détection d'une protéine sérique monoclonale doit être suivie d'une électrophorèse des protéines urinaires avec immunofixation et d'examens osseux à la recherche d'un myélome avec, éventuellement, biopsie de la moelle osseuse pour confirmer ou écarter le diagnostic de myélome.

Des anticorps sériques spécifiques dirigés contre des gangliosides et des glycoprotéines ont été impliqués dans plusieurs neuropathies sensorielles et motrices. Il s'agit notamment d'anticorps contre la glycoprotéine associée à la myéline (GAM), contre les gangliosides GM1, GM2, GD1A et B, GQ1b, contre les sulfatides, ainsi que les anticorps paranéoplasiques. Malheureusement, l'utilité diagnostique et pronostique de ces anticorps reste floue. Bien que leur présence augmente la probabilité d'une neuropathie d'origine immunitaire ou paranéoplasique, de nombreux patients atteints d'un syndrome clinique identique sont séronégatifs, alors que l'on peut trouver des taux faibles de ces anticorps chez certaines personnes sans signe clinique de neuropathie. Les anticorps anti-GM1 sont utiles en cas de soupçon d'une neuropathie motrice soignable qui ne peut être distinguée d'une sclérose latérale amyotrophique ; ils le sont également lorsqu'une neuropathie motrice pure est associée à peu de signes d'atteinte des neurones moteurs supérieurs, alors que l'électromyogramme des nerfs moteurs révèle une neuropathie multifocale avec bloc de conduction. Les anticorps anti-GQ1b peuvent confirmer un syndrome de Miller-Fisher, une variante du SGB. Chez des patients avec des anomalies sensorielles proximales asymétriques ou chez des patients atteints d'une neuropathie surtout sensorielle et des antécédents de tabagisme important, il faut rechercher les anticorps anti-Hu, car ces troubles neurologiques peuvent être la première manifestation d'une affection maligne sous-jacente. Des anticorps anti-MAG peuvent être associés à une neuropathie sensorielle d'origine immunitaire.



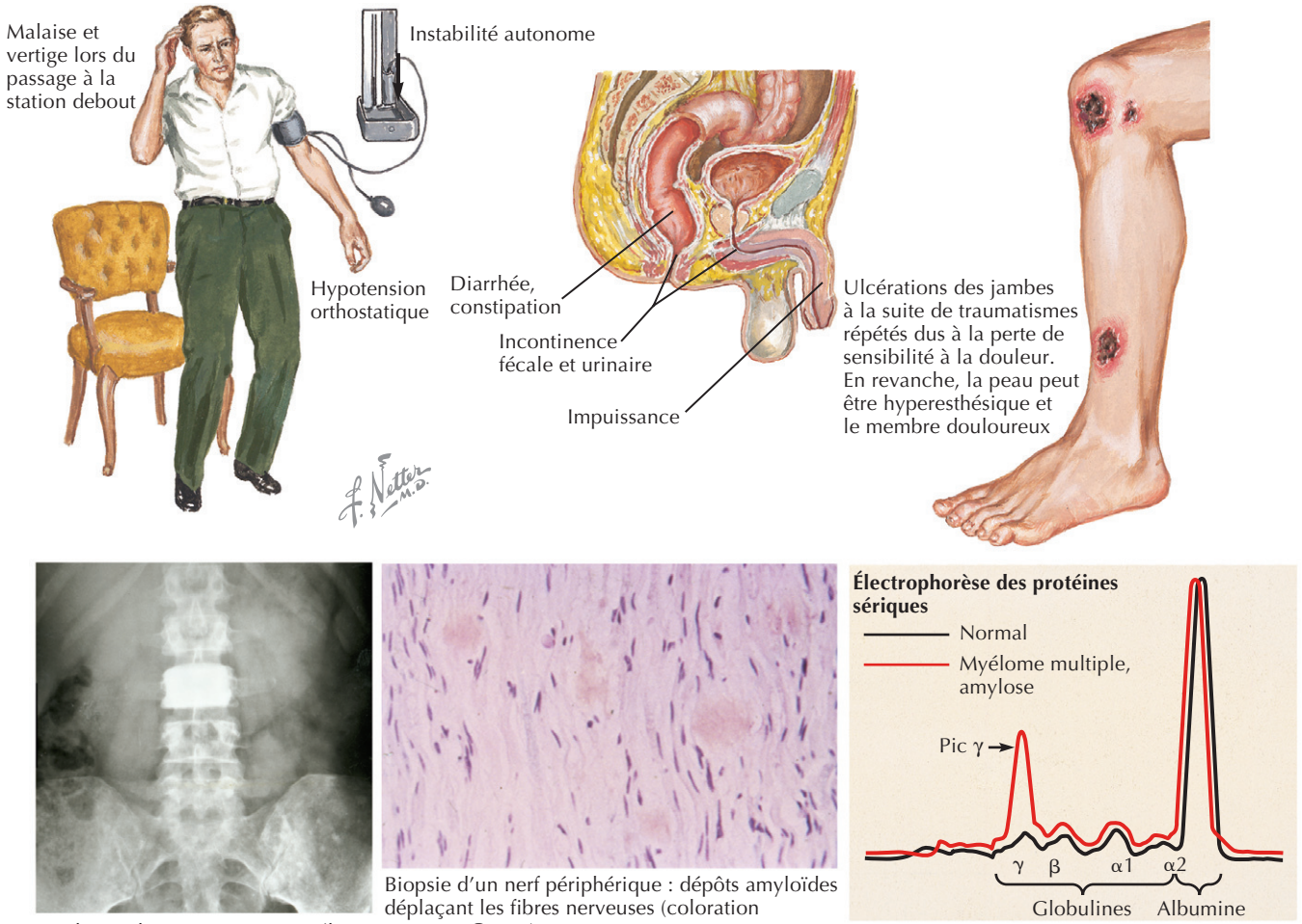
EMG : électromyogramme ; LDM : leucodystrophie métachromatique ; PCR : polyarthrite rhumatoïde ; PDIA : polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë ; PDIC : polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique ; SCC : syndrome du canal carpien ; SGB : syndrome de Guillain-Barré ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Le dépistage génétique devrait être envisagé chez les patients ayant des antécédents familiaux de neuropathie périphérique, comme on peut l'observer en cas de maladie de CMT ou de HNPP. Actuellement, la plupart des mutations connues associées à la maladie de CMT sont liées à la forme qui provoque une neuropathie démyélinisante sensorimotrice (type CMT IA) [figure 123.6]. Une anomalie génétique commune chez les patients atteints de la maladie de CMT type IA est la duplication du gène de la protéine PMP 22, localisé dans le chromosome 17. Fait intéressant, la mutation génétique observée le plus souvent dans la HNPP, qui s'accompagne également de démyélinisation, en plus des neuropathies induites par la pression dans les sites habituels d'encapsulation, est une délétion dans le même gène.

L'examen électrophysiologique comprend des études de conduction nerveuse, l'électromyographie à l'aiguille (EMG) et, dans certaines situations, des tests de la fonction réflexe autonome. Les études électrodiagnostiques fournissent des informations sur la distribution de la neuropathie et les implications motrices, sensorielles, autonomes ou combinées. Elles peuvent aussi indiquer si la neuropathie consiste principalement en une maladie démyélinisante et si elle touche principalement les axones ou les corps des cellules nerveuses, tout en permettant la distinction entre maladies acquises et héréditaires. Les troubles caractérisés par une maladie de la myéline montrent typiquement un ralentissement de la vitesse de conduction, qui peut être modeste ou important, tandis que les anomalies de prédominance axonale gardent une vitesse de conduction normale, ou très peu ralentie, mais l'amplitude des réponses induites par la stimulation du nerf est réduite. Les résultats de l'examen EMG à l'aiguille sont habituellement peu modifiés dans une maladie démyélinisante, mais ils peuvent montrer les conséquences d'une dénervation ou d'une réinnervation axonale. Les tests de la fonction autonome concernent entre autres les réflexes des axones sympathiques postganglionnaires agissant sur les glandes sudoripares, les réponses cardiovagales, notamment la réaction de la fréquence cardiaque à la respiration profonde et à la manœuvre de Valsalva, et la fonction des fibres nerveuses adrénergiques avec réaction de la pression sanguine battement par battement pendant la manœuvre de Valsalva et pendant le test d'inclinaison. Certaines ou toutes ces voies réflexes peuvent être altérées au cours d'une neuropathie autonome.

Dans des cas sélectionnés, une biopsie nerveuse peut révéler la physiopathologie sous-jacente à la neuropathie. Elle est très utile dans les troubles acquis tels que les vasculites, la sarcoïdose et l'amylose, dans les cas d'infiltration tumorale de la gaine nerveuse, en cas de neuropathie des petites fibres alors que les résultats électrodiagnostiques sont en général normaux, ainsi que dans la maladie héréditaire dite des corps de Lafora (polyglucosans). L'utilité de la biopsie nerveuse dans les troubles héréditaires diminuera sans doute puisque la génétique moléculaire de ces affections est élucidée. La

Figure 123.4 Dysprotéinémie : neuropathie amyloïde.



Radiographie montrant un myélome ostéosclérotique touchant des vertèbres isolées, comme on le voit dans le syndrome POEMS

Biopsie d'un nerf périphérique : dépôts amyloïdes déplaçant les fibres nerveuses (coloration au rouge Congo)

POEMS : *polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammapathie monoclonale, manifestations cutanées*

biopsie est pratiquée le plus souvent sur le nerf saphène, bien que, dans des centres spécialisés, si cela s'avère nécessaire, elle puisse être effectuée sur d'autres nerfs. Puisque le nerf saphène est sensoriel, la biopsie peut être inutile si l'affection touche uniquement une fonction motrice ou autonome.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement de la neuropathie dépend de sa cause et peut viser le processus de la maladie sous-jacente ou un symptôme spécifique. La thérapie orientée vers l'amélioration d'un symptôme particulier, habituellement la douleur ou l'altération invalidante d'une fonction, comme le pied tombant, qui cause un déséquilibre de la marche et qui peut être corrigé efficacement par une orthèse cheville-pied, peut aider efficacement le patient. Le traitement symptomatique de la douleur, qui est très important, est en pleine évolution. De nombreux agents anticonvulsivants récents se sont avérés bénéfiques dans le traitement de la douleur neuropathique; leur usage s'ajoute à celui, plus fréquent, des antidépresseurs tricycliques et de certains agents anesthésiques topiques.

Le traitement le plus efficace des syndromes canalaires est l'arrêt des activités qui aggravent ou précipitent les symptômes. Dans certaines situations, l'intervention chirurgicale est nécessaire. Bon nombre de neuropathies métaboliques ou toxiques nécessitent une correction d'une affection sous-jacente, qui peut être une carence B_{12}, un diabète déséquilibré, des troubles de la fonction thyroïdienne, une connectivite vasculaire ou un empoisonnement par un agent toxique ou un médicament. Les neuropathies liées à une paraprotéine, à une vasculite ou d'origine inflammatoire (par exemple le SGB et la PDIC) peuvent être traitées avec succès par des corticoïdes, des immunoglobulines intraveineuses, des médicaments immunosuppresseurs tels que l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil ou une aphérèse thérapeutique. La physiothérapie et l'ergothérapie ainsi que

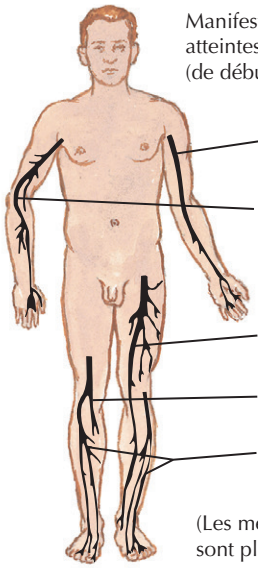
Figure 123.5 Mononévrite multiple avec périartérite noueuse.



Chute du pied survenant brusquement pendant la marche (nerf fibulaire)



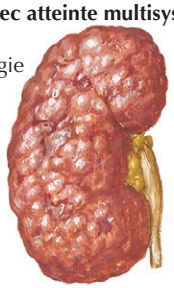
Le genou se dérobe soudainement pendant la descente d'un escalier (nerf fémoral)



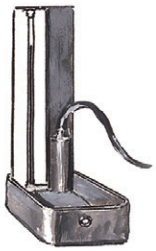
Périartérite noueuse avec atteinte multisystémique caractéristique



Myalgie et/ou arthralgie souvent associée(s) à des troubles abdominaux, à de l'anorexie, à de la fièvre et à une perte de poids



Néphropathie, la conséquence la plus grave ; présence de GR, de leucocytes et de cylindres dans l'urine ; insuffisance rénale

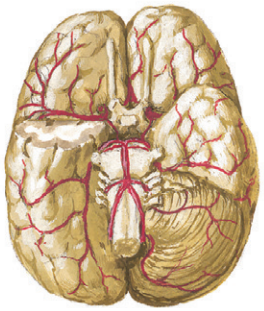


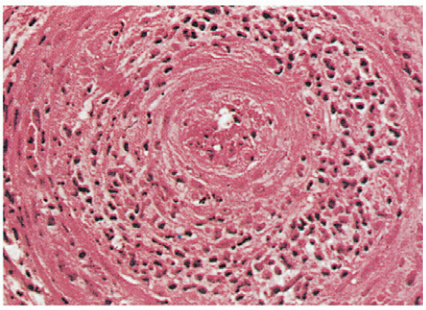
Hypertension fréquente



Angiogramme montrant un microanévrisme d'une petite artère mésentérique

L'atteinte du système nerveux central peut causer des maux de tête, des troubles oculaires, des convulsions, une aphasie, une hémiplégie et des signes cérébelleux





Un infiltrat cellulaire inflammatoire et une nécrose fibrinoïde des parois des petites artères aboutissent à l'infarcissement de divers organes ou tissus

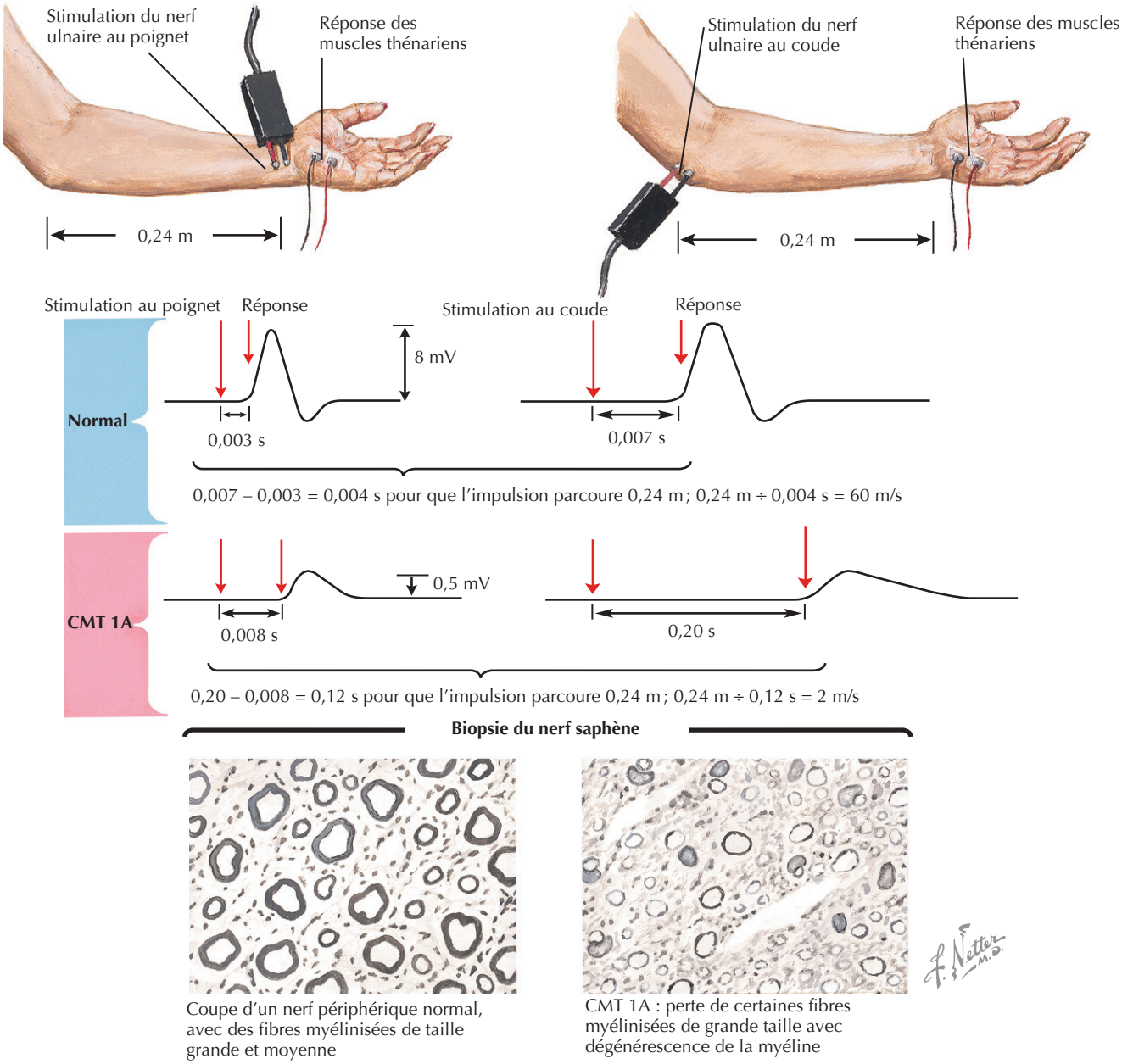
l'utilisation d'un outillage mieux adapté offrent des avantages dans des formes plus sévères de neuropathies. De même, ces différents moyens sont tous disponibles pour le traitement des neuropathies héréditaires.

Les patients avec une perte sensorielle considérable liée à leur neuropathie courent le risque de blessures des membres de type orthopédique et dermatologique. Les pieds sont particulièrement exposés, car les patients ne sont pas en mesure de percevoir les stimulus douloureux, alors que leurs pieds sont soumis à des traumatismes répétés. Les ulcères indolores qui en résultent sont souvent négligés et peuvent s'infecter et mener à une cellulite et à une ostéomyélite. Dans les cas les plus graves, des arthropathies neuropathiques (articulations de Charcot) peuvent se développer. Ces complications surviennent généralement chez des patients atteints de neuropathie diabétique ou de NSAH; aussi, la vigilance du patient et du prestataire de soins est d'une importance capitale.

Éviter les erreurs de traitement

Un diagnostic correct, confirmant la présence d'une neuropathie périphérique responsable des symptômes du

Figure 123.6 Neuropathie héréditaire sensorimotrice de type I : vitesse de conduction du nerf moteur.



Coupe d'un nerf périphérique normal, avec des fibres myélinisées de taille grande et moyenne

CMT 1A : perte de certaines fibres myélinisées de grande taille avec dégénérescence de la myéline

patient avec mise en évidence des causes sous-jacentes, permet au clinicien de fournir le traitement le plus approprié à chaque patient. Un traitement symptomatique comme des médicaments contre la douleur neuropathique et des soins de soutien tels que la physiothérapie et l'ergothérapie devraient être instaurés, selon les besoins, chez tous les patients atteints de neuropathie périphérique. Toutefois, toute décision concernant le traitement approprié visant la cause sous-jacente de la neuropathie périphérique requiert une enquête minutieuse et approfondie chez chaque patient. Un diagnostic erroné de la cause sous-jacente à la neuropathie périphérique peut conduire à l'administration de traitements potentiellement dangereux pour le patient, par exemple des thérapies immunosuppressives. Par conséquent, de tels traitements ne doivent être envisagés que pour des patients atteints d'une neuropathie d'origine immunitaire et de gravité suffisante pour justifier une telle thérapie.

Futures directions

Les traitements des neuropathies progressent sur trois fronts :

1. l'identification des mutations géniques impliquées dans les neuropathies héréditaires, ce qui devrait améliorer le diagnostic et mener, finalement, à la thérapie génique ;

2. la compréhension de l'étiopathogénie de plusieurs neuropathies acquises d'origine immunitaire ;
3. le contrôle de la douleur.

Comme nous comprenons de mieux en mieux les mécanismes immunitaires responsables de plusieurs neuropathies, de nouvelles cures immunosuppressives seront développées. Le but est de mettre au point des thérapies spécifiques ou ciblées, non toxiques, capables de supprimer rapidement et définitivement la réaction immunitaire anormale, afin de permettre la régénération du nerf périphérique et la récupération d'une fonction normale. Actuellement, on étudie l'utilité des interférons et de cytokines ainsi que la possibilité d'inhiber la présentation des antigènes ou la costimulation. Puisque la douleur est une caractéristique importante de nombreuses neuropathies, des travaux approfondis sont en cours sur le recours possible à des facteurs de croissance nerveuse qui pourraient moduler la perception douloureuse et promouvoir la survie neuronale.

Ressources supplémentaires

Bromberg MB. Peripheral neurotoxic disorders. Neurol Clin 2000 ; 18 (3) : 681-94. PMID : 10873238.

Cette excellente revue des neuropathies périphériques provoquées par des agents neurotoxiques décrit les causes pharmacologiques, environnementales et industrielles de ce sous-groupe de neuropathies.

Dyck PJ, Dyck PJ, Chalk CH. The 10 P's : a mnemonic helpful in characterization and differential diagnosis of peripheral neuropathy. Neurology 1992 ; 42 (1) : 14-8. PMID : 1310352.

Cette référence historique vise à initier les cliniciens, quelle que soit leur spécialité, à une démarche clinique dont les modalités, faciles à retenir, conduisent au diagnostic et à la caractérisation d'une neuropathie périphérique. Les auteurs proposent une manière simple et basique de distinguer les neuropathies périphériques sur la base de leurs manifestations cliniques afin que les investigations focalisées sur la cause soient conçues de manière appropriée.

Dyck PJ, Grant IA, Fealey RD. Ten steps in characterizing and diagnosing patients with peripheral neuropathy. Neurology 1996 ; 47 (1) : 10-7.

Voici une référence importante pour les cliniciens intéressés à concevoir les modalités d'une démarche diagnostique et de caractérisation d'une neuropathie périphérique chez leurs patients. Cet article donne un aperçu des approches diagnostiques d'une neuropathie périphérique en fonction de ses caractéristiques cliniques, et rapporte des exemples de cas cliniques courants.

England JD. Entrapment neuropathies. Curr Opin Neurol 1999 ; 12 (5) : 597-602. PMID : 10590897.

Cet article met en lumière les progrès dans la connaissance des syndromes canalaires et rapporte des observations intéressantes qui couvrent un large spectre de ces neuropathies focales. Il est question également de troubles qui peuvent affecter individuellement des nerfs périphériques et mimer les syndromes canalaires.

Keller MP, Chance PF. Inherited peripheral neuropathy. Semin Neurol 1999 ; 19 (4) : 353-62. PMID : 10716658.

Cet article est une revue exhaustive du spectre des neuropathies héréditaires. Il propose une approche logique de leur diagnostic.

Leger JM, Salachas F. Diagnosis of motor neuropathy. Eur J Neurol 2001 ; 8 (3) : 201-8. PMID : 11328326.

Cet article est une revue exhaustive des neuropathies motrices pures; il décrit en détail les différentes causes de neuropathie motrice et les étiologies non neuropathiques.

Données probantes

1. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Distal symmetrical polyneuropathy : a definition for clinical research. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2005 ; 64 (2) : 199-207. PMID : 15668414.

   Cet article fondateur définit la polyneuropathie distale symétrique sur la base de données probantes et, lorsque celles-ci n'étaient pas disponibles, sur la base d'un consensus de plus d'une douzaine d'experts de premier plan dans le domaine de la neuropathie périphérique. Cette définition servira à distinguer les populations de patients pour les études cliniques ultérieures.

2. Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol 2006 ; 13 (4) : 326-32. PMID : 16643309.

   Cet article a établi des lignes directrices pour la définition, le diagnostic et le traitement de la PDIC sur la base des données probantes disponibles et, lorsqu'elles ne l'étaient pas, sur la base d'un consensus.

Kevin A. Kahn ▪ Alan G. Finkel

124

Migraine

Introduction

La migraine est une affection courante dont on trouve des descriptions tout au long de l'histoire humaine. On pense que l'homme néolithique (7000 avant J.-C.) pratiquait des forages (trépanation) dans le crâne des personnes souffrant de maux de tête ; quant aux Égyptiens (1200 avant J.-C.), ils enveloppaient d'un crocodile d'argile la tête des patients souffrant de maux de tête à l'aide d'un linge portant les noms des dieux. C'est Arateus de Cappadoce (IIe siècle avant J.-C.) qui, le premier, aurait décrit plusieurs des caractéristiques de la migraine. Galien (200 après J.-C.) a utilisé le mot grec *hemicrania* pour désigner la maladie, d'où dérive le nom de migraine.

Aujourd'hui, nous savons que la migraine est une maladie invalidante, avec une prévalence aux États-Unis de 18 % chez les femmes et de 6 % chez les hommes. En 1988, l'International Headache Society a publié des lignes directrices pour la classification de tous les types de céphalées. Peu de temps après, Stewart et Lipton ont publié les statistiques de l'American Migraine Study, qui ont été appréciées en raison de leur caractère reproductible et généralisable à d'autres pays.

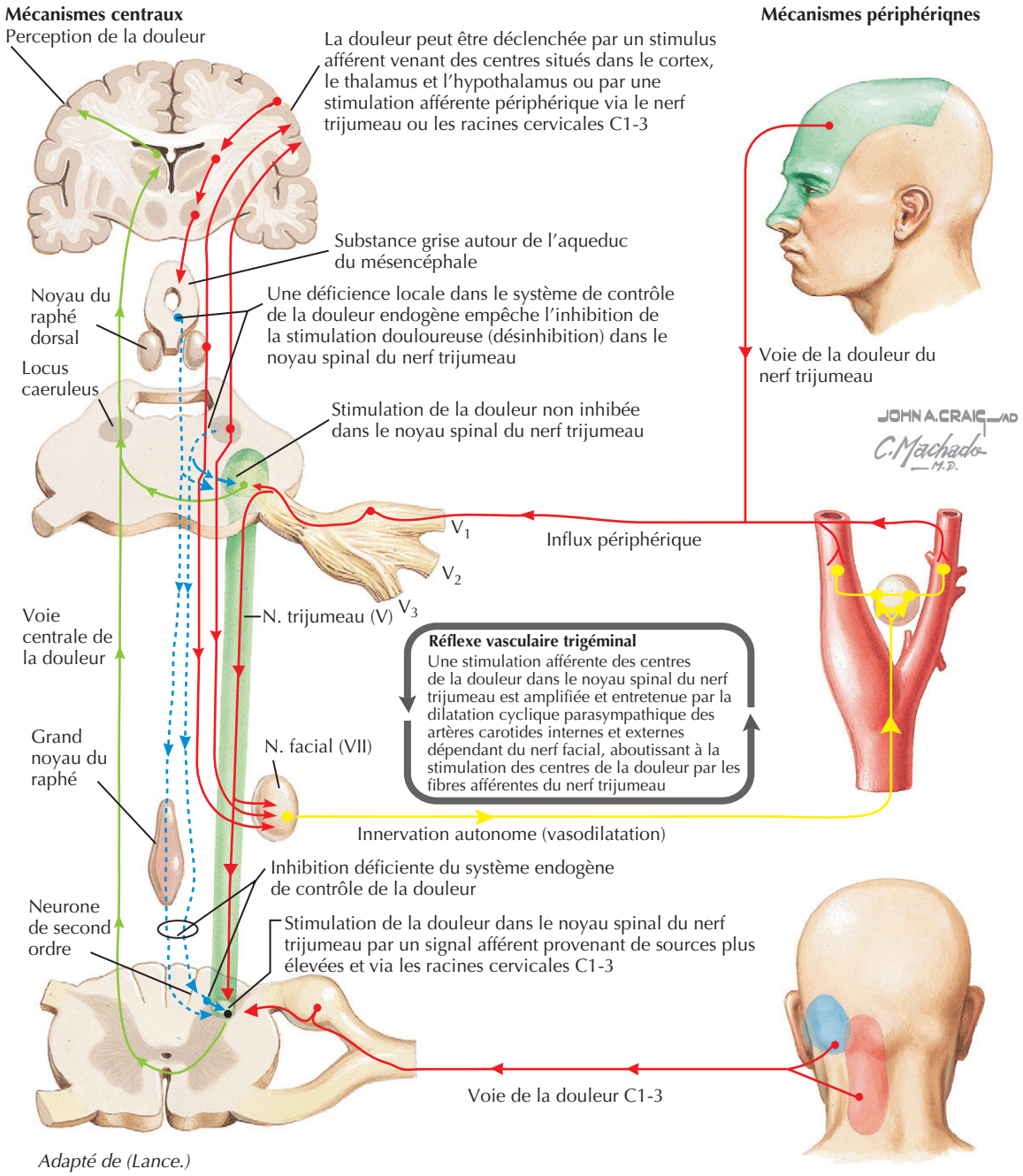
On estime que l'invalidité due à la migraine coûte aux États-Unis entre 5 et 17 milliards de dollars par an. Cinquante pour cent des migraineux s'absentent du travail 2 j par mois, et leur efficacité est réduite durant 6 j par mois. Les deux tiers des migraineux reconnaissent que leur vie familiale a été affectée par la maladie. Une migraine classifiable n'est diagnostiquée que chez 52 % des personnes atteintes. Ces faits soulignent l'importance pour le médecin de reconnaître, de diagnostiquer et de traiter la migraine au travail et à domicile.

Étiologie et pathogénie

Jusqu'au milieu des années 1980, la migraine était considérée comme un trouble purement vasculaire, lorsque Moskowitz a proposé la *théorie trigéminovasculaire* de la migraine. Utilisant des modèles animaux, il a démontré que la stimulation électrique du noyau trigéminal dans le tronc cérébral causait une extravasation de protéines plasmatiques provenant des vaisseaux sanguins de la dure mère. Il en a conclu que l'origine de la migraine dépendait de l'augmentation de l'excitation neuronale due à la sérotonine, et non de la réactivité vasculaire primaire. Ainsi, la douleur est la conséquence de l'inflammation des vaisseaux sanguins, bien que sa source ait une cause *neurogène* localisable dans les centres nucléaires trigéminaux. Chez l'homme, la stimulation du nerf trijumeau au cours de la neurochirurgie a donné lieu à la présence de substances inflammatoires et nociceptives, comme le peptide alternatif du gène de la calcitonine (*calcitonin gene-related peptide* [CGRP]), la neurokinine A et la substance P, dans la circulation extracrânienne comme on l'avait observé dans les études chez l'animal (figure 124.1).

Chez 15 à 25 % des migraineux, la céphalée est régulièrement précédée d'une aura (figures 124.2 et 124.3). Il s'agit d'un déficit neurologique localisable et parfaitement réversible ; il résulte d'un dysfonctionnement neuronal progressif qui se répand dans le cortex cérébral. Une dépression corticale se propage de manière similaire chez des animaux de laboratoire après une irritation chimique ou électrique de la surface du cerveau. Des études, notamment par tomographie d'émission monophotonique, tomographie par émission de positons, imagerie fonctionnelle par résonance magnétique, spectroscopie magnétique du phosphore et magnétoencéphalographie, ont renforcé cette hypothèse. La diminution du débit sanguin n'atteint pas un niveau suffisamment bas pour être considérée comme une ischémie. D'autres systèmes, entre autres les voies sérotoninergiques, noradrénergiques et dopaminergiques, des hormones (par exemple les estrogènes), des structures hypothalamiques et profondes du tronc cérébral, sont impliqués dans l'expression ultime de

Figure 124.1 Mécanismes de la migraine.



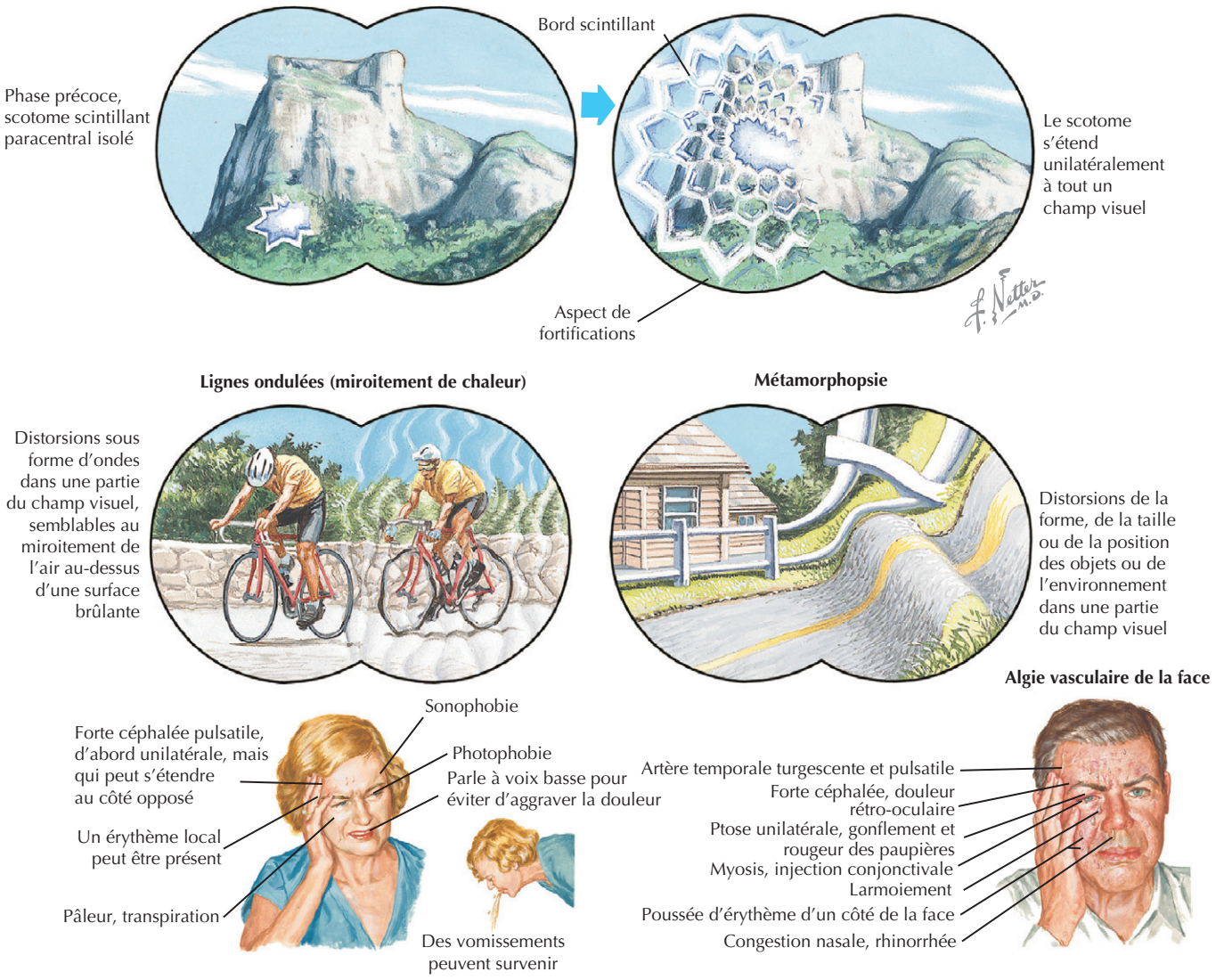
Adapté de (Lance.)

la migraine. Ainsi, la migraine peut être décrite comme une sensibilisation neuronale et une inflammation neurogène au milieu d'influences neurochimiques multiples. L'objectif du traitement de la migraine est d'atténuer l'irritabilité neuronale et l'inflammation neurogène tout en gardant à l'esprit l'importance de la contribution de ces autres mécanismes centraux.

Tableau clinique

La migraine se manifeste de façon diverse, mais on en distingue deux types : la migraine classique avec aura et la migraine commune sans aura (figure 124.4). Un prodrome peut survenir jusqu'à 24 h avant les céphalées. Il peut prendre les formes les plus diverses : la faim, la soif, l'euphorie, la manie, la dépression, la somnolence, le ralentissement psychomoteur ou l'irritabilité. Une aura ne survient que chez 15 à 25 % des migraineux; elle peut se manifester sous forme de scotomes visuels (taches sombres), de photopsies (points lumineux), de lignes brisées lumineuses ressemblant à des fortifications, d'engourdissements, de fourmillements, d'une sensation de faiblesse, de confusion ou d'aphasie. Les facteurs déclencheurs peuvent être une lumière intense, des sons et des odeurs, certains aliments (les nitrates, les sulfites, le glutamate monosodique,

Figure 124.2 Prodromes et crise de migraine.



Encadré 124.1 Critères diagnostiques de la migraine sans aura (migraine commune)

- Aucune particularité nécessaire ou suffisante pour le diagnostic
- Au moins cinq attaques d'une durée de 4–72 h
- La céphalée a au moins deux des caractéristiques suivantes :
  - unilatérale
  - pulsatile
  - intensité modérée ou forte (interfère dans les activités quotidiennes ou les interdit)
  - aggravation par l'activité physique de routine
- Au moins une des actions suivantes au cours des maux de tête :
  - nausée ou vomissement
  - photophobie (sensibilité à la lumière)
  - phonophobie (sensibilité au son)

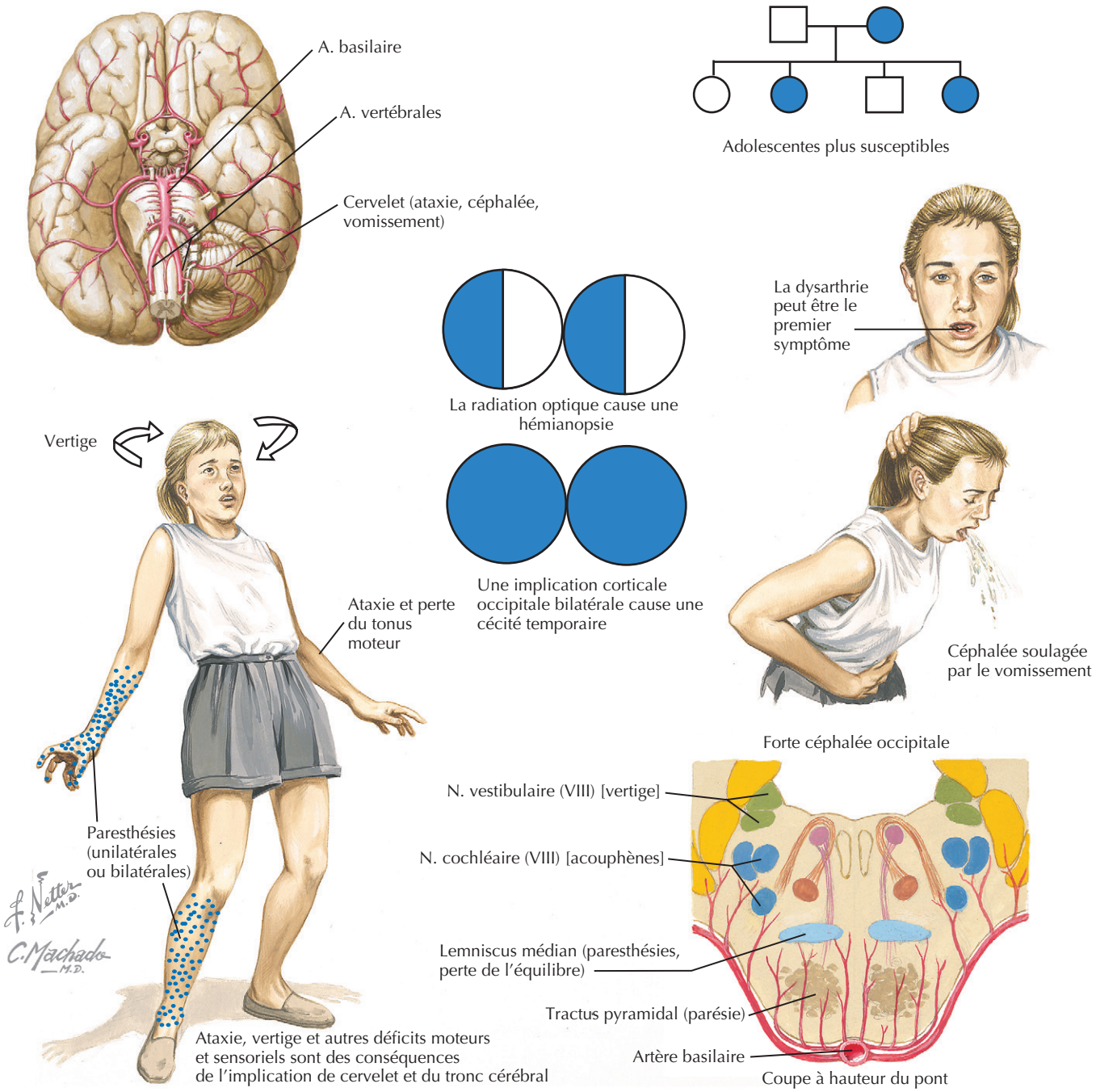
Les antécédents et l'examen ne fournissent pas d'indications de maladie organique qui pourrait causer des maux de tête ou, si la maladie est présente, les maux de tête ne devraient pas avoir leur origine en relation temporelle étroite avec la maladie.

Encadré 124.2 Critères diagnostiques de la migraine avec aura (migraine classique)

- Au moins deux crises
- L'aura doit présenter au moins trois des caractéristiques suivantes :
  - totalement réversible et indicative d'un dysfonctionnement cortical cérébral focal ou du tronc cérébral
  - apparition progressive
  - dure moins de 60 min
  - suivie de céphalée avec un intervalle libre de moins de 60 min
  - la céphalée peut commencer avant l'aura ou simultanément

Les antécédents et l'examen ne fournissent pas d'indications de maladie organique qui pourrait causer des maux de tête ou, si la maladie est présente, les maux de tête ne devraient pas avoir leur origine en relation temporelle étroite avec la maladie.

Figure 124.3 Migraine de l'artère basilaire.

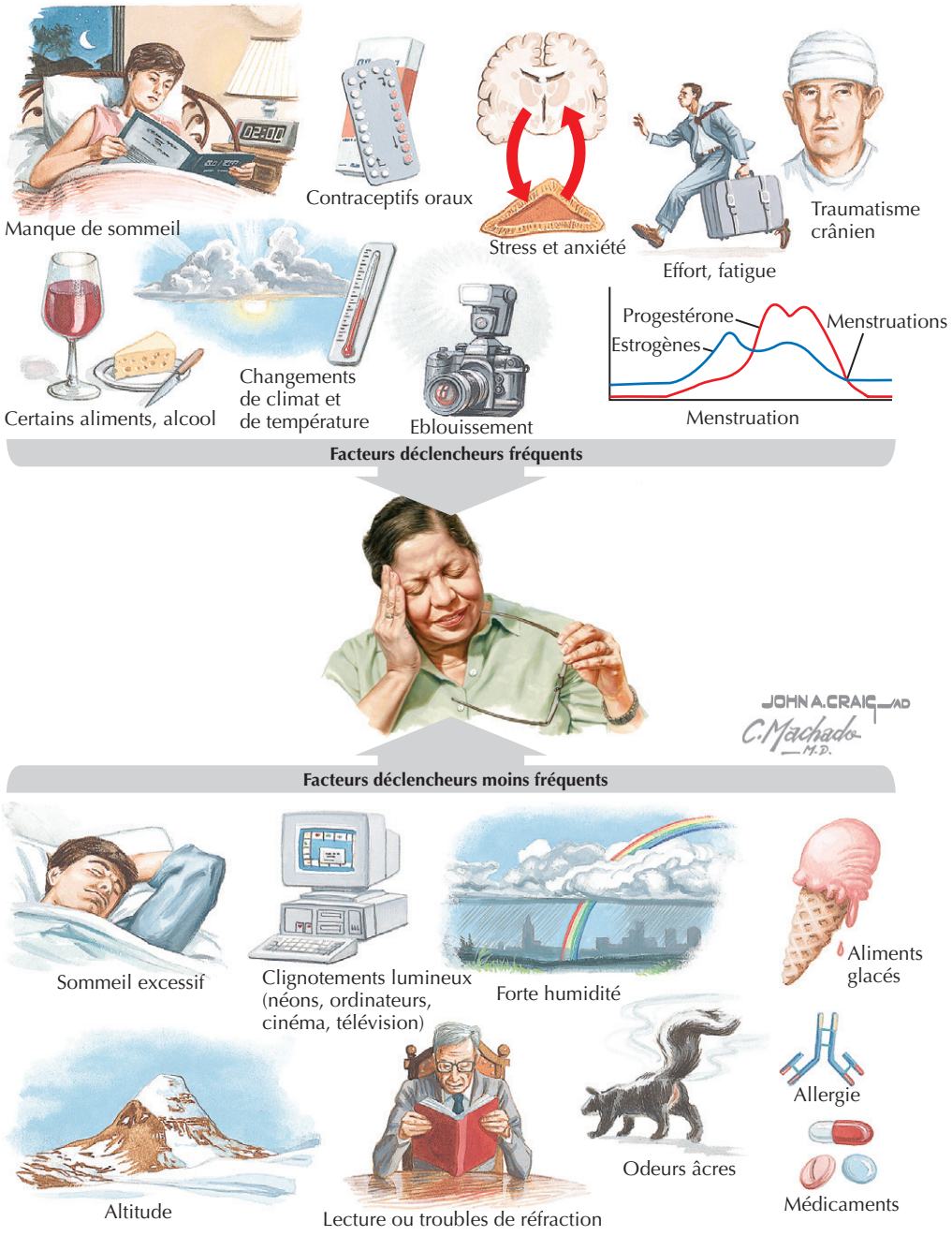


l'alcool), des irrégularités dans l'alimentation ou le sommeil, l'exercice, le stress et les fluctuations hormonales (figure 124.5). L'International Headache Society a proposé des directives en 1988 pour le diagnostic de la migraine; elles sont reprises dans les encadrés 124.1 et 124.2.

Diagnostic différentiel

On doit distinguer la migraine des céphalées causées par des maladies potentiellement mortelles. D'autres céphalées primaires souvent confondues avec la migraine sont la céphalée de tension, l'algie vasculaire de la face et ses variantes. La céphalée de tension ne cause généralement pas de nausées ni, *à la fois*, de la photophobie et de la phonophobie. La question de savoir si la céphalée de tension est une affection indépendante ou si elle fait partie du syndrome migraineux reste controversée. Néanmoins, la céphalée de tension peut coexister avec la migraine, et la présence d'une céphalée de tension n'exclut pas la possibilité de migraine. L'algie vasculaire de la face est appelée en anglais «*cluster headache*» ou «céphalées groupées», dénomination qui vient du fait que

Figure 124.4 Facteurs déclenchant la migraine.



les maux de tête sont récurrents durant une période limitée de quelques jours à quelques mois. Elle se caractérise par une violente douleur typiquement rétro-orbitaire ou temporale, durant 15 à 180 min; elle touche généralement plus les hommes que les femmes. La crise peut survenir à des moments précis de la journée avec une constance remarquable. Elle se distingue de la migraine par sa courte durée et la différence de comportement du patient pendant l'attaque : celui qui souffre d'algie vasculaire ne peut tenir en place, alors que le patient migraineux préfère l'immobilité et l'isolement. En outre, l'algie vasculaire a au moins une des caractéristiques suivantes : larmoiement, rhinorrhée, ptose, myosis, congestion nasale, injection conjonctivale, œdème des paupières, troubles de la transpiration du front ou du visage. Des variantes consistent en maux de tête avec des caractéristiques de l'algie vasculaire, mais les crises sont plus courtes. L'hémicrânie paroxystique chronique est une variante qui touche davantage les femmes que les hommes et qui répond rapidement à l'indométacine.

Les céphalées secondaires peuvent être la conséquence d'un traumatisme crânien, de troubles vasculaires (par exemple hémorragie, accident vasculaire cérébral, vasculite), de troubles intracrâniens (par exemple tumeur, augmentation ou diminution de la pression intracrânienne), du

Figure 124.5 L'aura de la migraine.



L'aura de la migraine consiste surtout en troubles visuels : vision floue et trouble, scotomes, lignes en zigzag (aspect de fortifications), éclairs lumineux, etc

retrait d'un médicament ou d'une drogue, d'une infection, d'un trouble métabolique (par exemple hypoxie, hypercapnie, hypoglycémie, dialyse) et d'une affection touchant une autre structure de la tête et du cou (par exemple la colonne vertébrale cervicale, les yeux, les oreilles, le nez et les sinus, l'articulation temporomandibulaire). La plupart de ces affections peuvent être diagnostiquées par une anamnèse et un examen minutieux, mais il est parfois nécessaire d'effectuer des examens complémentaires si l'on a des doutes à propos de l'une d'entre elles.

Démarche diagnostique

Il n'existe aucun test diagnostique spécifique de la migraine, mais des investigations s'imposent si l'on suspecte que les maux de tête pourraient avoir une autre origine. Le caractère secondaire est suggéré lorsque le patient fait état du pire mal de tête qu'il ait jamais ressenti, si l'examen neurologique est anormal, s'il s'agit d'une céphalée d'apparition récente ou si le patient signale un changement radical dans le type de céphalée. Pour exclure une hémorragie aiguë, une tomodensitométrie (TDM) sans contraste est préférée en raison de la rapidité de cet examen et de sa sensibilité. Une ponction lombaire peut être nécessaire pour détecter une xanthochromie chez des patients dont la TDM est négative et chez qui une hémorragie méningée paraît probable (le pire mal de tête de sa vie). Une ponction lombaire peut également être utile pour rechercher des causes de céphalées liées à la pression (la position affecte le mal de tête) ou à une infection (raideur de nuque ainsi que photophobie ou état mental altéré). Toutefois, si des masses intracrâniennes sont soupçonnées, l'imagerie par résonance magnétique avec contraste est préférable. Des anomalies dans la fosse postérieure sont responsables de maux de tête à la toux, à l'extension ou à la flexion, et à d'autres mouvements. Une angiographie par résonance magnétique avec produit de contraste peut être utile dans l'évaluation d'une vasculite ou pour révéler un anévrisme, mais il faut envisager une angiographie classique si la suspicion est forte et si l'angiographie par résonance magnétique est négative. Un examen Doppler de la carotide peut être utile en cas de céphalée aiguë avec syndrome de Horner afin d'exclure une dissection carotidienne. Chez les patients souffrant d'une céphalée paroxystique avec des changements cognitifs ou comportementaux, une électroencéphalographie permettra d'écarter une éventuelle crise d'épilepsie.

Soins et traitement

Traitement optimal

La prise en charge de la migraine débute par un diagnostic clair et la connaissance de sa physiopathologie (figure 124.6). Le traitement aigu de la migraine doit être adapté au niveau d'incapacité dont souffre le patient. Les médicaments non spécifiques (tableau 124.1) comprennent les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sympathomimétiques (par exemple la caféine) ou les antalgiques (paracétamol, opiacés). L'utilisation fréquente de nombre d'entre eux a été associée à des céphalées de rebond lors du sevrage

Figure 124.6 Prise en charge de la migraine.

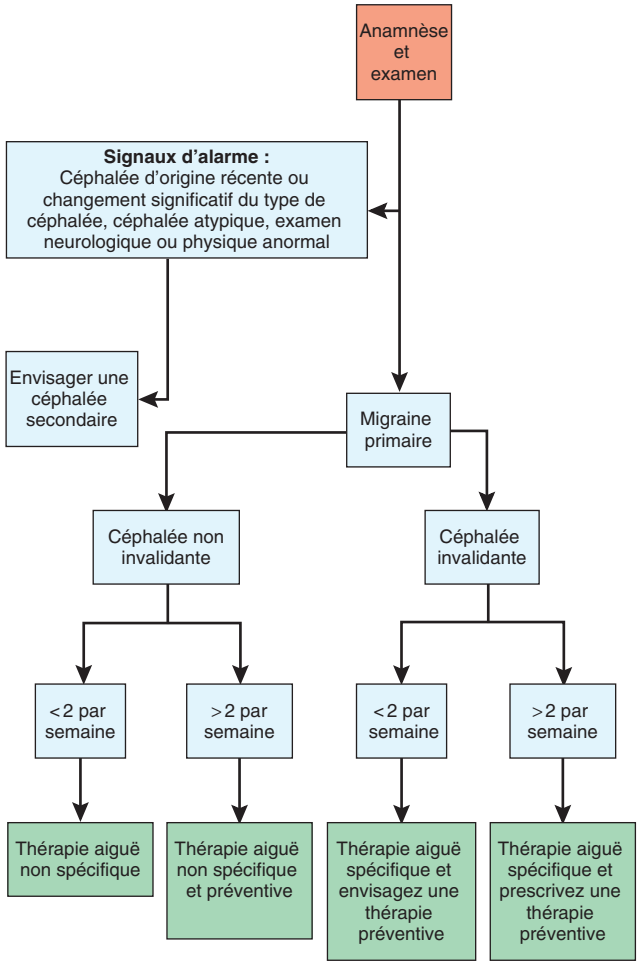


Tableau 124.1 Thérapie aiguë non spécifique de la migraine et la céphalée de tension*

Médicament	Dose	Schéma thérapeutique	Commentaires
Aspirine	325 mg	1–2 PO toutes les 6 h, selon les besoins, avec de la nourriture	
Acétaminophène	325 ou 500 mg	1–2 PO toutes les 6 h selon les besoins	Risque de catégorie B pendant la grossesse
Aspirine + caféine	250 mg/65 mg	1–2 PO toutes les 6 h, selon les besoins, avec de la nourriture	
Acétaminophène + caféine	250 mg/65 mg	1–2 PO toutes les 6 h selon les besoins	
Isométheptène + dichloralphénazone + acétaminophène	65 mg/100 mg/ 325 mg (1 gélule)	2 au début de la céphalée; 1 toutes les heures jusqu'à la rémission	Dose maximale 5 capsules par jour
Ergotamine + caféine	1 mg/100 mg	2 au début de la céphalée, 1 toutes les 30 min jusqu'à la rémission	Dose maximale 6 par jour; agent de catégorie X pendant la grossesse
Ibuprofène	400, 600, ou 800 mg	1 PO toutes les 4–6 h, selon les besoins	Risque B pendant la grossesse
Indométacine	25 ou 50 mg	1 PO toutes les 8 h, selon les besoins, avec de la nourriture	Risque de catégorie B pendant la grossesse
Kétoprofène	25 ou 50 mg	1 PO toutes les 8 h, selon les besoins, avec de la nourriture	Risque de catégorie B pendant la grossesse
Naproxène sodique	375 ou 500 mg	1 PO toutes les 8–12 h, selon les besoins, avec de la nourriture	Risque de catégorie B pendant la grossesse
Lidocaïne 4 %	1 ml	0,5 ml par narine toutes les 4 h selon les besoins	Avec la tête basculée vers l'arrière lors de l'administration; de préférence en position couchée; risque de catégorie B pendant la grossesse
Métoclopramide	10 mg	1 PO toutes les 6 h selon les besoins	Utilisation avec d'autres médicaments aigus; risque de catégorie B pendant la grossesse
Prochlorpérazine	5 ou 10 mg	1 PO toutes les 8 h selon les besoins	Utilisation avec d'autres médicaments aigus
Prométhazine	25–50 mg	1 PO toutes les 8 h selon les besoins	Utilisation avec d'autres médicaments aigus

*Tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués pendant le troisième trimestre de la grossesse.
PO, per os

médicamenteux. Pour un mal de tête modéré à très invalidant, des médicaments spécifiques devraient être utilisés (tableau 124.2). Les plus spécifiques sont les triptans. Ils se lient spécifiquement aux récepteurs de la sérotonine sur les terminaisons nerveuses du nerf trijumeau et stoppent ainsi l'inflammation neurogène tout en se liant aux vaisseaux sanguins de la dure-mère dont ils réduisent le gonflement douloureux. Il n'y a pas d'effet de classe des triptans, et si l'un n'est pas efficace, un autre peut être essayé. Ils sont contre-indiqués chez les patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée et qui ont des antécédents de maladie coronarienne, mais ils sont généralement sans danger et efficaces. Les triptans coûtent plus cher que le traitement non spécifique, mais des analyses économiques soulignent la diminution des frais et la diminution du handicap lorsque les triptans sont utilisés chez les patients présentant une céphalée d'intensité modérée à forte.

Les patients doivent bénéficier d'un traitement préventif si des maux de tête résistants au traitement surviennent plus de deux fois par mois ou si le patient est prêt à utiliser une médication quotidienne pour prévenir les céphalées. Les effets favorables d'une médication préventive se manifestent normalement après 2 à 3 mois de traitement. Les médicaments préventifs de la migraine approuvés par la Food and Drug Administration américaine sont l'acide valproïque, le propranolol et le méthysergide. D'autres agents (tableau 124.3) se sont avérés utiles, notamment des anticonvulsivants (diminution de l'excitabilité neuronale), des β-bloquants (modulation de la réponse noradrénergique et du système vasculaire), des antidépresseurs tricycliques (modulation de la sérotonine et de la noradrénaline), des inhibiteurs calciques (facteurs vasculaires et centraux) et la manipulation hormonale. Selon des études en double insu, le magnésium chélaté par voie orale, la riboflavine orale à haute dose (400 mg/j) et le coenzyme Q10 seraient également efficaces.

Les mesures non pharmacologiques consistent en l'évitement des facteurs déclenchant la migraine (par exemple certains aliments ou le fait de sauter un repas), la rétroaction biologique et l'autohypnose, la consultation psychologique pour améliorer la tolérance au stress, l'exercice régulier, une bonne hygiène du sommeil et une alimentation équilibrée. Toutes ces mesures visent à diminuer l'irritabilité neuronale et réduire ainsi la fréquence de la migraine.

Tableau 124.2 Traitement aigu spécifique de la migraine

Médicament	Dose	Schéma thérapeutique	Commentaires
Dérivés de l'ergot			
Dihydroergotamine intraveineuse	1 mg	Intraveineuse toutes les 8 h selon les besoins	Administrer un traitement antiémétique/antihistaminique avant d'utiliser cet agent; risque de catégorie X durant la grossesse
Dihydroergotamine en vaporisateur nasal	1 mg	1 pulvérisation dans chaque narine, répétée après 15 min, toutes les 2 h selon les besoins	Selon la FDA, dose maximale de 2 flacons par jour; la pompe doit être amorcée avant l'administration; risque de catégorie X durant la grossesse
Triptans			
Almotriptan	12,5 mg	1 PO toutes les 2 h selon les besoins	Selon la FDA, dose maximale de 25 mg/j
Élétriptan	20 ou 40 mg	2 PO toutes les 2 h selon les besoins	Selon la FDA, dose maximale de 80 mg/j
Naratriptan	1 ou 2,5 mg	1 PO toutes les 4 h selon les besoins	Selon la FDA dose maximale de 5 mg/j
Rizatriptan	5 ou 10 mg	1 PO toutes les 2 h selon les besoins	Selon la FDA, dose maximale de 30 mg/j
Sumatriptan PO	25, 50 ou 100 mg	1 PO toutes les 2 h selon les besoins	Selon la FDA, dose maximale de 200 mg/j
Sumatriptan vaporisateur nasal	5 ou 20 mg	1 pulvérisation dans une narine toutes les 2 h selon les besoins	Selon la FDA, dose maximale de 40 mg/j
Sumatriptan injectable	4 ou 6 mg	1 injection sous-cutanée toutes les 2 h selon les besoins	Selon la FDA, dose maximale de 12 mg/j
Zolmitriptan PO	2,5 ou 5 mg	2,5–5 mg PO toutes les 2 h	Selon la FDA, dose maximale de 10 mg/j
Zolmitriptan vaporisateur nasal	5 mg	1 pulvérisation dans une narine toutes les 2 h	Selon la FDA, dose maximale de 10 mg/j

Éviter les erreurs de traitement

Erreurs dans le traitement des crises

Tant les spécialistes de la céphalée que les médecins généralistes commettent fréquemment des erreurs thérapeutiques. Une erreur courante consiste à traiter la migraine comme un épisode douloureux en général, pour lequel le médecin procède par étapes; il commence par un médicament moins spécifique et souvent moins onéreux, qui sera suivi d'un traitement plus sophistiqué si le traitement initial échoue. On a montré qu'une approche thérapeutique stratifiée était plus efficace dans la réduction de l'invalidité et celle des coûts. Elle consiste à traiter les patients souffrant de migraine d'intensité modérée à forte directement par un traitement spécifique (triptans) sans attendre l'éventuel échec des thérapies non spécifiques (par exemple l'aspirine, la caféine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Une autre erreur commune est de tenter d'utiliser le traitement des crises comme un outil de diagnostic. Bien que les triptans soient des médicaments spécifiques de la migraine, ils n'ont pas un effet de classe; donc si un médicament échoue, un autre peut s'avérer efficace. Ainsi, l'absence d'effet d'un triptan donné n'exclut pas le diagnostic de migraine.

La prise du médicament au moment adéquat est un objectif important dans le traitement de la crise migraineuse. Plusieurs études ont démontré qu'il fallait intervenir au plus tard 1 à 2 h après l'apparition des céphalées. Les patients doivent être formés afin qu'ils prennent leur médicament lorsque les premiers symptômes apparaissent, avant que le mal de tête ne puisse s'aggraver. Cette attitude permettra d'augmenter l'efficacité des médicaments et d'obtenir un soulagement prolongé. Un traitement précoce réduit le handicap et diminue le coût du traitement de chaque crise.

Pièges des traitements préventifs

Les patients qui se présentent avec une longue liste de médicaments qui ont abouti à un échec risquent souvent d'essayer un traitement qui n'agit pas sur les facteurs étiologiques ou aggravants. Dans le cadre de la céphalée par surconsommation d'un médicament (utilisé quotidiennement ou presque), celui-ci doit être complètement éliminé pour que la prévention soit efficace. L'élimination de la caféine est particulièrement importante si elle est présente dans le médicament incriminé ou si le patient consomme beaucoup de café. Il importe également

Tableau 124.3 Médicaments pour la prévention de la migraine (approuvés et non approuvés par la FDA)

Médicament	Dose	Schéma thérapeutique	Commentaires
Antidépresseurs tricycliques			
Amitriptyline; nortriptyline	10, 25, 50, 100 ou 150 mg	10–150 mg PO au coucher	Titrer ≤ 25 mg par semaine; peut causer une sécheresse de la bouche, un trouble de la vision, de la somnolence et une rétention urinaire
Dérivés de l'ergot			
Méthysergide	2 ou 4 mg	2–4 mg 3 fois par jour	*Approuvé par la FDA*, mais n'est plus disponible aux États-Unis; titrer ≤ 2 mg tous les 2 j; réduire après 4–6 mois en raison des risques de fibrose rétropéritonéale; risque de catégorie D pendant la grossesse
Agents amplifiant la fonction mitochondriale			
Coenzyme Q10	50, 100, 120, 200 ou 300 mg	150–300 mg en 2 doses fractionnées	Efficace chez environ 50 % des patients souffrant de migraine
Riboflavine	50 ou 100 mg	400 mg par jour avec la nourriture	Efficace chez environ 50 % des patients souffrant de migraine
Divers			
Cyproheptadine	4 mg	PO 1–6 comprimés au coucher	Les enfants qui souffrent de migraine devraient prendre de faibles doses; les adultes souffrant de migraine en même temps que d'allergie doivent prendre des doses plus élevées
Oxyde de magnésium	200–250 ou 400–500 mg	1 comprimé PO 2 fois par jour avec de la nourriture	Efficace dans la migraine menstruelle, 400 mg 2 fois par jour est préférable, mais la dose peut être réduite à 200–250 mg 2 fois par jour en cas de diarrhée
β-bloquants			
Aténolol	25–100 mg	1 ou 2 fois par jour	Titrer lentement; contre-indiqué chez les patients atteints de diabète, d'asthme ou d'un bloc cardiaque; risque de catégorie D pendant la grossesse
Nadolol	40–120 mg	1 fois par jour	*Approuvé par la FDA*. Titrer lentement; contre-indiqué chez les patients atteints de diabète, d'asthme ou d'un bloc cardiaque
Pindolol	5 mg	2 fois par jour; titrer jusqu'à 10–60 mg au total par jour	Titrer lentement; contre-indiqué chez les patients atteints de diabète, d'asthme ou d'un bloc cardiaque; risque de catégorie B pendant la grossesse
Propranolol LA	30–160 mg	1 ou 2 fois par jour	*Approuvé par la FDA*. Titrer lentement; contre-indiqué chez les patients atteints de diabète, d'asthme ou d'un bloc cardiaque
Bloqueurs des canaux calciques			
Vérapamil	120–720 mg	1 ou 3 fois par jour selon la dose totale	Une haute dose est souvent nécessaire; des effets secondaires peuvent se produire; titrer lentement; contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive
Amlodipine	5–15 mg	1 ou 2 fois par jour	Titrer lentement (toutes les 2 semaines) à partir de 5 mg
Félodipine	5–15 mg	1 ou 2 fois par jour	Titrer lentement à partir de 5 mg
Nisoldipine	10–40 mg	1 ou 2 fois par jour	Titrer lentement à partir de 10 mg
Anticonvulsivants			
Gabapentine	300, 400, 600 ou 800 mg	1800–4800 mg/j en 3 doses fractionnées	Titrer à raison de 900–1200 mg toutes les 2 semaines; peut causer de la fatigue ou un œdème
Lamotrigine	25 ou 100 mg	25–200 mg au coucher ou 2 fois par jour	Titrer à raison de 25 mg/semaine; un titrage rapide peut augmenter le risque d'éruption cutanée
Lévétiracétam	250, 500, ou 750 mg	1000–4000 mg en 2 doses	Titrer à raison de 250–500 mg/semaine; peut provoquer de la somnolence

(*Suite*)

Tableau 124.3 Médicaments pour la prévention de la migraine (approuvés et non approuvés par la FDA)

Médicament	Dose	Schéma thérapeutique	Commentaires
Valproate de sodium, valproate de sodium LP	125, 250 ou 500 mg (250 et 500 mg dans la formulation LP)	500 mg 2 fois par jour ; 1000 mg au coucher dans la formulation LP	*Approuvé par la FDA*. Commencer à 250 mg par jour ; titrer lentement durant 2–4 semaines ; les femmes à risque de grossesse doivent prendre des suppléments d'acide folique ; risque de catégorie D pendant la grossesse ; cause la perte de cheveux chez environ 5 % des patients ; prendre du sélénium à un repas en dehors de la prise du valproate de sodium ; les tests de fonction hépatique sont recommandés après 1 et 3 mois
Topiramate	15, 25, 50 ou 100 mg	50–100 mg 2 fois par jour ou 100–200 mg au total au coucher	*Approuvé par la FDA*. Peut causer une perte de poids, des effets secondaires réversibles/transitoires : picotements et somnolence ; contre-indiqué chez les patients atteints de lithiase rénale ou de glaucome
Zonisamide	25, 50 ou 100 mg	100–400 mg au coucher	Titrer avec une lenteur extrême à raison de 25 mg/semaine ; peut causer une perte de poids ; effets secondaires réversibles/transitoires : picotements et somnolence ; contre-indiqué chez les patients atteints de lithiase rénale ou de glaucome

FDA : Food and Drug Administration ; LP : libération prolongée.
Données de : Krymchantowski AV, Bigal ME, Moreira PF. New and emerging prophylactic agents for migraine. CNS Drugs 2002 ; 16 (9) : 611–34. Silberstein SD. Practice parameter : evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2002 ; 55 (6) : 754–62.

d'identifier et de traiter des troubles du sommeil comme l'apnée du sommeil ou le syndrome des jambes sans repos. Des hypersensibilités à des agents environnementaux et à des aliments peuvent également perpétuer les maux de tête. La relation des céphalées avec la chute estrogénique menstruelle et ovulatoire doit aussi retenir l'attention. Les altérations de la colonne cervicale secondaires à une arthrose ou à une maladie dégénérative du disque doivent être envisagées en cas de maux de tête réfractaires. Si l'une de ces affections sous-jacentes, ou leur combinaison, est présente, les deux types de médication, préventive et de la crise, seront moins efficaces, et le patient conclura à tort que les thérapies potentiellement efficaces ont échoué.

Futures directions

L'avenir du traitement de la migraine repose sur le développement de stratégies pharmacologiques et non pharmacologiques qui suivent les progrès de la compréhension de la physiopathologie de la migraine. Les études génétiques ont établi un lien entre la migraine hémiplégique (aura d'hémiplégie réversible) et une mutation d'un gène, dont la localisation chromosomique est 19p13 et qui code la protéine formant le canal calcique de type P/Q. Des études de polymorphisme génétique ont mis en cause des altérations du gène codant le récepteur de la sérotonine dans la migraine sans aura et du récepteur de la dopamine dans la migraine avec aura. Par ces études, on pourrait découvrir les raisons pour lesquelles les migraineux sont prédisposés à une sensibilisation centrale et à une inflammation neurogène. Les études de neuro-imagerie peuvent continuer à fournir des liens entre les modèles animaux et humains. Les traitements non pharmacologiques commencent seulement à être soumis à des essais cliniques rigoureux. Dans l'attente de leurs résultats, la neurohypnose, l'acupuncture, la thérapie par la musique et d'autres tentatives médicales trouveront probablement une place dans l'arsenal antimigraineux. La formation des professionnels de soins de santé est un élément important du traitement de la migraine, car presque la moitié des migraineux restent non diagnostiqués. Des prestataires de soins proactifs et éduqués permettront d'améliorer la qualité de vie des migraineux et atténueront l'impact de cette maladie fréquente et invalidante.

Ressources supplémentaires

Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in clinical practice. Oxford Isis Medical Media : 1998.
Ce texte décrit bon nombre de principes diagnostiques et thérapeutiques repris dans le présent chapitre, ainsi que l'histoire de la migraine.
Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. The headaches. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins ; 2006.
Ce livre décrit bon nombre de principes diagnostiques et thérapeutiques repris dans le présent chapitre.

Données probantes

1. Bigal ME, Lipton RB, Krymchantowski AV. The medical management of migraine. Am J Ther 2004; 11 (2) : 130-40. PMID : 14999365.

   Les auteurs présentent des tableaux reprenant les médicaments dont l'efficacité a été établie de manière rigoureuse.
2. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans : a race against the development of cutaneous allodynia. Ann Neurol 2004; 55 (1) : 19-26. PMID : 14705108.

   Cet article fournit des arguments, fondés sur des faits, en faveur d'un traitement précoce de la crise migraineuse.
3. Calhoun AH. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine. South Med J 2004; 97 (9) : 819-22. PMID : 15455962.

   Cette référence décrit la relation, bien documentée, entre estrogènes et migraine.
4. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2e éd. Cephalalgia 2004; 24 (Suppl 1) : 9-160.

   C'est la référence de base pour les critères diagnostiques de tous les maux de tête classifiables mentionnés dans le présent chapitre.
5. Krymchantowski AV, Bigal ME, Moreira PF. New and emerging prophylactic agents for migraine. CNS Drugs 2002; 16 (9) : 611-34. PMID : 12153333.

   Cet article commente les divers médicaments utilisés dans le traitement de la migraine en se basant sur les résultats des essais cliniques.
6. Lipton RB, Silberstein SD. The role of headache-related disability in migraine management : implications for headache treatment guidelines. Neurology 2001; 56 (6 Suppl 1) : S35-S42.

   Cet article montre de manière objective que le traitement stratifié de la crise migraineuse est le plus approprié.
7. Lipton RB. American Migraine Study II. 42nd Annual Scientific Meeting of the American Headache Society, 23 juin 2000.

   Cet article est essentiel à la compréhension de l'épidémiologie de la migraine.
8. Silberstein SD. Practice parameter : evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000; 55 (6) : 754-62. PMID : 10993991.

   Cet article, basé sur des faits, commente l'utilisation des médicaments repris dans le tableau des traitements.
9. Warner JS. The outcome of treating patients with suspected rebound headache. Headache 2001; 41 (7) : 685-92. PMID : 11554956.

   Cet article, basé sur des faits, traite des caractéristiques des céphalées de rebond après analgésiques et des implications pour leur traitement.

David Y. Huang ▪ Albert R. Hinn

125

Accident vasculaire cérébral et attaques ischémiques transitoires

Introduction

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une maladie d'apparition soudaine causant des lésions cérébrales à la suite de l'occlusion ou de la rupture d'un vaisseau sanguin cérébral. On distingue donc les AVC ischémiques des hémorragiques (figure 125.1). Les accidents ischémiques transitoires (AIT) sont de brefs épisodes de dysfonctionnement neurologique d'origine vasculaire, avec des symptômes cliniques durant typiquement moins de 1 h, et sans signe d'infarctus. Les AIT sont des incidents annonciateurs d'accidents ischémiques, le risque d'AVC dans les 48 h après un AIT atteignant près de 5 %. Ce chapitre mettra l'accent sur les AVC ischémiques et les AIT, qui représentent près de 85 % de tous les AVC.

Étiologie et pathogénie

La plupart des AVC ischémiques ont à l'origine une thrombose ou une embolie, résultant généralement de l'athérosclérose de vaisseaux cérébraux extracrâniens ou intracrâniens ou d'une maladie cardiaque sous-jacente. Les AVC lacunaires résultent de la thrombose de petites artères pénétrantes sous-corticales du cerveau et sont le plus souvent associés à l'hypertension.

Les facteurs de risque d'AVC, fréquents et bien documentés, sont l'hypertension, le tabagisme, le diabète, la fibrillation auriculaire, une maladie cardiaque, une sténose de l'artère carotide, une dyslipidémie, la sédentarité, une thérapie de substitution hormonale postménopausique et l'obésité. D'autres facteurs de risque sont l'alcoolisme et la toxicomanie, le syndrome métabolique, l'hyperhomocystéinémie, l'hypercoagulabilité et l'utilisation de contraceptifs oraux. Diverses affections médicales (par exemple la drépanocytose, la polyglobulie primitive, la syphilis méningovasculaire, l'endocardite bactérienne) sont beaucoup moins souvent associées à un AVC, mais ces étiologies doivent être envisagées lorsqu'elles sont suggérées par les antécédents médicaux ou lorsque les autres facteurs de risque ne sont pas présents (figure 125.2).

Tableau clinique

Les symptômes et les signes reflètent la distribution cérébrovasculaire de l'ischémie.

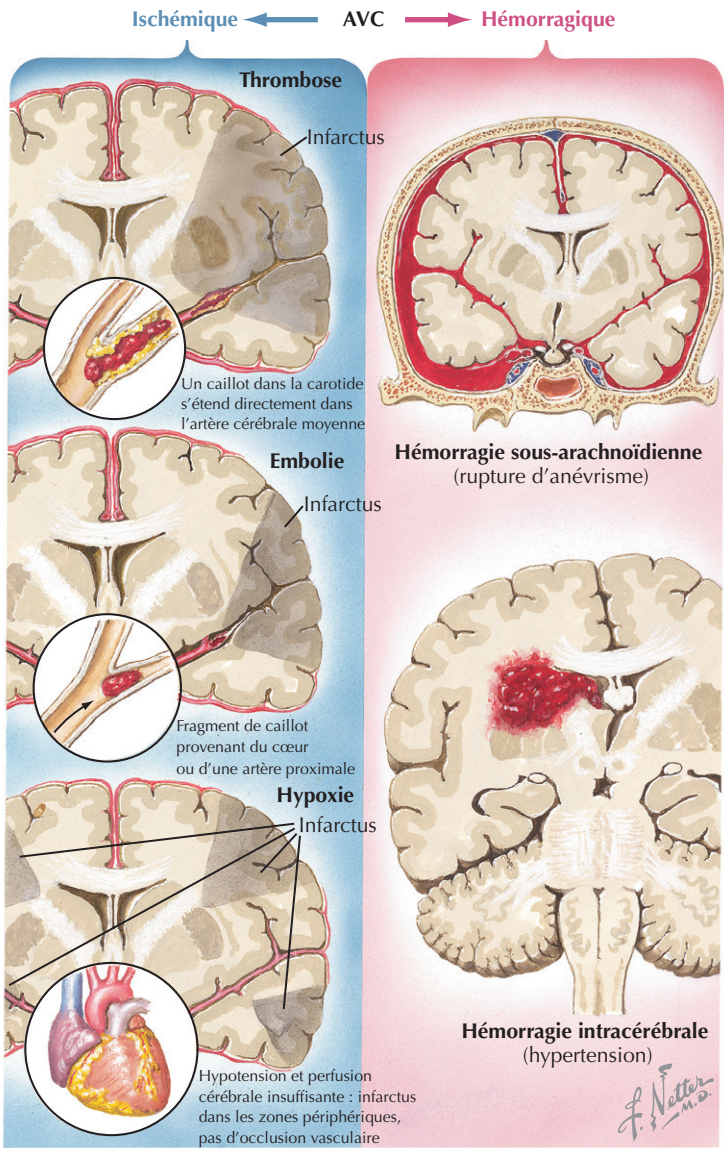
Territoire de l'artère carotide

Les symptômes et signes courants sont une perte de vision monoculaire (amaurose fugace), une faiblesse ou des troubles sensoriels controlatéraux, une dysarthrie, des troubles du langage si l'hémisphère dominant est atteint, l'héminégligence en cas d'atteinte de l'hémisphère non dominant, d'autres déficiences corticales supérieures et une perte visuelle homonyme controlatérale (figure 125.3).

Territoire de l'artère basilaire

Les symptômes et signes courants sont une faiblesse ou des troubles sensoriels d'un seul côté, les manifestations étant alors controlatérales, ou des deux côtés, une dysarthrie, des anomalies pupillaires, une ophtalmoplégie, des déficits d'autres nerfs crâniens, un syndrome de Horner, de l'ataxie, divers déficits du champ visuel et une altération de l'état de conscience (figure 125.4). Dans plusieurs syndromes du

Figure 125.1 Classification des sous-types d'AVC.



tronc cérébral, les signes observés correspondent aux distributions vasculaires spécifiques et leurs relations avec les noyaux et voies anatomiques spécifiques touchées par l'AVC sont alors mieux comprises.

AVC lacunaires

Divers syndromes lacunaires ont été décrits, notamment une hémiplégie motrice pure, un AVC sensoriel pur, un syndrome dysarthrie et main maladroite et une hémiparésie ataxique.

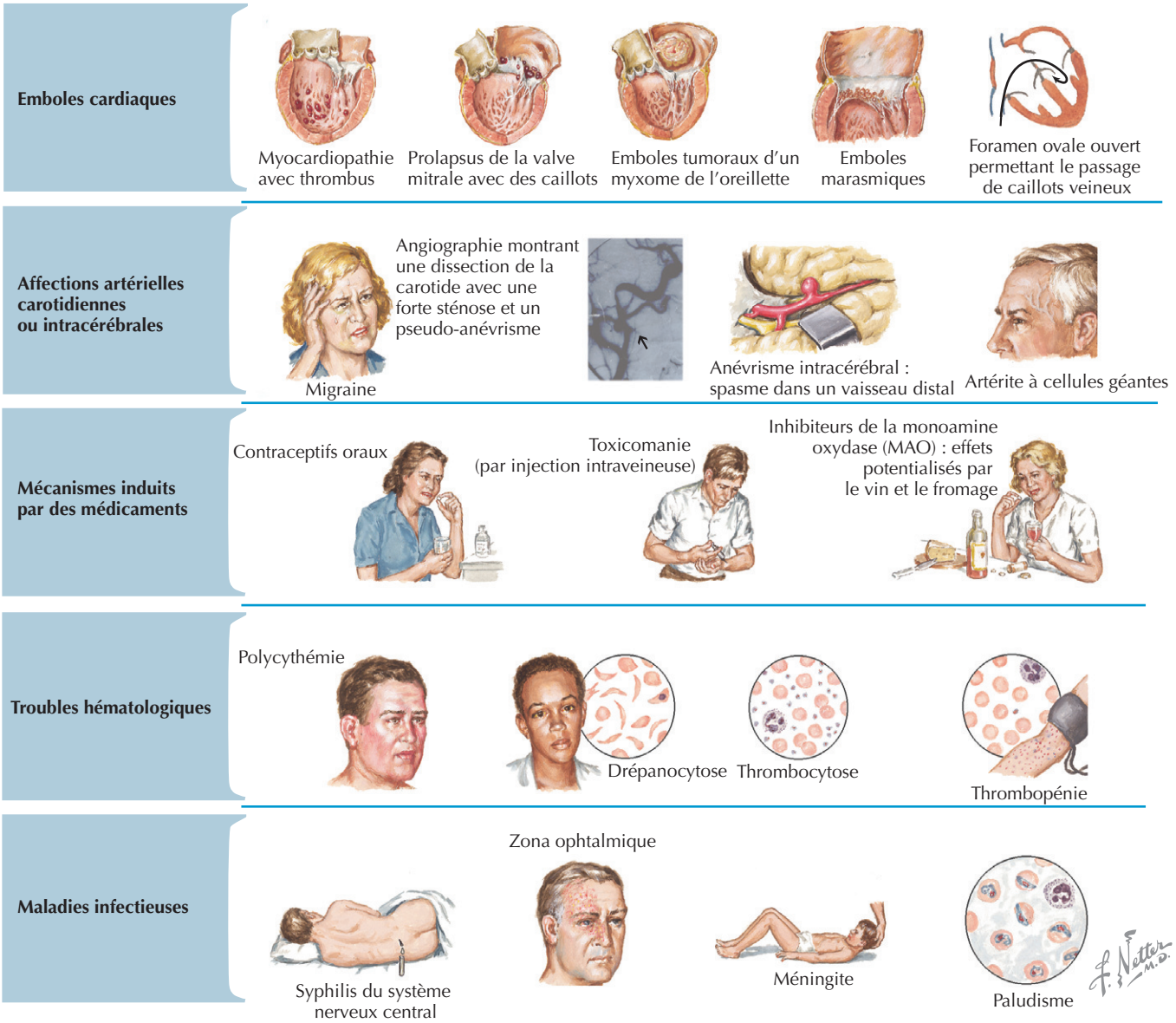
Diagnostic différentiel

De nombreuses affections peuvent être prises pour des AVC : convulsions partielles; aura migraineuse; syncope cardiaque et lipothymie; vestibulopathies périphériques; hypoglycémie; tumeurs cérébrales, hématome sous-dural et autres lésions intracrâniennes de masse; maladies démyélinisantes; blessures ou lésions de la moelle épinière; troubles somatoformes. Chez un patient avec une faiblesse généralisée ou une altération de la conscience, il faut également envisager une infection systémique, des troubles métaboliques, une intoxication médicamenteuse ou un surdosage.

Démarche diagnostique

La rapidité de la reconnaissance et du diagnostic est essentielle pour le traitement des AVC aigus. Il importe de connaître le moment où les premiers symptômes se sont manifestés et de procéder à une anamnèse minutieuse. Le début des symptômes est défini comme le temps écoulé depuis le dernier moment où patient paraissait asympto-

Figure 125.2 Mécanismes étiologiques de l'AVC moins fréquents.

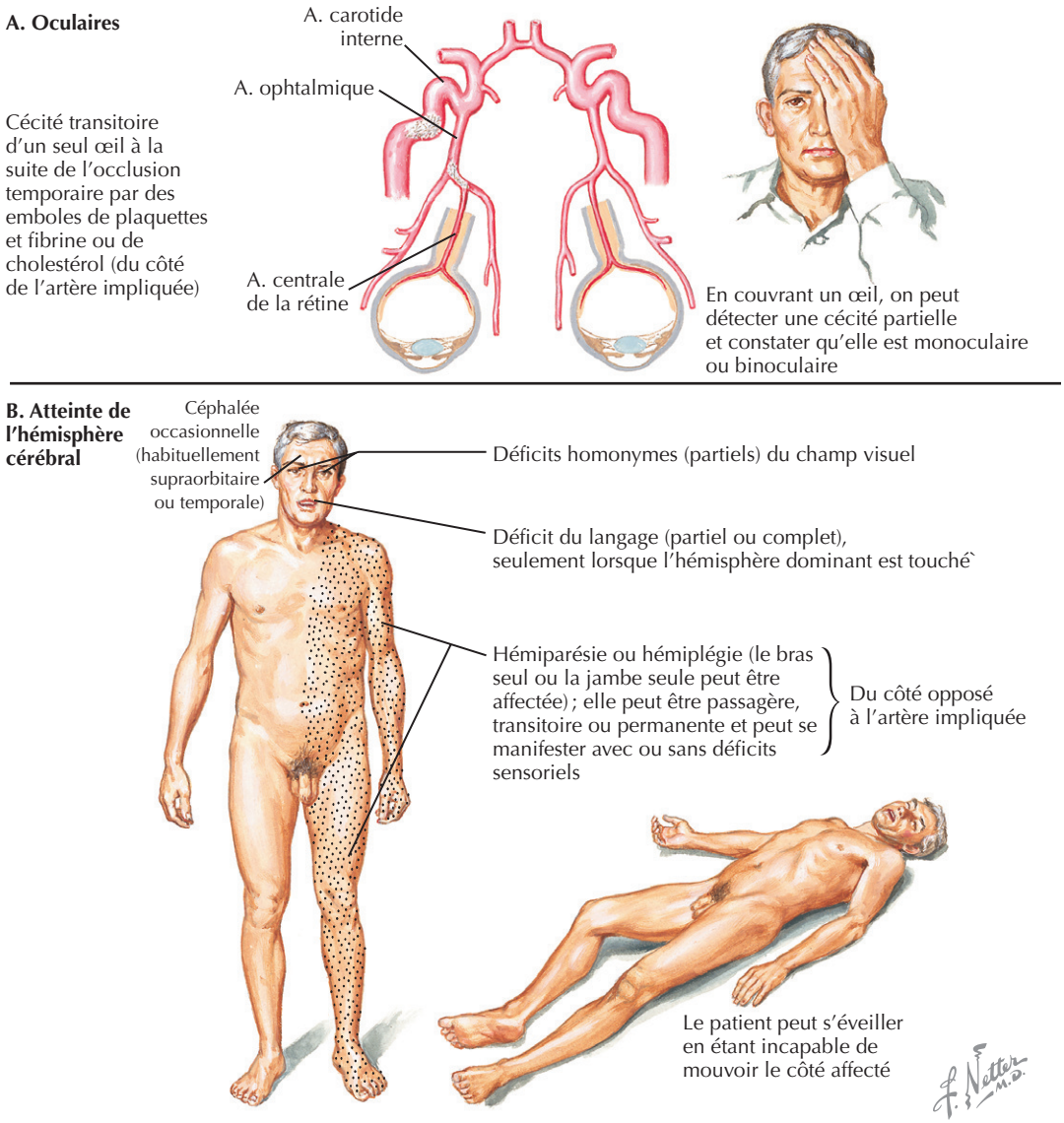


matique. Pour le patient qui s'éveille avec un déficit, on se réfère au dernier moment où il était éveillé et sans symptômes. L'évaluation initiale devrait inclure une anamnèse et un examen neurologique. De nombreux centres utilisent le National Institutes of Health Stroke Scale pour exprimer les différents stades de gravité.

Les échantillons sanguins serviront aux dosages du glucose, des électrolytes sériques, aux tests de la fonction rénale, à un hémogramme complet, aux tests de coagulation et à la vitesse de sédimentation. Des tests de laboratoire supplémentaires peuvent être indiqués pour exclure une infection systémique et une intoxication médicamenteuse ou un surdosage. Le recours aux nouvelles techniques d'imagerie cérébrale est justifié, car il peut aboutir à une intervention thérapeutique efficace. En général, la tomodensitométrie (TDM) est la technique préférée pour un AVC aigu, en particulier si le patient peut être soumis à un traitement thrombolytique. L'imagerie de diffusion par résonance magnétique est très utile pour démontrer un infarctus aigu, mais des questions de logistique, comme le temps plus long d'acquisition des images et la disponibilité limitée des équipements et des spécialistes nécessaires pour interpréter les images, rendent souvent l'usage de cette technique difficile pour les cas aigus. Dans certains centres, la TDM ou l'angiographie par résonance magnétique sont réalisées de manière aiguë si des neuroradiologistes interventionnels sont disponibles pour pratiquer les thérapies endovasculaires (voir « Futures directions »).

Après l'évaluation initiale et le lancement du traitement, ou pour les patients en phase subaiguë, les examens visent à déterminer l'étiologie et les facteurs de risque en vue de la prévention d'un AVC secondaire. L'imagerie par

Figure 125.3 Ischémie dans le territoire irrigué par l'artère carotide interne : manifestations cliniques.



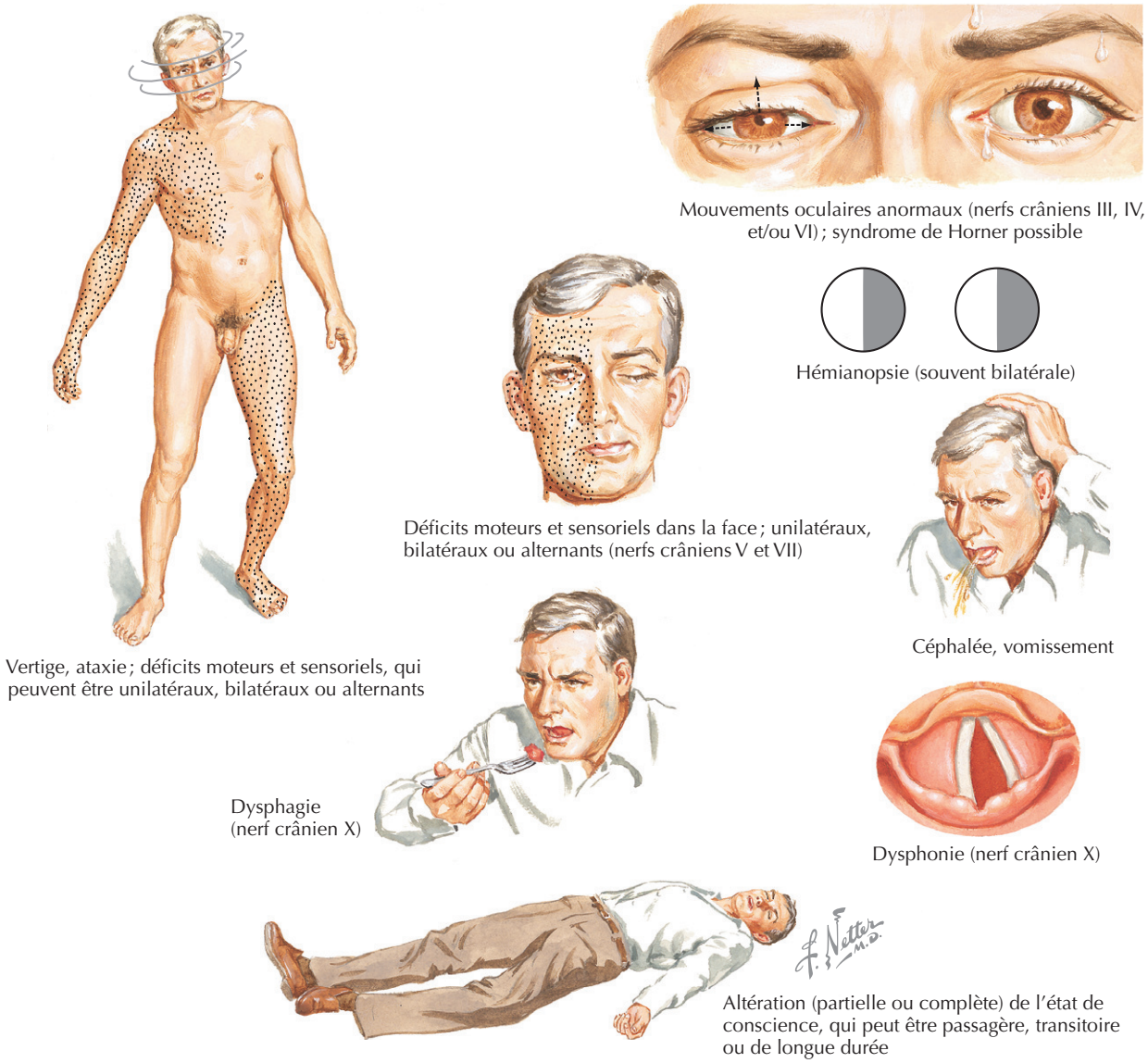
résonance magnétique du cerveau est le plus souvent réalisée durant cette période afin de confirmer le diagnostic d'AVC. L'état des vaisseaux cérébraux doit être évalué ; l'échographie carotidienne, la TDM ou l'angiographie par résonance magnétique et l'angiographie conventionnelle sont toutes des méthodes d'examen acceptables. Une évaluation cardiaque doit également être effectuée, notamment par un électrocardiogramme à 12 dérivations, et l'on doit rechercher par échocardiographie des sources d'embolies ou un shunt artérioveineux. La télésurveillance de l'électrocardiogramme peut être utile, surtout si l'on suspecte qu'une arythmie cardiaque est passée inaperçue. Il faut également demander une analyse des lipides et du cholestérol, le dépistage de la syphilis, les dosages de l'homocystéine et de la protéine C réactive (haute sensibilité). Un AVC chez un patient jeune doit faire penser à un état d'hypercoagulabilité et justifie les tests suivants : activité de l'antithrombine III, activité des protéines C et S, dépistage de la drépanocytose, inhibiteur lupique, anticorps antinucléaires et anticorps anticardiolipine.

Soins et traitement

Traitement optimal des AVC aigus

Dans les cas aigus, une attention initiale devrait être accordée à la stabilisation cardiorespiratoire, et cette stabilisation devrait être atteinte aussi rapidement que possible, car il faut éviter tout retard inutile dans le lancement du traitement de l'AVC. Actuellement, le traitement de l'AVC aigu est centré sur la thrombolyse par voie intraveineuse au moyen de l'activateur tissulaire recombinant du plasmi-

Figure 125.4 Ischémie dans le territoire de l'artère basilaire : manifestations cliniques.



nogène (rt-PA), le seul traitement approuvé par l'US Food and Drug Administration en cas d'AVC ischémique aigu. Une étude du National Institute of Neurological Disorders and Stroke a montré une augmentation relative d'environ 30 % et absolue de 12 % chez les patients ayant un résultat favorable, c'est-à-dire sans incapacité, ou minime, après 3 mois, en comparaison du groupe placebo. Et ce, malgré une augmentation absolue de 6 % d'hémorragie intracérébrale symptomatique chez les patients traités par le rt-PA. Le traitement doit débuter dans les 3 h après l'apparition des symptômes de l'AVC et après un examen attentif de l'éligibilité du patient (voir l'encadré 125.1 pour les lignes directrices). La dose recommandée de rt-PA est de 0,9 mg/kg (maximum 90 mg) en perfusion de 60 min, 10 % de la dose totale étant administrés en bolus intraveineux initial en 1 min.

Les patients traités par le rt-PA doivent être étroitement surveillés pendant au moins 24 h. Les examens neurologiques devraient se concentrer sur tout signe de détérioration aiguë (par exemple faiblesse progressive et altérations de la conscience), ce qui pourrait suggérer une extension de l'AVC ou le développement d'une hémorragie intracrânienne (HIC). Si une HIC est soupçonnée, une TDM de la tête doit être pratiquée d'urgence, et l'administration du rt-PA doit être arrêtée immédiatement. Du sang doit être prélevé pour un hémogramme complet, les tests de coagulation, le dosage du fibrinogène, le typage et une épreuve de compatibilité croisée. Si l'HIC est confirmée par la TDM, l'administration de cryoprécipité contenant du fibrinogène et du facteur VIII ou du plasma frais congelé est recommandée. Si nécessaire, il faudra transfuser des plaquettes et des globules rouges concentrés. Un neuro-

Encadré 125.1 Directives en matière d'éligibilité des patients pour un traitement à l'activateur tissulaire recombinant du plasminogène

- Diagnostic d'AVC ischémique entraînant un déficit neurologique mesurable
- Les signes neurologiques ne doivent pas disparaître spontanément
- Les signes neurologiques ne doivent pas être mineurs et isolés
- Des précautions doivent être prises pour le traitement d'un patient avec des déficits importants
- Les symptômes d'un AVC ne devraient pas être évocateurs d'une hémorragie sous-arachnoïdienne
- Premiers symptômes < 3 h avant le début du traitement
- Aucun traumatisme crânien ou AVC au cours des 3 mois précédents
- Pas d'infarctus du myocarde dans les 3 mois précédents
- Aucune hémorragie gastro-intestinale ou urinaire dans les 21 j précédents
- Aucune intervention chirurgicale majeure dans les 14 j précédents
- Aucune ponction artérielle dans un site non compressible dans les 7 derniers jours
- Pas d'antécédents d'hémorragie intracrânienne
- Pression artérielle non élevée (systolique < 185 mmHg et diastolique < 110 mmHg)
- Aucun signe de saignement actif ou de traumatisme aigu (fracture) lors de l'examen
- Pas de prise d'un anticoagulant par voie orale ou si un anticoagulant a été pris, RNI* ≤ 1,7
- Si le patient a reçu de l'héparine dans les 48 h précédentes, le temps de thromboplastine partielle doit être revenu à un taux normal
- Numération plaquettaire ≥ 100 000 mm^3
- Concentration sanguine du glucose ≥ 50 mg/dl (2,7 mmol/l)
- Pas de convulsion avec un déficit neurologique résiduel postictal
- La TDM ne montre pas d'infarctus multilobaire (hypodensité de plus d'un tiers de l'hémisphère cérébral)
- Le patient ou sa famille ont compris les risques et bénéfices potentiels du traitement

*RNI : rapport normalisé international.

Tiré de Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke : 2005 Guidelines update. A scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2005; 36 : 916–21.

chirurgien devra être consulté pour une évacuation éventuelle de l'hématome.

Après l'administration de rt-PA, toute élévation significative de la pression artérielle doit être activement combattue. Les limites supérieures recommandées pour les patients recevant des agents thrombolytiques sont une pression diastolique de 110 mm Hg et une pression systolique de 185 mm Hg. Les patients recevant du rt-PA ne doivent pas recevoir d'agents antiagrégants plaquettaires (par exemple l'aspirine, le dipyridamole, le clopidogrel et l'abciximab) ou des anticoagulants (par exemple l'héparine et la warfarine) durant les 24 premières heures.

Même si le rt-PA n'est pas administré, la plupart des patients victimes d'un AVC ou d'un AIT doivent être hospitalisés pour un suivi, une évaluation et un traitement des risques à court et long terme d'un nouvel AVC. En général, de l'aspirine doit être administrée aux patients dans les 24 à 48 h après l'AVC. L'aspirine ne doit pas être utilisée comme un substitut pour d'autres interventions de courte durée, surtout pas à la place de rt-PA intraveineux. Les données sont insuffisantes en ce qui concerne l'utilisation, pour les cas aigus, d'autres antiagrégants plaquettaires, tels le dipyridamole, le clopidogrel ou l'abciximab.

Bien que l'anticoagulation par l'héparine ait été utilisée jadis pour des patients victimes d'un AVC ischémique aigu, surtout pour les patients montrant des signes d'aggravation (AVC en évolution), on ne dispose d'aucune donnée significative en faveur d'un bénéfice clinique ; en revanche, un tel traitement expose à un risque élevé d'hémorragie. Il est possible que certains patients (par exemple ceux qui sont atteints d'une athérosclérose étendue des gros vaisseaux ou qui courent un grand risque d'embolie récurrente) puissent bénéficier d'une anticoagulation précoce, mais cela reste à prouver par des recherches supplémentaires.

Une pression artérielle élevée est couramment observée chez les patients atteints d'AVC aigu ou subaigu. Si nécessaire, les doses de médicaments antihypertenseurs chez des patients non hospitalisés sont réduites de manière aiguë pour maintenir la perfusion de la zone ischémique. Pour les patients qui ne peuvent être traités par thrombolyse, un traitement aigu de la pression artérielle n'est généralement recommandé que lorsque la pression diastolique dépasse 120 mm Hg et la pression systolique, 220 mm Hg.

Une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire peuvent survenir comme complication de l'immobilité associée à un AVC. Pour cette raison, une prophylaxie de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire est recommandée chez tous les patients immobilisés. La mobilisation précoce du patient est une mesure importante pour prévenir les complications médicales de l'AVC aigu. L'orthophonie, la physiothérapie, l'ergothérapie et la médecine de réadaptation sont essentielles pour prévenir les complications et maximiser la récupération du patient victime d'un AVC. Un plan de réadaptation doit être établi afin de réduire la morbidité et la mortalité à long terme après la sortie du patient du service de soins actifs.

Éviter les erreurs de traitement dans l'AVC aigu

La reconnaissance et le traitement précoces des AVC ont permis d'améliorer les résultats fonctionnels et de réduire la morbidité et la mortalité à long terme. Les délais du transport d'urgence doivent être minimisés. Lors de son arrivée dans l'établissement de soins, tout patient atteint d'AVC présumé doit être considéré comme prioritaire ; l'examen initial et l'imagerie cérébrale doivent être pratiqués aussi rapidement que possible.

Toutefois, la nécessité d'agir rapidement ne doit pas amener à négliger l'anamnèse et l'examen neurologique, qui sont susceptibles d'exclure des affections imitant un AVC. Déterminer de manière fiable le moment des premiers symptômes est crucial afin d'éviter de traiter un patient en dehors de la période recommandée. Bien connaître les lignes directrices publiées pour l'administration du rt-PA dans l'AVC aigu permettra également de réduire le risque de déviations du protocole, et il est recommandé que toutes les installations thérapeutiques organisent des programmes de soins de l'AVC aigu à partir de ces lignes directrices.

Prévention des AVC secondaires

La prévention des AVC à répétition doit commencer par la modification des facteurs de risque. L'hypertension et le diabète doivent être activement contrôlés. Les statines conviennent à tous les patients ayant subi un AVC ou un AIT liés à l'athérosclérose et sont recommandées dans tous les cas de dyslipidémie. Il faut conseiller aux patients d'arrêter de fumer.

La plupart des patients victimes d'un AVC ou d'AIT non cardioembolique devraient être placés sous traitement antiplaquettaire. On peut commencer par l'aspirine, 50 à 325 mg 1 fois par jour, ou 25 mg si elle est combinée à un autre agent; le dipyridamole à libération prolongée, 200 mg, 2 fois par jour; le clopidogrel, 75 mg 1 fois par jour. La combinaison de clopidogrel et d'aspirine est souvent utilisée en cas de syndrome coronarien aigu, mais les essais de cette association n'ont pas démontré un bénéfice significatif pour les AVC par rapport à l'utilisation de clopidogrel seul. Un essai récent, appelé MATCH (*Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients with recent transient ischemic attacks or ischemic stroke*, c'est-à-dire traitement de l'athérothrombose avec le clopidogrel chez des patients à haut risque victimes de récentes attaques ischémiques transitoires ou d'AVC ischémique), rapporte une augmentation absolue de 1,3 % d'hémorragie potentiellement mortelle avec la combinaison de clopidogrel et d'aspirine par rapport au clopidogrel seul.

Pour les patients atteints d'AVC ou d'AIT à la suite d'une embolie cardiogène, un traitement anticoagulant par la warfarine est efficace, l'objectif étant d'atteindre un rapport international normalisé de 2,0 à 3,0. Pour les patients atteints de fibrillation auriculaire ou d'une fibrillation auriculaire paroxystique, on recommande généralement une anticoagulation à long terme avec la warfarine et, si les patients sont incapables de prendre de la warfarine, on leur prescrit de l'aspirine, 325 mg 1 fois par jour. Une atteinte rhumatismale de la valve mitrale et de prothèses valvulaires mécaniques constitue d'autres indications de traitement anticoagulant. Pour les patients atteints d'infarctus myocardique aigu avec thrombus ventriculaire gauche, il est raisonnable d'instaurer un traitement anticoagulant pendant au moins 3 mois, mais pouvant aller jusqu'à 1 an.

Une intervention chirurgicale peut être indiquée pour les patients chez qui l'on a trouvé une maladie cérébrovasculaire des grosses artères. L'endartériectomie carotidienne est recommandée en cas d'AVC et d'AIT avec une sténose grave (70 % à 99 %) de la carotide ipsilatérale. Une réduction plus modérée du risque est observée chez les patients dont la sténose est de 50 à 69 %, et les décisions thérapeutiques doivent tenir compte des facteurs comme l'âge, le sexe, les comorbidités et la gravité de l'AVC initial ou de l'AIT. Le placement d'une endoprothèse dans l'artère carotide peut être envisagé chez les patients dont la sténose est grave et chez qui les risques chirurgicaux sont considérés comme élevés.

Futures directions

Sur le plan diagnostique, les nouvelles techniques d'imagerie du cerveau comme l'imagerie de perfusion par TDM et résonance magnétique sont utilisées pour repérer rapidement les zones de perfusion cérébrale anormale et pour évaluer le degré de d'ischémie. Ces méthodes permettent aux médecins de mieux définir quels patients pourraient bénéficier de thérapies spécifiques de l'AVC aigu.

Des procédés d'intervention urgente pour le traitement des occlusions des gros vaisseaux sont développés et évalués. Le MERCI Retriever est un système d'embolectomie endovasculaire approuvé par la Food and Drug Administration américaine en 2005 pour l'élimination de caillots sanguins chez les patients victimes d'un AVC ischémique. Dans un essai clinique, on a montré que le système basé sur l'usage d'un fil avait plus de succès dans le rétablissement de la perméabilité des gros vaisseaux intracrâniens obstrués, dans les 8 h après l'AVC; le taux de succès atteignait 46 %, alors qu'un recanalisation spontanée n'était observée que dans 18 % des cas dans une étude interventionnelle précédente. Toutefois, l'utilisation de ce dispositif est actuellement limitée aux centres avec des équipements d'intervention et des opérateurs formés. Des procédés d'intervention impliquant l'administration intra-artérielle de rt-PA ont été décrits dans des séries de cas et de petits essais cliniques; des essais plus importants sont en cours. La combinaison d'une administration intraveineuse et intra-artérielle de rt-PA est également testée.

La plupart des tentatives de limiter l'étendue des lésions neuronales par des agents neuroprotecteurs ont été décevantes. Certains nouveaux agents sont à divers stades de développement et d'essais.

Ressources supplémentaires

Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurement of acute cerebral infarction : a clinical examination scale. Stroke 1989; 20 : 864-70. PMID : 2749846.

Il s'agit de la description originale de la NIH Stroke Scale (échelle de stadification des AVC).

Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients

(MATCH) : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004 ; 364 (9431) : 331-7. PMID : 15276392.

Cet article présente les résultats de l'essai MATCH.

Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Stroke 2006 ; 37 : 1583-633. PMID : 16675728.

Les auteurs présentent les lignes directrices de consensus provenant des American Heart Association et American Stroke Association pour la prévention primaire de l'AVC.

Smith WS, Sung G, Starkman S, et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke : results of the MERCI trial. Stroke 2005 ; 36 (7) : 1432-8. PMID : 15961709.

Cet article présente les résultats de l'essai MERCI.

Données probantes

1. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke 2003 ; 34 : 1056-83. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke : 2005 Guidelines update. A scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2005 ; 36 : 916-21. PMID : 15800252.

   Ces articles présentent les lignes directrices de consensus provenant des American Heart Association et American Stroke Association pour le traitement aigu et subaigu (hospitalisation) des AVC.
2. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004 ; 126 (3 Suppl) : 483S-512S.

   Ce document présente les lignes directrices de l'American College of Chest Physicians pour l'utilisation des agents antiplaquettaires, des anticoagulants et des agents thrombolytiques en cas d'AVC aigu ainsi que pour la prévention de l'AVC secondaire.
3. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Stroke 2006 ; 7 : 577-617.

   Ce document présente les lignes directrices de consensus provenant des American Heart Association et American Stroke Association pour la prévention des AVC secondaires et des AIT.

Marc K. Bassim ▪ Benjamin J. Copeland ▪ Derek W. Leight ▪ Harold C. Pillsbury III

126

Vertiges

Introduction

L'étourdissement est l'une des plaintes les plus fréquemment exprimées par les patients. Il représente 10 % de toutes les plaintes dans la pratique des soins primaires et 20 % en otorhinolaryngologie et en neurologie. Sous le terme «étourdissement», les patients groupent souvent une grande variété de sensations. Le vertige véritable, cependant, est un sous-type d'étourdissement; il se définit comme une perception illusoire de mouvement relatif à l'environnement. Bien que classiquement décrit comme une rotation, le mouvement lui-même peut prendre n'importe quelle direction. Le vertige n'est pas une maladie, mais plutôt un symptôme qui reflète une perturbation de l'un des systèmes d'équilibre. Les systèmes visuel, somatosensoriel, proprioceptif et vestibulaire contribuent à la stabilité posturale. Un dysfonctionnement d'un de ces systèmes peut entraîner une sensation de déséquilibre. Le vertige reflète une perturbation dans le système vestibulaire, soit en périphérie soit dans les connexions du système nerveux central.

Ce chapitre se concentre sur le vertige, avec une description des entités les plus courantes rencontrées en pratique clinique.

Étiologie et pathogénie

Le système vestibulaire périphérique est formé par les canaux semi-circulaires, l'utricule et le saccule (figures 126.1 et 126.2). Ces canaux détectent l'accélération angulaire. Ils sont placés perpendiculairement l'un de l'autre et jumelés aux canaux de l'oreille controlatérale. Un certain mouvement va donc provoquer une augmentation du signal d'un côté avec une diminution correspondante du côté controlatéral. Le saccule et l'utricule, d'autre part, détectent un mouvement linéaire.

Ces signaux sont ensuite transmis dans le tronc cérébral, où ils sont intégrés dans l'ensemble des signaux provenant des autres systèmes contribuant à l'équilibre, à la posture et à la stabilité du champ visuel. Le système vestibulaire a aussi des connexions avec les signaux du système viscéral dans le tronc cérébral, ce qui explique les manifestations végétatives et affectives associées aux vertiges. L'irritation ou la suppression d'un appareil vestibulaire cause un déséquilibre dans l'arrivée des signaux dans les centres de l'équilibre, ce qui se manifeste par une sensation de mouvement avec les symptômes associés.

Un vertige, comme mentionné, peut être dû à des perturbations dans l'appareil vestibulaire périphérique ou central. Les causes peuvent être infectieuses, inflammatoires, auto-immunes, traumatiques ou néoplasiques (figure 126.3). L'encadré 126.1 reprend une liste des affections les plus courantes qui entraînent des vertiges et dont il sera question dans ce chapitre.

Tableau clinique

Antécédents

Une anamnèse très soigneuse du patient est essentielle à l'évaluation du patient vertigineux. L'élément le plus important est la durée des vertiges. Il faut demander au patient de décrire l'épisode en détail, y compris l'apparition typique, la durée, la résolution ainsi que les facteurs qui exacerbent ou atténuent les vertiges. On doit également rechercher une association avec la position ou le mouvement. L'évolution globale de la maladie, l'accent étant mis sur l'épisode initial et la fréquence des épisodes ultérieurs, est très instructive. Des antécédents de symptômes associés, qu'ils soient otologiques (audition, acouphène, otalgie, sensation de congestion) ou neurologiques (céphalées, troubles visuels, faiblesse, engourdissement), sont également utiles au diagnostic. Une anamnèse médicale complète, passant en revue chaque système, peut également fournir des informations utiles; il faut surtout se concentrer sur les maladies cardiovasculaires, auto-immunes, et psychiatriques. On

Figure 126.1 Nerf vestibulocochléaire (VIII).

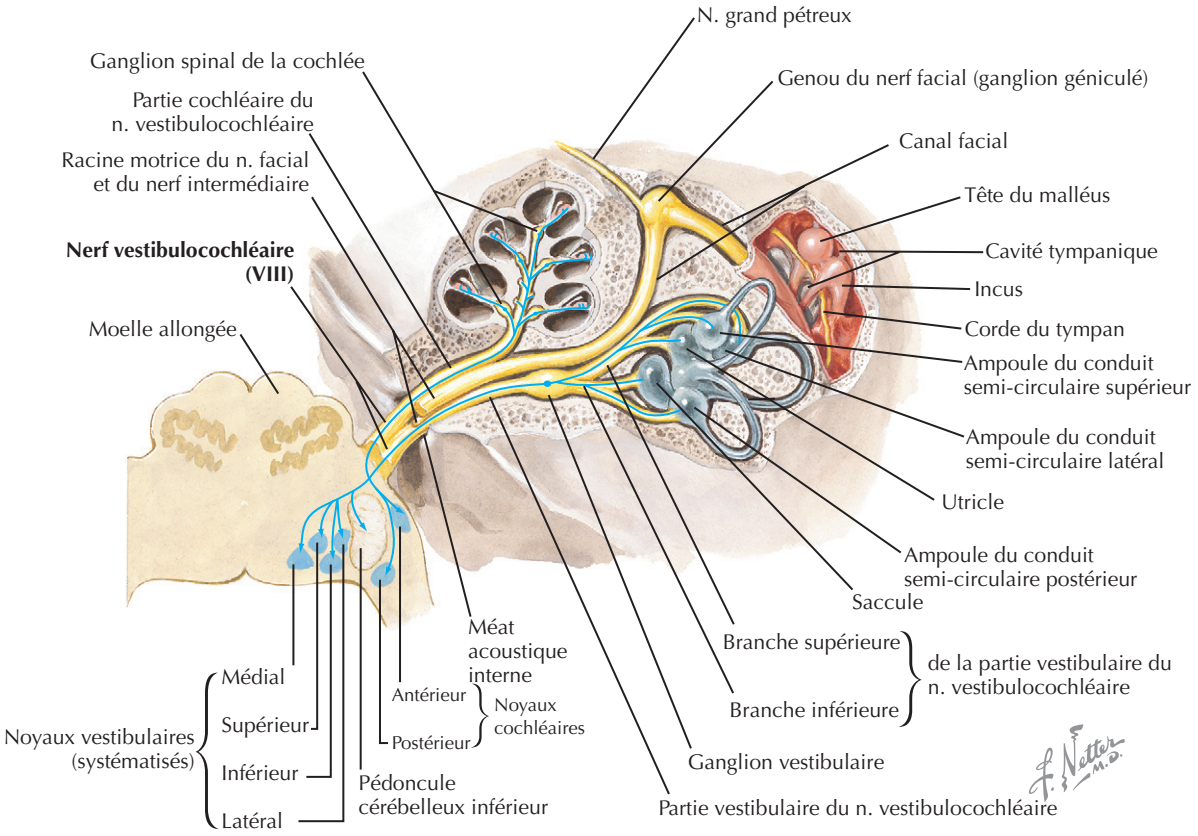


Figure 126.2 Labyrinthes osseux et membraneux (schéma).

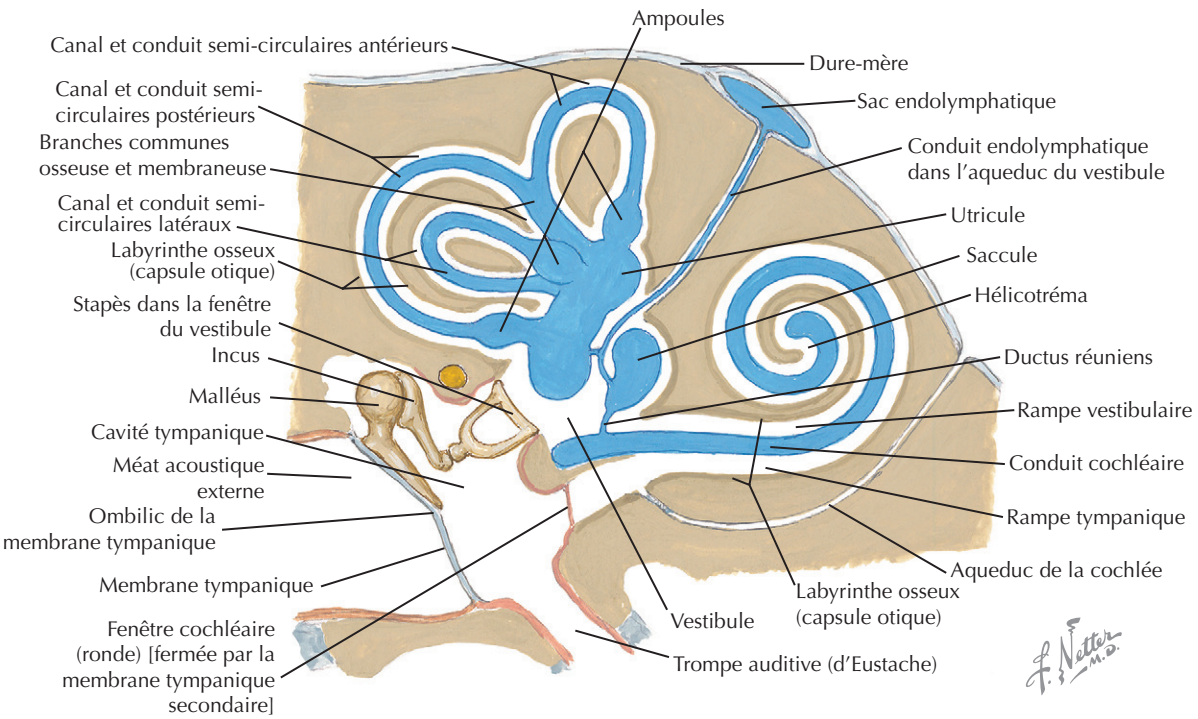
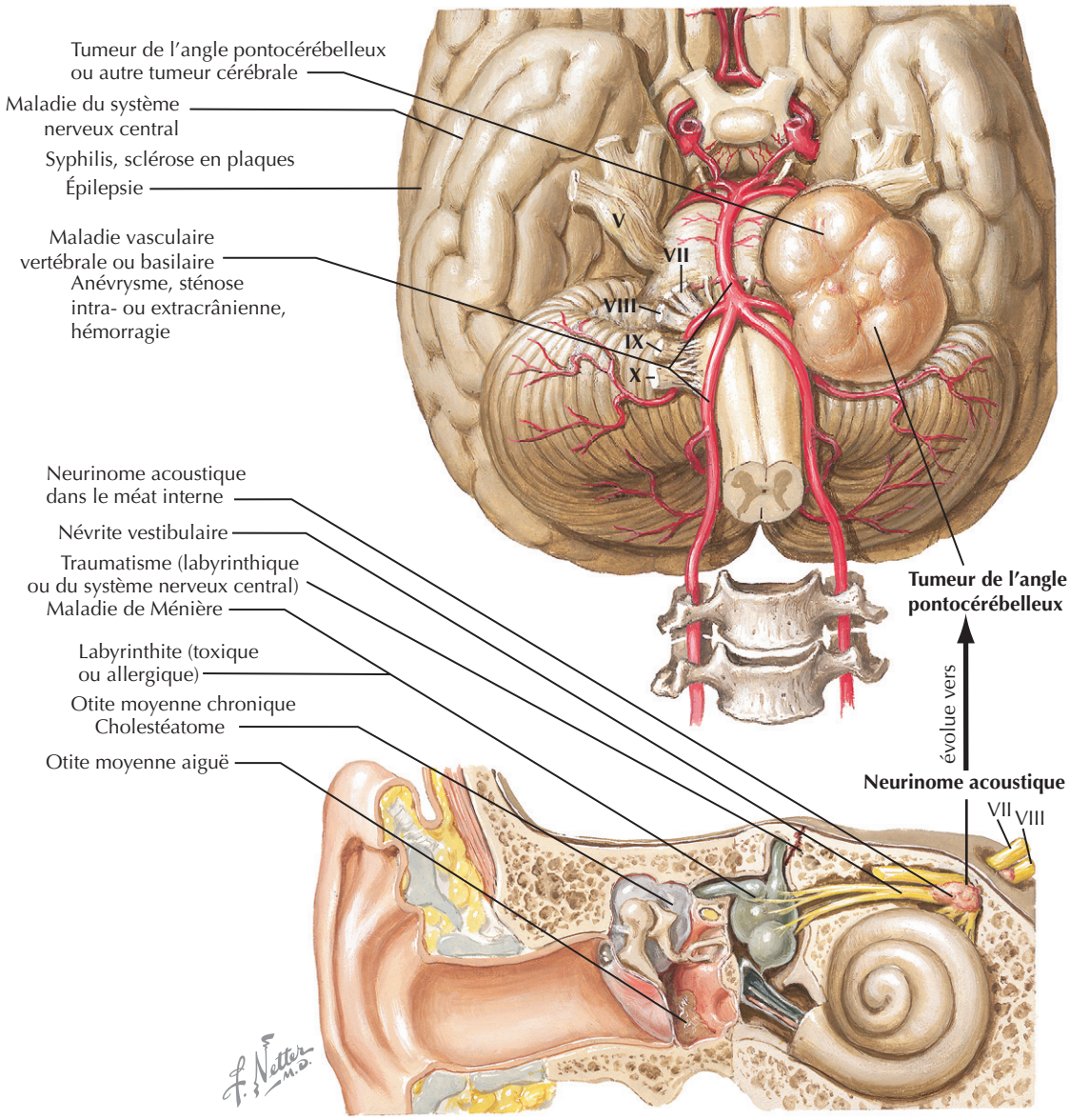


Figure 126.3 Causes de vertige.



Encadré 126.1 Causes communes de vertiges

Périphériques

- Vestibulopathie aiguë (névrite vestibulaire ou labyrinthite)
- Hydrops endolymphatique (maladie de Ménière)
- Fistule périlymphatique
- Vertige positionnel paroxystique bénin
- Schwannome vestibulaire (neurinome acoustique)
- Maladie chronique de l'oreille moyenne (cholestéatome)

Centrales

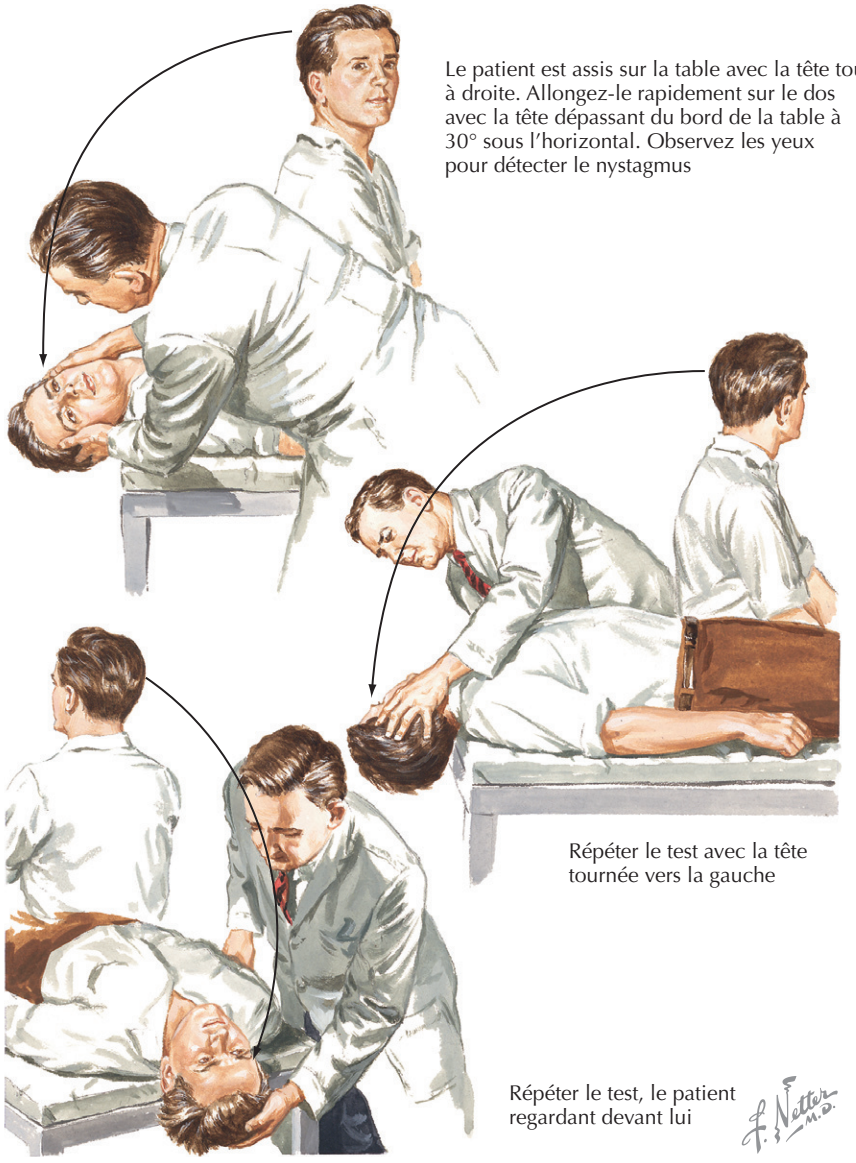
- Sclérose en plaques
- Migraine
- Maladie vasculaire
- Tumeurs du tronc cérébral

doit également interroger le patient sur la prise de médicaments, surtout les plus récents.

Examen physique

Outre les tests neurologiques généraux, l'examen physique complet de la tête et du cou comprendra une otoscopie pneumatique, un contrôle des nerfs crâniens, un examen du fond d'œil, une évaluation des réflexes oculaires, des mouvements oculaires et la recherche d'un nystagmus, un examen cérébelleux comprenant les tests de Romberg et de la marche ; il faudra également ausculter le cou et le cœur. Les examens complémentaires peuvent porter sur les signes vitaux orthostatiques, la force musculaire, la

Figure 126.4 Test de diagnostic du vertige positionnel.



proprioception et l'acuité visuelle. La présence de nystagmus, qu'il soit spontané ou lié au mouvement des yeux ou à la position du corps, est extrêmement importante (figure 126.4). La direction du nystagmus, sa durée et sa fatigabilité contribuent à la différenciation des étiologies centrales et périphériques. L'oreille moyenne devrait être examinée et l'audition testée au moyen d'un diapason. La manœuvre de Dix et Hallpike permet de poser directement le diagnostic de vertige positionnel paroxystique bénin (VPPB). Une dysmétrie, une adiadococinésie, le test de Romberg et une ataxie à la marche aident à distinguer les causes centrales des périphériques.

Diagnostic différentiel

De nombreuses hypothèses diagnostiques doivent être envisagées chez les patients souffrant de vertiges. Toutefois, il est possible de raccourcir considérablement la liste des étiologies possibles par l'anamnèse et l'examen physique. Les facteurs distinctifs sont énumérés dans le tableau 126.1 et l'encadré 126.1.

Démarche diagnostique

Pour poser un diagnostic correct parmi les nombreuses hypothèses possibles, il faut souvent recourir à divers tests. Un audiogramme tonal permettra la détection d'une perte d'audition associée. Une électronystagmographie peut souvent mettre en évidence un trouble vestibulaire unilatéral et contribuer à la distinction des nystagmus d'origine périphérique ou centrale. L'électrocochléographie est surtout utile au diagnostic de la maladie de Ménière. Une posturographie dynamique permet l'analyse des trois entrées

Tableau 126.1 Caractéristiques cliniques des causes les plus communes de vertige

Caractéristiques cliniques	Migraine	Névrite vestibulaire	Labyrinthite	Maladie de Ménière	Fistule périlymphatique	VPPB	Schwannome vestibulaire	Otite moyenne chronique
Vertige, intensité et durée	Heures	Jours	Jours	Heures	Variable, s'aggrave au cours de la journée	Secondes	Déséquilibre	Variable
Nausées et vomissements	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non
Perte d'audition	Non	Non	SNS	SNS, fluctue	SNS modérée	Non	SNS, unilatérale, progressive	ST
Intervalle sans symptôme	Oui	Non	Non	Oui	Diminue avec le repos, s'aggrave avec l'activité	Oui	Non	Non
Acouphènes	Non	Non	Non	Oui	Variable	Non	Oui	Variable
Autres symptômes	Aura, troubles de la vision	Ant. d'IRS	Ant. d'IRS	Plénitude auriculaire, diplacousie	(Baro)traumatisme	Positionnel	Engourdissement facial, engourdissement auriculaire	Otorrhée, acouphènes à la perforation
Examens recommandés	IRM	ENG	ENG	IRM	Otoscopie pneumatique	Dix-Hallpike	IRM	TDM

Ant. : antécédents ; ENG : électronystagmographie ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; IRS : infection des voies respiratoires supérieures ; SNS : surdité neurosensorielle ; ST : surdité de transmission ; VPPB : vertige positionnel paroxystique bénin.

sensorielles de l'équilibre. Les examens de laboratoire ont généralement peu d'utilité dans la recherche de l'origine des vertiges ; ils peuvent comprendre un hémogramme, une vitesse de sédimentation, un titrage d'anticorps antinucléaires, les tests de dépistage de la syphilis, ainsi qu'une évaluation de la fonction thyroïdienne. L'analyse du liquide céphalorachidien peut contribuer au diagnostic de la sclérose en plaques (SEP).

L'imagerie radiographique chez les patients se plaignant de vertiges est parfois utile. Pour une maladie de l'oreille moyenne et une pathologie ou un traumatisme de l'os temporal, la tomodensitométrie met bien en évidence l'anatomie osseuse et contribue à la détection d'anomalies telles qu'un cholestéatome ou une tumeur de l'oreille moyenne. Pour l'examen des tissus mous (par exemple une masse de l'angle pontocérébelleux, un schwannome vestibulaire ou les plaques de la SEP), l'imagerie par résonance magnétique est la technique de choix. En cas de suspicion de maladie vasculaire, un doppler transcrânien, une angiographie par résonance magnétique et une angiographie artérielle sélective peuvent être révélateurs.

Soins et traitement

Principes généraux

La prise en charge d'un patient souffrant de vertiges dépend de l'étiologie et de la pathologie associée. En général, cependant, le contrôle des symptômes aigus est le même chez tous les patients. La classe de médicaments la plus couramment utilisée comprend les anciens antihistaminiques, comme la méclizine, le dimenhydrinate et la prométhazine. Ces médicaments atténuent la sensation de mouvement et d'instabilité ainsi que les symptômes gastro-intestinaux associés. Les effets secondaires se limitent essentiellement à la somnolence. Les antihistaminiques de nouvelle génération ne pénètrent pas dans le système nerveux central, et ne conviennent donc pas pour le traitement des vertiges. Les autres médicaments sont les anticholinergiques, comme la scopolamine utilisée pour traiter le mal des transports, les antidopaminergiques et les monoaminergiques. Les antidopaminergiques contribuent au contrôle de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, alors que les monoaminergiques potentialisent les effets des antihistaminiques et peuvent être utilisés dans les cas graves.

Les benzodiazépines, comme le diazépam, sont de puissants agents antivestibulaires, qui sont très efficaces dans le traitement aigu des vertiges. Cependant, leur utilisation à long terme est déconseillée, car elle peut affecter les processus naturels qui compensent la perte d'un système vestibulaire.

La thérapie de rééducation vestibulaire est habituellement pratiquée sur une base ambulatoire. Ces exercices sont conçus pour faciliter l'accoutumance et la compensation centrale.

Traitement optimal des affections les plus communes

Ce qui suit est une description succincte des étiologies les plus fréquentes de vertige, à la fois centrales et périphériques. Elles sont également résumées dans le tableau 126.1.

Une vestibulopathie aiguë est une défaillance soudaine du système de l'équilibre. Une étiologie virale a été postulée sur la base de plusieurs types d'observations. Quand elle est associée à une perte auditive, on parle de labyrinthite. Lorsque l'audition est préservée, l'affection est alors appelée névrite vestibulaire. Une vestibulopathie aiguë se manifeste typiquement comme une attaque prolongée de vertiges incapacitants avec nausées et vomissements, qui peuvent persister pendant plus de 24 h, s'atténuant progressivement au cours des jours ou semaines suivantes. Les patients signalent souvent que la crise a été précédée d'une infection des voies respiratoires supérieures. En cas de névrite vestibulaire, l'audition n'est pas affectée, mais dans la labyrinthite aiguë, la perte auditive neurosensorielle et des acouphènes accompagnent les vertiges. Environ 20 % des patients présentent des épisodes récurrents, mais qui sont souvent moins graves que le premier. En plus du repos au lit et du maintien d'une bonne hydratation, le traitement est axé sur la maîtrise des symptômes aigus. Les corticostéroïdes accélèrent la récupération, alors que les antiviraux n'ont montré aucun avantage manifeste. Afin de permettre une adaptation centrale efficace, on arrêtera, dès que possible, le traitement aux agents antivestibulaires. Des exercices de rééducation vestibulaire et de la mobilisation précoces permettent d'améliorer les résultats finaux. Une forme particulière de labyrinthite virale, le zona auriculaire ou syndrome de Ramsay-Hunt, est due à une réactivation du virus varicelle-zona. Elle a une évolution clinique unique, qui commence par une sensation douloureuse de brûlure suivie d'une éruption vésiculeuse ; peuvent alors suivre une perte d'audition, des vertiges et une parésie faciale. En plus de stéroïdes, l'aciclovir peut être utile dans le traitement de cette affection particulière. En cas de paralysie faciale, il faut prêter une attention particulière aux soins oculaires.

On considère que l'hydrops endolymphatique (maladie de Ménière) est causé par une accumulation excessive d'endolymphe dans le sac endolymphatique à la suite d'une résorption insuffisante. Le mécanisme physiopathologique exact de la maladie de Ménière reste inconnu. Les épisodes typiques d'hydrops endolymphatique, qui durent en général plusieurs heures, consistent en des vertiges accompagnés d'une surdité neurosensorielle fluctuante et d'acouphènes. De nombreux patients signalent une sensation de plénitude auriculaire pendant ou avant une attaque. Les épisodes se répètent à intervalles irréguliers durant de nombreuses années et peuvent devenir bilatéraux avec l'aggravation de la maladie. Une maladie de Ménière avancée est caractérisée par une grave surdité neurosensorielle permanente, mais moins d'attaques graves de vertiges. Le traitement des

crises est à nouveau symptomatique. La prévention commence par un régime alimentaire pauvre en sel (1 à 2 g/j) et la prise d'un diurétique. Les cas plus avancés peuvent être traités par la gentamicine intratympanique, des procédés de dérivation, une neurectomie vestibulaire ou une labyrinthectomie selon l'évolution de la maladie, l'état de l'audition et de l'oreille controlatérale.

Un vertige épisodique associé à une fistule périlymphatique est censé être causé par une fuite de périlymphe de la capsule otique, généralement à la suite d'une lésion de la fenêtre ovale ou de la fenêtre ronde. La nature intermittente des vertiges et la surdité de perception associée reflètent la fuite intermittente et, en conséquence, l'exposition de l'oreille interne aux variations de pression ambiante. Le trouble récemment décrit, à savoir la déhiscence supérieure du canal semi-circulaire, a les mêmes effets qu'une fistule périlymphatique et peut donc être abordé conjointement dans le cadre de ce texte. L'étiologie la plus fréquente de la fistule périlymphatique est un traumatisme de l'oreille, soit direct, soit chirurgical, soit barométrique. Souvent, le vertige est moins perceptible au début de la matinée ou en position couchée, mais il augmente en position debout et durant les activités de la journée. Les symptômes sont aggravés par la manœuvre de Valsalva, mais également par diverses activités : se moucher, soulever un objet lourd, l'effort à la défécation, les vomissements ; souvent, ils peuvent être reproduits par l'otoscopie pneumatique. Une anamnèse bien menée peut retrouver dans les antécédents un événement déclenchant : plongée, traumatisme crânien ou auriculaire direct, accouchement, effort extrême ou levage d'un objet. Le traitement initial est conservateur avec repos au lit, élévation de la tête du lit ainsi que la prise d'un agent amollissant les selles. Beaucoup considèrent que la fistule périlymphatique est une indication chirurgicale qui nécessite l'exploration de l'oreille moyenne et le colmatage de la fuite.

Le VPPB est la conséquence d'une lithiase canalaire, une accumulation de débris otoconiaux passant dans le système des canaux semi-circulaires (en général, le canal postérieur), aboutissant à une stimulation dépendant de la gravité, de durée limitée, lorsque la tête change de position. Le VPPB se manifeste généralement sous forme d'épisodes vertigineux de courte durée (secondes) déclenchés par un changement de position de la tête. Une anamnèse attentive peut révéler une latence dans l'apparition du vertige allant jusqu'à 1 min après le mouvement de la tête, ainsi que le caractère prévisible du déclenchement des symptômes par certains mouvements de la tête (par exemple se retourner dans le lit, regarder vers l'étagère du haut). Habituellement, il n'y a pas de perte auditive. Un nystagmus horizontal ou rotatoire, fatigable, avec une latence dans l'apparition peut être reproduit par les manœuvres de positionnement de Dix-Hallpike. Les manœuvres d'Epley ou Semont peuvent aider à remettre en place les débris présents dans le canal semi-circulaire. Les patients ont comme instructions de garder une position relevée pendant le sommeil durant plusieurs jours pour éviter la réaccumulation des particules déplacées. Dans les cas de VPPB non soulagés par les manœuvres répétées de positionnement, l'occlusion du canal postérieur ou une section du nerf cingulaire peut contrôler efficacement les symptômes.

Une maladie chronique de l'oreille moyenne, soit une infection chronique soit un cholestéatome, peut causer des vertiges par destruction locale avec érosion de la capsule otique et formation d'une fistule dans le système rempli de périlymphe. La physiopathologie est similaire à celle de la fistule périlymphatique décrite plus haut. En outre, une labyrinthite séreuse associée à une suppuration chronique peut exacerber les vertiges. Une maladie chronique de l'oreille moyenne se manifeste classiquement par de la douleur et des écoulements auriculaires permanents résistant à des cures multiples d'antibiotiques topiques et systémiques. À l'état chronique, l'otorrhée est souvent malodorante. La membrane tympanique a généralement un aspect cicatriciel avec une perforation visible. Un cholestéatome blanc nacré enfoncé dans les restes de la membrane tympanique peut être visible. Comme dans le cas de la fistule périlymphatique, l'otoscopie pneumatique peut reproduire le vertige. Le traitement chronique d'une maladie de l'oreille moyenne implique généralement une intervention chirurgicale pour retirer le cholestéatome érosif ou des tissus infectés, réparer la perte auditive et prévenir des complications supplémentaires intratemporales ou intracrâniennes.

Les poussées de SEP sont souvent associées à des vertiges. L'étiologie des vertiges liés à la SEP peut être la formation de plaques dans la région pontique du tronc cérébral ou à proximité du nerf VIII. Des vertiges d'origine centrale peuvent résulter de l'interruption du faisceau longitudinal médial, ce qui provoque des mouvements oculaires non conjugués (ophtalmoplégie internucléaire). La SEP est caractérisée par le développement épisodique de déficits neurologiques. Les vertiges et la perte auditive neurosensorielle peuvent fluctuer au fil du temps en fonction de la formation des plaques. Près de la moitié des patients atteints de SEP se plaignent, à un certain moment, de vertiges, et un examen soigneux révèle souvent une ophtalmoplégie internucléaire, un déficit des muscles adducteurs ipsilatéraux extraoculaires et un nystagmus controlatéral abducteur. Les vertiges liés à une poussée de SEP persistent généralement pendant des jours ou des semaines avant qu'ils ne disparaissent par une compensation centrale adéquate. La SEP répond souvent à des bolus répétés de corticoïdes intraveineux à haute dose, qui raccourcissent la durée des symptômes. En outre, la gabapentine peut réduire le nystagmus et le vertige.

La migraine peut produire des vertiges par des mécanismes mal connus. Les vertiges peuvent précéder la céphalée (équivalent d'une aura) ou la remplacer (équivalent de la migraine). Les dernières découvertes génétiques dans la recherche sur la migraine ont mis en cause des

mutations des canaux ioniques comme un lien possible avec le système vestibulaire, mais l'explication physiopathologique définitive reste insaisissable. Les vertiges associés à la migraine sont difficiles à catégoriser. Ils peuvent remplacer l'aura de la migraine ou le mal de tête lui-même, ou survenir dans l'intervalle entre les maux de tête. La durée des vertiges associés à la migraine est très variable, de quelques heures à plusieurs jours, et chez les femmes, ils peuvent fluctuer avec le cycle menstruel. Les cas sévères peuvent tirer le patient de son sommeil et causer des nausées et des vomissements. On trouve habituellement des antécédents familiaux de migraine, mais généralement aucun déficit neurologique au moment de la crise. Le traitement de la migraine repose sur des interventions comportementales et pharmacologiques. Des antagonistes des récepteurs de la sérotonine ont prouvé leur efficacité comme agents capables d'interrompre la crise, et un effet prophylactique a été démontré pour des β-bloquants, des antidépresseurs tricycliques, l'acide valproïque et les bloqueurs des canaux calciques (voir le chapitre 124).

Une maladie vasculaire dans le système vertébrobasilaire peut induire des vertiges en compromettant la circulation postérieure par des processus occlusifs ou emboliques. Les artères les plus fréquemment touchées sont les artères cérébelleuses : antéro-inférieure, postéro-inférieure et cérébelleuse supérieure. On pense que de graves altérations arthritiques de la colonne cervicale seraient responsables d'une insuffisance vasculaire dans le système vertébrobasilaire. En outre, il est prouvé que la disposition anatomique de vaisseaux aberrants peut comprimer le complexe du nerf VIII, entraînant des vertiges et des acouphènes pulsatiles. Une maladie vasculaire occlusive ou embolique affectant la circulation postérieure se traduit souvent par une instabilité posturale sévère, un nystagmus changeant de direction sans inhibition par la fixation visuelle et de multiples signes neurologiques, en particulier si le tronc cérébral est impliqué. L'insuffisance vasculaire est généralement associée à une sensation d'étourdissement ou d'état présyncopal exacerbée par l'extension du cou sans perte d'audition. En revanche, la compression vasculaire, ou l'implication du complexe du nerf VIII, se manifeste habituellement par des acouphènes pulsatiles avec hypoacousie, souvent exacerbés par la position de la tête. Les vertiges dans ce cas sont le résultat d'une perte fonctionnelle progressive et sont généralement moins graves en raison de la compensation centrale. Les vertiges attribués à une affection vasculaire imposent de s'attaquer aux facteurs de risque et d'instaurer un traitement antiplaquettaire. Pour une sténose importante, une anticoagulation à la warfarine peut être envisagée.

Les schwannomes vestibulaires (incorrectement appelés « neurinomes de l'acoustique ») sont des tumeurs bénignes qui proviennent du nerf vestibulaire et qui empiètent éventuellement sur d'autres structures du canal auditif interne et de l'angle pontocérébelleux. Typiquement, le déficit vestibulaire et la surdité de perception s'aggravent avec la taille de la tumeur et la compression locale. Les schwannomes vestibulaires se manifestent le plus souvent comme une surdité de perception progressive, unilatérale, accompagnée de symptômes de déséquilibre et d'acouphènes. Au cours de la croissance de la tumeur, le système vestibulaire a le temps de compenser, ce qui explique que le vertige est souvent absent. La perte d'audition peut être soudaine chez 20 % des patients. Si la tumeur est volumineuse, la fonction du nerf facial homolatéral peut être compromise. Le schwannome vestibulaire peut être traité par résection chirurgicale. La radiothérapie stéréotaxique est une autre option de traitement qui convient si le patient refuse l'intervention chirurgicale ou s'il risque de ne pas supporter une anesthésie générale.

D'autres néoplasies du tronc cérébral impliquant l'angle pontocérébelleux (méningiome, tumeurs épidermoïdes, lipomes, gliomes, astrocytomes) peuvent causer des vertiges, la raison étant généralement une compression des structures adjacentes, soit par l'extension directe de la tumeur sur le complexe de nerf VIII et le tronc cérébral, soit à la suite d'une hydrocéphalie. Les tumeurs du tronc cérébral se manifestant par des vertiges ont tendance à être volumineuses et suscitent des symptômes de compression du cervelet et d'hydrocéphalie. Une surdité est souvent associée, et les patients peuvent se plaindre d'otalgie, de diplopie et de céphalées. Les tumeurs du tronc cérébral causant des vertiges nécessitent généralement une résection et un traitement adjuvant dont les modalités dépendent de l'histopathologie des tumeurs.

Éviter les erreurs de traitement

Les éléments les plus importants de l'évaluation du patient souffrant d'étourdissements sont l'interrogatoire sur les symptômes ressentis et un examen physique approfondi. Distinguer avec précision le vertige véritable d'autres types d'étourdissement comme un trouble de la marche, un déséquilibre ou des sensations ébrieuses est un élément essentiel de l'anamnèse ; c'est ainsi que l'on pourra éviter une erreur de diagnostic et de traitement. Une fois que le vertige véritable a été confirmé, il est important d'obtenir une description détaillée des épisodes, surtout de l'évolution dans le temps de la vraie sensation de rotation. Si l'examen neurologique s'avère négatif, il faudra recourir aux examens susceptibles de révéler une pathologie cardiovasculaire potentielle, métabolique ou neurologique latente.

Futures directions

Une compréhension détaillée du système vestibulaire et de sa physiopathologie est essentielle pour le traitement du patient vertigineux. Le diagnostic repose encore largement sur les antécédents, mais la recherche progresse dans

plusieurs domaines. Un test objectif et fiable pour la détection d'une fistule périlymphatique pourrait rendre plus efficaces son diagnostic et son traitement. Des améliorations de l'imagerie devraient permettre une identification plus aisée des lésions vasculaires et, dès lors, une diminution des risques actuels de l'angiographie invasive. La recherche sur la physiopathologie de la maladie de Ménière se poursuit et pourrait un jour expliquer la grande diversité des observations. En dépit des progrès importants de la recherche, les patients souffrant de vertiges continueront à défier les connaissances et les compétences du clinicien.

Ressources supplémentaires

Eaton DA, Roland PS. Dizziness in the older adult. Part 1. Evaluation and general treatment strategies. Geriatrics 2003 ; 58 (4) : 28-30, 33-6.

Les auteurs présentent un bon aperçu de la prise en charge du patient vertigineux.

Eaton DA, Roland PS. Dizziness in the older adult. Part 2. Treatment for the four most common symptoms. Geriatrics 2003; 58 (4) : 46, 49-52.

Les auteurs décrivent le diagnostic et le traitement des vertiges, des états présyncopaux, du déséquilibre et des étourdissements non spécifiques.

Données probantes

1. Fetter M. Assessing vestibular function : which tests, when? J Neurol 2000; 247 (5) : 335-42.

   L'auteur présente une analyse approfondie des tests d'évaluation de la fonction vestibulaire.

2. Luxon LM. The medical management of vertigo. J Laryngol Otol 1997 ; 111 (12) : 1114-21. PMID : 9509097.

3. Shephard NT, Solomon D. Functional operation of the balance system in daily activities. Otolaryngol Clin North Am 2000; 33 (3) : 455-69. PMID : 10815030.

   Cet article fournit une bonne description de la physiologie du système vestibulaire.

4. Strupp M, Arbusow V. Acute vestibulopathy. Curr Opin Neurol 2001 ; 14 (1) : 11-20. PMID : 11176212.

   Ce document met à jour l'étiologie et le traitement des troubles vestibulaires périphériques et centraux.

5. Strupp M, Zingler V, Arbusow V, et al. Methylprednisolone, valacyclovir or the combination for vestibular neuritis. N Engl J Med 2004; 351 (4) : 354-62. PMID : 15269315.

   Cette étude prospective, randomisée et en double insu, porte sur l'efficacité du traitement médical dans la névrite vestibulaire.

6. Weber PC, Adkins WY Jr. The differential diagnosis of Meniere's disease. Otolaryngol Clin North Am 1997 ; 30 (6) : 977-86. PMID : 9386235.

   Cet article explique comment diagnostiquer correctement la maladie de Ménière par exclusion.

Bradley V. Vaughn ▪ Maha Alattar

127

Troubles du sommeil

Introduction

Le sommeil est un état physiologique réversible, de réactivité moindre à l'environnement, et qui dépend d'interactions entre divers réseaux neuronaux du cerveau. Bien que l'objectif physiologique sous-jacent reste mystérieux, le sommeil renforce la capacité d'attention et de cognition, alors que la perte de sommeil augmente le risque d'accidents, les coûts de santé et réduit la productivité professionnelle et la qualité de vie.

Une personne sur trois consulte pour des troubles du sommeil. L'International Classification of Sleep Disorders (Classification internationale des troubles du sommeil), dans sa deuxième édition, distingue les catégories suivantes : insomnies, hypersomnies, troubles respiratoires liés au sommeil, troubles du rythme circadien, parasomnies, mouvements anormaux liés au sommeil et autres troubles du sommeil, dont certaines affections médicales et psychiatriques. Ces perturbations entraînent de la somnolence diurne, des difficultés d'endormissement, de maintien du sommeil ou des événements associés au sommeil (encadrés 127.1 et 127.2).

Étiologie et pathogénie

La qualité du sommeil dépend de l'harmonie des interactions entre divers processus neuronaux. Le sommeil est généralement divisé en phases basées sur les caractéristiques de l'électroencéphalogramme (EEG), sur les mouvements oculaires (électro-oculographie) et sur le tonus musculaire (électromyogramme). Les phases N1 à N3 sont appelées « sommeil lent » ou sont désignées par le sigle NREM (*non-rapid eye movement*, mouvement oculaire lent). La phase N1 est fréquemment associée à la perception de la somnolence et est caractérisée par un EEG à rythme lent, mais avec des ondes de forte amplitude. Le stade N2 (sommeil léger) se caractérise par la présence de complexes K ou de fuseaux du sommeil. À la phase N3 (sommeil profond), l'EEG se caractérise par la lenteur et la grande amplitude des ondes. Au cours de la phase du « sommeil paradoxal » ou REM (*rapid eye movement*), dite aussi phase R, les ondes de l'EEG sont de faible amplitude et le rythme est mixte, le tonus des muscles volontaires est absent et le mouvement oculaire rapide est intermittent. Les rêves peuvent survenir au cours de toutes les phases de sommeil, mais on s'en rappelle plus facilement lorsqu'ils sont associés au sommeil paradoxal. Ces diverses phases s'accompagnent d'autres changements physiologiques ; au cours du sommeil lent, la respiration, le rythme cardiaque et la fonction autonome sont relativement constants tandis que durant le sommeil paradoxal, la respiration, la fonction cardiaque varient et la régulation thermique est moindre.

Chez les adultes en bonne santé, les phases du sommeil se déroulent de manière organisée et reproductible. Ils s'endorment en phase N1, passent ensuite en N2 et, après 20 à 30 min, ils atteignent N3, phase qui est suivie elle-même par un retour en N2. La première période de sommeil paradoxal survient après 90 min. Ce schéma se répète environ toutes les 90 min au cours de la période de sommeil avec, progressivement, moins de phase N3 et de plus longues périodes de sommeil paradoxal à chaque cycle.

Des facteurs extrinsèques et intrinsèques contribuent aux troubles du sommeil. Les facteurs extrinsèques peuvent dépendre de l'environnement comme le bruit, l'inconfort ou une lumière intense. Les troubles intrinsèques sont dus à des perturbations internes associées au sommeil. L'apnée obstructive du sommeil (AOS) et le syndrome des mouvements périodiques des membres sont d'excellents exemples de troubles qui se manifestent quand le système nerveux central (SNC) est entré dans l'état de sommeil. L'AOS est due à un rétrécissement des voies aériennes supérieures lié soit à une anomalie structurelle, soit au relâchement des muscles dilatateurs des voies aériennes. Le syndrome des mouvements périodiques des membres semble provenir de la non-suppression

Encadré 127.1 Troubles du sommeil

Troubles intrinsèques du sommeil
- Apnée obstructive du sommeil
- Apnée centrale primaire du sommeil
- Hypoventilation liée au sommeil
- Narcolepsie avec ou sans cataplexie
- Hypersomnie récurrente
- Hypersomnie idiopathique
- Insomnie psychophysiologique
- Insomnie paradoxale (perception erronée du sommeil)
- Insomnie idiopathique
- Syndrome des jambes sans repos
- Syndrome des mouvements périodiques des membres
- Éveils confusionnels
- Somnambulisme
- Terreurs nocturnes
- Troubles du comportement en sommeil paradoxal
- Paralysie du sommeil isolée ou récurrente
- Cauchemars
- Crampes musculaires liées au sommeil
- Bruxisme du sommeil

Troubles extrinsèques du sommeil
- Trouble du sommeil en haute altitude et respiration périodique
- Insomnie comportementale
- Insomnie d'ajustement
- Hygiène du sommeil inadéquate
- Hypersomnie due à des médicaments ou des drogues
- Syndrome de manque de sommeil d'origine comportementale
- Insomnie due à des médicaments ou des drogues

Troubles du rythme circadien
- Syndrome de retard de phase du sommeil
- Syndrome d'avance de phase du sommeil
- Syndrome hypernycthéméral (ou syndrome libre cours)
- Rythme veille-sommeil irrégulier
- Syndrome du décalage horaire
- Troubles du sommeil liés aux horaires tournants

REM (*rapid eye movement*) : mouvements oculaires rapides ou sommeil paradoxal.

de l'excitation de la moelle épinière durant le sommeil, ce qui déclenche, toutes les 10 à 120 s, des mouvements répétitifs des membres. D'autres troubles du sommeil, comme la narcolepsie, sont des anomalies dans le mécanisme de différenciation sommeil-veille. La narcolepsie avec cataplexie a un lien étroit avec le complexe majeur d'histocompatibilité, HLA DQB1*0602 et DR2 (DR15) ; la cause est une déplétion des neurones producteurs d'orexine-hypocrétine dans l'hypothalamus.

Une altération du rythme circadien peut aussi perturber l'alternance sommeil-veille. Une horloge interne permet à l'organisme d'anticiper les périodes susceptibles d'être actives ou inactives : ainsi, certains moments de la journée, comme 4 h 00 du matin, induisent davantage le sommeil. Une interaction complexe de gènes et de protéines produit ce rythme chimique, qui peut être influencé par de nombreux stimulus externes, notamment la lumière vive, le degré d'activité et les interactions sociales.

Encadré 127.2 Affections médicales et psychiatriques courantes associées à des perturbations du sommeil

Affections médicales
- Bronchopneumopathie chronique
- Asthme lié au sommeil
- Insuffisance cardiaque congestive
- Reflux gastro-œsophagien
- Diabète
- Infections
- Fibromyalgie
- Insuffisance rénale
- Carence en fer

Affections neurologiques
- Maladies dégénératives cérébrales
- Démence
- Parkinsonisme
- Maux de tête
- Épilepsie
- Accident vasculaire cérébral
- Sclérose en plaques
- Traumatisme crânien
- Encéphalite

Affections psychiatriques
- Troubles psychotiques
- Troubles de l'humeur
- Trouble anxieux
- Trouble panique
- Alcoolisme et toxicomanie

Tableau clinique

Typiquement, les patients souffrant de troubles du sommeil consultent pour trois préoccupations majeures : une somnolence diurne excessive, la difficulté à s'endormir ou à rester endormi ou des événements inhabituels survenant au cours de la nuit. Les patients peuvent mettre l'accent sur un symptôme, alors que d'autres manifestations suggèrent plusieurs processus sous-jacents. Voici différents syndromes communément reconnus comme troubles du sommeil.

Privation de sommeil

Une réduction chronique du temps de sommeil total interfère avec le fonctionnement diurne normal. Le plus souvent, la privation de sommeil est volontaire et résulte des pressions de la société qui obligent les adultes à travailler davantage et leur laissent moins de temps pour dormir. Cette dette de sommeil peut s'amplifier pendant des années. Ce besoin non satisfait de sommeil augmente la probabilité pour un individu de s'endormir à des moments inopportuns, comme pendant le travail ou la conduite d'un véhicule, ce qui diminue la productivité et accroît le risque d'accidents. Les effets physiologiques de la privation de sommeil augmentent également l'appétit, favorisent le gain de poids et altèrent l'humeur.

Apnée du sommeil

L'apnée du sommeil se caractérise par des arrêts répétés de la respiration et une fragmentation du sommeil. Typiquement, l'apnée du sommeil se présente sous deux formes : obstructive et centrale. L'AOS est due à un rétrécissement des voies aériennes supérieures qui provoque, pendant le sommeil, un flux d'air turbulent, responsable de ronflements, de grognements sonores ou d'aspirations profondes. Souvent, ces patients sont en surpoids, mais de nombreux patients atteints d'AOS ont une corpulence relativement normale. Ces patients peuvent avoir un cou élargi ou des voies aériennes encombrées. Le trouble est associé à un risque accru d'hypertension, de diabète et d'accidents vasculaires récurrents. L'apnée du sommeil d'origine centrale, caractérisée par des épisodes répétitifs d'absence de mouvement des muscles respiratoires inférieurs, est associée à une pause respiratoire. Ces deux troubles peuvent réveiller brièvement le patient des centaines de fois par nuit, ce qui conduit à l'insomnie ou à une somnolence diurne excessive.

Narcolepsie

La narcolepsie est un contrôle perturbé de la transition du sommeil lent au sommeil paradoxal. Ce trouble est stable et apparaît généralement au début de l'adolescence. Les patients ont des accès irrésistibles de sommeil au cours de la journée. Le syndrome comporte quatre symptômes classiques :

1. une somnolence diurne excessive ;
2. la cataplexie ;
3. une paralysie du sommeil ;
4. des hallucinations hypnagogiques (figure 127.1).

Cependant, l'insomnie et les troubles du sommeil sont des symptômes courants. La somnolence diurne excessive se manifeste malgré un temps de sommeil total relativement normal, et peut être décrite comme une succession d'accès incontrôlables de sommeil (« attaques de sommeil »). La cataplexie est une baisse brutale du tonus musculaire, sans perte de conscience ; elle est provoquée par de puissants stimulus émotionnels ou par l'exercice. Les patients peuvent éprouver de la faiblesse, bénigne ou grave au point de chuter. La paralysie du sommeil se manifeste au moment du réveil, le sujet gardant l'atonie du sommeil paradoxal. Ces événements peuvent être accompagnés d'un sentiment de catastrophe imminente et d'hallucinations. Les hallucinations hypnagogiques sont des perceptions visuelles qui surviennent juste avant l'endormissement et que l'on distingue à peine de la réalité. La plupart des patients ne présentent pas nécessairement les quatre symptômes classiques.

Syndrome des jambes sans repos

Le syndrome des jambes sans repos se caractérise par des sensations désagréables dans les jambes (moins souvent, les bras), reptations, frémissements et courants électriques. Ces symptômes s'aggravent au repos et s'améliorent lors de mouvements ; ils sont plus fréquents pendant la soirée. Ce trouble est parfois associé au syndrome des mouvements périodiques des membres. Il s'agit de mouvements répétitifs stéréotypés des membres supérieurs ou inférieurs durant 0,5 à 4,0 s, se produisant à intervalles de 20 à 120 s, et pouvant déclencher le réveil. Le patient peut ignorer les mouvements et ne pas se plaindre de troubles du sommeil, mais la personne qui dort avec lui constate les mouvements. Une anémie ferriprive, l'urémie, des maladies vasculaires périphériques, une arthrite, une neuropathie périphérique et des lésions de la moelle épinière ont été mises en cause dans ces deux syndromes. L'utilisation des antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine, les antagonistes de la dopamine et la caféine peuvent exacerber les phénomènes sensoriels et moteurs.

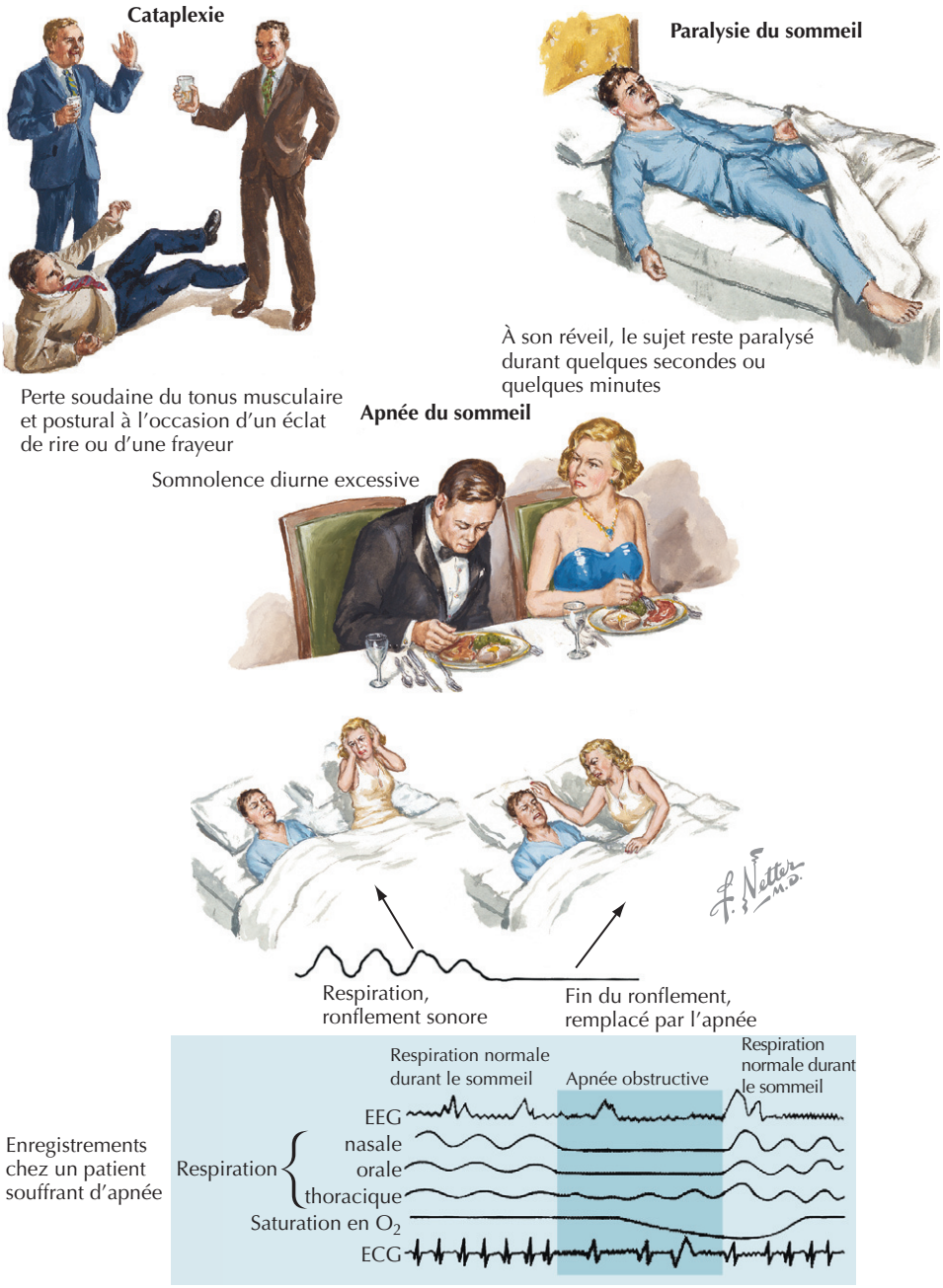
Troubles du rythme circadien

La désynchronisation des cycles comportementaux et neuronaux du sommeil peut entraîner une somnolence diurne excessive et des perturbations du sommeil nocturne. La plupart des individus ressentent certains de ces symptômes lors de changements brusques de fuseau horaire ou au travail, à la suite d'horaires tournants, mais chez d'autres, l'horloge biologique est désynchronisée de manière permanente. Le syndrome de retard de phase du sommeil, caractérisé par une incapacité à s'endormir avant minuit passé et à s'éveiller le matin, est fréquemment observé chez les adolescents. Le syndrome d'avance de phase du sommeil est plus fréquent chez les personnes âgées qui s'endorment en début de soirée et se réveillent aux petites heures matinales. Les personnes ayant un syndrome hypernycthéméral (ou syndrome libre cours) ont un manque de synchronisation de l'horloge circadienne endogène de 24,3 h, ce qui s'observe plus fréquemment chez les personnes aveugles. D'autres patients atteints d'un dysfonctionnement hypothalamique peuvent avoir un horaire sommeil-éveil irrégulier en raison d'une perte des générateurs du rythme.

Troubles primaires de l'endormissement ou du maintien du sommeil

L'insomnie est la difficulté de s'endormir ou de rester endormi, avec en conséquence de la somnolence, de la fatigue et une diminution des performances au cours de la journée. La plupart des adultes ont occasionnellement des nuits d'insomnie, souvent liées à des événements de la journée ou à des changements brusques de leur état de santé. Dans un groupe plus restreint de patients, l'insomnie persiste pendant des semaines, des mois ou des années et conduit à des symptômes importants, psychologiques et médicaux. Les insomnies primaires représentent plus d'un tiers de l'ensemble des

Figure 127.1 Troubles du sommeil.



cas. La forme psychophysiologique est caractérisée par une tension somatisée et des associations conditionnées qui empêchent le sommeil ; de manière caractéristique, dans un nouvel environnement, ces personnes parviennent à bien dormir, loin des associations qui rappellent leurs difficultés à s'endormir. L'insomnie paradoxale est l'incapacité de reconnaître l'apparition du sommeil. Les patients ont un sommeil normal, mesuré par polysomnographie, mais disent ignorer avoir dormi. L'insomnie idiopathique, une anomalie dans la capacité neuronale à atteindre un sommeil suffisant, commence en général dans l'enfance et persiste sous forme de sommeil fragmenté et non réparateur.

Événements nocturnes

Des événements nocturnes surviennent dans environ 3 % de la population adulte. Tous les événements nocturnes ne sont pas des parasomnies ; certains peuvent être liés à des maladies sans relation avec le sommeil. Cependant, des parasomnies se manifestent soit comme des troubles du sommeil lent (NREM), tels que le somnambulisme, les terreurs nocturnes ou les éveils confusionnels, soit comme des événements liés au sommeil paradoxal. Les troubles de l'éveil se manifestent généralement sous forme d'éveils partiels durant le sommeil plus profond des phases NREM.

Les troubles du comportement en sommeil paradoxal sont liés à la perte d'atonie pendant cette phase. Ce trouble est associé à un risque plus élevé de développer la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy ou une atrophie multisystémique. Certaines parasomnies peuvent survenir lors du passage de l'état de veille au coucher. Des troubles, comme l'épilepsie ou des événements psychologiques, peuvent survenir pendant la nuit en raison de changements neurophysiologiques qui rendent ces manifestations plus susceptibles de se manifester.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est divisé en troubles du sommeil, soit intrinsèques ou extrinsèques, soit médicaux ou psychiatriques (voir les encadrés 127.1 et 127.2). Les patients souffrant d'apnée du sommeil, de mouvements périodiques des jambes durant le sommeil et de troubles du rythme circadien peuvent ou non se plaindre de somnolence, malgré des troubles graves du sommeil. Les patients souffrant d'affections médicales comme une insuffisance cardiaque congestive, une insuffisance rénale, une arthrite ou un syndrome douloureux peuvent aussi souffrir de troubles du sommeil ou de fatigue. Des troubles psychiatriques sont souvent précédés par de l'insomnie et, fréquemment, les troubles du sommeil durent plus longtemps que les troubles affectifs.

Les événements nocturnes peuvent être difficiles à distinguer, mais on peut y parvenir en se basant sur leurs caractéristiques principales comme le moment où ils surviennent, leur souvenir et leur caractère plus ou moins stéréotypé ; ces informations permettent l'orientation de l'évaluation (tableau 127.1). Les cliniciens doivent toujours veiller à dépister des patients chez qui d'autres troubles du sommeil pourraient provoquer des événements nocturnes.

Démarche diagnostique

L'évaluation diagnostique devrait se concentrer sur plusieurs points clés. Les plaintes doivent être classées soit en somnolence diurne excessive, soit en insomnie, soit en événements nocturnes inhabituels. Une anamnèse détaillée est cruciale ; elle doit porter notamment sur l'évolution clinique, l'impact sur la vie quotidienne, le déroulement veille-sommeil, la perception de la qualité du sommeil, les commentaires de la personne avec qui le patient dort, les habitudes alimentaires (en particulier, la consommation de caféine et d'alcool), les changements d'activité, la prise de médicaments (y compris ceux qui sont obtenus sans prescription ainsi que les extraits de plantes et les remèdes traditionnels) et les affections médicales. Les cliniciens doivent chercher les causes potentielles de perturbation du sommeil dans quatre groupes nosologiques : les troubles intrinsèques, les troubles extrinsèques, les troubles du rythme circadien et d'autres troubles médicaux, neurologiques ou psychiatriques ; ils doivent aussi envisager la possibilité que plusieurs étiologies interviennent.

Pour bien dormir, il faut un environnement propice, une préparation psychologique au sommeil, une période de sommeil suffisante et disposer des mécanismes neurophysiologiques adéquats. Chez la plupart des patients souffrant d'insomnie chronique, un ensemble de facteurs prédisposent, induisent et perpétuent l'insomnie. Le sexe, l'âge et les mécanismes d'adaptation peuvent prédisposer à l'insomnie, alors qu'une mauvaise hygiène du sommeil, une toxicomanie et l'anxiété de performance peuvent l'entretenir. Les patients doivent être interrogés sur les symptômes principaux des troubles du sommeil, tels que le ronflement, les coups de pied ou d'autres activités au cours du sommeil.

De nombreuses maladies peuvent être diagnostiquées au moyen de tests objectifs. Les cliniciens devraient envisager d'adresser à un laboratoire qualifié, pour une polysomnographie, les patients souffrant de troubles du sommeil quand ils ont des symptômes évocateurs de troubles respiratoires liés au sommeil (ronflements, étouffements), des mouvements anormaux, des signes de narcolepsie, des réveils paroxystiques ou des comportements potentiellement préjudiciables ou atypiques pour une parasomnie (encadré 127.3). Les patients en cours

Tableau 127.1 Particularités des événements nocturnes

Caractéristique	Parasomnie durant le NREM	Trouble du comportement durant le REM	Crises épileptiques nocturnes	Événements psychogènes
Moment de l'événement	Premier tiers de la nuit	Au cours du REM	À tout moment	À tout moment
Mémoire de l'événement	Habituellement non	Se souvient du rêve	Habituellement pas ; peut parfois se souvenir	Habituellement pas
Mouvements stéréotypés	Non	Non	Oui	Non
Résultats polysomnographiques	Réveils d'un profond sommeil NREM	Tonus excessif à l'EMG pendant le REM	Activité épileptiforme potentielle	Survient chez le sujet éveillé

EMG : électromyogramme ; NREM : sommeil lent ; REM : sommeil paradoxal.

Encadré 127.3 Indications primaires pour la polysomnographie

1. Ronflement avec plainte de somnolence diurne excessive, insomnie ou événements nocturnes
2. Ronflement avec des antécédents de maladie vasculaire
3. Somnolence diurne excessive, malgré un temps de sommeil suffisant
4. Evénements nocturnes perturbateurs ou potentiellement préjudiciables
5. Insomnie rebelle

d'évaluation pour une somnolence diurne excessive peuvent requérir un test de latence multiple d'endormissement (TLME), qui mesure le degré de somnolence diurne et la possibilité d'entrer dans une phase de sommeil paradoxal de façon inappropriée durant la journée, comme dans la narcolepsie. D'autres tests, comme le test de maintien d'éveil (TME), peuvent évaluer la capacité d'un sujet de rester éveillé dans des conditions propices à l'endormissement. Ce test est nécessaire pour les personnes souffrant de troubles du sommeil et pour les candidats à certains métiers (chauffeurs de camion, pilotes). Bien que le TLME et le TME soient des tests très similaires, les patients peuvent avoir des aptitudes différentes à s'endormir ou à rester éveillés. Par conséquent, chaque test devrait être utilisé pour obtenir des informations spécifiques.

Soins et traitement

Traitement optimal

La prise en charge des patients souffrant de troubles du sommeil nécessite un suivi rigoureux et des objectifs thérapeutiques clairement établis. Les cliniciens doivent identifier et traiter les causes extrinsèques des troubles du sommeil avant de procéder à d'onéreuses investigations polysomnographiques. Par l'identification des étiologies sous-jacentes, les interventions thérapeutiques dirigées contre la cause ont plus de chances de succès. Par exemple, l'AOS est traditionnellement traitée par une ventilation à pression positive continue (PPC) ou, dans les cas plus difficiles, par ventilation en pression positive à deux niveaux de pression. Ces thérapies requièrent que le patient porte ce masque toutes les nuits, son confort est donc très important. D'autres thérapies font appel à des dispositifs oraux ou à des interventions chirurgicales, ce qui exige l'identification, chez le patient, des caractéristiques favorables à l'application de chacune de ces thérapies, mais on dispose ainsi de diverses options pour les patients qui ne tolèrent pas le traitement par PPC. Les patients atteints du syndrome des jambes sans repos peuvent être traités par une large gamme de médicaments : les agonistes de la dopamine, la gabapentine, les opiacés et les benzodiazépines, mais il requiert une surveillance étroite, car les symptômes peuvent s'aggraver. Les médicaments actifs sur le SNC devraient être utilisés pour influer sur les processus neurochimiques spécifiques. Des stimulants, comme la caféine, le méthylphénidate, la dextroamphétamine et le modafinil, ont été utilisés pour traiter la somnolence excessive dans la narcolepsie ou l'hypersomnie idiopathique. Les agonistes des récepteurs aux benzodiazépines (esopiclone, zolpidem et zaleplon) et les nouveaux agonistes de la mélatonine sont approuvés pour le traitement de l'insomnie ; ils donnent moins d'effets secondaires psychomoteurs et diminuent les risques d'insomnie de rebond par rapport aux anciens hypnotiques. Pour l'insomnie primaire, les changements comportementaux et les thérapies cognitives donnent le plus de succès à long terme. En outre, les patients avec des troubles circadiens peuvent améliorer le fonctionnement de leur horloge sommeil-réveil en s'exposant à une lumière vive et en faisant de l'exercice à des heures précises afin de renforcer les états de veille aux moments adéquats de la journée. La plupart des patients ont besoin d'un suivi clinique et d'une formation pour renforcer les thérapies et les comportements propices à un bon sommeil.

Éviter les erreurs de traitement

La société actuelle met peu l'accent sur la nécessité d'un sommeil adéquat. Pour certains médecins, cette vision se prolonge dans leur manière de traiter les troubles du sommeil. Les cliniciens devraient considérer les plaintes exprimées par ces patients comme des occasions de rechercher chez ceux-ci des troubles qui pourraient à long terme avoir des conséquences sociales et médicales. Ces plaintes doivent être abordées avec une délimitation logique des étiologies sous-jacentes, le traitement devant être focalisé sur ces causes. Souvent, les médecins sont tentés de traiter les symptômes de la maladie sans rechercher son étiologie de manière adéquate. Cela peut au début soulager les patients, mais le bénéfice à long terme viendra, de manière plus probable, d'une approche thérapeutique visant la cause.

Futures directions

Notre compréhension des mécanismes impliqués dans le déclenchement du sommeil ou de l'éveil est en pleine expansion. La base moléculaire de ces deux états est mieux appréhendée grâce à l'identification de nouvelles substances neuroactives et de leurs récepteurs au moyen des techniques biologiques moléculaires. Ces connaissances plus poussées ouvrent des perspectives de thérapies moléculaires ciblées, qui devraient permettre une régulation plus efficace des états de sommeil et de veille.

Ressources supplémentaires

Watson N, Vaughn BV, éds. Clinician's guide to sleep disorders. New York : Taylor Francis ; 2006.

Ce texte guide utilement la démarche clinique des médecins de soins primaires qui s'occupent de patients souffrant de troubles du sommeil.

Données probantes

1. Chesson AL, Ferber RA, Fry JM, et al. The indications for polysomnography and related procedures. Sleep 1997 ; 20 (6) ; 423-87. PMID : 9302726.

Cette excellente revue de la littérature est consacrée aux études techniques du sommeil. Elle précise quand il faut les demander et lesquelles il convient de demander.

2. Chokroverty S, éd. Sleep disorders medicine : basic science, technical considerations, and clinical aspects. Boston : Butterworth-Heinemann Medical ; 1999.

Cet ouvrage intéressant traite des différents aspects médicaux des troubles du sommeil.

3. Kryger MH, Roth T, Dement WC, éds. Principles and practice of sleep medicine. 4e éd. Philadelphie : WB Saunders ; 2005.

Ce livre offre une revue exhaustive des connaissances fondamentales et cliniques en médecine du sommeil.

Bradley V. Vaughn ▪ Robert S. Greenwood

128

Épilepsie

Introduction

L'épilepsie a été décrite il y a plus de 2500 ans. Hippocrate, dans son manuscrit *De la maladie sacrée*, décrit en détail les types de crises et les crises localisées comme des troubles du cerveau. Le terme «épilepsie» dérive du mot grec *epilepsia,* «action de saisir». Au fil du temps, les personnes atteintes d'épilepsie ont été considérées comme ayant des pouvoirs spéciaux ou comme étant possédées. Pourtant, des figures historiques comme Jules César, van Gogh, Napoléon et Dostoïevski, qui étaient épileptiques, ont montré que cette maladie n'empêchait pas les grandes réalisations.

Étiologie et pathogénie

La définition large de l'épilepsie comprend la manifestation soudaine de symptômes morbides, qui peuvent être une syncope, une cataplexie et même des événements psychogènes. Cependant, les crises d'épilepsie, une forme plus paroxystique et de définition plus étroite, sont des événements résultant d'une activité neuronale excessive, synchrone et pathologique dans une vaste population de cellules nerveuses. Les crises épileptiques sont un des symptômes les plus fréquents d'altération de la fonction cérébrale. Environ 10 % de la population auront une crise d'épilepsie avant l'âge de 80 ans. Certaines crises sont autolimitées dans le cadre d'une affection aiguë, d'une maladie ou d'une exposition à des substances épileptogènes, alors que d'autres crises d'épilepsie sont un signe d'anomalies dans la physiologie et les réseaux neuronaux.

L'épilepsie est un trouble chronique caractérisé par des crises récurrentes, survenant sans provocation. Ainsi, le diagnostic de l'épilepsie repose sur les antécédents et peut être posé après la seconde crise d'épilepsie non provoquée. Le patient souffrant d'épilepsie peut avoir plusieurs types de crise. Celui atteint d'épilepsie myoclonique juvénile, par exemple, peut avoir des absences, des crises généralisées tonicocloniques et myocloniques, ces manifestations survenant dans un même type d'épilepsie.

Classification des crises d'épilepsie

Les crises sont classées par la symptomatologie comportementale (sémiologie) et les données encéphalographiques (encadré 128.1). Elles sont fondamentalement de deux types : à début focal (partielle) et à manifestation diffuse (primaire généralisée). Environ deux tiers des patients épileptiques ont des crises partielles. Les crises partielles sont subdivisées en partielles simples et partielles complexes. Les crises partielles simples sont définies par le maintien de la conscience ou de la mémoire. Les crises partielles complexes sont définies par le trouble de la conscience ou la perte de la mémoire lors de la crise. Les crises focales peuvent également évoluer vers des crises généralisées, et ces crises secondairement généralisées sont les crises généralisées les plus courantes chez les adultes.

Les crises généralisées primaires commencent simultanément à travers tout le cerveau et peuvent se manifester par différents types de comportement. Des pauses comportementales associées à une décharge pointes-ondes généralisée de trois par seconde caractérisent les crises d'absence. Ces crises se produisent généralement chez les enfants, durent moins de 20 s, et ne sont associées à aucune confusion postcritique. En cas de crises atoniques, le patient perd soudain son tonus musculaire, ce qui peut entraîner sa chute et le blesser. Les crises toniques produisent un raidissement généralisé, qui également est souvent suivi d'une chute. Les comportements observés au cours des crises cloniques sont des secousses rapides, répétitives, avec une phase de relaxation lente. Les crises toniques peuvent se transformer en cloniques et celles-ci peuvent redevenir toniques puis à nouveau cloniques. De simples secousses rapides de la totalité ou d'une partie du corps caractérisent les crises myocloniques. Peu de myoclonies sont d'origine corticale, en sorte que, souvent, l'électroencéphalogramme (EEG) n'est pas perturbé. Seuls les myoclonies avec altérations de l'EEG sont considérées comme épileptiques.

Encadré 128.1 Classification des crises d'épilepsie

Crises généralisées d'origine non focale
- Tonique-clonique
- Tonique
- Clonique
- Absence
- Atonique, akinétique
- Myoclonique

Crises partielles
- Partielles simples (sans perte de conscience)
  - Avec des symptômes moteurs
  - Avec des symptômes sensoriels
  - Avec des symptômes nerveux autonomes
  - Avec des symptômes psychiques
  - Formes composées
- Partielles complexes (troubles de la conscience)
  - Début partiel simple, suivi d'une altération de la conscience
  - Avec altération de la conscience dès le début
  - Avec ou sans automatismes
- Crises partielles évoluant vers des crises partielles complexes ou sans généralisation secondaire

Crises non classifiées

*Commission de l'ILAE (International League Against Epilepsy) chargée de la classification (1985).
Adapté de : Commission on the Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1985; 26 : 268–78.

Encadré 128.2 Classification des épilepsies*

Partielles (focales)
- Idiopathique, avec début dépendant de l'âge (probablement d'origine génétique et souvent associée à une intelligence normale)
- Symptomatiques (les crises résultent d'une lésion ou d'un site connu)
- Cryptogéniques (la cause des symptômes est inconnue)

Généralisées
- Idiopathiques, avec début dépendant de l'âge
- Cryptogéniques ou symptomatiques
- Symptomatiques

Indéterminées (focales ou généralisées)

Syndromes spéciaux

*Commission de classification (1989).
Adapté de : Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30 : 389–99.

Classification des épilepsies

La classification des épilepsies est fondée sur l'âge, les antécédents familiaux, les types de crise, les signes cliniques associés et des anomalies dans les examens complémentaires, en particulier celles révélées par l'EEG et par la neuro-imagerie. L'étiologie, les corrélats anatomiques, l'âge de début, des signes neurologiques associés, les facteurs déclenchants, le pronostic, les cycles circadiens et le type de crise sont des éléments importants utilisés dans la classification de l'épilepsie. Les épilepsies sont réparties en deux groupes principaux selon que les crises sont partielles (focales) ou généralisées. L'encadré 128.2 montre la classification actuelle de l'épilepsie. Une révision de cette classification est en cours.

Causes des crises et de l'épilepsie

Les crises focales commencent comme une décharge électrochimique spontanée d'un groupe de neurones qui recrutent les neurones voisins de manière rythmique. Bien que de nombreuses théories aient été avancées sur le mode de déclenchement des crises focales, de multiples facteurs sont très probablement en cause. Au niveau cellulaire, l'anomalie caractéristique intercritique d'un foyer épileptique est la dépolarisation massive paroxystique (*paroxysmal depolarisation shift* [PDS]). Il s'agit d'un événement cellulaire anormal caractérisé par une dépolarisation étendue de la membrane, qui produit une bouffée de potentiels d'action suivie par une hyperpolarisation du neurone. Un enregistrement à la surface du cerveau ou du cuir chevelu montre le PDS sous forme de pointe suivie d'une onde lente. Lors d'une crise, la dépolarisation intracellulaire et l'émission de potentiels d'action persistent, et aucune hyperpolarisation ne se produit. Une crise clinique survient uniquement lorsque de nombreux neurones exercent cette activité de façon synchrone. La propagation des crises à partir du foyer est généralement empêchée par une inhibition intracellulaire des neurones voisins, qui se manifeste par une hyperpolarisation des neurones. Cette inhibition dépend principalement de l'acide γ-aminobutyrique. Les mécanismes des épilepsies généralisées impliquent de nombreux neurones dans une grande partie du cerveau.

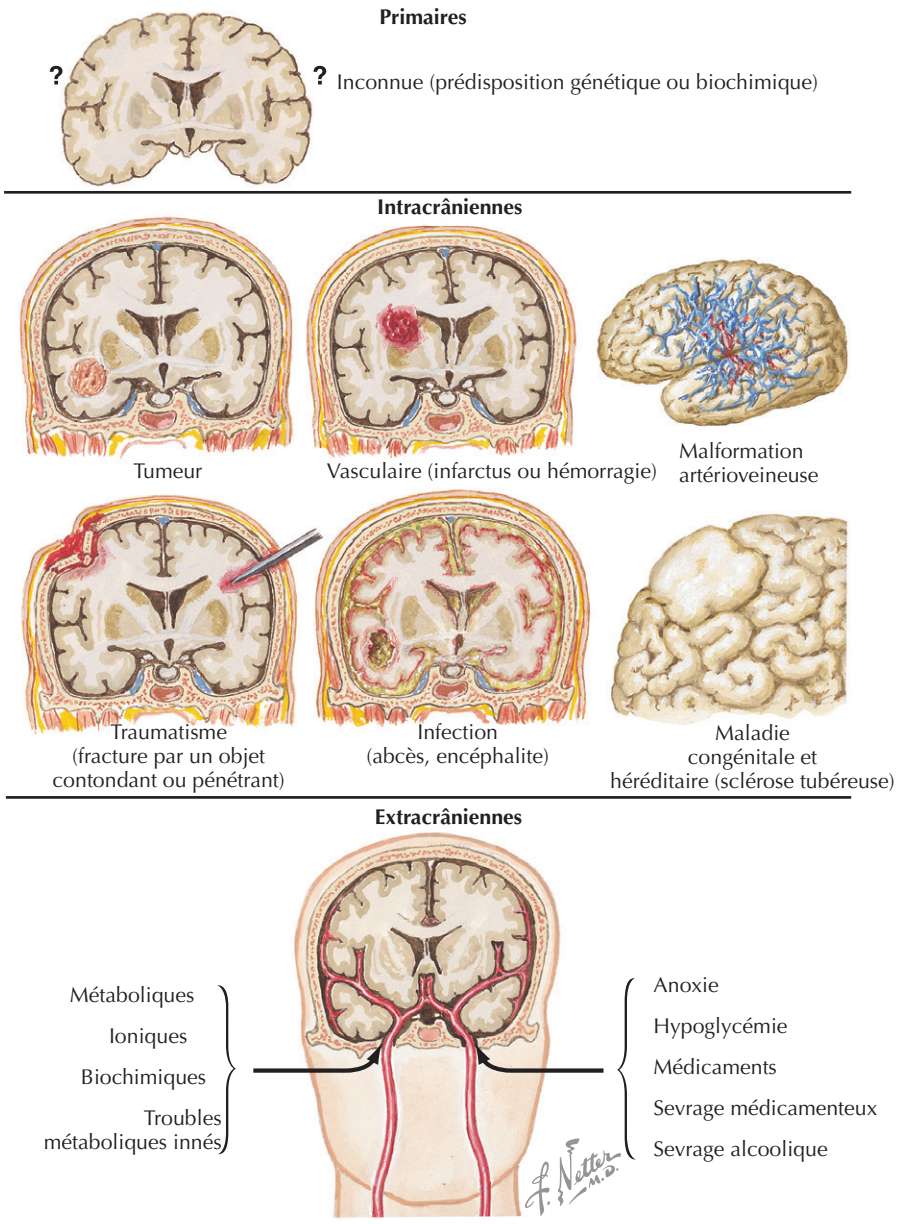
Les causes potentielles qui conduisent à ces changements épileptiques peuvent dépendre de l'âge. Le début des crises à l'une ou l'autre période de la vie peut donner des indices sur les causes sous-jacentes des crises et l'épilepsie. Pourtant, toute lésion importante des structures corticales peut déclencher des crises. Une tumeur, un accident vasculaire cérébral, une hémorragie, une infection ou un traumatisme peuvent être en cause (figure 128.1). Chez plus des deux tiers des patients, une étiologie évidente ne peut être identifiée. L'encadré 128.3 énumère, selon l'âge, les causes identifiables les plus fréquentes.

La plupart des épilepsies d'origine génétique définie sont dues à des anomalies des canaux membranaires. Seules quelques-unes des causes génétiques connues de l'épilepsie sont des anomalies des neurotransmetteurs (tableau 128.1).

Tableau clinique

Les personnes souffrant d'épilepsie ont une grande variété de symptômes. La principale caractéristique clinique de la crise est la nature paroxystique et stéréotypée des symp-

Figure 128.1 Causes des crises épileptiques.



tômes ou manifestations. Une description précise d'une crise pourra exiger des rapports provenant de nombreuses sources et parfois même d'un enregistrement vidéo des événements, car le patient peut ne pas être conscient de ceux-ci ; la plupart des crises durent moins de 5 min.

Crises partielles

Le comportement durant une crise est déterminé par les processus pathophysiologiques se déroulant dans la région cérébrale affectée (figure 128.2). Presque toutes les fonctions exercées par le cerveau peuvent se manifester dans le cadre d'une crise. Ces manifestations peuvent être d'ordre moteur ou sensoriel, mais elles peuvent aussi correspondre à des automatismes complexes ou à des hallucinations. Les symptômes ou les comportements associés aux crises dépendent de la zone cérébrale excitée par la crise. Ainsi, un patient souffrant de crises du lobe occipital peut avoir des symptômes visuels, alors qu'un autre sentira une odeur de brûlé ou éprouvera une douleur thoracique ascendante en cas de crises venant du lobe temporal. Si elles proviennent du lobe frontal, elles déclencheront des manifestations motrices inhabituelles comme des mouvements rotatoires ou de pédalage. Souvent, les patients ont des automatismes, qui sont des activités motrices répétitives sans but, sans direction, inappropriées et, parfois, sans que le sujet en soit conscient. Les patients peuvent claquer des lèvres, sucer, déglutir, mastiquer, agiter une main ou tirer une pièce de vêtement de manière répétitive ou encore ne pas

Encadré 128.3 Causes des crises épileptiques en fonction de l'âge

Nouveau-né
- Hypoxie et ischémie périnatale
- Sevrage médicamenteux
- Hypocalcémie
- Hypomagnésémie
- Hyperbilirubinémie
- Hypoglycémie
- Intoxication par l'eau
- Hémorragie intracrânienne
- Blessure intracrânienne à la naissance
- Troubles métaboliques du nouveau-né
- Carence en pyridoxine déficit
- Malformations congénitales du cerveau
- Infection du système nerveux central et inflammation (maladies auto-immunes)
- Sepsis

Petite enfance
- Malformations congénitales
- Troubles innés du métabolisme
- Tumeur cérébrale et autre néoplasie
- Infection du système nerveux central et inflammation (maladies auto-immunes)
- Traumatisme
- Convulsions fébriles
- Idiopathique

Enfance
- Traumatisme
- Tumeur maligne et autre néoplasie
- Malformations congénitales
- Hémorragie intracrânienne, malformation artérielle ou veineuse
- Infection du système nerveux central et inflammation (maladies auto-immunes)
- Idiopathique

Adolescents et jeunes adultes
- Traumatisme
- Sevrage alcoolique ou médicamenteux
- Hémorragie intracrânienne, malformation artérielle ou veineuse
- Tumeur cérébrale
- Idiopathique

Adultes d'âge plus avancé
- Alcoolisme
- Tumeur cérébrale
- Maladie cérébrovasculaire
- Traumatisme
- Troubles métaboliques
- Urémie
- Insuffisance hépatique
- Anomalies ioniques
- Hypoglycémie
- Infection du système nerveux central
- Idiopathique

rester en place. Après la crise, les malades sont souvent confus et désorientés, c'est ce que l'on appelle la période « postcritique ». Ces symptômes et comportements sont utiles à l'identification du type de crise et au choix du traitement ultérieur.

Crise généralisée primaire

Les crises généralisées impliquent les deux hémisphères cérébraux dès le début, leur expression requiert l'interaction des hémisphères cérébraux, du thalamus et, peut-être, du tronc cérébral.

Les crises généralisées se répartissent en plusieurs types. La forme la plus commune est la convulsion généralisée tonicoclonique (jadis appelée « grand mal ») [figure 128.3]. Ces crises débutent par un raidissement tonique des membres en position étendue, suivie de secousses musculaires cloniques synchrones. Parfois, les patients ont une crise purement tonique ou clonique. Après la crise, le patient est très léthargique, confus et désorienté.

Les crises d'absence (anciennement appelées « petit mal ») se caractérisent par des périodes de fixité du regard durant moins de 20 s et souvent associées à des clignements d'yeux (figure 128.4). Les épisodes ne sont précédés d'aucun avertissement et ne sont suivis d'aucune phase postcritique. Souvent, les patients ne gardent aucun souvenir de l'événement, mais peuvent noter une brève perte de temps. Les patients ont habituellement des centaines de crises par jour. Elles surviennent généralement chez les enfants et sont souvent remarquées d'abord à l'école. L'hyperventilation peut souvent provoquer des crises d'absence. Ce type de crise se manifeste à l'EEG par des tracés caractéristiques, généralisés, pointes-ondes rythmiques à trois cycles par seconde (3 Hz), qui sont pathognomoniques de ce type d'épilepsie.

Les crises atoniques se caractérisent par des chutes spontanées ou de brèves périodes de perte du tonus postural. Les patients peuvent avoir des crises atoniques groupées et se blesser à la suite des chutes. Ils doivent souvent porter un casque pour éviter les traumatismes crâniens.

Les crises myocloniques sont des contractions musculaires rapides, brèves, habituellement bisynchrones. Les patients peuvent avoir des secousses fréquentes survenant par poussées et ont une atteinte minimale de leur état de conscience.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des manifestations paroxystiques peut être divisé en plusieurs catégories : vasculaire, endocrinien, métabolique, neurologique, psychiatrique (tableau 128.2). Le clinicien doit envisager un large spectre de diagnostics avant d'en retenir un en particulier. Souvent, des événements paroxystiques non épileptiques peuvent être considérés à tort comme étant des crises d'épilepsie.

Démarche diagnostique

Au cours de l'examen d'un patient souffrant de crises, il faut identifier le type de celles-ci, rechercher les causes potentielles, élucider les facteurs de risque qui pourraient déclencher des récidives, examiner les traitements antérieurs, évaluer l'impact psychologique et psychosocial des crises sur le patient, et reconnaître les objectifs du patient. Les antécédents constituent l'élément principal de

Tableau 128.1 Gènes altérés dans l'épilepsie d'origine génétique

Gène	Protéine	Fonction neuronale	Épilepsie
SCN1A	Sous-unité α1 Na	Charge de la membrane et potentiel d'action	Épilepsie généralisée et convulsions fébriles (GEF)
SCN1B	Sous-unité β1 Na		
SCN2A	Sous-unité α2 Na	Charge de la membrane et potentiel d'action	Convulsions néonatales/infantiles familiales bénignes
SCN1A	Sous-unité α1 Na	Charge de la membrane et potentiel d'action	Épilepsie myoclonique sévère du nourrisson
GABRG2	Récepteur GABA	Inhibition	
GABRG2 Sous-unité γ2	Récepteur GABA	Inhibition	GEF
GABRA1 sous-unité α1	Récepteur GABA	Inhibition	Épilepsie myoclonique juvénile
KCNQ2 KCNQ3	Canal K+ dépendant du V	Charge de la membrane et retour au potentiel de repos	Convulsions néonatales familiales bénignes
KCNA1	Canal K+ dépendant d'un V bas	Charge de la membrane et retour au potentiel de repos	Lobe temporal familial
CNRN alpha 4 CHRNB2	Sous-unité α4 nicotinique Sous-unité β2 nicotinique	Excitation	Lobe frontal familial
Gène *KCNJ11*	Sous-unité porogène (Kir6.2) du canal potassique sensible à l'ATP (K_{ATP})	Charge de la membrane et retour au potentiel de repos	Retard de développement, épilepsie et diabète néonatal (DEND)
Sous-unité Cav2.1	Canaux calciques dépendants du voltage	Excitation ou inhibition	Absence

DEND : *developmental delay, epilepsy, and neonatal diabetes*; GEF : *generalized epilepsy and febrile seizures.*

Tableau 128.2 Diagnostic différentiel des troubles paroxystiques

Catégorie	Cause
Vasculaires	Arythmie cardiaque, accident ischémique transitoire, syncope, migraine, hyperventilation
Endocriniens	Hypoglycémie, orage thyroïdien
Troubles moteurs	Vertige paroxystique, tics, hémiplégie alternante
Troubles du sommeil	Cataplexie, paralysie du sommeil, hypersomnie
Métaboliques	Hypoxie, paralysie périodique
Toxiques	Médicaments
Psychiatriques	Crises de panique, psychose, troubles de conversion, fugue dissociative

l'évaluation. Une description claire des événements par un témoin de ceux-ci augmente la probabilité d'un diagnostic correct. Le médecin doit prêter une attention particulière aux événements qui ont mené à la crise, à la façon dont celle-ci s'est déroulée et à ce qui s'est passé après. Il faut aussi tenir compte de certains facteurs de risque tels qu'un traumatisme crânien important, un accident vasculaire cérébral, des antécédents familiaux de convulsions, des convulsions fébriles ou un retard de développement. L'examen physique devrait se concentrer sur les systèmes cardiovasculaire et neurologique. Chez la plupart des épileptiques, l'examen neurologique est normal; aussi, l'absence de déficits neurologiques n'exclut pas le diagnostic.

Tous les patients souffrant d'épilepsie devraient subir un EEG. Cette étude enregistre l'activité électrique cérébrale par des électrodes fixées au cuir chevelu. Même si, chez environ 40 % des épileptiques, l'EEG de routine est normal, un deuxième EEG réalisé chez le sujet endormi ou en manque de sommeil augmente la détection des anomalies à 80 %. Les anomalies épileptiques classiques à l'EEG sont des pointes, des ondes pointues ou des complexes pointes et ondes lentes. Ces formes d'ondes sont la signature électrique de l'épilepsie. Néanmoins, l'incidence de ces anomalies chez les personnes non épileptiques peut atteindre 2 %.

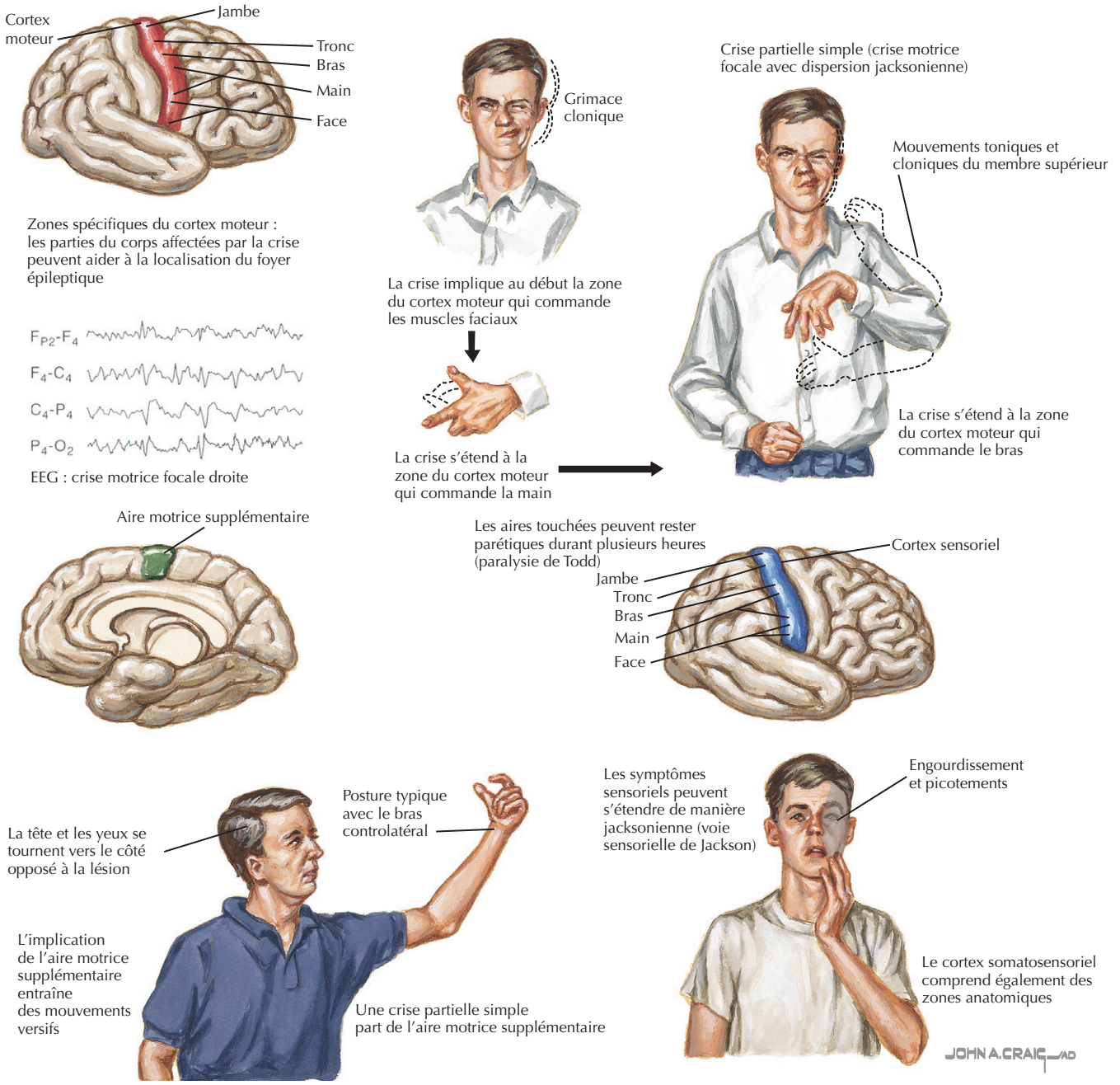
Les patients suspectés d'épilepsie à point de départ focal devraient être soumis à une imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau. Cette technique peut montrer le cortex de façon très détaillée et permettre la détection de petites anomalies structurelles.

Soins et traitement

Traitement optimal

Dans la prise en charge d'un patient souffrant d'épilepsie, il faut avant tout le libérer complètement de ses crises, en évitant les effets secondaires de la thérapie, tout en inversant les effets négatifs de la maladie. On doit s'efforcer d'atteindre ces objectifs même si cela n'est pas possible chez tous les patients. Chez 20 à 44 % des épileptiques, les médicaments ne parviennent pas à contrôler complètement les crises. Les principes thérapeutiques généraux sont de

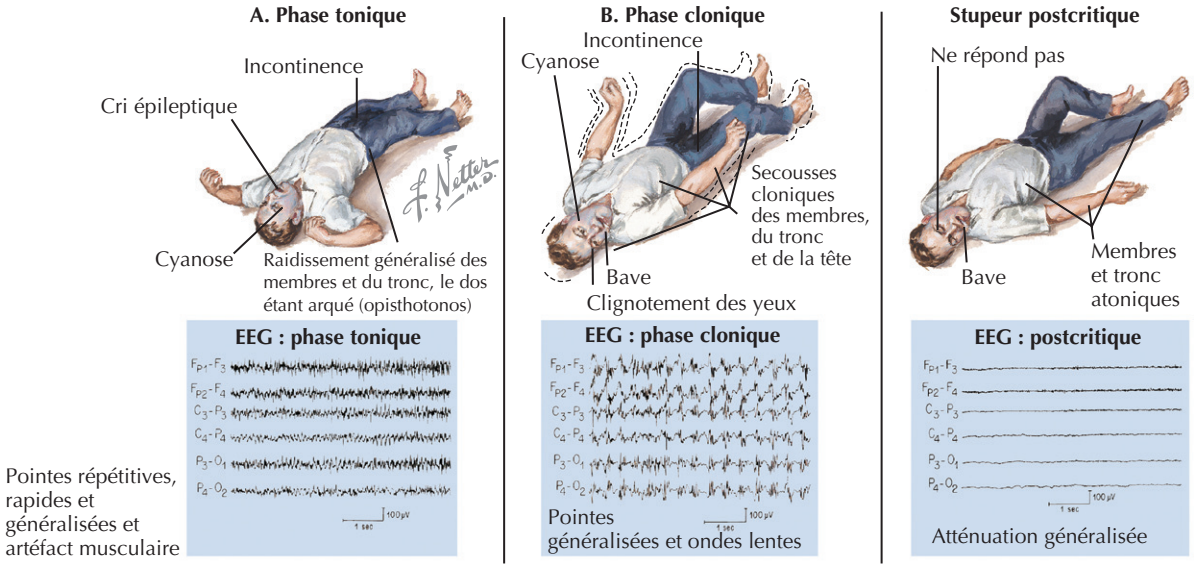
Figure 128.2 Crises épileptiques partielles, motrices ou somatosensorielles.



commencer avec un seul médicament à faible dose, puis d'augmenter progressivement la dose jusqu'à ce que l'un des deux points suivants soit atteint : le patient n'a plus de crises ou les effets secondaires sont tels que la dose ne peut plus être augmentée. Si un premier médicament échoue, un autre est ajouté et amené à une dose efficace avant la diminution de la dose du premier. Il faut laisser aux médicaments une période d'essai suffisante afin, surtout, de permettre aux effets secondaires de s'atténuer avec le temps. L'encadré 128.4 fournit une liste de ces médicaments.

Si les médicaments ne s'avèrent pas efficaces, le médecin doit envisager de réévaluer le patient. Il peut s'avérer utile de confirmer le diagnostic en recourant à la surveillance par EEG et vidéo. En outre, ce test peut indiquer que le patient est un candidat potentiel à une intervention chirurgicale. La résection du foyer peut, dans certains cas, guérir l'épilepsie. Des taux de réussite atteignant 85 % ont été rapportés dans la résection des foyers localisés dans les lobes temporaux. Malheureusement, les résections dans d'autres régions du cerveau n'ont pas été aussi fructueuses. Par ailleurs, la thérapie par stimulation neuronale est également disponible. Le stimulateur du nerf vague est un traitement éprouvé pour les patients souffrant d'épilepsie réfractaire.

Figure 128.3 Crises tonicocloniques généralisées.



Encadré 128.4 Médicaments pour le traitement de l'épilepsie

Crises à point de départ focal

- Phénytoïne
- Carbamazépine
- Phénobarbital
- Primidone
- Methsuximide
- Valproate
- Gabapentine
- Lamotrigine
- Felbamate
- Topiramate
- Tiagabine
- Zonisamide
- Oxcarbazépine
- Lévétiracétam
- Prégabaline
- Clorazépate
- Clonazépam
- Lorazépam

Crises généralisées primaires

- Valproate
- Lamotrigine
- Topiramate
- Éthosuximide (pour les crises d'absence)
- Felbamate
- Zonisamide

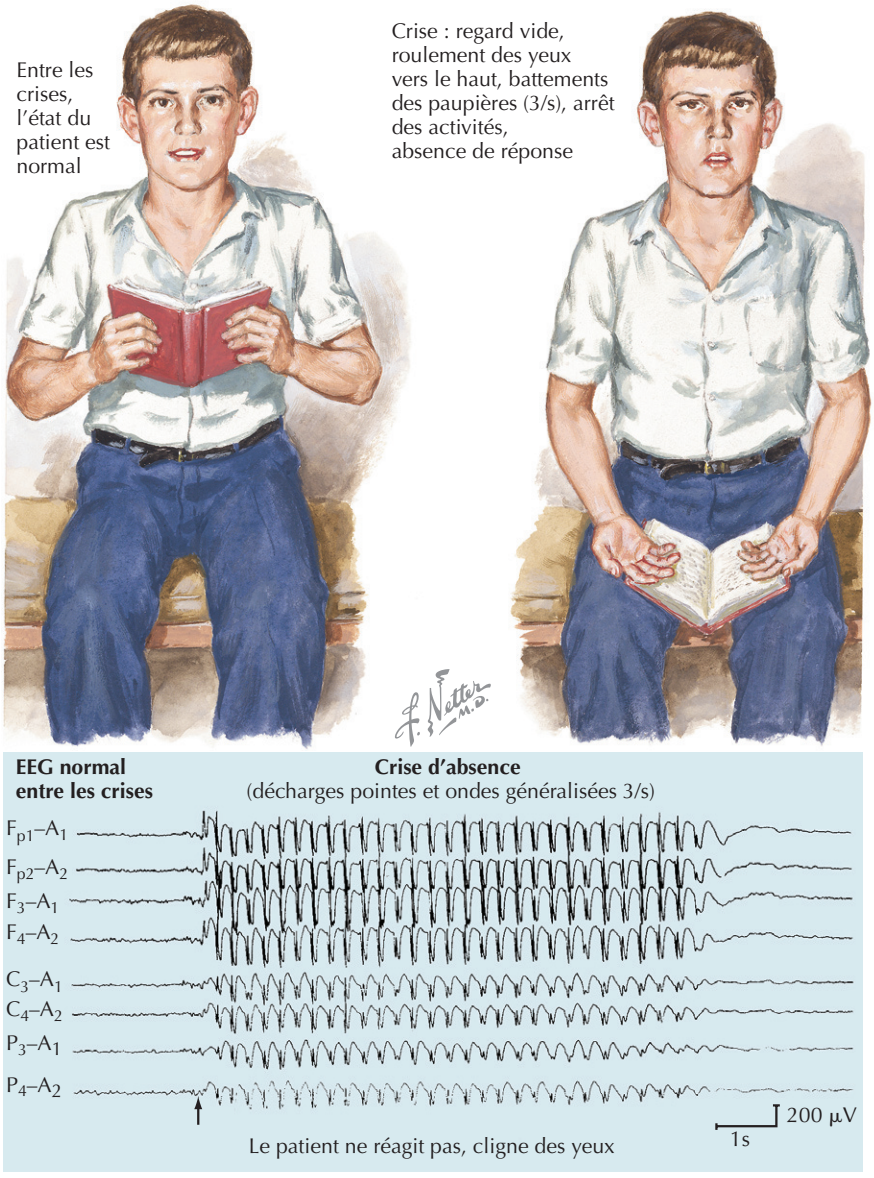
Éviter les erreurs de traitement

L'erreur de traitement la plus courante est le manque de persévérance des médecins dans leurs essais d'arrêter complètement les crises récurrentes. Pour que les patients bénéficient d'une amélioration significative de leur qualité de vie, ils doivent être libérés des crises. Une crise par an reste handicapante. La dose du médicament antiépileptique doit être augmentée progressivement jusqu'à ce que le patient soit libre de crises ou éprouve un effet secondaire. Les médecins doivent aussi se rendre compte que les taux sériques du médicament reflètent la quantité de médicament dans le sang, et non pas la quantité présente dans le cerveau, qui est l'organe à traiter. La marge thérapeutique n'est qu'un guide, et non un absolu. Les patients peuvent avoir des crises alors qu'ils sont dans le bas de la fourchette thérapeutique, mais rester libres de crises à un niveau plus élevé. Inversement, les patients peuvent ressentir des effets secondaires au niveau sérique inférieur de la fourchette thérapeutique. Ainsi, le clinicien doit suivre les symptômes du patient et l'examen clinique afin de juger si la posologie doit être modifiée.

Futures directions

La recherche s'efforce de trouver les moyens de guérir l'épilepsie et le processus qui y conduit. Bien que les crises soient la composante qui définit les épilepsies, des investigations supplémentaires sont nécessaires pour caractériser complètement l'effet du processus épileptique sur le cerveau et le corps. Le développement de nouvelles thérapies qui traitent sélectivement les neurones participant au foyer d'où partent les crises, tout en ne modifiant pas le fonctionnement du cerveau normal, nous permettra en fin de compte de percer les mystères des réseaux neuronaux et de leur plasticité. D'autres stratégies, comme les manipulations génétiques et la stimulation cérébrale sélective des réseaux épileptiques au moyen de processeurs intégrés en circuit fermé, offriront de nouveaux moyens de corriger un dysfonctionnement cérébral.

Figure 128.4 Crises d'absence («petit mal»).



Ressources supplémentaires

Engel J Jr, Pedley TA. éds. Epilepsy : a comprehensive textbook. Philadelphie : Lippincott-Raven; 1998.
Cet ouvrage fournit une excellente vue d'ensemble de l'épilepsie.

Données probantes

1. Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, éds. Antiepileptic drugs. 5e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
Cet ouvrage fournit une excellente revue des aspects pharmacologiques de l'épilepsie.
2. Pellock JM, Dodson WE, Bourgeois BFD, éds. Pediatric epilepsy : diagnosis and therapy. 2e éd. New York : Demos; 2001.
Cet ouvrage fournit une revue exhaustive de l'épilepsie pédiatrique.
3. Wyllie E, éd. Treatment of epilepsy principles and practice. 4e éd. Baltimore : Williams & Wilkins; 2001.
Cet ouvrage est une excellente source d'informations pour les cliniciens qui traitent des patients épileptiques.

Xuemei Huang

129

Tremblement

Introduction

Les tremblements sont des oscillations involontaires, rythmiques d'une partie du corps. La partie concernée peut être proximale (par exemple tremblements de la tête) ou distale (par exemple tremblements des mains). Le tremblement peut être ténu ou ample, rapide ou lent, il peut exister au repos, lors d'une posture particulière ou au cours de certains mouvements. Une classification clinique unifiée a fait défaut jusqu'à la publication par le Movement Disorder Society (Association consacrée aux troubles du mouvement), en 1998, d'un document de consensus sur la classification clinique; il nous servira de guide pour ce chapitre.

Étiologie et pathogénie

Le tremblement est une manifestation non spécifique qui peut résulter d'une variété de lésions du système nerveux et de nombreux processus pathologiques sous-jacents. Des lésions dans les noyaux de la base, du cervelet ou de certaines zones du tronc cérébral sont particulièrement susceptibles d'entraîner des tremblements. Certains, assez communs, n'ont pas d'origine précise (voir plus bas), et plusieurs ont des causes métaboliques ou toxiques.

Tableau clinique

L'observation est essentielle pour l'identification de l'étiologie, et devrait comprendre une description des parties du corps concernées (par exemple membres supérieurs ou inférieurs, lèvres, langue, cou ou la voix), le type de tremblement (par exemple tremblement de repos, tremblement postural, ou tremblement lors d'une action), la fréquence des tremblements (par exemple faible [< 4 Hz], moyenne [4 à 7 Hz] ou élevée [> 7 Hz]) et les facteurs qui aggravent ou suppriment le tremblement.

Phénoménologie du tremblement

Tremblement physiologique

Un tremblement de 8 à 12 Hz est inhérent au système nerveux normal. Il est le résultat du recrutement subtétanique physiologique des unités motrices, et n'est généralement pas cliniquement visible. Lorsque les contractions musculaires sont maintenues, comme quand les bras sont tendus, surtout avec un papier sur le dessus, le tremblement physiologique (TP) devient visible à l'œil nu. Un TP renforcé peut être lié à des situations de stress (fatigue, anxiété, fièvre et certains états hypermétaboliques) ou à la prise de certains médicaments (médicaments sympathomimétiques, lithium, valproate de sodium, caféine). Le TP renforcé est facilement visible quand le patient tend les bras, pendant qu'il écrit ou qu'il boit dans une tasse. Le diagnostic de TP peut être fait quand il n'y a aucun signe de maladie neurologique sous-jacente, et si le tremblement est réversible après suppression du facteur ou de l'agent en cause.

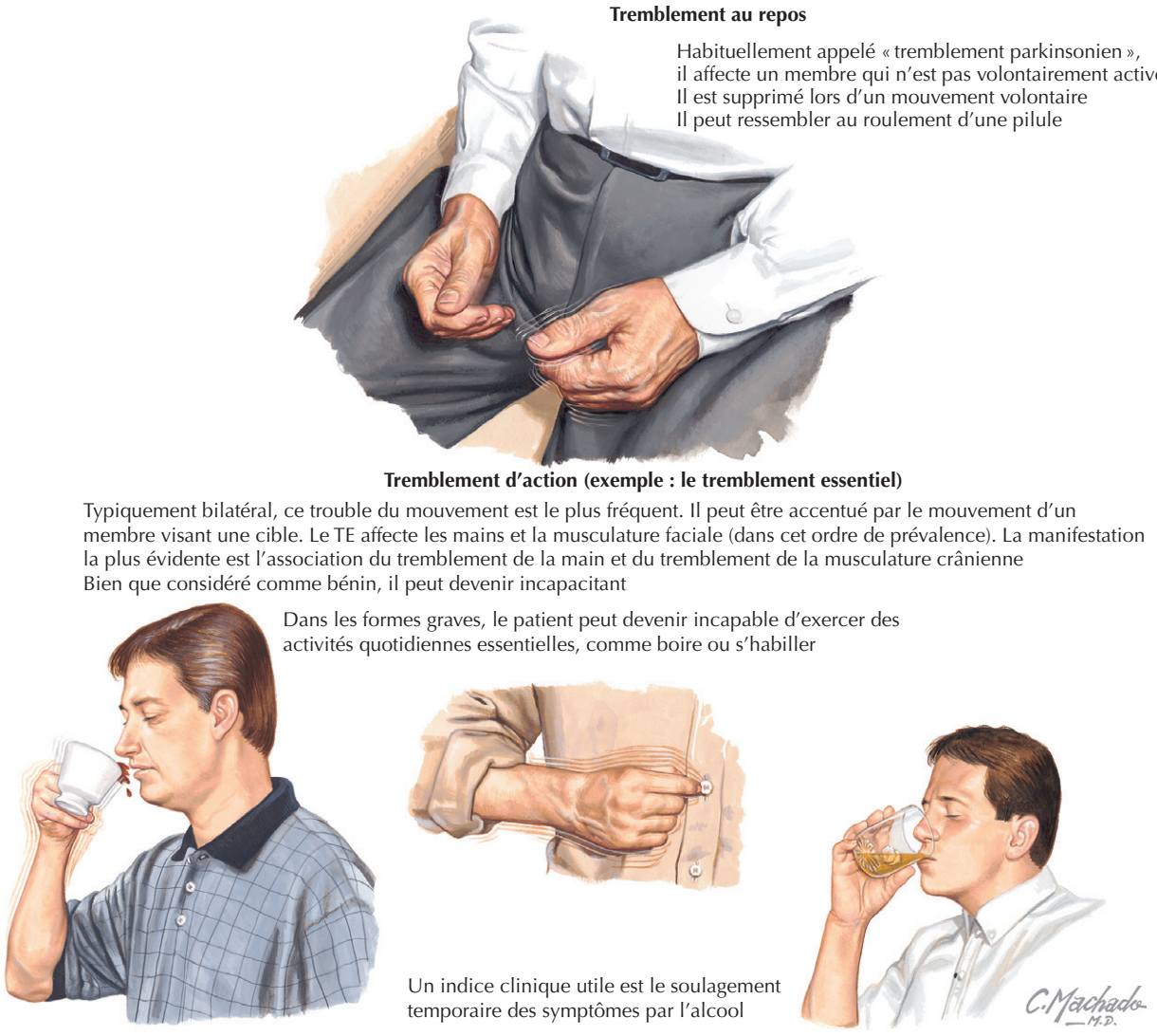
Tremblement au repos

Le tremblement au repos (habituellement de 4 à 5 Hz), souvent appelé «tremblement parkinsonien», survient dans un membre qui n'est pas volontairement activé. Il disparaît avec le mouvement volontaire, et peut ressembler au mouvement nécessaire pour rouler une pilule (frotter le pouce sur la paume de la main ou sur les doigts) [figure 129.1, partie supérieure]. Au début de la maladie de Parkinson (MP), le tremblement de repos peut être intermittent et n'être visible qu'en cas de stress émotionnel ou physique. Comme pour presque tous les troubles du mouvement, il disparaît avec le sommeil.

Tremblement d'action

Accentués par la contraction volontaire du muscle, les tremblements d'action peuvent être posturaux, cinétiques ou isométriques. Le tremblement postural s'observe lors du maintien d'une position, par exemple lorsque les bras

Figure 129.1 Tremblements.



sont maintenus levés. Le tremblement cinétique survient lors du mouvement volontaire ; il est subdivisé en *tremblement cinétique simple* (au cours d'un mouvement non dirigé vers une cible), en *tremblement intentionnel* (accentué, lors d'un mouvement volontaire de la main ou du pied se rapprochant de la cible, comme poser le doigt sur le nez) et en *tremblement spécifique d'une tâche*. Le tremblement isométrique se produit lors d'une contraction musculaire contre un objet fixe (comprimer les doigts de l'examinateur).

Localisation et étiologie des différents syndromes de tremblements

Les différents types de tremblements que nous venons de décrire peuvent se combiner et constituer des syndromes liés à des étiologies spécifiques, qu'il convient de distinguer à des fins diagnostiques et thérapeutiques.

Tremblement au repos (tremblement parkinsonien)

Ce sont surtout dans les maladies des noyaux gris centraux (noyaux de la base) que ce type de tremblement se manifeste, en général dans la MP idiopathique. Le diagnostic de la MP est généralement posé sur la base d'autres signes concomitants, comme la bradykinésie (par exemple lenteur des mouvements, faciès figé), la rigidité (phénomène de la « roue dentée » dû à l'association tremblement et rigidité) et les difficultés à la marche (par exemple le patient traîne les pieds et ne balance pas les bras). Les autres causes de tremblements au repos sont un parkinsonisme soit primaire (par exemple la paralysie supranucléaire progressive, l'atrophie multisystématisée) ou secondaire (par exemple les lésions cérébrovasculaires des noyaux gris centraux, l'intoxication au monoxyde de carbone et certaines maladies mitochondriales). Récemment, un tremblement au repos monosymptomatique a été reconnu comme une

affection qui n'est liée à aucun des symptômes typiques de la MP, ni à son évolution. On lui a donné divers noms comme le *tremblement de la MP bénigne* et le *tremblement parkinsonien bénin*, la neuropathologie exacte de l'affection restant inconnue.

Tremblement d'action (tremblement cérébelleux)

Le tremblement postural et cinétique est une caractéristique commune des maladies impliquant les noyaux profonds du cervelet et les voies cérébelleuses dans le tronc cérébral. Il peut y avoir un tremblement intentionnel particulièrement invalidant. D'autres signes comme le nystagmus, la dysarthrie scandée, une dysrythmie et l'ataxie tronculaire suggèrent l'origine cérébelleuse des troubles. Une association à une atteinte des nerfs crâniens et du tractus pyramidal fait penser à des lésions du tronc cérébral. De nombreux processus pathologiques touchant ces structures peuvent entraîner des tremblements, notamment des syndromes néoplasiques et paranéoplasiques, des affections dégénératives héréditaires et sporadiques, des maladies démyélinisantes, des traumatismes, des infections et des maladies cardiovasculaires. L'alcool fait partie des substances toxiques les plus connues provoquant ce type de tremblement.

Tremblement essentiel

Bien que d'étiologie inconnue, le tremblement essentiel (TE) est le trouble moteur le plus commun, la prévalence étant de 0,4 à 3,9 %. Il est généralement bilatéral, en grande partie symétrique et postural ; le mouvement dirigé d'un membre peut l'accentuer. Un TE grave peut également se manifester par des tremblements au repos. Il affecte plus fréquemment les mains, et ensuite, par ordre de fréquence, la musculature crânienne. Bien que la langue, la tête ou la voix puissent être affectées isolément, le plus souvent, le tremblement de la musculature crânienne est associé au tremblement des mains. Les jambes et le tronc sont les moins touchés, et ne le sont habituellement qu'aux stades avancés de la maladie. Nos connaissances sur la localisation anatomique des lésions et les mécanismes pathologiques du TE sont minimes. Sur la base d'études sur modèle animal et de la similitude des signes et symptômes cliniques du TE grave et de ceux de maladies du cervelet, cet organe semble être le site de la dysfonction. Actuellement, on considère que le TE est la conséquence probable d'un oscillateur central qui peut être amplifié ou supprimé par des voies réflexes.

Le TE peut être sporadique ou familial. Il peut apparaître à tout âge, mais est plus fréquent chez l'adulte jeune. Il peut débuter plus précocement dans la forme familiale que dans la forme sporadique. L'évolution est imprévisible, mais peut être statique pendant des années ou s'aggraver lentement. Bien que généralement considéré comme bénin, il peut devenir invalidant, en particulier dans les professions qui requièrent des activités manuelles précises. Dans la forme grave, les patients peuvent ne pas être en mesure d'accomplir des activités quotidiennes essentielles comme boire dans une tasse ou s'habiller. Des antécédents familiaux contribueront au diagnostic de TE, bien que l'expression puisse être extrêmement variée chez les divers membres de la famille. Un indice clinique utile dans le diagnostic du TE est le soulagement temporaire des symptômes par l'alcool (figure 129.1, partie inférieure). Comme la plupart des autres tremblements, le TE disparaît pendant le sommeil.

Syndrome du tremblement dystonique

Le tremblement dystonique est postural, localisé et irrégulier ; il diminue pendant la relaxation musculaire, et est accentué par le positionnement de la partie dystonique du corps dans le sens opposé de celui de la dystonie. La secousse provoquée par la dystonie cervicale se présente généralement comme une rotation de la tête en signe de négation. Le tremblement dystonique de la main et de la tête peut être difficile à différencier du TE, mais on pourra le différencier par le fait qu'il ne répond pas au traitement du TE ou par des mouvements dystoniques dans d'autres parties du corps. L'étiologie du tremblement dystonique est inconnue ; cependant, elle pourrait être liée à une dysfonction des noyaux gris centraux (ganglions de la base).

Tremblement orthostatique primaire

Le tremblement orthostatique primaire (TO), aussi appelé *syndrome d'instabilité posturale*, est une affection rare qui débute à un âge adulte avancé. Le patient, lorsqu'il est en position debout, a les jambes qui tremblent. Ce qui peut entraîner des chutes, mais cette sensation d'instabilité disparaît généralement lors du mouvement ainsi qu'en position assise ou couchée. Un test électromyographique de surface contribue au diagnostic en montrant, sur le sujet debout, des oscillations de la musculature des jambes dont le rythme est de 14 à 18 Hz et qui disparaissant avec le repos ou le mouvement. L'étiologie est inconnue. On a suggéré qu'il pourrait s'agir d'une variante du TE, mais il s'agit probablement d'une entité distincte en raison de la différence d'âge d'apparition, de l'implication de différentes parties du corps (le TE touche rarement les jambes), de l'absence d'antécédents familiaux et de l'absence de réponse à l'alcool.

Tremblement de Holmes

Le syndrome de tremblement de Holmes combine des caractéristiques de tremblement au repos, d'intention et postural. L'amplitude au repos peut être faible, mais peut devenir incontrôlable lors du maintien des attitudes, surtout lorsqu'en plus, le patient tente un mouvement. En 1904, Holmes l'a d'abord appelé tremblement *rubral* (du noyau rouge), mais plus tard il a été appelé tremblement *mésencéphalique* ou *thalamique*. Désormais, on préfère l'appeler « tremblement de Holmes », car le syndrome peut être dû à des lésions qui touchent non seulement le noyau

rouge et le tractus spinal rubral dans le tronc cérébral, mais aussi le cervelet et le thalamus. Le tremblement peut survenir des semaines ou des mois après une lésion connue (par exemple un accident vasculaire cérébral), et certains patients peuvent avoir en même temps une dystonie. L'identification de ce tremblement justifie toujours la recherche d'une lésion focale sous-jacente.

Tremblement induit par des médicaments

Un tremblement est considéré comme provoqué par un médicament ou une substance toxique s'il survient dans un délai raisonnable après l'ingestion ou le contact. Les tremblements induits par des médicaments peuvent prendre n'importe quelle forme, mais la manifestation clinique la plus commune est le tremblement renforcé par le maintien d'une attitude ou tremblement postural. Il peut être causé par des médicaments tels que des agents sympathomimétiques, notamment les bronchodilatateurs, des xanthines (par exemple la caféine) et l'adrénaline ; des agents à action centrale (par exemple le valproate, le lithium, d'autres antidépresseurs tricycliques et la cocaïne) ; les antiarythmiques (par exemple la mexilétine, le procaïnamide et l'amiodarone) ; des stéroïdes (par exemple des corticostéroïdes, le tamoxifène et la progestérone) ; la ciclosporine et des antimétabolites tels que la vincristine. Le sevrage de médicaments comme les benzodiazépines ou l'alcool peut également précipiter un tremblement postural renforcé. Un tremblement parkinsonien peut être causé par des neuroleptiques et des antagonistes de la dopamine (par exemple l'halopéridol ou le métoclopramide), ou les agents qui diminuent la libération de dopamine dans la synapse (par exemple la réserpine). Un tremblement cérébelleux peut survenir après une intoxication par le lithium ou l'alcool. Des substances toxiques pour l'environnement comme les agents organophosphorés et d'autres insecticides, des métaux toxiques et certains produits chimiques industriels peuvent également provoquer ou aggraver des tremblements.

Tremblement en cas de maladie du motoneurone inférieur et de neuropathie périphérique

Un tremblement peut accompagner les maladies de la cellule de la corne antérieure (par exemple la sclérose latérale amyotrophique) et les neuropathies périphériques. Les neuropathies démyélinisantes et, surtout les dysglobulinémiques, sont particulièrement susceptibles d'être associées à un tremblement, en général postural ou cinétique. On ignore si le tremblement associé à une neuropathie périphérique est dû à un TP secondaire à la faiblesse, à une anomalie dans le système nerveux central ou aux deux.

Tremblement psychogène

Les tremblements psychogènes peuvent imiter presque tous les types de tremblement et leur diagnostic peut être difficile. Une origine psychogène doit être suspectée lorsque les caractéristiques d'autres formes reconnues de tremblements sont introuvables. Des indices sur l'étiologie psychogène comprennent l'apparition soudaine, des fluctuations bizarres de la fréquence et de la direction ; une augmentation lorsque l'attention est attirée sur le mouvement ; des antécédents d'amélioration secondaire inattendue ; une réponse favorable à un placebo. Comme toujours, il faut se rappeler qu'une affection psychogène peut coexister avec une maladie organique.

Diagnostic différentiel

Le tremblement doit être distingué des autres troubles du mouvement. Contrairement aux tremblements, les mouvements cloniques sont augmentés par l'étirement passif du muscle. Les myoclonies, bien que difficiles à distinguer, peuvent être corrélées aux tracés électroencéphalographiques, sont généralement moins rythmiques et ont des pauses visibles entre les saccades. L'épilepsie partielle continue peut ne pas être interrompue par le sommeil et se manifeste généralement à l'électroencéphalographie. L'astérixis (aussi appelé « myoclonie négative ») est caractérisé par une perte subite d'une posture maintenue, suivie d'une récupération, plutôt que d'un mouvement actif.

Démarche diagnostique

L'anamnèse devrait se concentrer sur le déclenchement des tremblements, les antécédents familiaux, les effets de l'alcool, l'extension aux diverses parties du corps, les maladies associées, la prise de médicaments, des contacts éventuels avec des produits chimiques et la consommation de drogues. L'examen neurologique doit tester le tonus musculaire, examiner la démarche et la position du corps et rechercher une akinésie ou une bradykinésie, des anomalies posturales, une dystonie, des signes cérébelleux, des signes pyramidaux, des signes neuropathiques. L'examen ne devrait pas être limité au système nerveux parce que des tremblements peuvent faire suite à d'autres causes telles que des maladies endocrines, une insuffisance hépatique ou un néoplasme.

Des antécédents de symptômes neurologiques avec rémissions et rechutes ou des signes d'autres anomalies neurologiques associés aux tremblements d'action doivent faire envisager la possibilité d'une sclérose en plaques, d'une lésion tumorale ou d'un accident vasculaire cérébral. Puisque l'on dispose de traitements efficaces pour certaines affections inductrices de tremblements (dysfonction thyroïdienne ou maladie de Wilson), il est indiqué de vérifier la fonction de la thyroïde chez tous les patients atteints de troubles du mouvement, et le taux de céruloplasmine chez les patients jeunes. Le tremblement de Holmes nécessite des investigations poussées en vue de l'identification des lésions locales dans le tronc cérébral, le cervelet ou la voie thalamique. Si le tremblement est bilatéral et symétrique, mais n'est pas associé à d'autres anomalies cliniques, l'ima-

gerie de la tête est peu susceptible de fournir des informations utiles.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement efficace de la maladie sous-jacente est généralement la démarche initiale la plus appropriée. Tôt au cours de la MP, les tremblements peuvent répondre aux médicaments anticholinergiques (amantadine, trihexyphénidyl) ou, plus tard, à la lévodopa et aux agonistes dopaminergiques. Le TE peut être sensible au propranolol (initialement 80 mg/j de la préparation à action prolongée, à augmenter progressivement à 320 mg/j si nécessaire et toléré), bien que la primidone puisse également être efficace (initialement 50 mg/j, passant à 250 mg 2 fois par jour ou plus si nécessaire et toléré). On a également montré que le topiramate était efficace dans le traitement du TE (au début, 25 mg/j, puis 100 mg 2 fois par jour ou plus si nécessaire et toléré). Des rapports isolés suggèrent également des soulagements obtenus par la gabapentine, la clonidine, la clozapine, l'acétazolamide ou le méthazolamide.

Le TO primaire est parfois traité par le clonazépam, le phénobarbital, la primidone ou le valproate, bien que des études approfondies ne soient pas disponibles. Ni l'alcool ni le propranolol ne sont utiles. Le traitement de la dystonie avec la toxine botulique entraîne souvent une amélioration significative du tremblement (par exemple dans la dystonie cervicale), mais des tremblements dystoniques peuvent également répondre aux benzodiazépines (par exemple le clonazépam, de 0,25 à 2 mg/j). Le traitement global de ce tremblement cérébelleux reste insatisfaisant. Suspendre des poids aux poignets peut réduire l'amplitude du TE dystonique d'origine cérébelleuse, mais cela aboutit rarement à une amélioration fonctionnelle durable.

L'ablation chirurgicale stéréotaxique, ou plus couramment aujourd'hui la stimulation cérébrale profonde des ganglions de la base, est réservée aux patients atteints d'un tremblement rubral, dystonique, d'intention, essentiel et fortement invalidant, même au repos, et ne répondant pas aux médicaments. Des équipes pluridisciplinaires formées et expérimentées, des patients bien sélectionnés et des cibles neuroanatomiques clairement identifiées sont les principales conditions de succès.

Éviter les erreurs de traitement

Les médicaments sont souvent en cause, et peuvent aggraver un tremblement existant plus faible. Il est important d'envisager ces effets avant d'en introduire de nouveaux pour traiter les tremblements.

Différents types de tremblements peuvent se manifester chez un même patient et requièrent des traitements différents. Par exemple, il n'est pas rare qu'un patient souffrant depuis longtemps de TE développe un tremblement de MP à un âge plus avancé. Recourir aux médicaments dopaminergiques est important pour contrôler les tremblements et autres symptômes associés à la MP.

Un tremblement associé à une dystonie est souvent diagnostiqué à tort comme un TE. Dans certaines circonstances (par exemple les tremblements de la tête avec dystonie cervicale), un contrôle très satisfaisant peut être obtenu par des injections périodiques de toxine botulique. Rechercher la composante dystonique dans l'évaluation des tremblements, en particulier chez les patients qui ne répondent pas au traitement du TE, est très important.

Contrôler complètement la plupart des tremblements est difficilement réalisable avec les médicaments actuels. L'objectif du traitement des tremblements n'est pas de les supprimer complètement, mais bien d'améliorer autant que possible les aptitudes fonctionnelles du patient tout en évitant, autant que possible, les effets secondaires des médicaments. Vouloir rendre le patient libre de tout tremblement peut parfois être médicalement inutile et même nocif, particulièrement chez les personnes âgées.

Futures directions

Il est probable que la stimulation cérébrale profonde va devenir de plus en plus utile au fur et à mesure de l'identification de plus en plus précise des cibles et de la performance des méthodes. De même, l'acquisition de nouvelles connaissances sur les circuits neuronaux chimiques dans le cerveau devrait conduire à une meilleure compréhension mécanistique et à la découverte de nouveaux agents pharmacologiques.

Ressources supplémentaires

Voici de très bons sites Internet consacrés aux tremblements et à leurs traitements :

http://www.ninds.nih.gov/disorders/tremor/detail_tremor.htm
http://www.wemove.org
http://www.medicinenet.com/tremor/article.htm
http://www.essentialtremor.org/
http://www.pdcaregiver.org/tremor.html

Données probantes

1. Britton TC, Thompson PD. Primary orthostatic tremor. BMJ 1995 ; 310 : 143-4. PMID : 7833740.
Ce bref essai traite du tableau clinique, du diagnostic et du traitement du tremblement orthostatique primaire.
2. Deuschl G, Bain P, Brin M ; Ad Hoc Scientific Committee. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. Mov Disord 1998 ; 13 (Suppl 3) : 2-23.
Dans cet article, la Movement Disorder Society propose une classification clinique des tremblements fondée sur la distinction des tremblements au repos, posturaux, cinétiques simples ou intentionnels (tremblements durant un mouvement visant une cible).
3. Gross RE, Krack P, Rodriguez-Oroz MC, et al. Electrophysiological mapping for the implantation of deep brain stimulators for

Parkinson's disease and tremor. Mov Disord 2006; 21 (Suppl 14) : S259-S283.

Cet article passe en revue les techniques utilisées dans la stimulation cérébrale profonde pour traiter la maladie de Parkinson et les tremblements.

4. Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Benign tremulous parkinsonism. Arch Neurol 2006; 63 : 354-7. PMID : 16533962.

Cet article décrit les caractéristiques d'une cohorte de 16 patients atteints de MP qui ont développé des tremblements au repos, modérés à sévères, mais qui, par ailleurs, souffraient moins d'invalidité que les patients de MP typique. Les auteurs ont proposé que le « tremblement parkinsonien bénin » soit considéré comme une entité clinique distincte de la MP classique.

5. Koller W, Hristova A, Brin M. Pharmacological treatment of essential tremor. Neurology 2000; 54 (11 Suppl 4) : S30-S38.

Il s'agit d'un excellent aperçu du traitement médicamenteux du TE.

6. Marsden CD. Origins of normal and pathological tremor. In : Findley LJ, Capildeo R, éds. Movement disorders : tremor. Londres : Macmillan; 1984. p. 37-84.

C'est une vue d'ensemble classique, mais toujours utile, de la physiologie et de la pathologie des différents types de tremblements.

7. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Essential tremor : the most common movement disorder in older people. Age Ageing 2006; 35 (4) : 344-9. PMID : 16641144.

Les auteurs passent en revue la forme la plus fréquente des tremblements, le TE.

Xuemei Huang ▪ Lars Peter Jacobson ▪ J. Douglas Mann

130

Maladie de Parkinson

Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est définie comme une affection chronique, neurodégénérative progressive d'étiologie inconnue, qui peut entraîner une invalidité importante et une mortalité précoce si non traitée. La MP a d'abord été décrite par James Parkinson en 1817 dans une monographie classique intitulée *Shaking Palsy* (Paralysie agitante). La maladie touche environ 1 % des Américains âgés de plus de 60 ans, et sa prévalence aux États-Unis devrait plus que tripler au cours des 50 prochaines années, en raison du vieillissement de la population. Le risque de MP est plus élevé chez les hommes que chez les femmes, 2,0 % contre 1,3 %. Le coût annuel de la MP aux États-Unis est estimé à 6 milliards de dollars au moins; il est lié aux frais directs liés à la santé et aux coûts indirects dus aux handicaps et à la perte de productivité.

Le traitement symptomatique, qui repose principalement sur le remplacement de la dopamine, a beaucoup progressé et, plus récemment, la stimulation cérébrale profonde (SCP) a considérablement amélioré la qualité et l'espérance de vie des patients atteints de MP. Cependant, les parkinsoniens continuent à souffrir de déficits moteurs progressifs et non moteurs qui nuisent à leur qualité de vie et alourdissent la charge des personnes qui les aident.

Étiologie et pathogénie

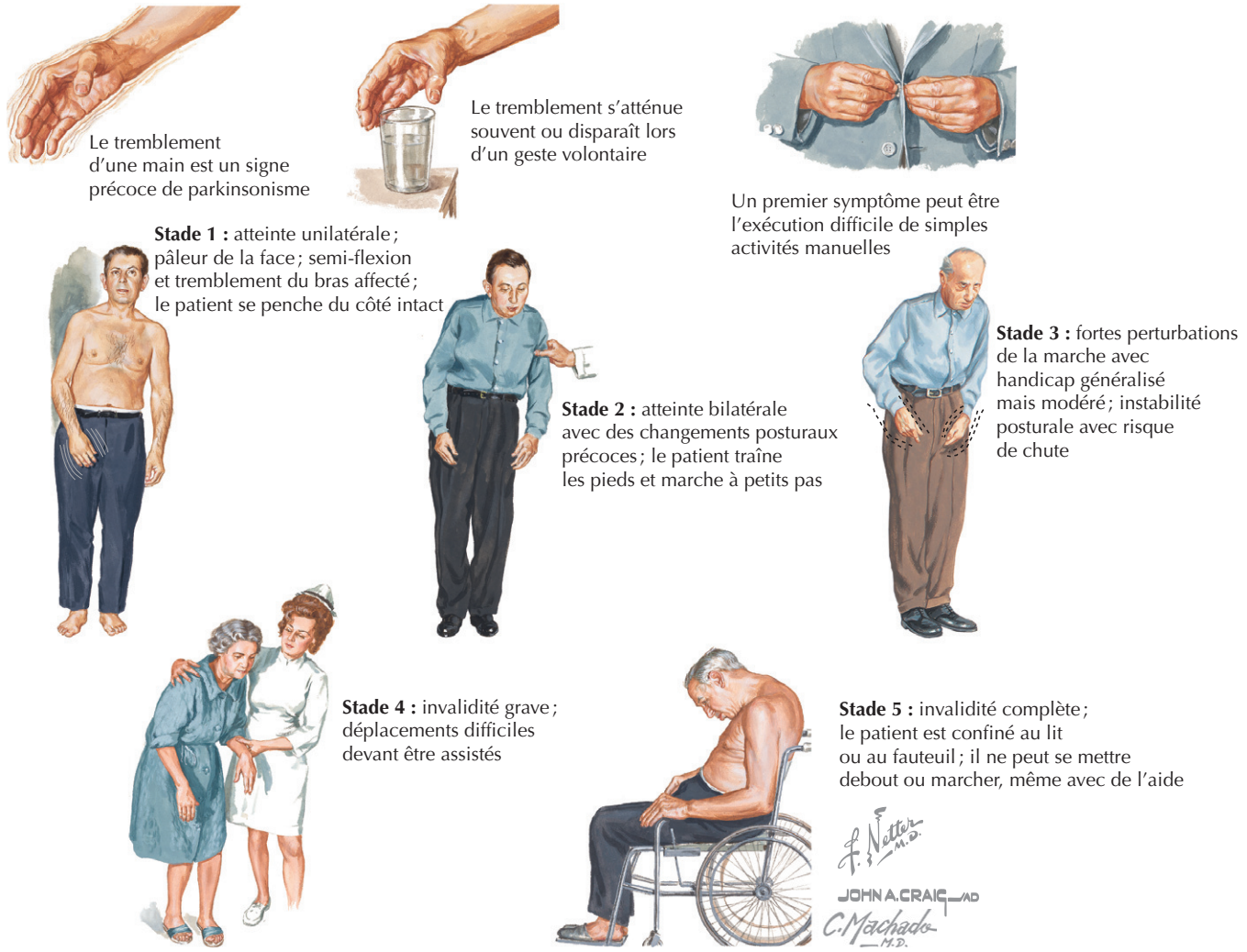
Le changement pathologique le plus évident dans la MP est une dégénérescence des neurones dopaminergiques, pigmentés par la mélanine, dans la zone compacte de la substance noire (SNc) du mésencéphale. Les changements dans la SNc sont les plus prononcés dans sa région ventrolatérale. Les neurones touchés contiennent des inclusions appelées corps de Lewy; on sait à présent qu'elles sont constituées d'agrégats protéiques qui, dans certains cas, sont liés à la cause de la maladie. Des modifications neurodégénératives peuvent aussi être trouvées dans le locus caeruleus, le noyau basal de Meynert, le noyau pédonculopontin, le cortex cérébral et la moelle épinière.

Au plan neurochimique, la MP se caractérise par une diminution de la dopamine du striatum. Les systèmes sérotoninergiques, noradrénergiques et cholinergiques peuvent également être touchés, mais dans une moindre mesure. La cause la plus probable des signes et des symptômes moteurs est le déficit en dopamine ou un dysfonctionnement des noyaux de la base, même une incertitude considérable demeure quant à la base physiopathologique exacte des aspects individuels de la MP.

Des causes génétiques n'ont été trouvées que pour la MP familiale, qui représente moins de 5 % de tous les patients. Les mutations portent sur plusieurs gènes qui codent des protéines impliquées dans la fonction synaptique et l'apprêtement des protéines. Elles ont fourni d'importantes pistes de recherche, mais pas une cause spécifique de la forme sporadique, beaucoup plus fréquente, de la MP. Un autre jalon a été planté lorsque l'on a constaté que des toxicomanes qui s'injectaient, par voie intraveineuse, du MPTP (1-méthyle-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine, un dérivé de la production d'un opioïde illicite) développaient un syndrome d'évolution rapide, presque identique à la MP sporadique. La découverte de composés de type MPTP dans l'environnement a suscité un grand intérêt en raison de leur rôle étiologique potentiel dans la MP, mais des études ultérieures n'ont pas confirmé l'hypothèse. Toutefois, cette observation a donné une impulsion à l'hypothèse actuelle que la MP sporadique résulterait d'interactions entre facteurs génétiques et environnementaux.

Certaines observations à propos de la MP sont surprenantes et intéressantes. Par exemple, tant le tabagisme que la consommation de café ont été systématiquement associés à une incidence *plus faible* de MP. Le tabagisme s'avère indubitablement dangereux pour la santé; aussi son association à

Figure 130.1 Signes cliniques de la maladie de Parkinson.



une prévalence plus faible de MP est-elle surprenante[1]. Récemment, on a signalé que l'apolipoprotéine ε2, mais pas l'ε4, était associée à un risque accru de MP. En général, l'allèle ε2 est lié à la longévité et à un faible risque de maladie d'Alzheimer, alors que l'allèle ε4 est un facteur de risque majeur. Si en effet la MP sporadique est le résultat d'interactions complexes, génétiques et environnementales, trouver des causes simples paraît donc peu probable.

Tableau clinique

Caractéristiques principales

Les symptômes principaux de la MP sont le tremblement, la bradykinésie, la rigidité et les troubles de la marche (figure 130.1). Le diagnostic repose sur au moins deux des trois premiers symptômes.

Le tremblement survient généralement au repos et à une fréquence de 4 à 7 Hz. Contrairement au tremblement essentiel, qui dépend fortement de la posture et de l'action, le tremblement de la MP peut être modéré et ne gêner que peu la fonction, puisqu'il disparaît au moment où celle-ci s'exerce. Par exemple, on constatera un tremblement du menton sans tremblement de la tête ni altération de la voix, contrairement à ce que l'on observe dans le tremblement essentiel.

La bradykinésie est un ralentissement de la fonction motrice. La rigidité est une augmentation du tonus musculaire constatée lors des mouvements passifs exécutés durant l'examen clinique. Les divers degrés de bradykinésie et de rigidité composent une large variété de tableaux cliniques. L'écriture manuscrite est touchée car la mobilisation de la main est difficile, la conséquence étant une réduction progressive de la taille des lettres (micrographie). Le patient marche plus lentement ; il balance moins

1 Le tabagisme se révèle également bénéfique chez les patients souffrant de colite ulcéreuse ; des expériences sur la souris suggèrent que l'effet bénéfique pourrait être dû à l'activité anti-inflammatoire du monoxyde de carbone produit par la combustion du tabac. (*N.d.T.*)

les bras et tourne peu la tête. L'aptitude moindre à la rotation, la diminution du temps de réaction et la démarche traînante augmentent le risque de chutes. L'expression faciale est généralement réduite, le visage prend l'apparence d'un masque, et le clignotement oculaire spontané est ralenti. La parole est lente la voix s'estompe. La rigidité contribue à une immobilisation généralisée ainsi qu'à la posture voûtée en position debout et à la marche (voir la figure 130.1, stade 3). En étendant un membre du patient, on perçoit une rigidité musculaire qui se manifeste par à-coups, donnant l'impression d'un mouvement de roue dentée, ce qui semble être la conséquence de la combinaison de la rigidité aux tremblements. La MP débute généralement de manière asymétrique. Si les premiers symptômes sont symétriques, il faut penser à d'autres causes de parkinsonisme, notamment la prise de phénothiazines ou une hypothyroïdie.

Le faciès impassible, le clignement oculaire ralenti, les tremblements au repos, le phénomène de la « roue dentée », la micrographie, la bradykinésie, la diminution de balancement des bras à la marche, la posture voûtée et la démarche traînante sont des manifestations évidentes à l'examen clinique. Certaines anomalies, comme des réflexes tendineux anormaux, une faiblesse latéralisée, des changements sensoriels et des signes cérébelleux, sont généralement absentes. Ces dernières années, on a reconnu que la MP était souvent associée (1) à des déficits cognitifs, comme un affaiblissement de la faculté d'attention, des fonctions exécutives et de la mémoire de travail, toutes ces aptitudes étant liées à la fonction du lobe frontal ; (2) à des troubles de l'humeur, du sommeil, de l'olfaction et du fonctionnement du système nerveux autonome. Ces déficits non moteurs sont particulièrement difficiles à traiter, surtout lorsque ceux-ci s'aggravent, alors que les symptômes moteurs répondent bien au traitement dopaminergique et à la SCP.

Diagnostic différentiel

L'encadré 130.1 reprend la liste des diagnostics différentiels de la MP.

Encadré 130.1 Diagnostic différentiel du parkinsonisme

- Effets des médicaments : des médicaments, en particulier des antipsychotiques typiques comme les phénothiazines, peuvent produire les symptômes de la MP.
- Dépression : un émoussement affectif, un retard psychomoteur et une pseudo-démence peuvent être présents, mais les manifestations primaires de la MP comme les tremblements et la rigidité à cliquet sont absents.
- Traumatisme crânien : une latéralisation des réflexes ostéotendineux, une faiblesse motrice et les manifestations sensorielles permettent de distinguer une lésion traumatique de la MP (par exemple hématome sous-dural).
- Accident vasculaire cérébral : une lésion vasculaire cérébrale peut produire des signes et des symptômes parkinsoniens qui surviennent généralement de manière soudaine et sont non progressifs.
- Maladie de Wilson : des antécédents familiaux, des anneaux de Kayser-Fleischer constatés à la lampe à fente, le dysfonctionnement hépatique, la céruloplasmine sérique anormale et le taux de cuivre élevé dans le sérum et l'urine conduisent au diagnostic.
- Paralysie supranucléaire progressive (PSP) : la bradykinésie et la rigidité peuvent être présentes, mais la perte des mouvements oculaires volontaires, en particulier le regard vers le haut, est caractéristique.
- Tumeurs intracrâniennes : l'examen neurologique doit contribuer à l'identification de signes incompatibles avec la MP et qui requièrent des examens complémentaires.
- Infections virales et leurs séquelles : l'examen neurologique suggère une implication cérébrale plus diffuse avec d'autres symptômes et signes physiques.
- Hydrocéphalie à pression normale (HPN) : la démarche est plus évocatrice d'une apraxie (« pied coincé »), et la démence apathique ainsi que l'incontinence urinaire sont plus évidentes.
- La maladie de Huntington : des antécédents familiaux positifs, des mouvements choréiformes et la démence prédominent.
- Atrophie multisystémique (AMS), y compris le syndrome de Shy-Drager : des caractéristiques parkinsoniennes peuvent être présentes, mais l'insuffisance autonome, dont l'hypotension orthostatique, est une composante majeure.
- Hypothyroïdie : bradykinésie, épaississement de la peau, constipation, intolérance au froid ainsi que l'affaiblissement de l'énergie dominent le tableau.

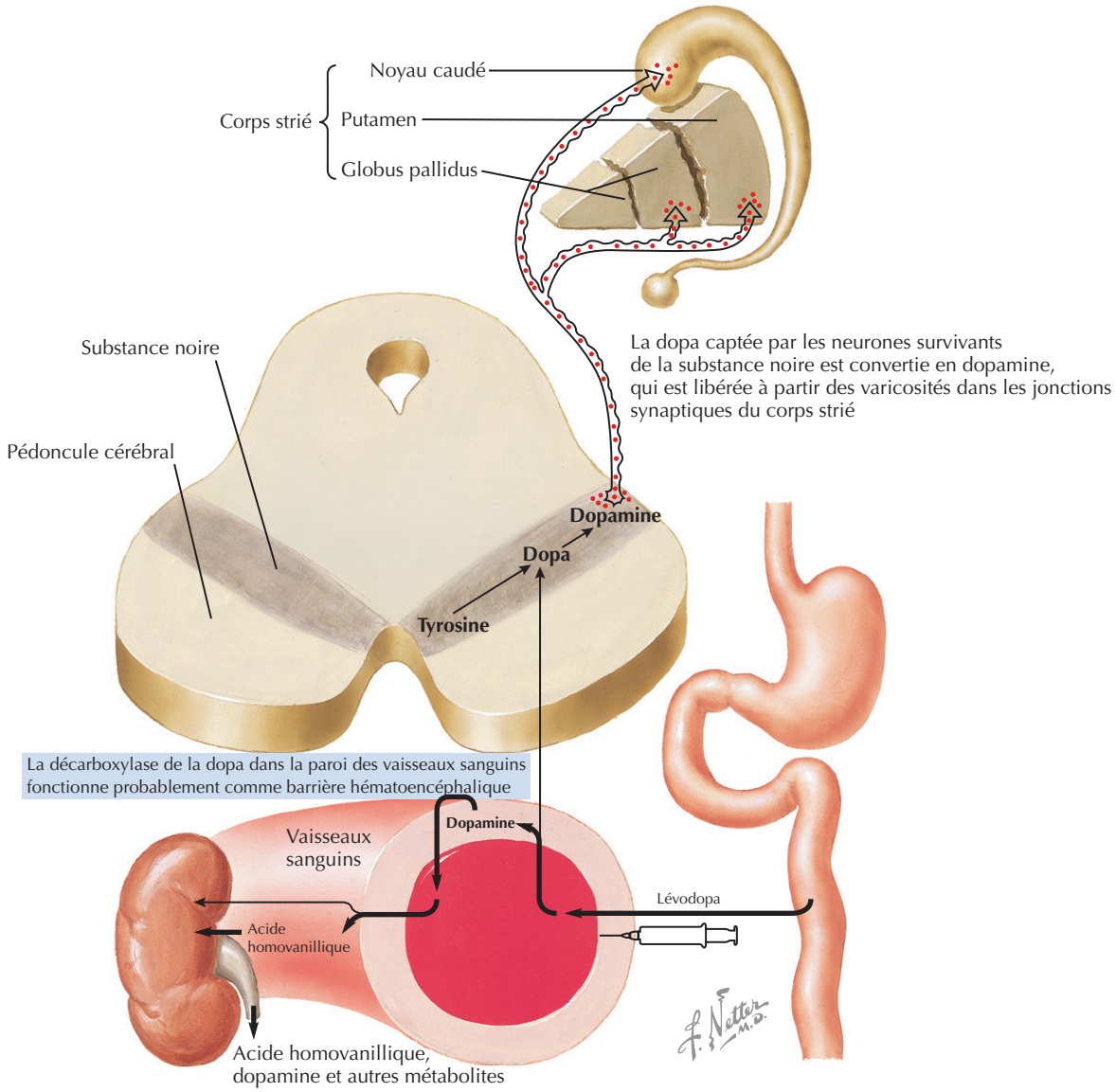
Démarche diagnostique

Le diagnostic de la MP est basé sur les critères cliniques suivants :

1. deux signes de la triade classique (tremblement au repos, rigidité et bradykinésie) ;
2. l'asymétrie des symptômes et des manifestations à l'examen ;
3. une réponse positive nette à la lévodopa.

Il n'existe pas de marqueurs biologiques fiables de la maladie. Bien que seules la tomographie d'émission monophotonique et la tomographie par émission de positons soient utilisées dans certains travaux de recherche pour déterminer l'intégrité des systèmes de la dopamine (par exemple les transporteurs de la dopamine et la capture de fluorodopa), ils ne sont pas plus précis dans le diagnostic de la maladie qu'un clinicien formé. L'imagerie par résonance magnétique peut aider à éliminer d'autres causes dans le diagnostic différentiel telles que des lésions de masse, un accident vasculaire cérébral, une atrophie pontique cérébelleuse dans l'atrophie multisystémique, une atrophie du tronc cérébral dans la paralysie supranucléaire progressive et l'agrandissement des ventricules dans l'hydrocéphalie à pression normale. Les tests de laboratoire

Figure 130.2 Rôle hypothétique de la lévodopa dans la maladie de Parkinson.



devraient porter sur la fonction de la thyroïde et des parathyroïdes et, si le début est antérieur à l'âge de 50 ans, un dosage de la céruloplasmine sérique s'impose pour le diagnostic d'une maladie de Wilson.

Soins et traitement

Traitement optimal

Médicaments

La *lévodopa*, un précurseur de la dopamine, reste le médicament le plus efficace pour le traitement des symptômes et de tous les signes principaux de la maladie. On pense que la lévodopa permet aux neurones à dopamine qui restent dans la SNc de produire plus de dopamine, ce qui entraîne une activation proche de la normale des récepteurs de la dopamine (figure 130.2). Presque tous les patients avec une MP montreront une réponse positive à la lévodopa, et l'absence d'une telle réponse doit faire douter du diagnostic. Il n'existe aucune preuve de l'avantage de retarder le traitement symptomatique de la MP. Les effets secondaires de la lévodopa sont de deux types : précoces et brefs ou tardifs et prolongés. Les précoces sont : des nausées, de l'hypotension orthostatique, de la confusion, des hallucinations et des troubles du rythme cardiaque. L'utilisation durant plusieurs années est associée au phénomène de *wearing-off*, ou aggravation de fin de dose, et à des dyskinésies, ce qui oblige à des prises plus fréquentes. Les *phénomènes on-off* ou fluctuations de l'efficacité sont de brèves pertes d'efficacité de la lévodopa, soudaines et imprévisibles, survenant en général après un traitement prolongé. Des fluctuations motrices se manifestent chez

environ la moitié des patients après 5 ans de traitement par la lévodopa, et chez 70 % après 15 ans. La carbidopa (inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés aromatiques) est généralement associée à la lévodopa, afin de réduire la dégradation du métabolisme périphérique de la lévodopa. En diminuant la conversion périphérique de la lévodopa en dopamine, noradrénaline et adrénaline, les effets secondaires systémiques de la lévodopa, comme l'hypotension et les troubles du rythme cardiaque, sont considérablement réduits. Des tests sanguins sont inutiles en cas de traitement par la lévodopa.

Les agonistes de la dopamine activent directement les récepteurs de la dopamine dans le cerveau sans avoir besoin de bioconversion. Combinés à la lévodopa, ils offrent les avantages d'une réduction des fluctuations des réponses à la lévodopa et d'une activation pulsatile des récepteurs dopaminergiques. Des essais cliniques ont montré que l'addition d'un agoniste de la dopamine pouvait réduire les dyskinésies dues à la lévodopa. Les anciens agonistes de la dopamine (bromocriptine et pergolide), qui sont des dérivés de l'ergot de seigle, ont des effets secondaires graves, notamment des délires, des hallucinations, de l'hypotension et une fibrose pulmonaire et rétropéritonéale. Bien que les agonistes dopaminergiques plus récents, comme le ropinirole et le pramipexole, qui ne sont pas dérivés de l'ergot, aient diminué de façon significative ces complications, ils peuvent provoquer une hypotension orthostatique, un œdème périphérique, des nausées, des dyskinésies, de la confusion et une somnolence excessive. Récemment, des comportements compulsifs, comme le jeu, ont également été liés à l'utilisation d'agonistes de la dopamine. Le ropinirole et le pramipexole peuvent être utiles comme traitement initial de la MP précoce, mais leur rôle est principalement d'appoint. L'apomorphine, introduite sur le marché américain en 2005, peut être administrée par voie sous-cutanée pour traiter de graves épisodes d'enrayage cinétique (*freezing* : les pieds restent collés au sol).

Les *inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase* (COMT) améliorent la disponibilité de la lévodopa en diminuant sa conversion périphérique en 3-*O*-méthyldopa. Les inhibiteurs de la COMT réduisent les fluctuations en réponse à la lévodopa, avec en conséquence plus de phases efficaces. L'utilisation des inhibiteurs de la COMT requiert une réduction de la posologie quotidienne de lévodopa de 20 à 30 % afin d'éviter les effets secondaires d'une médication excessive, comme les dyskinésies. La tolcapone et l'entacapone sont les inhibiteurs de la COMT disponibles. L'entacapone est plus couramment utilisée, car elle provoque moins d'effets secondaires hépatiques que la tolcapone. L'insuffisance hépatique aiguë observée chez un petit nombre de patients prenant la tolcapone requiert un suivi des tests de fonction hépatique avant et jusqu'à 6 mois après le début du traitement. Les autres effets indésirables de la tolcapone sont la diarrhée, des douleurs abdominales, des troubles du sommeil et l'hypotension orthostatique. Malgré ces limites, la tolcapone semble avoir une efficacité supérieure, probablement parce qu'elle traverse plus facilement la barrière hématoencéphalique et augmente ainsi la durée d'action de la dopamine.

L'amantadine est efficace dans la MP, mais l'amélioration peut être transitoire. Elle est le seul médicament dont l'efficacité est prouvée dans le traitement des dyskinésies. Son mode d'action passe probablement par ses effets sur les récepteurs du glutamate et du *N*-méthyl D-aspartate. Le médicament est généralement bien toléré, mais on a signalé les effets secondaires suivants : œdème périphérique, rétention urinaire, livedo réticulaire, agitation, confusion, étourdissements, rêves agités et insomnie.

Les *inhibiteurs de la monoamine-oxydase B*, la sélégiline et la rasagiline, ont été proposés comme neuroprotecteurs, capables de ralentir la progression de la maladie. Puisque les effets bénéfiques des deux médicaments sur les symptômes primaires sont légers, obtenir des données sans équivoque confirmant la neuroprotection s'est avéré difficile. La sélégiline et la rasagiline peuvent réduire à la fois les fluctuations des réponses à la lévodopa et la dose quotidienne de ce médicament. Bien qu'elles ne nécessitent pas les restrictions alimentaires imposées par les inhibiteurs de la monoamine-oxydase A, elles interagissent de manière néfaste avec certains médicaments, notamment la mépéridine, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. La sélégiline entraîne plus d'effets secondaires, comme des hallucinations et des troubles du sommeil, peut-être parce qu'elle est métabolisée en L-amphétamine. Un agent plus récent, la rasagiline, a moins d'effets secondaires chez les personnes plus âgées.

Les *agents anticholinergiques*, la benztropine et le trihexyphénidyle, peuvent soulager les tremblements et réduisent également les écoulements de bave. L'échelle posologique est limitée en raison d'effets secondaires importants : souvent, une vision trouble, une rétention urinaire, des troubles de la mémoire, des hallucinations et de la confusion.

Régime alimentaire

Limiter les protéines alimentaires améliore l'absorption gastro-intestinale de la lévodopa ainsi que son transport à travers la barrière hématoencéphalique. Les régimes riches en protéines augmentent des acides aminés, qui entrent en concurrence avec la lévodopa pour le transport et peuvent diminuer les taux de lévodopa dans le système nerveux. La vitamine E (tocophérol) est capable de limiter les effets des radicaux libres et, théoriquement, d'exercer des effets neuroprotecteurs; toutefois, une seule et grande étude n'a pas montré d'effets bénéfiques dans la MP.

Thérapie physique et exercice

Il est prouvé que l'exercice régulier réduit les risques de MP et améliore à long terme la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes. L'exercice régulier et la physiothérapie contribuent à maintenir la souplesse et la force. La logopédie peut aider à amplifier le volume et la clarté de la voix.

Approches neurochirurgicales

Divers procédés d'ablation neurochirurgicale précédemment utilisés pour le contrôle des tremblements et de la rigidité ont été largement remplacés par la SCP au moyen d'électrodes implantées, qui est plus efficace et entraîne moins de morbidité et de mortalité. Au cours des 5 dernières années, la SCP a pris une place importante dans le traitement de patients qui ne peuvent plus être traités médicalement. La SCP peut améliorer à la fois les fluctuations motrices et les dyskinésies, tout en diminuant les doses du médicament susceptibles de provoquer de nombreux effets secondaires non moteurs. On a signalé que, dans certains cas, les améliorations fournies par la SCP pouvaient persister jusqu'à 10 ans. Les effets secondaires potentiels sont les suivants : accident vasculaire cérébral et infection périopératoires, désorganisation des processus de pensée, élocution difficile, troubles visuels et sensoriels, instabilité à la marche, incoordination, maux de tête, convulsions et dépression. Au fur et à mesure de l'acquisition des compétences interdisciplinaires et de l'expérience requises, les centres médicaux pratiquant la SCP pour la MP se multiplient.

Éviter les erreurs de traitement

- Il faut éviter les médicaments antipsychotiques qui peuvent aggraver la MP. Ils comprennent les antipsychotiques typiques (par exemple l'halopéridol) ainsi que quelques atypiques (par exemple l'olanzapine et la rispéridone). Si nécessaire, il est préférable d'utiliser des médicaments antipsychotiques atypiques qui sont moins susceptibles d'aggraver la MP (la clozapine et la quétiapine).
- Des médicaments antiémétiques peuvent aussi aggraver la MP, notamment la prochlorpérazine, le métoclopramide et la prométhazine. Si nécessaire, il faut recourir au triméthobenzamide ou à l'ondansétron.
- La MP est une maladie d'évolution lente. De nombreux facteurs de stress médicaux (par exemple une infection) ou sociaux (par exemple un divorce ou la perte du conjoint) peuvent exacerber les symptômes parkinsoniens de manière aiguë. Lors d'une aggravation soudaine de la MP, il faut penser à ces facteurs potentiels et les prendre en charge.
- Le traitement de la MP requiert souvent la prise de plusieurs médicaments, car un grand nombre de ces patients sont âgés. Le fait d'expliquer soigneusement le schéma thérapeutique au patient, à sa famille et au pourvoyeur de soins, ainsi qu'une rédaction lisible du plan thérapeutique, peuvent jouer un rôle crucial dans la mise en œuvre réussie du traitement.
- Pour tous les médicaments antiparkinsoniens, il convient de commencer avec une dose faible et de l'augmenter lentement afin de minimiser les effets secondaires.
- Traiter des symptômes non moteurs (par exemple la dépression, des troubles du sommeil, des troubles cognitifs et comportementaux) couramment associés à la MP est essentiel afin de fournir la meilleure qualité de vie au patient et à sa famille.

Futures directions

Sur la base de divers types de recherche, de nombreux neurorécepteurs ont été proposés comme étant impliqués dans le développement de la MP. Plusieurs nouveaux agonistes de la dopamine sont testés, qui sont administrés autrement (par exemple par voie sublinguale ou transdermique) ou qui visent des groupes différents de récepteurs dopaminergiques. En outre, des antagonistes des récepteurs du glutamate et de l'adénosine ainsi que plusieurs autres classes de médicaments sont en développement. Actuellement, le traitement expérimental par transplantation de neurones embryonnaires dans des cas graves de MP fait l'objet d'un moratoire. Toutefois, d'importantes recherches sont en cours afin de déterminer si des cellules souches génétiquement modifiées peuvent s'avérer utiles au traitement. On s'intéresse également aux stratégies basées sur les neuroprotecteurs, qu'il s'agisse de petites molécules ou de thérapie génique. Bien que les objectifs curatifs ou de neuroprotection n'aient pas encore été rencontrés, le niveau actuel des activités de recherche dans ces domaines offre des perspectives de succès.

Ressources supplémentaires

Voici quelques sites Internet intéressants sur la MP et son traitement :
http://www.ninds.nih.gov/funding/research/parkinsonsweb/index.htm.
http://www.parkinson.org
http://www.apdaparkinson.org
http://www.pdf.org
http://www.parkinsonsinfo.com
http://www.parkinsonsdisease.com/
http://www.mdvu.org
http://www.wemove.org/par/
http://www.michaeljfox.org

Données probantes

1. Davis GC, Williams AC, Markey SP, et al. Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. Psychiatry Res 1979; 1 : 249-54. PMID : 298352.
Cet article fournit la première description du parkinsonisme aigu, permanent et dramatique causé par l'injection de MPTP, un composé produit accidentellement par des toxicomanes qui cherchaient à synthétiser un produit congénère de la mépéridine. Le sujet a répondu aux médicaments antiparkinsoniens et, à l'autopsie, on a trouvé des modifications pathologiques remarquablement similaires à celles de la MP, ce qui a conduit au modèle animal de MP le plus utile.
2. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. J Neurol 1997; 244 : 2-8. PMID : 9007738.
Des déficits cognitifs sont observés chez certains patients atteints de MP, notamment une fonction exécutive affaiblie, un enregistrement mnésique

défectueux et une aptitude moindre au traitement visuospatial. Les auteurs passent en revue les observations suggérant les causes possibles et les mécanismes neuraux.

3. Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EM, et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. Mov Disord 1991 ; 6 : 151-6. PMID : 2057006.

   Cette étude clinique contrôlée chez 98 parkinsoniens appuie l'hypothèse que le processus pathologique primaire affecte directement la fonction gastro-intestinale, ces troubles n'étant pas expliqués par des effets secondaires de médicaments ou d'autres facteurs. Les symptômes plus marqués chez ces patients étaient la salivation excessive, la dysphagie, des nausées, de la constipation et un contrôle déficient de la défécation.

4. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, et al. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. J Clin Epidemiol 2002 ; 55 : 25-31. PMID : 11781119.

   Cette étude épidémiologique effectuée dans le comté d'Olmsted, Minnesota, a révélé que le risque de parkinsonisme au cours d'une vie à partir de la naissance était de 4 % pour les hommes et de 3,7 % pour les femmes. Pour la MP, les chiffres étaient de 2 % pour les hommes et 1,3 % pour les femmes. Ces chiffres fournissent des informations utiles pour les entretiens avec les patients et leur famille.

5. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Bravo M. Parkinson's disease and sleep. Sleep Med Rev 2003 ; 7 : 115-29.

   Deux tiers des personnes souffrant de TP se plaignent de troubles du sommeil, de somnolence diurne excessive, de parasomnie, de difficultés à l'endormissement et au maintien du sommeil. Il s'agit d'un sujet important à considérer lors de la prise en charge clinique car, dans cette population, la qualité de vie peut être gravement affectée par le manque de sommeil.

6. Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. Adv Neurol 1987 ; 45 : 19-34. PMID : 2881444.

   Les auteurs passent en revue les bases physiopathologiques de la MP. Ils expliquent et discutent les relations complexes de la neuroanatomie et de la neurochimie.

7. Huang X, Chen PC, Poole C. APOE-ε2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson disease. Neurology 2004 ; 62 : 2198-202. PMID : 15210882.

   Une méta-analyse a révélé que l'allèle APOE ε2, mais pas l'allèle ε4, est positivement associé à la MP sporadique, alors que l'allèle APOE ε4 augmente la prévalence de la maladie d'Alzheimer, l'allèle APOE ε2 étant protecteur ; ce qui souligne que ces deux maladies neurodégénératives diffèrent.

8. Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes : its role in differential diagnosis. Curr Opin Neurol 2004 ; 17 : 417-23. PMID : 15247536.

   La perte de la fonction olfactive est courante dans la MP, dans la démence à corps de Lewy et dans certains syndromes cérébelleux, mais pas dans la PSP, dans la dégénérescence corticobasale ou dans le parkinsonisme vasculaire. La normalisation des tests olfactifs a offert un nouveau moyen de diagnostic précoce de certains troubles du mouvement, y compris la MP.

9. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease : pathophysiologic and clinical implications. N Engl J Med 1988 ; 318 : 876-80. PMID : 3352672.

   L'autopsie de huit parkinsoniens a révélé des pertes importantes de dopamine dans des parties étendues du putamen, mais des pertes très focalisées et individualisée, limitées dans le noyau caudé.

10. Langston JW, Ballard PA Jr. Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. N Engl J Med 1983 ; 309 : 310.

    Ceci est un autre des premiers rapports concernant un cas d'exposition au MPTP aboutissant au parkinsonisme.

11. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N Engl J Med 2003 ; 348 : 1356-64. PMID : 12672864.

    Cet article compare et oppose ces deux affections neurodégénératives sur divers points : expression phénotypique, génétique, neuropathologie, neurochimie et neuropharmacologie fonctionnelle.

12. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Londres : Sherwood, Neely, and Jones ; 1817.

    Il s'agit de la première description de la MP.

13. Sherer TB, Betarbet R, Greenamyre JT. Pathogenesis of Parkinson's disease. Curr Opin Investig Drugs 2001 ; 2 : 657-62. PMID : 11569943.

    Cet article passe en revue le rôle de la dysfonction mitochondriale dans le développement de la MP. Les auteurs évaluent les rôles respectifs des facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que celui du stress oxydatif et de l'excitotoxicité.

14. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. Neurol Clin 1996 ; 14 : 317-35. PMID : 8827174.

    Les auteurs présentent la MP comme un trouble multifactoriel dans le développement duquel interviennent à la fois l'environnement et la génétique. Ils insistent sur l'importance du dépistage précoce, qui rend le traitement de la maladie plus efficace et prolonge la fonction neuronale.

15. Tanner CM, Goldman SM, Ross GW. Etiology of Parkinson's disease. In ; Jankovic J, Tolosa E, éds. Parkinson's disease and movement disorders. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins ; 2002. p. 90-103.

    Ce chapitre est une revue actualisée de l'étiologie de la MP à partir de l'article de 1996.

Karen Kölln ▪ Jeffrey Lacour ▪ Harold C. Pillsbury III

131

Paralysie de Bell

Introduction

Les muscles de la mimique sont intimement impliqués dans la capacité de communiquer nos émotions à ceux qui nous entourent. La paralysie faciale unilatérale aiguë, aussi appelée paralysie de Bell d'après sir Charles Bell, qui a décrit le trouble en 1821, est la cause la plus fréquente d'atonie faciale et la neuropathie crânienne la plus courante. Jadis, la paralysie de Bell était considérée comme idiopathique et son diagnostic était posé par exclusion. Cependant, selon des investigations récentes, la parésie ou la paralysie seraient dues à l'inflammation causée par une infection virale herpétique. La paralysie de Bell est la cause la plus fréquente de paralysie faciale unilatérale du neurone moteur inférieur, représentant 60 à 75 % de toutes les paralysies faciales périphériques. Elle survient aussi bien chez les hommes que chez les femmes et en n'importe quelle saison, et touche environ 20 à 30 personnes sur 100 000. Pas moins de 71 % des patients non traités se rétablissent complètement, tandis que 84 % récupèrent une fonction faciale presque normale. Les indicateurs de mauvais pronostic quant à la récupération de la fonction sont l'âge, l'hypertension, les troubles gustatifs, des douleurs autres que dans l'oreille et la paralysie complète du nerf facial.

Étiologie et pathogénie

Une bonne connaissance de l'anatomie du nerf facial est essentielle à la compréhension de la paralysie de Bell. Il contient des fibres impliquées principalement dans le contrôle moteur des muscles de la mimique, du muscle de l'étrier (stapedius) et du ventre postérieur du muscle digastrique. En plus de ces fibres motrices, le nerf facial comporte des branches sensorielles et des fibres parasympathiques. La sensation gustative des deux tiers antérieurs de la langue est transmise au nerf facial par la corde du tympan. Les fibres parasympathiques atteignent les glandes lacrymales et sous-maxillaires respectivement par le nerf grand pétreux superficiel et la corde du tympan. La perte de la conduction dans le nerf facial peut potentiellement perturber la fonction de toutes ces fibres nerveuses (figure 131.1).

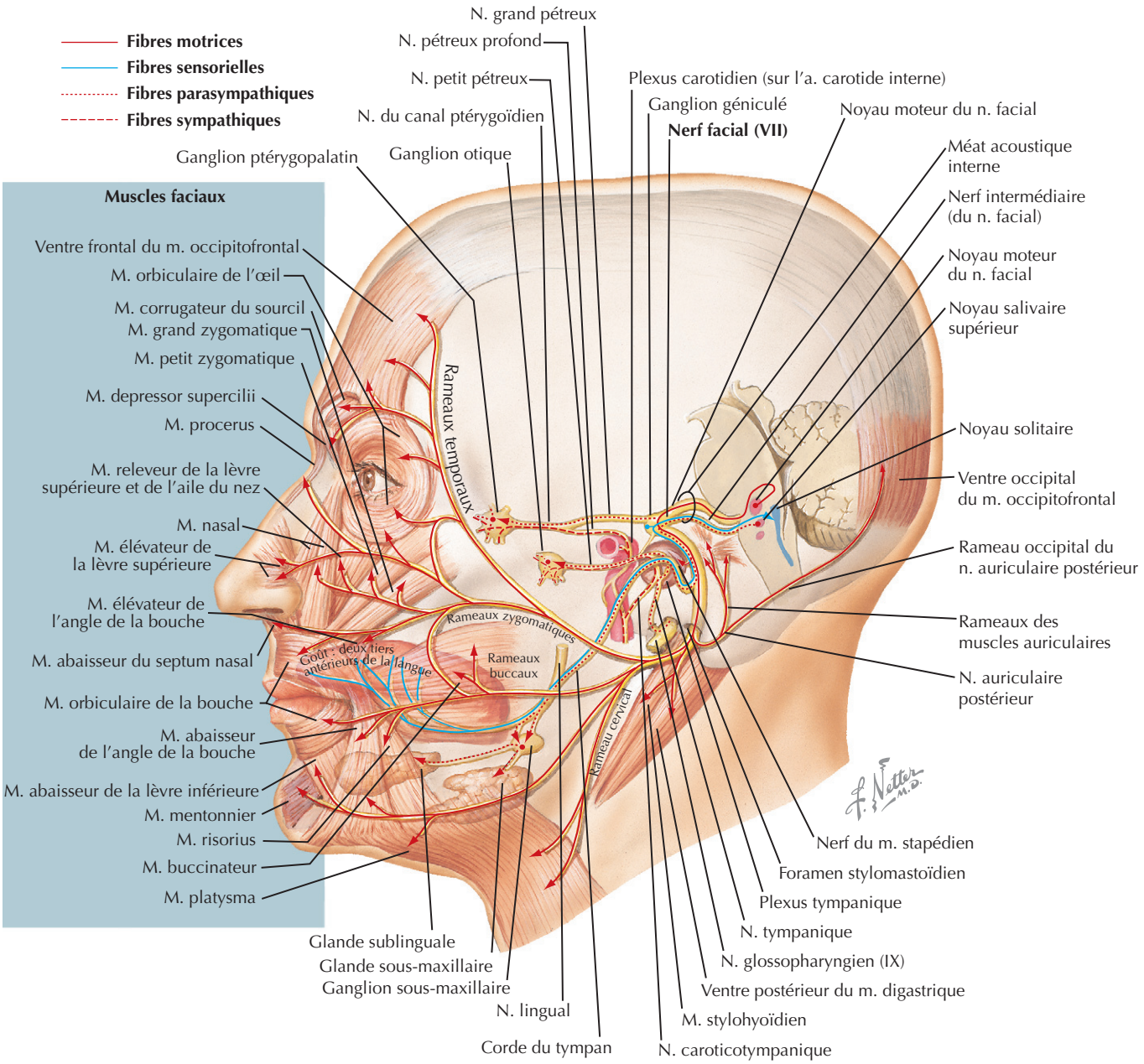
Le nerf facial traverse l'os temporal dans un canal osseux (canal facial), entrant dans l'os temporal par le méat auditif interne et en sortant par le foramen stylomastoïdien. Le segment le plus étroit du canal osseux est situé à l'extrémité latérale du conduit auditif interne. On a proposé que la paralysie faciale aiguë unilatérale était la conséquence d'un processus inflammatoire causant un gonflement du nerf facial dans le canal osseux qui l'entoure.

Bien que ce soit encore un sujet controversé, de nombreuses observations suggèrent qu'une infection par le virus de l'herpès simplex (VHS) est la cause de la paralysie faciale unilatérale aiguë. Des acides nucléiques du VHS ont été trouvés dans le ganglion géniculé du nerf facial, et de l'ADN du VHS a été détecté dans le liquide endoneural du nerf facial chez des patients atteints de paralysie aiguë ayant subi une décompression chirurgicale. Un modèle animal de la paralysie faciale a été développé en inoculant le VHS dans la langue ou le pavillon auriculaire de souris. On pense qu'à la suite de l'infection primaire par le VHS, le virus persiste dans le ganglion géniculé et que sa réactivation déclenche le processus inflammatoire responsable de la neuropathie du septième nerf. Un autre virus herpès, le virus varicelle-zona, est connu pour être associé à une paralysie faciale aiguë dans le syndrome de Ramsay-Hunt.

Tableau clinique

La paralysie de Bell se manifeste typiquement de manière aiguë, la faiblesse musculaire se développant en quelques heures ou en une nuit (figure 131.2). La paralysie faciale peut être complète d'emblée, mais elle commence le plus souvent par une forme incomplète qui peut ou non évoluer,

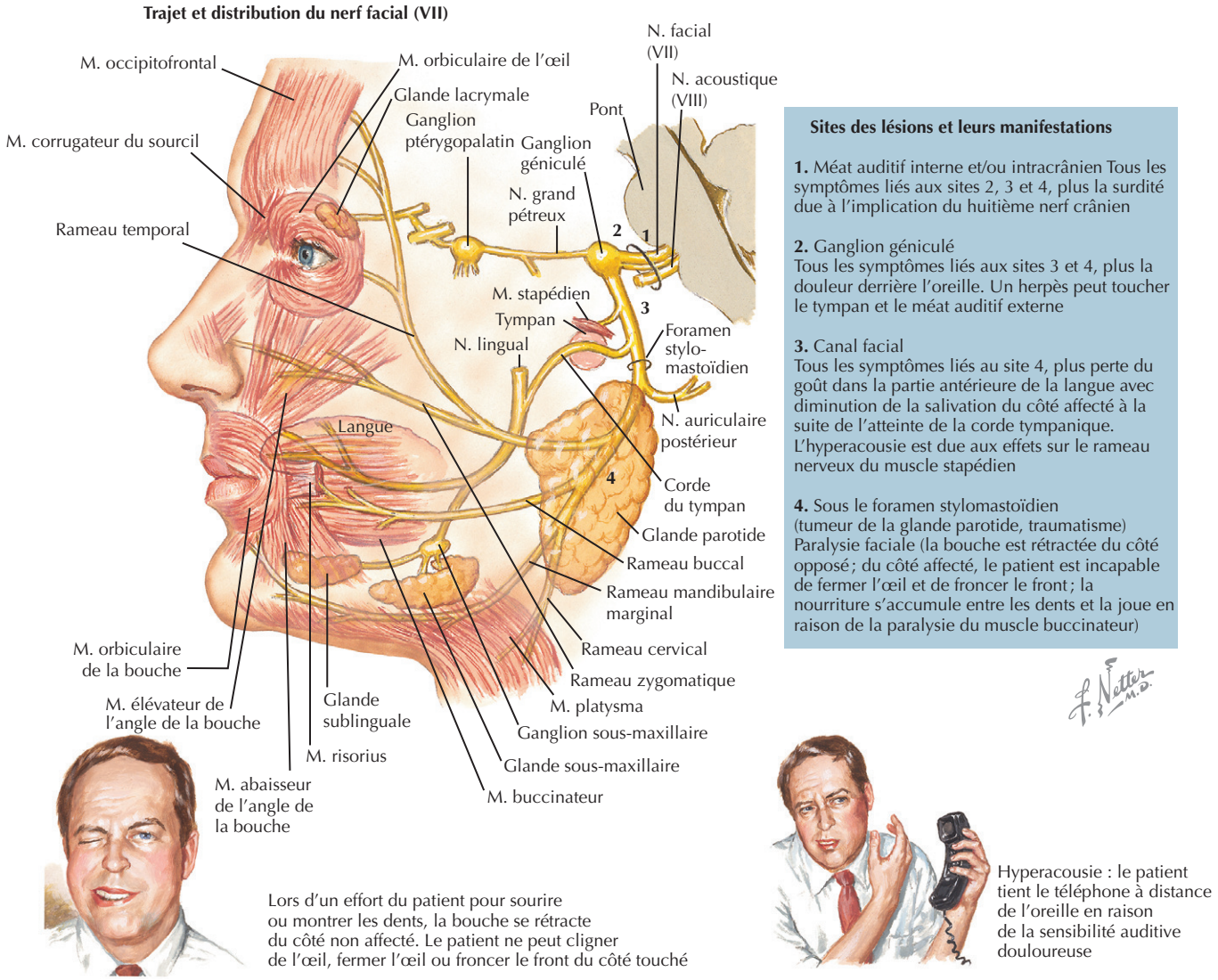
Figure 131.1 Nerf facial (VII).



en plusieurs jours, vers une forme complète. De nombreux patients signalent, comme prodrome, une douleur derrière l'oreille touchée et une sensation d'engourdissement du côté affecté du visage, bien que cette sensation paraisse être secondaire à l'absence de mouvement. La dysgueusie (perturbation gustative), l'hyperacousie (les sons sont trop forts pour l'oreille affectée) et la difficulté de boire sont des plaintes fréquentes.

L'examen physique révèle une parésie ou une paralysie unilatérale des muscles de l'expression faciale. Caractéristique importante, la parésie ou la paralysie unilatérale implique à la fois le haut et le bas du visage du côté atteint (conséquence de la lésion du neurone moteur inférieur). Si le cas est grave, l'hémiface touchée est incapable de tout mouvement volontaire, et l'asymétrie est évidente au repos. Le degré de paralysie faciale est souvent quantifié au moyen de l'échelle de House-Brackmann, qui intègre l'aspect général du visage, la symétrie au repos et la symétrie du front, des yeux et de la bouche en mouvement (tableau 131.1). Si le patient fait un effort pour sourire, la peau entourant la partie affectée de la bouche se déplace du côté opposé ; souvent, l'œil affecté peut ne pas être complètement fermé malgré un effort maximal. En cas de tentative de fermer l'œil affecté, on voit le globe rouler dans l'orbite vers le haut et révéler la sclérotique (phénomène de Bell).

Figure 131.2 Paralysie de Bell.



Le diagnostic requiert une anamnèse approfondie, un examen physique complet et les tests des nerfs crâniens. Il faut palper les glandes parotides à la recherche d'une masse et pratiquer une otoscopie afin de vérifier si les membranes tympaniques sont claires et indemnes d'infection ou de lésion. L'examen de la langue révèle souvent une inflammation des papilles fongiformes du côté affecté. Le larmoiement de l'œil affecté peut être diminué. Un test audiométrique met souvent en évidence un dysfonctionnement du muscle stapédien et de l'hyperacousie du côté affecté.

D'autres étiologies de paralysie du nerf facial doivent être recherchées dans les situations suivantes : une histoire de paralysie faciale récurrente, une implication d'autres nerfs crâniens, des contractions faciales, une absence de récupération après 3 à 6 semaines ou une récupération partielle après 3 à 6 mois et une paralysie de progression lente, durant depuis plus de 3 semaines.

Diagnostic différentiel

La paralysie de Bell est un diagnostic d'exclusion. L'incidence des faux diagnostics de paralysie de Bell, la paralysie faciale ayant une autre origine, se situe entre 13 et 20 %. Le diagnostic différentiel d'une paralysie faciale unilatérale comprend des causes infectieuses, des tumeurs, des traumatismes, des processus inflammatoires et des troubles métaboliques, mais aussi des symptômes qui résultent d'une lésion centrale, comme un accident vasculaire cérébral ou une sclérose en plaques (tableau 131.2).

Les étiologies infectieuses comprennent la maladie de Lyme, le syndrome de Ramsay-Hunt (varicelle-zona), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'otite moyenne ou une mastoïdite. La paralysie faciale due au virus varicelle-zona (syndrome de Ramsay-Hunt), deuxième cause la plus commune de la paralysie hémifaciale, se manifeste typiquement par des vésicules ou des bulles impliquant

Tableau 131.1 Système de gradation de House-Brackmann de la fonction du nerf facial

Grade	Description	Manifestations
I	Normal	Fonction faciale normale dans tous les sites
II	Dysfonction légère	Globalement : faiblesse légère détectée par un examen attentif, syncinésie très légère Au repos : symétrie et tonus normaux Mouvement : fonction normale ou légèrement altérée des muscles du front ; fermeture complète des yeux avec un effort minimal ; légère asymétrie de la bouche
III	Dysfonction modérée	Globalement : différence évidente entre les côtés mais sans défiguration, syncinésie notable mais pas grave Au repos : symétrie et tonus normaux Mouvement : fonction des muscles du front légèrement à modérément altérée ; fermeture complète des yeux avec un effort ; bouche un peu faible lors d'un effort maximal
IV	Dysfonction modérément grave	Globalement : faiblesse évidente ou asymétrie avec défiguration Au repos : symétrie et tonus normaux Mouvement : pas de mouvement du front ; fermeture incomplète des yeux ; bouche asymétrique à l'effort maximal
V	Dysfonction grave	Globalement : mouvement à peine perceptible Au repos : asymétrie Mouvement : pas de mouvement du front ; fermeture incomplète des yeux ; léger mouvement de la bouche
VI	Paralysie totale	Aucun mouvement

Tableau 131.2 Diagnostic différentiel de la paralysie faciale périphérique

Catégorie	Signes et symptômes
Infectieuse	
Maladie de Lyme	Antécédents de piqûre de tique, autres symptômes neurologiques et symptômes généraux (asthénie, anorexie, céphalées)
Syndrome de Ramsay-Hunt (varicelle-zona)	Lésions vésiculaires douloureuses sur l'oreille externe ou à l'intérieur du conduit auditif ; lésions occasionnelles sur le palais mou
VIH	Antécédents d'infection à VIH
Otite moyenne, mastoïdite	Purulence de l'oreille moyenne constatée à l'otoscopie ; érythème et œdème derrière l'oreille
Néoplasique	
Tumeur de l'oreille moyenne	Lésion constatée à l'otoscopie
Tumeur de la parotide	Masse palpable à l'examen physique
Tumeur de l'angle pontocérébelleux (neurinome acoustique)	Surdité de perception, vertiges, hypoesthésie faciale (empiétement du nerf crânien V)
Cholestéatome	Antécédents de drainage chronique de l'oreille ; l'otoscopie montre des débris squameux
Traumatique	
Fracture de l'os temporal	Antécédents d'un traumatisme, perte potentielle auditive neurosensorielle, la TDM montre une fracture s'étendant le long du nerf facial
Traumatisme de l'oreille moyenne	Antécédents d'un traumatisme pénétrant dans l'oreille moyenne, perforation de la membrane tympanique
Inflammatoire	
Syndrome de Gougerot-Sjögren	Syndrome sec, d'est-à-dire sécheresse des muqueuses des yeux et de la bouche
Amylose	Protéinurie possible, hépatomégalie, insuffisance cardiaque, arythmie
Sarcoïdose	Antécédents de symptômes pulmonaires
Syndrome de Guillain-Barré	Progression du bas vers le haut de la faiblesse, des fourmillements commençant dans les membres inférieurs
Métabolique	
Diabète	Antécédents de diabète, troubles visuels ou rénaux
Prééclampsie	Patiente enceinte avec hypertension artérielle et protéinurie
Lésion centrale	
Sclérose en plaques	Changements visuels, vertiges, faiblesse ou engourdissement
Accident vasculaire cérébral	Hémiparésie, perte hémisensorielle, hémiagnosie, le front du côté atteint étant épargné

la membrane du tympan, le conduit auditif externe ou la peau derrière l'oreille. Souvent, ces patients se plaignent de douleurs intenses dans l'oreille touchée et peuvent souffrir d'une perte d'audition neurosensorielle. La paralysie hémifaciale due au virus varicelle-zona, ainsi que le pronostic de rétablissement de la fonction du visage, est nettement plus grave.

D'autres causes infectieuses de paralysie faciale unilatérale méritent de retenir l'attention. Une otite moyenne aiguë peut se compliquer d'une paralysie faciale unilatérale. Celle-ci semble être secondaire à une inflammation à la hauteur des déhiscences naturelles du canal facial dans la cavité de l'oreille moyenne. Une mastoïdite suppurative ou coalescente peut altérer la conduction dans le segment vertical du nerf facial traversant l'os temporal. Fait intéressant, c'est la paralysie du nerf facial qui est la complication la plus commune de la maladie de Lyme lorsqu'elle atteint la tête et le cou. Une paralysie du nerf facial associée au VIH a également été rapportée.

Une tumeur de la glande parotide, ainsi qu'un paragangliome de la cavité de l'oreille moyenne, peut se manifester par une parésie ou une paralysie hémifaciale. Un cancer de l'os temporal, primaire ou métastatique, peut aussi se présenter de la même façon. Un cholestéatome peut également éroder le canal facial et provoquer une parésie du nerf facial. Une tumeur de l'angle pontocérébelleux, comme un neurinome acoustique, peut causer une faiblesse des muscles de la face, une perte auditive, des vertiges et une hypoesthésie faciale.

Un traumatisme au nerf facial, soit dans son parcours intratemporal soit après sa sortie du foramen stylomastoïdien, doit être exclu. Il pourrait résulter d'une intervention chirurgicale récente sur la glande parotide, l'oreille moyenne ou le canal auditif interne ou d'un traumatisme qui a blessé la membrane tympanique ou qui a fracturé l'os temporal.

Les causes inflammatoires de la paralysie faciale comprennent le syndrome de Gougerot-Sjögren, une amylose, une sarcoïdose et un syndrome de Guillain-Barré. Une paralysie bilatérale devrait faire suspecter l'un de ces diagnostics.

On a observé que les patients atteints de troubles métaboliques comme un diabète ou une prééclampsie avaient une incidence plus élevée de paralysie faciale d'étiologies diverses.

Des lésions du système nerveux central telles que les accidents vasculaires cérébraux et la sclérose en plaques peuvent causer une paralysie faciale. Les manifestations s'apparentent généralement à celles d'une lésion du neurone moteur supérieur, la musculature du haut du visage du côté affecté n'étant pas concernée.

Démarche diagnostique

L'imagerie est indiquée dans les circonstances suivantes : aucune amélioration de la parésie faciale après 1 mois, perte d'audition, multiples neuropathies crâniennes ou signes de parésie des membres ou d'une perte sensorielle. Une tomodensitométrie (TDM) de l'os temporal est indiquée si l'on soupçonne un traumatisme ou une tumeur intratemporale du nerf facial. L'imagerie par résonance magnétique avec gadolinium est le test de choix pour éliminer une tumeur de l'angle pontocérébelleux, une sclérose en plaques ou d'autres lésions structurelles. En cas de perte auditive, il faut envisager un éventuel neurinome acoustique et, dès lors, demander un audiogramme avec réflexes stapédiens.

Si un patient a des symptômes systémiques tels que fièvre, perte de poids, éruptions cutanées ou une faiblesse faciale qui s'aggrave, un hémogramme complet permettra de juger si une tumeur maligne lymphoréticulaire est en cause. Si le diabète est suspecté, on demandera bien sûr un dosage du glucose sanguin et de l'hémoglobine A1C. Les anticorps sériques spécifiques confirmeront ou non une origine infectieuse, qu'il s'agisse du virus varicelle-zona ou de *Borrelia burgdorferi*. Les dosages de la calcémie et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine se justifient si l'on suspecte une sarcoïdose.

Soins et traitement

Le traitement de la paralysie faciale unilatérale aiguë vise à diminuer l'inflammation présumée qui affecte le nerf facial, afin de prévenir les complications et de favoriser un rétablissement complet.

Traitement optimal

Le traitement optimal de la paralysie de Bell est l'administration de corticostéroïdes, 1 mg/kg de prednisone par jour pendant 1 semaine, avec réduction de la dose au cours de la 2e semaine de traitement. On a démontré que ce traitement améliorait le rétablissement de la fonction faciale. Une thérapie antivirale s'est également avérée capable d'améliorer les résultats lorsqu'elle est administrée en association avec des corticoïdes, à la dose typique de 1000 mg d'aciclovir par jour pendant 7 à 10 j. Un traitement précoce, dans les 3 j suivant l'apparition, est nécessaire pour que l'aciclovir-prednisone donne des effets optimaux.

Une protection oculaire et des soins minutieux sont essentiels chez les patients incapables de fermer complètement l'œil atteint (grade IV ou supérieur dans l'échelle de House-Brackmann). Cela consiste au recours fréquent à des larmes artificielles ainsi qu'à une pommade lubrifiante jusqu'à ce que la fonction protectrice des paupières soit rétablie. En outre, avant le coucher, il faut fermer l'œil affecté par un pansement occlusif pour éviter qu'il ne soit endommagé, durant le sommeil, par inadvertance ou par dessèchement de la cornée. Rarement, une tarsorraphie peut être nécessaire pour prévenir les lésions oculaires.

Un test électrique peut être utile pour l'évaluation du pronostic d'une paralysie faciale aiguë. Contrairement à beaucoup d'autres nerfs, le facial ne peut pas être facilement stimulé en amont de l'emplacement présumé de l'inflammation ou de l'œdème. Mais on peut stimuler le tronc du

nerf facial à sa sortie du foramen stylomastoïdien et mesurer l'amplitude potentielle des muscles de l'expression du visage, ce qui s'est avéré utile pour l'évaluation pronostique. Ce test, appelé électroneurographie (ENOG), n'est utile qu'entre les 3e et 21e jours après la perte complète des mouvements volontaires. Chez les patients avec une dégénérescence de plus de 90 % à l'ENOG par rapport au côté controlatéral et sans manifestation de potentiels d'unités motrices à l'électromyographie au jour 14 de la paralysie, le rétablissement de la fonction du visage paraît improbable et une décompression chirurgicale doit être envisagée.

L'utilité de la décompression chirurgicale du nerf facial dans la paralysie aiguë a suscité de nombreux débats. Cette intervention effectuée chez des patients soigneusement sélectionnés avec des résultats électriques objectifs s'est avérée capable d'améliorer la fonction du nerf facial. Réalisée par un ORL ou un neurochirurgien expérimenté, elle consiste en une craniotomie de la fosse crânienne médiane avec décompression sélective de la portion du nerf facial proche du ganglion géniculé. Cette décompression dirigée se concentre sur les régions anatomiques les plus étroites du canal osseux par lequel passe le nerf facial ; on a montré qu'elle améliorait le score final de House-Brackmann de la fonction du nerf facial.

Éviter les erreurs de traitement

La meilleure façon d'éviter les erreurs de traitement est d'examiner le patient atteint de paralysie faciale de manière approfondie avant de le traiter au moyen d'aciclovir et de prednisone. En effet, compte tenu de toutes les étiologies possibles, il ne faut pas manquer une affection médicale grave ou une tumeur.

Rétablissement

Généralement, la guérison d'une parésie ou d'une paralysie du nerf facial est satisfaisante. Pour les patients avec une récupération médiocre 3 à 6 mois après l'apparition des symptômes et sans autre cause décelable, plusieurs interventions chirurgicales peuvent contribuer à rétablir la fonction. Pour les patients qui gardent des difficultés à fermer l'œil, on peut renforcer la protection de la cornée en alourdissant la paupière supérieure par implantation d'or. Pour les patients dont la récupération fonctionnelle des muscles de la mimique, on a mis au point, ces dernières années, diverses opérations de réanimation et de réinnervation.

Futures directions

Bien que les données actuelles sur les liens entre l'infection à VHS et la paralysie de Bell soient convaincantes, on ignore encore pourquoi et dans quelles circonstances l'infection latente provoque des symptômes. Afin de détecter la réactivation du VHS, sortant de son état latent pour devenir lytique, on pourrait recourir à la RT-PCR (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction* ou réaction en chaîne à la polymérase avec transcription inverse) pour détecter des acides ribonucléiques messagers spécifiques de l'état lytique. Un article récent a rapporté un cas de paralysie faciale après l'administration par voie nasale d'un vaccin inactivé contre la grippe, ce qui indique que d'autres virus peuvent être pathogènes.

Ressources supplémentaires

American Academy of Otolaryngology. Head and Neck Surgery. Accessible à http://www.entnet.org. Cliquer sur «Bell's Palsy». Consulté le 9 octobre 2006.

Ce site fournit un aperçu de l'anatomie et de la fonction du nerf facial. En une page, il résume les différentes données diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques.

Bell's Palsy Information Site. 2006. Accessible à http://www.bellspalsy.ws/. Consulté le 9 octobre 2006.

Ce site reprend les questions les plus fréquentes posées par les médecins et les patients avec les réponses correspondantes.

eMedicine : Bell's Palsy. Accessible à http://www.emedicine.com/EMERG/topic56.htm. Consulté le 9 octobre 2006.

Ce site fournit au médecin une approche plus globale du diagnostic et du traitement des patients atteints de paralysie de Bell.

Données probantes

1. Adour KK, Ruboyianes JM, Von Doersten PG, et al. Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone : a double-blind, randomized, controlled trial. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996 ; 105 (5) : 371-8. PMID : 8651631.

   Cet essai a démontré que le traitement à l'aciclovir-prednisone est statistiquement plus efficace dans le rétablissement des mouvements musculaires volontaires et dans la prévention de la dégénérescence nerveuse partielle que le traitement par la prednisone seule.

2. Ahmed A. When is facial paralysis Bell palsy ? Current diagnosis and treatment. Cleve Clin J Med 2005 ; 72 (5) : 398-401, 405.

   Cet article fournit un large spectre de diagnostics différentiels de la paralysie faciale et discute des tests appropriés à demander ainsi que des options thérapeutiques.

3. Alaani A, Hogg R, Saravanappa N, Irving RM. An analysis of diagnostic delay in unilateral facial paralysis. J Laryngol Otol 2005 ; 119 (3) : 184-8. PMID : 15845188.

   Cette analyse montre comment la paralysie de Bell a souvent été mal diagnostiquée quand la paralysie faciale était due à une cause sous-jacente.

4. Gilden DH. Clinical practice : Bell's palsy. N Engl J Med 2004 ; 351 (13) : 1323-31. PMID : 15385659.

   Cet article met l'accent sur l'étiologie virale probable de la paralysie de Bell : le VHS de type I. Il fournit également un schéma détaillé du nerf facial et des signes physiques associés à la faiblesse centrale et périphérique des muscles faciaux.

5. Linder T, Bossart W, Bodmer D. Bell's palsy and herpes simplex virus : fact or mystery ? Otol Neurotol 2005 ; 26 (1) : 109-13.

   Dans cet article, les auteurs s'interrogent sur l'implication du VHS dans tous les cas de paralysie de Bell ; les auteurs recommandent qu'à l'avenir les études identifient un virus se répliquant activement chez les patients atteints de paralysie de Bell afin de confirmer la causalité.

6. Ramsey MJ, DerSimonian R, Holtel MR, Burgess LP. Corticosteroid treatment for idiopathic facial nerve paralysis : a meta-analysis. Laryngoscope 2000 ; 110 (3Pt 1) : 335-41.

   Cette méta-analyse indique que le traitement aux corticoïdes améliore la récupération motrice faciale complète chez les personnes atteintes d'une paralysie complète idiopathique du nerf facial.

M. Alim Ladha ▪ Wesley Caswell Fowler ▪ Elizabeth Bullitt

132

Névralgie du trijumeau

Introduction

La névralgie du trijumeau (NTG), appelée aussi «tic douloureux», se caractérise par des épisodes de douleurs faciales brèves mais lancinantes dans les zones sensorielles du nerf trijumeau. Les épisodes douloureux sont généralement déclenchés par des stimulations sensorielles spécifiques telles que la mastication, de légers attouchements ou le rasage. Aucun autre symptôme n'accompagne les épisodes douloureux, et leur présence éventuelle doit faire remettre en question le diagnostic. En cas de déficit neurologique détecté à l'examen clinique, il faut rechercher d'autres étiologies. La plupart des cas surviennent chez des patients dans leur cinquième décennie ou plus âgés, avec une fréquence allant de 1 à 4 pour 100 000 personnes par an, les femmes étant atteintes, selon certains rapports, deux fois plus souvent que les hommes.

Étiologie et pathogénie

La cause exacte de la NTG n'est pas claire. En 1934, Walter Dandy a publié une série de 215 cas. Bien que cet auteur n'ait pas décrit les symptômes révélateurs, il a constaté, dans la plupart des cas, une compression vasculaire de la composante sensorielle du nerf trijumeau, le plus souvent par l'artère cérébelleuse supérieure, ou aucune anomalie évidente. Actuellement, la théorie étiologique principale est que la zone d'entrée de la racine sensorielle du nerf trijumeau est particulièrement sensible à la compression mécanique, le plus souvent par l'artère cérébelleuse supérieure. Au microscope, la zone d'entrée de la racine adjacente au tronc cérébral assure la transition entre la myéline centrale et périphérique. Au plan physiopathologique, un trouble mécanique par compression vasculaire peut conduire à une transmission éphaptique et à la conduction de stimulus douloureux.

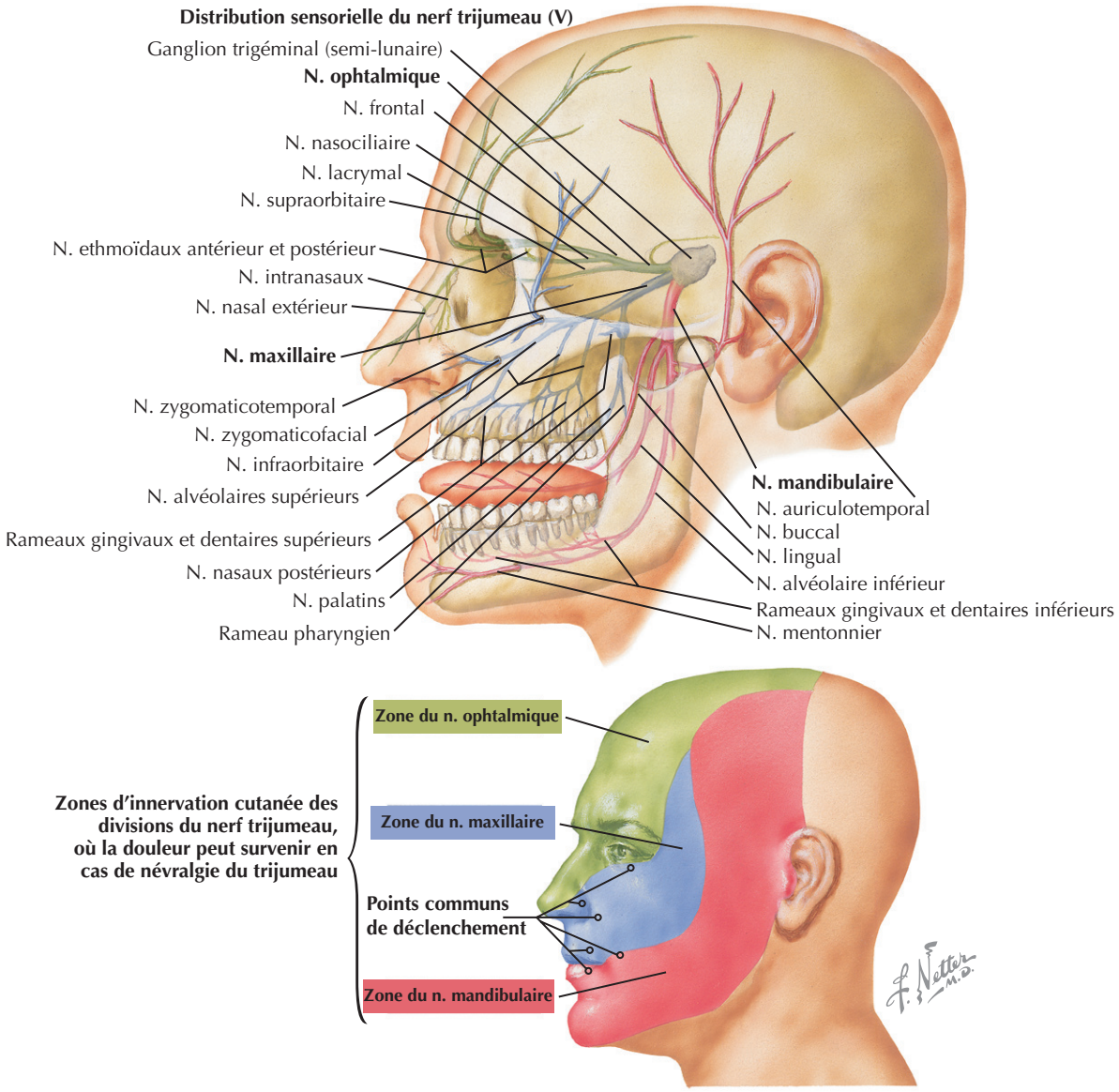
Tableau clinique

Les patients souffrant de NTG idiopathique se plaignent de brefs épisodes récurrents de douleur lancinante limitée à une ou plusieurs divisions du nerf trijumeau (figure 132.1). Le plus souvent, c'est le nerf maxillaire (V2) ou mandibulaire (V3) qui est impliqué de manière unilatérale. Moins de 6 % des cas concernent le nerf ophtalmique (V1). La douleur est souvent induite par le toucher du dermatome affecté. De longues périodes de rémission spontanée sont fréquentes. Les épisodes ont tendance à devenir plus fréquents et plus graves avec le temps; ils peuvent conduire à une malnutrition et à une mauvaise hygiène de la région touchée. Des symptômes bilatéraux surviennent chez environ 5 % des patients et devraient faire suspecter une sclérose en plaques. Le symptôme révélateur des patients atteints de NTG est souvent très stéréotypé; il s'agit d'une douleur lancinante paroxystique, déclenchée par la mastication ou le toucher d'une zone précise, survenant durant la journée et jamais durant le sommeil. De nombreux auteurs ajoutent comme élément diagnostique un essai thérapeutique à la carbamazépine; une réponse insuffisante signifie qu'il faut rechercher d'autres étiologies.

Diagnostic différentiel

La présence de tout déficit neurologique doit faire envisager d'autres diagnostics que celui de NTG idiopathique. Des douleurs au visage, accompagnées par des déficits neurologiques, peuvent avoir diverses causes : tumeur, infection, anévrisme, autre malformation vasculaire ou encore une sclérose en plaques. Une petite minorité de patients montrant des lésions sous-jacentes peuvent se présenter sans déficit neurologique, se plaignant seulement d'épisodes de douleur lancinante, paroxystique, impossibles à distinguer de ceux d'une NTG. Le diagnostic différentiel est vaste (encadré 132.1). Le diagnostic repose sur les antécédents et l'examen physique. Toute déviation de la présentation stéréotypée

Figure 132.1 Distribution typique de la névralgie du trijumeau et ses relations anatomiques.



décrite précédemment ou la présence d'autres symptômes et signes accompagnateurs doivent conduire à la recherche d'autres diagnostics.

Démarche diagnostique

Une anamnèse et un examen physique attentifs sont essentiels au diagnostic correct des deux formes de NTG, primaire ou secondaire. Plus précisément, une attention particulière aux caractéristiques de la douleur est essentielle : sa localisation exacte, sa nature précise, sa durée, le moment où elle survient ainsi que les facteurs de déclenchement et d'atténuation. Une douleur atypique pour une NTG, c'est-à-dire constante, sourde ou lancinante, une douleur qui tire le patient de son sommeil ou qui a une distribution inhabituelle, doit faire rechercher d'autres causes possibles, car aucune de ces caractéristiques n'est suggestive de NTG. En outre, tout déficit neurologique constaté à l'examen physique doit orienter vers d'autres diagnostics que celui de la NTG idiopathique. Enfin, la plupart des patients souffrant de NTG répondent à la carbamazépine, au moins brièvement. Étant donné le large éventail de maladies qui se manifestent de la même façon qu'une NTG, il est utile d'effectuer une imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau, qui contribuera à l'élimination des autres causes de douleur faciale. Une IRM négative conforte le diagnostic de NTG et peut montrer une compression vasculaire du nerf trijumeau. Il n'existe aucun test de laboratoire utile au diagnostic, bien que ces tests puissent être utiles pour réduire les possibilités de diagnostic suggérées par les antécédents et l'examen physique.

Encadré 132.1 Diagnostic différentiel limité des douleurs faciales

Névralgies
- Névralgie du trijumeau
- Névralgie du ganglion géniculé
- Névralgie du nerf glossopharyngien
- Névralgie occipitale
- Névralgie sphénopalatine

Infection
- Herpes zoster

Démyélinisation
- Sclérose en plaques

Tumeurs
- Tumeurs intracrâniennes
- Masses de l'angle pontocérébelleux
- Cancer de la tête et du cou

Dents et mâchoire
- Maladie dentaire
- Maladie temporomandibulaire

Yeux, orbites et sinus
- Glaucome
- Iritis
- Névrite optique
- Sinusite

Vasculaires
- Artérite temporale
- Anévrismes
- Malformations vasculaires

Céphalées
- Algie vasculaire
- Migraines

Psychiatrique
- Douleur faciale atypique

Soins et traitement

Traitement optimal

L'objectif du traitement optimal est de soulager la douleur du patient avec un minimum d'effets secondaires. Le traitement initial est presque toujours pharmacologique. Le traitement de première ligne est la carbamazépine, qui procure un soulagement initial chez plus de 80 % des patients. Au fil du temps, l'efficacité de la carbamazépine diminue chez de nombreux patients, et jusqu'à 40 % des patients ont certains types d'effet secondaire. En outre, la carbamazépine est un inducteur du métabolisme hépatique et peut interagir avec de nombreux autres agents pharmacologiques. La dose initiale habituelle est de 200 mg/j et est progressivement augmentée jusqu'à la dose thérapeutique habituelle, 800 à 1200 mg/j. Les effets secondaires sont des étourdissements, de la sédation, du nystagmus, une toxicité pour le foie et la moelle osseuse, un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, une insuffisance cardiaque congestive et des éruptions cutanées. Une surveillance périodique de l'hémogramme, du nombre de plaquettes et de la fonction hépatique est obligatoire. La gabapentine est souvent le deuxième agent ajouté ou substitué à la carbamazépine : 300 mg le premier jour ; 300 mg 2 fois par jour le deuxième jour ; ensuite, 300 mg 3 fois par jour. La posologie peut aller jusqu'à 2,4 g/j. La phénytoïne est également utilisée, bien que l'on n'ait pas démontré qu'elle était aussi efficace que la carbamazépine ; elle ne devrait être envisagée qu'après échec des autres thérapies. Si la réponse aux anticonvulsivants est décevante ou si une douleur paroxystique survient, le baclofène peut être ajouté ou remplacer les autres médicaments. Toutefois, le taux de réponse à long terme au baclofène est inférieur à 50 %. L'administration doit débuter à 5 mg, 3 fois par jour, avec augmentation de 5 mg par dose tous les 3 jours jusqu'à un maximum de 80 mg par jour. Le clonazépam s'est avéré efficace, mais il exerce souvent une activité trop sédative pour être utilisé en pratique clinique.

Approches chirurgicales

L'absence de réponse au traitement médical ou la présence d'effets secondaires intolérables requiert le recours à la chirurgie. Les stratégies chirurgicales se répartissent en trois catégories : les procédés ablatifs percutanés, les techniques de décompression microvasculaire et la radiochirurgie stéréotaxique.

Divers procédés d'ablation ont été utilisés pour le traitement de la NTG. Tous ont comme conséquence un certain degré d'engourdissement du visage. Les procédés les plus courants sont l'injection rétrogassérienne de glycérol, la compression percutanée du ganglion de Gasser par ballon et la rhizotomie trigéminale percutanée par radiofréquence (RTP). Dans chaque procédé, le foramen ovale est canulé par voie percutanée à travers une aiguille introduite à travers la joue homolatérale aux symptômes du patient. Les patients sélectionnés sont ceux chez qui les médicaments ont échoué, ont plus de 70 ans, sont en mauvaise santé, sont disposés à tolérer un engourdissement du visage et ont des symptômes excluant la distribution V1. Parmi les patients traités par ablation du nerf trijumeau, 99 % éprouvent un soulagement immédiat de la douleur après l'intervention ; 46 % ont une analgésie faciale postopératoire, 42 % une hypoalgésie dense et 17 % une hypoalgésie modérée. Une dysesthésie se développe chez 36 % des patients avec l'analgésie postopératoire, chez 15 % des patients avec l'hypoalgésie dense et chez 7 % des patients avec hypoalgésie modérée. La douleur récidive chez 18 % des patients avec l'analgésie postopératoire, chez 21 % des patients avec hypoalgésie dense et chez 47 % des patients avec hypoalgésie modérée. La mortalité est rare.

La décompression microvasculaire (DMV) du nerf trijumeau est plus invasive que les procédés percutanés, mais offre l'avantage de préserver la sensibilité faciale. Cette modalité de traitement doit être envisagée chez les patients plus jeunes, chez les patients dont les symptômes

ont une distribution V1, et chez ceux qui sont peu disposés à tolérer un engourdissement du visage. Sur la base de plusieurs rapports, dans 75 % des cas, l'artère cérébelleuse supérieure comprime la racine du nerf trijumeau, alors que dans 12 % des cas c'est une veine qui est en cause. Les patients sont soulagés immédiatement dans 82 % des cas. Dix ans après la chirurgie, 70 % continuent à avoir un excellent soulagement de la douleur. La proportion d'engourdissement du visage est de 1 % et celle de dysesthésie nécessitant un traitement est de 0,3 %. Dans une étude sur 1185 sujets, on a compté deux décès (0,2 %), un infarctus du tronc cérébral (0,1 %) et 16 cas de perte auditive homolatérale (1 %). Les facteurs prédictifs de réussite à long terme sont le sexe masculin, une durée des symptômes préopératoires inférieure à 8 ans, l'absence de compression veineuse et un soulagement postopératoire immédiat.

Les taux de réussite rapportés pour le traitement de la NTG montrent que le soulagement immédiat de la douleur, quel que soit le procédé, est excellent, allant de 91 % pour la rhizotomie au glycérol à 98 % pour la DMV et la RTP. Le taux de récidives est le plus élevé pour l'injection de glycérol (54 %) et le plus bas pour la DMV (15 %), celui de la RTP étant de 20 à 23 %. Une dysesthésie grave survient dans 2 à 10 % des interventions de RTP, dans 55 % des injections de glycérol et dans 0,3 % des DMV. La mortalité périopératoire est de 0,6 % pour la DMV et proche de 0 % pour les interventions percutanées.

Récemment, la radiochirurgie stéréotaxique (RCS) a été appliquée à la NTG. La RCS, la moins invasive des interventions chirurgicales, consiste en une irradiation focalisée. Des observations récentes montrent que la technique est efficace, bien que le taux de récidives reste inconnu. L'effet indésirable le plus courant est un engourdissement du visage. L'efficacité est moindre si le patient a déjà subi une intervention chirurgicale. L'avantage de la RCS est son caractère non invasif; son inconvénient est le délai avant que la douleur ne soit soulagée; contrairement aux effets des autres options chirurgicales, ceux de la RCS peuvent ne se manifester qu'après des semaines ou des mois. La RCS ne convient donc pas au patient souffrant d'une NTG grave au point qu'elle l'empêche de s'alimenter, mais peut être le traitement de choix pour les patients atteints d'une maladie moins grave.

En résumé, le diagnostic de la NTG repose sur l'anamnèse, l'examen physique et les informations fournies par l'IRM. Le traitement médicamenteux doit alors être engagé, en général avec la carbamazépine en l'absence de contre-indication. L'absence de réponse à la carbamazépine nécessite un traitement simultané avec d'autres anticonvulsivants ou le baclofène. Lorsque tous les traitements médicaux ont été épuisés, une intervention chirurgicale peut être envisagée; le choix de l'opération dépend de la distribution de la douleur, des caractéristiques du patient et de ses préférences.

Éviter les erreurs de traitement

Les erreurs de traitement se répartissent en deux grandes catégories. La première concerne le diagnostic correct et le lancement du traitement. Si les antécédents et les signes physiques ne sont pas caractéristiques, il faut rechercher d'autres étiologies. En ce qui concerne le traitement, il faut être attentif à l'amélioration des patients, mais aussi à la tolérance des médicaments. Le deuxième type d'erreur est de ne pas envisager un traitement chirurgical chez des patients sélectionnés. Les procédés récents sont prometteurs et doivent être envisagés chez les patients symptomatiques qui n'ont pas répondu à toutes les thérapies médicales potentielles ou qui sont fortement handicapés en raison de symptômes débilitants, comme l'anorexie.

Futures directions

La NTG reste une maladie débilitante, pour laquelle le traitement médical convient le mieux. Toutefois, la chirurgie peut s'avérer efficace chez les patients chez qui un essai médicamenteux justifié a échoué. La DMV est relativement sûre, bien tolérée et procure un soulagement immédiat, qui peut être définitif. Une intervention chirurgicale pouvant soulager immédiatement doit être envisagée très tôt, particulièrement chez les patients fortement handicapés à cause de symptômes graves, comme une anorexie. D'autres objets d'investigation sont l'efficacité et la sécurité de la RCS. De petites études récentes ont montré que la répétition de la RCS était efficace, mais elles semblaient également indiquer qu'une certaine perte sensorielle était nécessaire pour que le traitement soit efficace. Le caractère non invasif et la possibilité de l'appliquer à plusieurs reprises constituent les principaux avantages de la RCS. De plus, les patients affaiblis qui ne peuvent tolérer des interventions chirurgicales restent de bons candidats à ce type de traitement.

Ressources supplémentaires

UpToDate Website. Trigeminal neuralgia. Accessible à http://www.uptodate.com. Consulté le 11 octobre 2006.
Ce site web fournit un excellent aperçu du diagnostic de la maladie et du traitement médical.

eMedicine. Trigeminal neuralgia. Accessible à http://www.emedicine.com/EMERG/topic617.htm. Consulté le 8 décembre 2006.
L'aperçu offert par ce site est très bref.

Données probantes

1. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain : diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol 2003; 60 (11) : 1520.
Cet article contient des recommandations thérapeutiques pharmacologiques de la NTG.
2. IRSA. Stereotactic radiosurgery for patients with intractable typical trigeminal neuralgia who have failed medical management. In : Radiosurgery practice guideline report n° 1-3. Harrisburg : IRSA; 2003.

Ce document propose un algorithme de traitement et de sélection des patients pour le traitement radiochirurgical de la NTG.

3. Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. Neurosurgery 2004; 54 (4) : 973-83. PMID : 15046666.

Cette revue de la littérature traite des techniques d'ablation chirurgicale. Ces techniques sont souvent sous-utilisées et sont jugées appropriées chez les patients affaiblis et ceux qui désirent éviter une intervention ouverte.

4. Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 3 : CD005451, 2005.

Cet article traite de la carbamazépine et de son usage actuel.

Silva Markovic-Plese ▪ Susan A. Gaylord ▪ J. Douglas Mann

133

Sclérose en plaques

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie de la substance blanche du système nerveux central (SNC) qui affecte les jeunes adultes, avec un pic d'incidence entre 20 et 30 ans. La prévalence de la maladie aux États-Unis est proche de 300 000. L'impact de la SEP est considérable étant donné l'âge de début, la perte de temps professionnelle et familiale et la réduction globale de la qualité de vie.

Le diagnostic de la SEP est basé sur l'anamnèse et l'examen neurologique, associés à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et, dans certains cas, à une ponction lombaire de confirmation (PL). Le traitement de la SEP a progressé grâce à une meilleure compréhension des mécanismes immunitaires responsables des lésions du système nerveux, ce qui a conduit au développement de thérapies immunomodulatrices conçues pour bloquer des étapes particulières du processus physiopathologique. Au cours des 10 dernières années, six traitements immunomodulateurs ont été approuvés pour la SEP et sont maintenant couramment utilisés chez la plupart des patients atteints d'une forme rémittente-récurrente (RR) de la maladie. Ils diminuent efficacement la formation de nouvelles lésions, le taux de rechute et l'aggravation de l'invalidité.

Étiologie et pathogénie

La SEP est une maladie inflammatoire chronique du SNC. La plupart des études suggèrent une étiologie auto-immune, qui entraîne une démyélinisation périvasculaire de la substance blanche du SNC. Les mécanismes de la remyélinisation ne sont pas complètement efficaces, d'où des récupérations partielles et l'accumulation de déficits à la suite des attaques répétées. Les mécanismes spécifiques responsables du déclenchement, de l'entretien et de l'arrêt des attaques font l'objet de recherches intensives.

Des facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle dans le développement de la maladie. Les personnes dont le complexe majeur d'histocompatibilité comporte les allèles HLA-DR2, B7, A3 sont plus à risque de développer une SEP, mais de nombreux autres gènes sont très probablement impliqués. Les études de jumeaux confirment l'influence des facteurs génétiques : le taux de concordance entre monozygotes est de 35 %, alors qu'il n'est que de 5 % chez les jumeaux dizygotes. Les parents au premier degré courent un risque plus grand d'au moins 10 % de contracter la maladie par rapport à une population non apparentée du même âge.

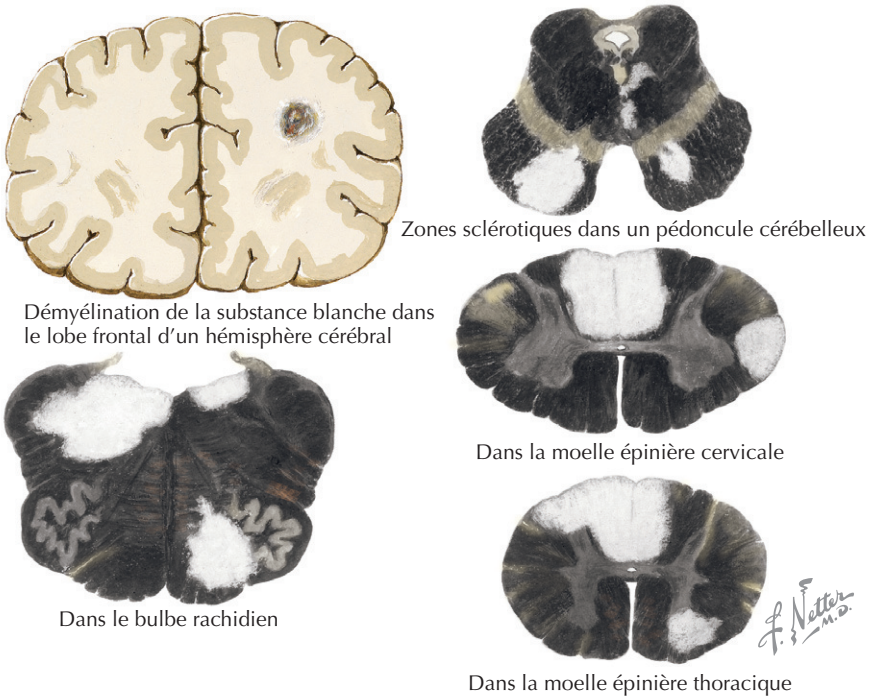
D'anciennes études épidémiologiques rapportaient que le risque de développer une SEP dépendait en partie de l'endroit où l'on avait passé les 15 premières années de sa vie. La fréquence de l'affection augmente avec l'éloignement de l'équateur dans les deux hémisphères. Les personnes d'origine nord-européenne courent un risque relativement élevé, alors que pour les Afro-Américains, le risque est de moitié moindre que celui des Blancs. Aux États-Unis, le risque est également plus faible, dans l'ensemble, pour les Asiatiques et les Hispaniques. Ce facteur géographique est-il lié à l'environnement ou à la génétique ? La réponse reste inconnue.

Bien que des variations saisonnières dans l'activité de la maladie aient été signalées, son cours est largement indépendant des facteurs environnementaux. Un traumatisme physique, un stress émotionnel et des infections respiratoires supérieures ont été impliqués et peuvent déclencher des poussées. Une température corporelle élevée met en évidence, de manière temporaire, des déficits neurologiques latents et réversibles secondaires à l'altération de la transmission nerveuse par des axones partiellement démyélinisés.

Tableau clinique

En règle générale, de multiples attaques surviennent au cours de plusieurs années, impliquant de multiples zones

Figure 133.1 Sclérose en plaques : plaques dans le système nerveux central.



de la substance blanche du SNC, dans lesquelles se forment les plaques (figure 133.1). Différents types d'attaque se rencontrent. Dans environ 85 % des cas, c'est la forme RR que l'on observe, surtout chez les femmes jeunes ; elle commence souvent avec d'importants symptômes visuels de type sensoriel (figure 133.2). Dans ce groupe, la fréquence moyenne des poussées est inférieure à une par an. La SEP RR n'est pas seulement le sous-type le plus répandu ; elle est également le sous-type qui répond favorablement aux traitements immunomodulateurs. La SEP progressive chronique sans rémissions touche au plus 10 % des patients, généralement à un âge plus avancé, et plus fréquemment chez les hommes. Chez la moitié des personnes atteintes de SEP RR, une forme progressive se développe après 10 ans ; elle est appelée « SEP progressive secondaire ». Une évolution fulminante sans rémission est rarement rencontrée. Des cas d'attaques isolées sans progression ont été signalés. Les patients présentant un syndrome clinique isolé ou une première attaque clinique évocatrice de SEP qui, en outre, ont une IRM compatible avec une SEP courent un risque de 80 % de développer une SEP clinique dans les 2 ans. Récemment, les efforts ont porté sur le lancement d'un traitement immunomodulateur aussi tôt que possible afin de réduire l'invalidité à long terme. Cette stratégie nécessite un diagnostic précoce, ce qui est rendu possible grâce aux progrès de l'IRM.

Les symptômes de la forme RR se manifestent en quelques heures ou en quelques jours, et sont suivis par une récupération qui peut durer de plusieurs jours à plusieurs semaines. Des symptômes sensoriels, une faiblesse musculaire, une cécité monoculaire, une vision double (voir la figure 133.2), des vertiges, une incoordination, des troubles vésicaux sont parmi les manifestations les plus fréquentes de la SEP. Des symptômes variés, qui reflètent l'implication de multiples régions de la substance blanche, peuvent apparaître au cours d'une seule attaque. Les premières poussées, en particulier si elles ne sont pas associées à des déficits visuels ou moteurs, ont tendance à passer inaperçues, si ce n'est a posteriori ; on les attribue souvent à des causes virales, au stress ou à un traumatisme mineur. Certains patients présentent des épisodes récurrents impliquant la même région cérébrale. Des symptômes diffus, notamment de la fatigue, des déficits cognitifs, des douleurs diffuses et de la dépression, suivent généralement les premières attaques. Le moment des poussées et le degré de récupération sont très variables et sont le mieux prédits par l'évolution clinique au cours des 2 premières années, par l'accumulation des lésions à l'IRM et par l'augmentation de contraste des lésions à l'IRM, ce qui suggère des modifications inflammatoires aiguës.

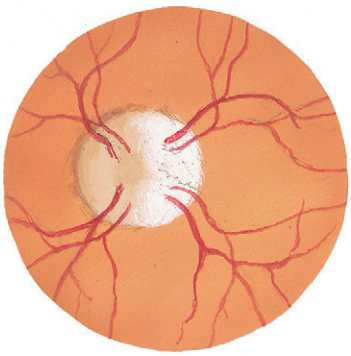
Au début, la douleur est rare, bien que deux tiers des patients atteints de SEP souffrent de douleur à un moment donné au cours de leur maladie. Les syndromes douloureux comprennent une douleur neuropathique centrale avec des sensations de brûlure et une douleur radiculaire semblable à la névralgie du trijumeau. Le signe de Lhermitte est une sensation douloureuse, semblable à un choc électrique, généralement ressentie dans le cou, le haut du dos ou les membres, survenant spon-

Figure 133.2 Sclérose en plaques.

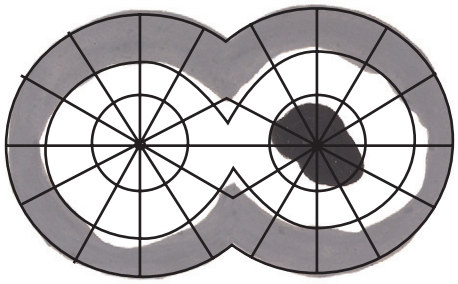
Manifestations oculaires de la sclérose en plaques



Cécité unilatérale soudaine, autolimitée (habituellement, 2 à 3 semaines). La personne, en couvrant un œil, réalise brusquement que l'autre œil est partiellement ou totalement aveugle



Pâleur temporale dans le disque optique, causée par une récupération retardée du côté temporal du nerf optique (II)



Les champs visuels révèlent un scotome central dû à une névrite rétrobulbaire aiguë

Ophtalmoplégie internucléaire



Regard tourné vers la gauche, l'œil droit ne suit pas



Regard tourné vers la droite, l'œil gauche ne suit pas (dans un moindre degré)



La convergence n'est pas affectée

tanément ou avec des mouvements du cou. La spasticité peut entraîner des contractions musculaires douloureuses. Une déficience du système nerveux autonome peut conduire à une distension douloureuse de la vessie. Les maux de tête sont plus fréquents (27 %) chez les personnes atteintes de SEP que dans la population d'âge comparable (12 %). La névrite optique peut être douloureuse avant et pendant l'épisode. Les crises d'épilepsie sont 2 fois plus fréquentes chez les personnes atteintes de SEP que dans une population correspondante, mais des convulsions générales sont rares. La constipation et les troubles vésicaux requièrent souvent un traitement attentif. Une labilité émotionnelle et des déficits cognitifs sont associés à une atrophie corticale accélérée notée chez certains patients atteints de SEP.

Pronostic

La durée moyenne d'une SEP RR est de 5 à 10 ans à partir du diagnostic. Une récupération limitée à la suite des exacerbations répétées conduit à l'aggravation de l'invalidité qui caractérise la phase secondaire progressive. L'espérance de vie globale n'est réduite que de 5 à 7 ans. La mort de complications de la SEP est plus fréquente chez les hommes atteints d'une forme progressive de la maladie, parfois à la suit d'une pneumonie et d'une perte de la fonction respiratoire. La dépression est fréquente. Le taux de suicide est multiplié par sept, en particulier lorsque le diagnostic vient d'être établi, et plus tard quand l'invalidité est maximale.

La SEP est bénigne 40 % du temps, aboutissant à quelques déficits après 15 ans. Les facteurs pronostiques

favorables sont un début à un âge jeune, une prédominance des symptômes sensoriels et visuels, le sexe féminin, le modèle RR des attaques ainsi que l'absence d'atteinte de la colonne vertébrale et de la vessie. Le pronostic est mauvais lorsque la maladie commence à plus de 35 ans, en cas de déficience motrice précoce, dans le sexe masculin, quand la maladie est de type progressif chronique et atteint le cervelet et la moelle épinière.

Grâce à l'IRM, il est possible de prédire le risque d'exacerbation clinique dans les 6 à 12 mois à venir. Elle révèle la maladie environ 10 fois plus souvent que l'examen clinique. Les poussées cliniques sont annoncées par une accumulation importante de lésions et lorsque leur contraste devient plus accusé à l'IRM avec gadolinium.

Diagnostic différentiel

Des exacerbations récurrentes d'une vasculite du SNC peuvent imiter une SEP. Des manifestations atypiques pour une SEP, comme une psychose, des convulsions et des lésions de la substance grise à l'IRM, aident à poser un diagnostic correct. Le lupus érythémateux disséminé (LED) du SNC est caractérisé par des lésions sous-corticales diffuses dans les zones périvasculaires. Toutefois, un LED étendu au SNC n'évolue généralement pas selon le cycle rémission-récurrence. De plus, les anticorps sériques antinucléaires et la symptomatologie systémique caractéristiques du LED ne s'observent pas dans la SEP et devraient permettre la distinction entre les deux maladies. La maladie de Behçet et le syndrome de Sjögren peuvent se manifester comme une maladie multifocale du SNC. La maladie de Behçet est suspectée en cas de déficit de plusieurs nerfs crâniens en combinaison avec des ulcérations buccales ou génitales, une uvéite et une méningoencéphalite. Le syndrome de Sjögren peut être diagnostiqué au moyen d'une biopsie labiale ou parotidienne. Une carence en vitamine B_{12} peut se manifester par des symptômes d'atteinte progressive de la moelle épinière liée à des lésions de la substance blanche dans les cordons postérieurs détectables par IRM. L'adrénoleucodystrophie et la paraparésie spastique tropicale peuvent aussi ressembler à la SEP, mais ces entités sont rares. Une maladie vasculaire avec de multiples accidents ischémiques transitoires ou des infarctus survient généralement dans une population plus âgée ou chez des personnes dont les facteurs de risque de maladie vasculaire sont importants; elle n'est donc pas souvent prise pour une SEP. Une sarcoïdose, une syphilis et une tumeur doivent également être envisagées dans le diagnostic différentiel. En cas de suspicion, on pourra faire la distinction en combinant l'IRM et l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR). Lorsque la première attaque de SEP a des caractéristiques atypiques, le diagnostic peut s'avérer assez difficile.

Démarche diagnostique

Le diagnostic de SEP repose sur des antécédents de plusieurs épisodes de dysfonctionnement du SNC survenus durant une période de plusieurs mois ou années avec un degré de récupération variable, et sur l'examen neurologique qui révèle des signes anormaux attribuables à des lésions distribuées en des endroits multiples du SNC. L'IRM est toujours utilisée pour confirmer le diagnostic de la SEP; elle montre, en séquence T2, des zones d'hypersignal multiples et dispersées et, en séquence FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*), des changements d'intensité dans les zones périventriculaires. Les lésions ont généralement plus de 0,5 cm, sont rondes ou ovales et orientées perpendiculairement au corps calleux et aux ventricules latéraux. La PL et les potentiels évoqués sont utiles pour confirmer l'impression clinique et exclure d'autres affections (figures 133.3 et 133.4).

La SEP définitive est caractérisée par des antécédents de deux attaques distinctes avec au moins deux lésions confirmées par l'examen clinique ou des analyses de laboratoire. On recourt à l'IRM du cerveau et de la moelle épinière, avec ou sans gadolinium, afin de révéler des lésions actives (contraste positif) et d'évaluer l'étendue totale des lésions visualisées en séquences T2 et FLAIR. L'absence de lésions en IRM est incompatible avec le diagnostic de la SEP. Le LCR contient généralement des immunoglobulines qui se distribuent sous forme de bandes oligoclonales à l'électrophorèse; les rapports immunoglobuline G/albumine et LCR/sérum sont élevés dans 95 % des cas confirmés lorsque la maladie est présente depuis plus de 1 an. Le LCR peut être normal lors de la première attaque, et des PL répétées peuvent être nécessaires pour l'identification de la présence d'anticorps synthétisés dans le SNC (voir la figure 133.3).

Des enregistrements électroencéphalographiques des potentiels évoqués sont utiles pour la mise en évidence de lésions cliniquement silencieuses de la substance blanche; celles-ci peuvent confirmer le diagnostic en montrant l'implication de plusieurs sites du SNC (voir les figures 133.3 et 133.4).

Soins et traitement

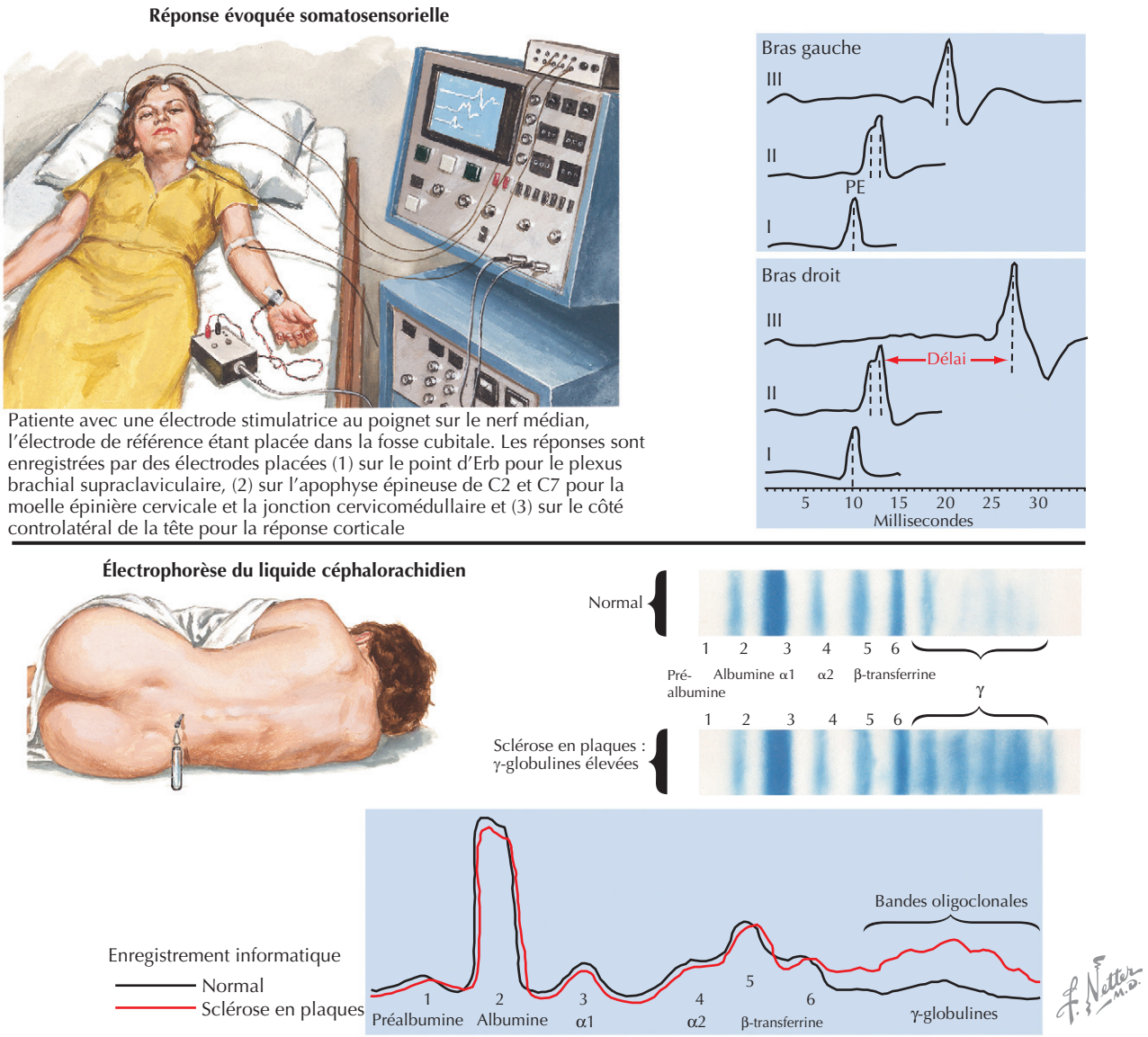
Il est utile pour les patients de connaître la nature variable et progressive de la maladie. Ils doivent être informés du degré élevé de variabilité de l'attaque et de la récupération et, dès lors, de la grande difficulté de prédire l'évolution du degré d'invalidité chez un individu donné.

Un traitement immunomodulateur est recommandé pour tous les patients avec un syndrome clinique isolé évocateur de SEP ou un diagnostic définitif de SEP RR. L'efficacité des agents immunomodulateurs dans la SEP progressive primaire et secondaire n'a pas été démontrée, mais de nombreux traitements symptomatiques contribuent à améliorer la qualité de la vie.

Traitement optimal

Le traitement optimal comprend la participation de prestataires de soins familiarisés avec les diverses manifesta-

Figure 133.3 Sclérose en plaques : tests diagnostiques I.



Patiente avec une électrode stimulatrice au poignet sur le nerf médian, l'électrode de référence étant placée dans la fosse cubitale. Les réponses sont enregistrées par des électrodes placées (1) sur le point d'Erb pour le plexus brachial supraclaviculaire, (2) sur l'apophyse épineuse de C2 et C7 pour la moelle épinière cervicale et la jonction cervicomédullaire et (3) sur le côté controlatéral de la tête pour la réponse corticale

tions de la maladie, les médicaments principaux pour les exacerbations aiguës ainsi que ceux qui influent directement sur le pronostic à long terme, les recommandations diététiques et de gestion du stress et les diverses stratégies thérapeutiques pour les nombreux symptômes qui peuvent se développer. Le choix thérapeutique est vaste (voir plus bas), et les traitements les plus recommandés sont repris en premier lieu dans le texte qui suit.

Exacerbations aiguës

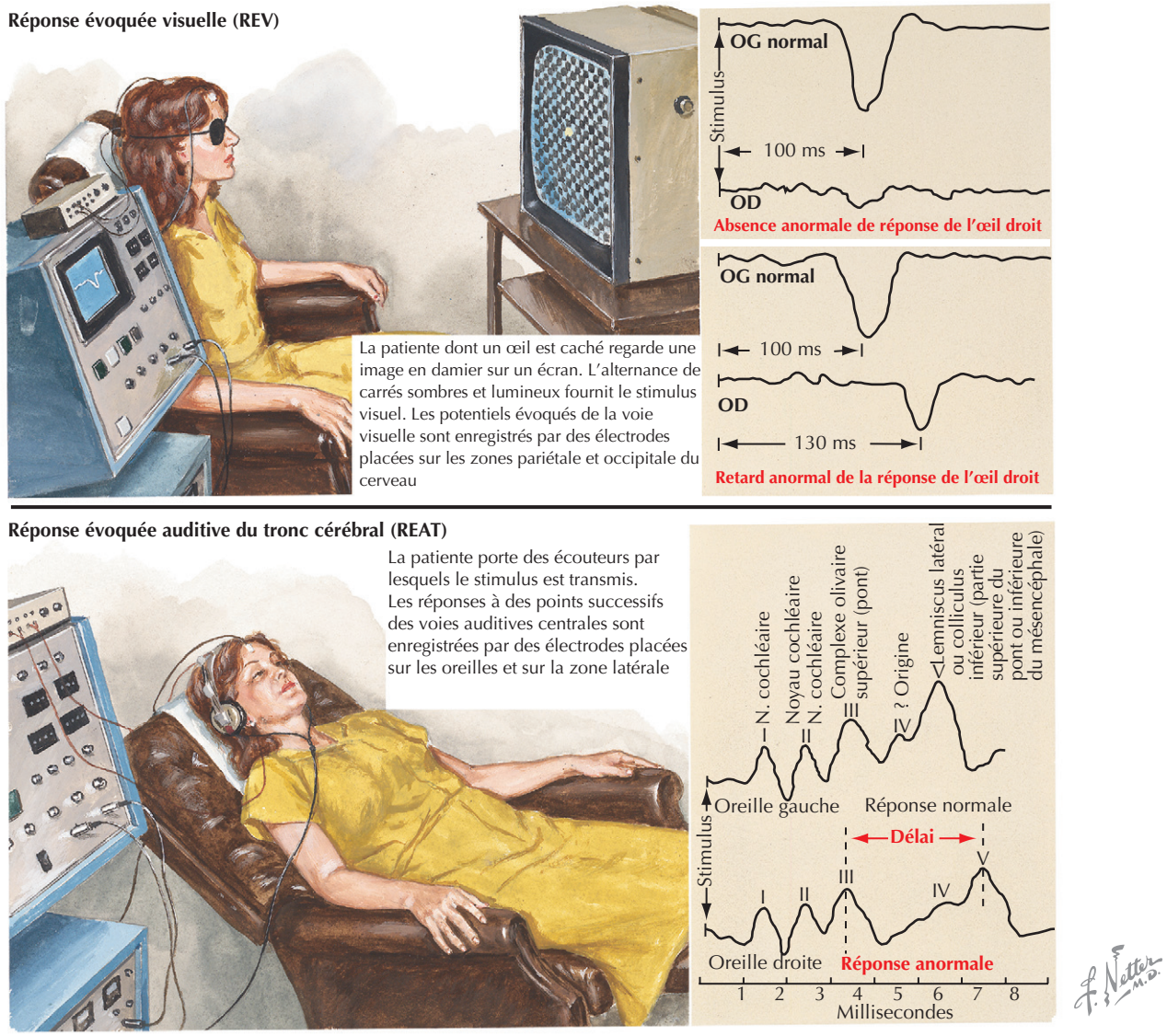
À forte dose, des bolus de corticoïdes ont des effets immédiats anti-inflammatoires et peuvent considérablement raccourcir les attaques cliniques. Les effets secondaires à court terme des stéroïdes par voie intraveineuse sont limités. La prise chronique de stéroïdes par voie orale n'a pas d'effets bénéfiques sur la progression à long terme de la maladie et doit être évitée.

Le traitement optimal pour les crises aiguës est la méthylprednisolone, administrée tous les jours, 1 g par voie intraveineuse pendant 5 j consécutifs. Les stéroïdes sont plus efficaces s'ils sont administrés dans les 2 semaines suivant l'apparition de nouveaux symptômes. Bien que les effets positifs des stéroïdes puissent être immédiats, chez certaines personnes, les réponses bénéfiques sont retardées de 1 mois ou plus.

Traitement à long terme

Au fil des ans, plusieurs médicaments se sont avérés capables de supprimer l'activité de la maladie. Le choix de l'agent est souvent déterminé par le minimum d'effets

Figure 133.4 Sclérose en plaques : tests diagnostiques II.



secondaires et la préférence du patient en termes de temps et de voie d'administration.

Dans les formes de SEP RR, l'interféron (IFN) β1a et l'IFN β1b diminuent le nombre d'attaques de 35 % en moyenne. Ils réduisent aussi le nombre de nouvelles lésions visibles en IRM jusqu'à 85 %. Le mécanisme d'action des interférons est complexe. Dans la SEP, l'IFN β1a et 1b est susceptible d'inhiber l'activité des cellules inflammatoires et la migration des cellules T à travers la barrière hématoencéphalique. La posologie est soit une injection intramusculaire hebdomadaire (IFN β1a) soit une injection sous-cutanée tous les deux jours (IFN β1a et 1b). Les effets secondaires sont des symptômes pseudo-grippaux, des maux de tête, des réactions au site d'injection et, peut-être, une aggravation de la dépression. Des anticorps neutralisants sont produits chez 5 à 45 % des patients et diminuent l'efficacité du traitement. Des anomalies des enzymes hépatiques ainsi que des modifications de la formule sanguine se produisent chez 5 à 20 % des patients traités et requièrent un suivi étroit pendant toute la durée du traitement.

L'acétate de glatiramère (copolymère 1 [COP1]) est un mélange de peptides dont la séquence de quatre acides aminés est aléatoire. Ces acides aminés sont surreprésentés dans l'épitope immunodominant de l'autoantigène présumé, la protéine basique de la myéline. L'acétate de glatiramère induirait une tolérance contre les antigènes de myéline qui déclenchent des réactions auto-immunes. Administré tous les jours par injection sous-cutanée, il réduit les exacerbations d'un tiers dans la SEP RR. Il est bien toléré avec des effets secondaires minimes.

La mitoxantrone est un agent immunosuppresseur approuvé pour les patients atteints d'une SEP agressive, qui progresse malgré une thérapie de première ligne par

un IFN ou par l'acétate de glatiramère. Les perfusions intraveineuses sont administrées tous les 3 mois. La mitoxantrone est cardiotoxique et nécessite une surveillance de la fraction d'éjection cardiaque. Elle induit également une neutropénie avec risque accru d'infection. Les patients traités par la mitoxantrone doivent être surveillés de près ; de plus, avant chaque administration, ils doivent prendre des médicaments antiémétiques.

Le natalizumab (Tysabri®) est un traitement immunomodulateur récemment approuvé. C'est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les molécules d'adhérence exprimées sur les cellules mononucléées activées. Le natalizumab bloque le passage des cellules mononucléées activées de la circulation sanguine dans le SNC. L'efficacité du natalizumab est un peu plus élevée que celle de l'IFN. Toutefois, après l'approbation initiale de ce médicament, on l'a tenu responsable de 3 cas mortels de leucoencéphalopathie multifocale progressive. Par conséquent, il est réservé à un sous-groupe de patients atteints de maladies très agressives qui sont prêts à accepter le risque.

Des immunoglobulines intraveineuses et les plasmaphérèses sont utilisées chez les patients atteints de neuromyélite optique, un sous-ensemble de la SEP dont la pathogénie relève d'anticorps.

L'azathioprine, le méthotrexate, la cladribine, le cyclophosphamide et la ciclosporine ont des effets bénéfiques limités chez les patients atteints de SEP rapidement progressive, et ces agents ne sont que rarement pris en compte en raison du profil d'effets secondaires importants qui limitent leur utilisation.

Thérapies alimentaires

Actuellement, il est recommandé de recourir à des compléments de vitamine D et d'adopter un régime alimentaire pauvre en graisses saturées. Les études épidémiologiques suggèrent que la consommation de vitamine D provenant de suppléments et pas seulement de la nourriture peut protéger contre le développement de la SEP. Des études plus anciennes avaient montré que la diminution des graisses saturées dans l'alimentation pouvait réduire le nombre d'exacerbations.

Des études complémentaires à propos des graisses dans l'alimentation ont donné des résultats mitigés. Un essai clinique randomisé et contrôlé qui comparait les effets de suppléments d'huile végétale contenant du linoléate ou de l'oléate pendant 2 ans a montré que les poussées étaient plus graves chez les patients qui avaient consommé de l'oléate que chez ceux qui avaient reçu le linoléate. Un autre essai clinique randomisé a comparé quatre groupes qui utilisaient des doses inférieures et supérieures d'acide linoléique et d'acide oléique ; les exacerbations étaient légèrement plus courtes et moins graves chez ceux qui prenaient une dose plus élevée d'acide linoléique.

Gestion du stress

La gestion du stress est un élément important dans une prise en charge réussie de la SEP. Une étude a montré que le nombre des rechutes de SEP pouvait être prédit par la fréquence des facteurs de stress aigus ainsi que par les réactions d'adaptation au soutien social. Ces études suggèrent que les risques de récidive sont réduits lorsque les patients réussissent à éviter de multiples facteurs de stress tout en améliorant la perception et l'adaptation au stress grâce à un soutien social. Dans des populations mélangées de patients, la méditation basée sur la pleine conscience et d'autres thérapies de relaxation ont montré une réduction de la perception du stress et de l'anxiété, ce qui peut s'avérer utile.

Traitements symptomatiques

Le traitement optimal de la SEP implique de prêter attention aux nombreux symptômes qui peuvent accompagner la maladie et réduire la fonction ainsi que la qualité de vie.

Les effets de la fatigue peuvent être réduits par l'exercice régulier, par le yoga et par l'ajout à l'alimentation de glucides complexes et de suppléments multivitaminés. L'amantadine, 100 mg jusqu'à 3 fois par jour, et le modafinil (Provigil®), 100 mg 2 fois par jour, sont les seules thérapies qui ont fait leurs preuves dans de telles situations.

Les spasmes musculaires douloureux peuvent être réduits par le baclofène, avec un dose commençant à 5 mg 3 fois par jour jusqu'à 80 mg/j, ou par la tizanidine (Zanaflex®), 4 mg 3 à 4 fois par jour jusqu'à 36 mg/j. De la somnolence et de la fatigue sont des effets secondaires des fortes doses. Les patients atteints de grave spasticité peuvent bénéficier de baclofène intrathécal, administré par une pompe implantable, qui fournit des concentrations plus élevées dans le LCR, avec moins d'effets secondaires systémiques. La physiothérapie, les massages, l'ostéopathie, le yoga, l'acupuncture, la méditation et la biorétroaction (*biofeedback*) peuvent être utiles.

Lorsque c'est possible, le traitement de l'incontinence ou de la rétention urinaire doit être guidé par des études urodynamiques. Des besoins urgents ou fréquents ou des vidanges vésicales sans avertissement peuvent être traités par des agents anticholinergiques tels que le chlorure d'oxybutynine (Ditropan®), 5 mg 2 fois par jour jusqu'à 20 mg/j, ou sous une forme retard, 1 fois par jour. Lorsque les tests urodynamiques révèlent des difficultés à vider la vessie, un cathétérisme toutes les 4 à 6 h est recommandé. La biorétroaction peut également être utile dans le contrôle des troubles de la miction.

Les dysesthésies lancinantes de type brûlure et les tics douloureux peuvent répondre à la gabapentine, jusqu'à 800 mg 4 fois par jour, à la carbamazépine, jusqu'à 400 mg 3 fois par jour, ou à d'autres agents antiépileptiques. La douleur musculaire répond aux exercices d'étirement lent, aux massages et au refroidissement. La neurostimulation transcutanée et des injections au point de déclenchement peuvent également atténuer les douleurs musculaires. Le recours aux antidépresseurs tricycliques contre la douleur est limité par les effets secondaires. La formation à l'autohypnose peut aussi être utile.

La dépression est rencontrée chez plus de la moitié des patients à un moment de leur maladie, en particulier chez les jeunes patients, au début de l'affection. Les conseils combinés à l'inhibition sélective de la recapture de la sérotonine peuvent atténuer ces symptômes qui font souvent partie des réactions à cette maladie chronique invalidante. L'imagerie guidée, l'autohypnose, les massages et les pratiques de méditation sont d'autres traitements utiles de l'anxiété.

Éviter les erreurs de traitement

Dans le traitement des exacerbations aiguës, il est important d'éviter de laisser le patient sous stéroïdes pendant plus de quelques semaines. Les stéroïdes peuvent aggraver des infections pulmonaires, urologiques ou dermatologiques qui compliquent souvent la maladie, qu'elle soit de gravité modérée ou élevée.

Les récents progrès thérapeutiques importants par la manipulation plus directe du système immunitaire offrent plusieurs choix au patient et au clinicien. Pour l'observance du traitement, il importe que le patient puisse choisir la voie d'administration de ces médicaments (en particulier pour les produits injectables). Une dépression ou un déclin cognitif chez un patient peut parfois être attribué à tort à l'évolution de la maladie primaire alors qu'en fait il peut s'agir d'effets secondaires, réversibles, des médicaments. Il est important de reconnaître une dépression grave en cas de SEP, car des médicaments efficaces sont disponibles. Des infections occultes, en particulier des voies urinaires, peuvent se traduire par une aggravation clinique marquée et doivent être recherchées à chaque visite et à chaque exacerbation. Dans la prise en charge globale, le soutien social, la mesure des incapacités physiques et l'évaluation de l'état nutritionnel sont des éléments essentiels qui doivent être évalués régulièrement.

Futures directions

Les principaux domaines de recherche visent à une définition plus précise des étapes du processus immunitaire conduisant à la formation des plaques avec les objectifs suivants : suppression de l'activation des cellules T, limitation de la pénétration des cellules T dans le SNC, inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires. Puisque la maladie est associée à une perte axonale précoce et irréversible, des agents neuroprotecteurs sont activement recherchés. Le recours à des combinaisons thérapeutiques pourrait devenir une démarche thérapeutique importante dans le futur, différents traitements immunomodulateurs visant les différentes étapes de développement de la maladie. En outre, des agents neuroprotecteurs pourraient prévenir le développement de nouvelles lésions et l'accumulation de déficits neurologiques conduisant à l'invalidité. L'adaptation des traitements aux diverses formes de la maladie ainsi qu'au patient sera guidée par le profil d'expression génique. Des effets prometteurs ont été obtenus par des ajustements du style de vie comme l'alimentation, les suppléments et les thérapies alternatives; ils devront faire l'objet d'essais cliniques contrôlés.

Ressources supplémentaires

Bowling AC. Alternative medicine and multiple sclerosis. 1re éd. New York : Demos Press; 2005.

Il s'agit d'un excellent recueil d'observations et de recommandations relatives à l'utilisation de thérapies complémentaires et alternatives dans la sclérose en plaques. Il traite également des effets potentiels de l'alimentation, des plantes médicinales, des suppléments nutritifs, de la thérapie par le mouvement, de l'acupuncture et de nombreux autres modes de traitement.

Ernst E, Pittler MH, Wider B. The desktop guide to complementary and alternative medicine : an evidence-based approach. 2e éd. Londres : Mosby; 2006.

Voici une excellente source d'informations pour l'évaluation des données disponibles en faveur ou contre l'usage de thérapies complémentaires ou alternatives dans la sclérose en plaques.

Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343 (13) : 938-52. PMID : 11006371.

Il s'agit d'un article utile qui passe en revue les caractéristiques cliniques principales de la sclérose en plaques.

Données Probantes

1. Brown RF, Tennant CC, Sharrock M, et al. Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis. Part I. Important features. Mult Scler 2006; 12 (4) : 453-64. PMID : 16900759.

Cette importante étude prospective de 101 sujets atteints de SEP suivis pendant 2 ans a montré un effet bidirectionnel du stress sur la fréquence des rechutes. Le stress chronique, y compris celui d'être atteint de SEP, n'avait pas d'effet, alors que le stress aigu s'accompagnait d'une fréquence accrue de rechutes, et vice-versa. De multiples stress moins aigus avaient un effet plus important sur les récidives que des stress importants, mais plus rares.

2. Brown RF, Tennant CC, Sharrock M, et al. Relationship between stress and relapse in multiple sclerosis. Part II. Direct and indirect relationships. Mult Scler 2006; 12 (4) : 465-75. PMID : 16900760.

Cette extension de l'étude précédente montre à nouveau que la fréquence des stress aigus a été le facteur le plus important associé à une augmentation du nombre des rechutes. Celle-ci n'était pas liée à la gravité de la maladie, à des facteurs démographiques, psychosociaux ou au style de vie. La prise en charge des causes même légères de stress aigu peut être importante dans le ralentissement de l'activité de la maladie

3. Calabresi PA. Considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 2002; 58 (8 Suppl 4) : S10-S22.

Il s'agit d'une revue approfondie, encore largement d'actualité, des médicaments immunomodulateurs disponibles pour le traitement de la sclérose en plaques rémittente et récurrente. La preuve de l'efficacité grâce à l'utilisation de l'IRM est discutée, ainsi que le rôle des corticostéroïdes dans le traitement de l'exacerbation aiguë.

4. Hafler DA. Multiple sclerosis. J Clin Invest 2004; 113 (6) : 788-94. PMID : 15067307.

Après un bref rappel de ce que l'on sait sur l'immunologie de la SEP, plus particulièrement sur les cellules T autoréactives et sur la chaîne des événements menant aux dommages du SNC, l'auteur discute de nouvelles méthodes d'étude de la pathogénie moléculaire basées sur des techniques génétiques de pointe.

5. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001 ; 50 (1) : 121-7. PMID : 11456302.

Ce groupe d'experts fait des recommandations qui permettent l'intégration des données d'IRM avec les données cliniques afin de faciliter le diagnostic, l'évaluation pronostique et les décisions thérapeutiques.

6. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. Annu Rev Immunol 2005 ; 23 : 683-747. PMID : 15771584.

Ce passage en revue très instructif du rôle du système immunitaire dans la pathogénie de la sclérose en plaques prend en compte d'éventuels événements incitants, la cascade immunologique résultante, avec une attention particulière aux réactions clés, et le rôle du système nerveux dans la détermination des tableaux cliniques.

James F. Howard Jr

134

Myasthénie

Introduction

La myasthénie (MG) [du latin *myasthenia gravis* ou grave faiblesse musculaire] est le trouble primaire le plus commun de la transmission neuromusculaire. La cause habituelle est une anomalie immunologique acquise, mais certains cas résultent d'anomalies génétiques liées à des protéines, des récepteurs, et des hormones essentielles pour la fonction normale des jonctions neuromusculaires. On estime l'incidence annuelle à 9 cas par million de personnes, avec une prévalence de 200 par million d'habitants ; cependant, la MG est probablement sous-diagnostiquée. D'anciennes études ont montré que les femmes étaient plus souvent touchées que les hommes. La MG débute généralement au cours des deuxième et troisième décennies chez les femmes et au cours des septième et huitième décennies chez les hommes. Avec le vieillissement de la population, l'âge moyen d'apparition de la MG a également augmenté. Aujourd'hui, les hommes sont plus souvent atteints que les femmes, et les symptômes apparaissent généralement après l'âge de 50 ans.

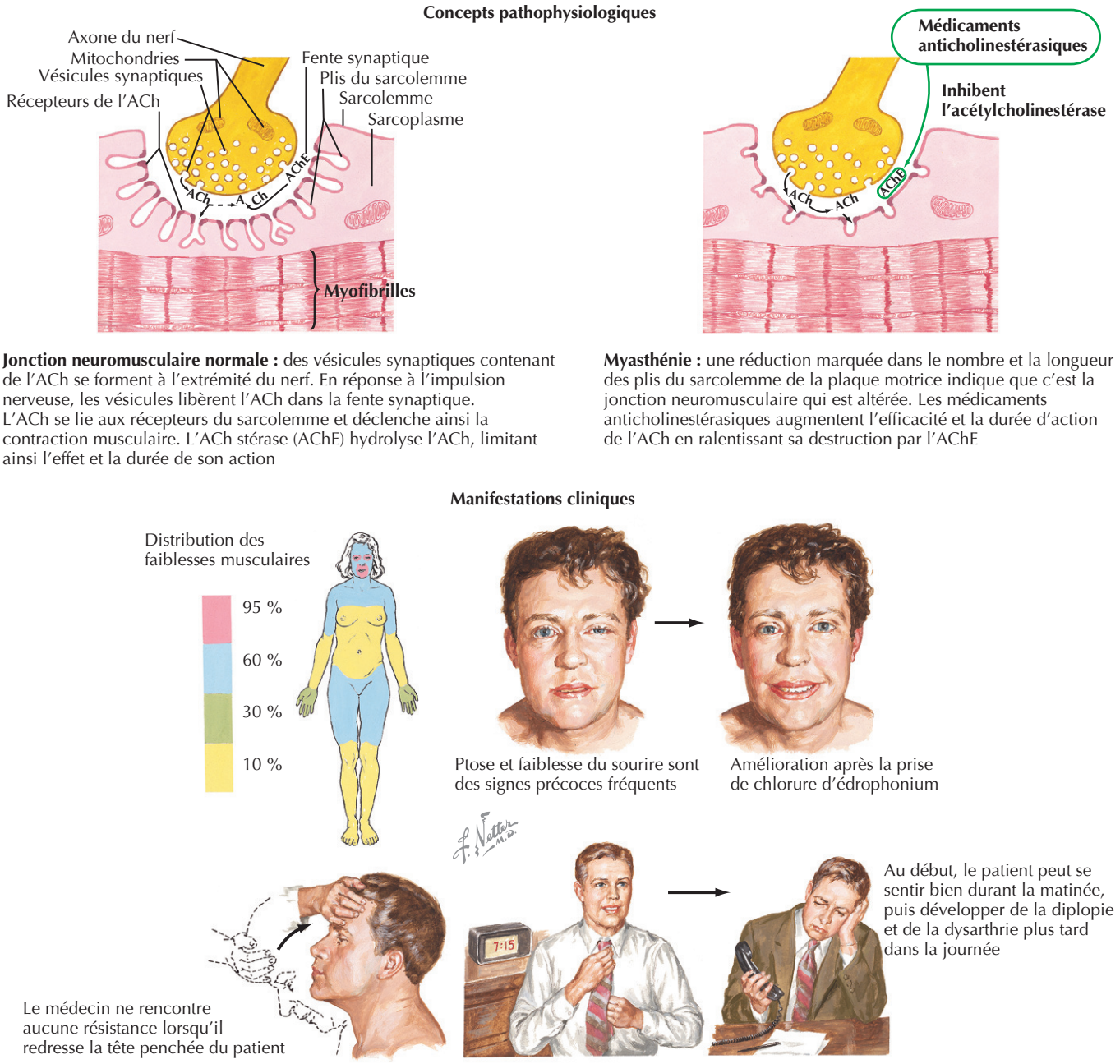
Étiologie et pathogénie

Dans une jonction neuromusculaire normale, le nerf moteur libère de l'acétylcholine (ACh) en quantités discrètes (quanta). L'ACh diffuse dans la fente synaptique et se lie à des récepteurs spécifiques de la membrane musculaire, dont les nombreux replis forment la plaque motrice. La stimulation du nerf moteur libère de nombreux quanta d'ACh qui dépolarisent la région de la plaque motrice et la membrane du muscle, ce qui provoque la contraction musculaire. Dans la MG acquise, la membrane musculaire postsynaptique est déformée ; elle a perdu ses nombreux replis et prend un aspect moins sinueux. De anticorps spécifiques du récepteur de l'ACh (RACh) s'attachent à la membrane et, par conséquent, diminuent la densité du RACh dans la membrane de la plaque motrice musculaire. L'ACh est libérée normalement, mais son effet sur la membrane postsynaptique est réduit en raison de ces anomalies, ce qui réduit la probabilité qu'une impulsion nerveuse puisse déclencher un potentiel d'action musculaire.

Des anomalies du thymus sont associées à la MG, mais la nature de l'association est incertaine. Dix à 15 % des patients atteints de MG ont une tumeur du thymus, et 70 % ont des modifications hyperplasiques (centres germinatifs) qui indiquent une réponse immunitaire active. Ces changements se produisent dans les zones hyperplasiques dans du tissu lymphoïde où les cellules B interagissent avec les cellules T auxiliaires pour produire des anticorps. Puisque le thymus est l'organe dans lequel l'autotolérance immunologique centrale s'établit, il est raisonnable de soupçonner que des anomalies thymiques sont responsables de la rupture de tolérance aboutissant à une attaque immunitaire dirigée contre le RACh en cas de MG. Le thymus contient tous les éléments nécessaires à la pathogénie de la MG : des cellules myoïdes qui expriment l'antigène du RACh, des cellules présentatrices d'antigènes et des cellules T immunocompétentes. Des tissus thymiques de patients atteints de MG produisent des anticorps contre le RACh lorsqu'ils sont implantés chez des souris immunodéficientes. Il reste à déterminer si le rôle du thymus dans la pathogénie de la MG est primaire ou secondaire.

La plupart des tumeurs thymiques chez les patients atteints de MG sont bénignes, bien différenciées et encapsulées, et peuvent être entièrement réséquées. Il est improbable que les thymomes résultent d'une hyperactivité thymique chronique puisque la MG peut se développer des années après l'enlèvement du thymome, et les haplotypes des antigènes leucocytaires humains qui prédominent chez les patients atteints d'hypertrophie thymique sont différents de ceux des patients porteurs d'un thymome. Ces derniers ont généralement une maladie plus grave, un taux d'anticorps anti-RACh plus élevé et des anomalies électromyographiques (EMG) plus marquées que les patients sans thymome. Près de 20 % des patients atteints de MG grave

Figure 134.1 Myasthénie grave.



dont les symptômes ont commencé entre les âges de 30 et 60 ans ont un thymome ; la fréquence est beaucoup moins élevée lorsque les symptômes apparaissent après l'âge de 60 ans.

Tableau clinique

Les patients atteints de MG se plaignent d'une faiblesse musculaire spécifique plutôt que de fatigue généralisée. Des troubles oculaires moteurs, une ptose des paupières ou une diplopie sont les symptômes initiaux de la MG chez deux tiers des patients ; au cours des 2 années suivantes, ces deux signes se retrouvent chez presque tous les patients (figure 134.1). Une faiblesse musculaire oropharyngée (difficulté à mastiquer, avaler ou parler) est le symptôme initial chez un sixième des patients. Seulement 10 % des patients se plaignent d'une faiblesse des membres. La faiblesse initiale se limite rarement à des groupes musculaires, tels que le cou ou les extenseurs des doigts, ou encore les fléchisseurs de hanche. La gravité de la faiblesse fluctue pendant la journée, étant généralement moins sévère dans la matinée et pire en soirée, surtout après une utilisation prolongée des muscles concernés.

Le cours de la maladie est variable, mais en général progressif. La faiblesse est restreinte aux muscles oculaires dans environ 10 % des cas. Pour les autres, au cours des 2 premières années, ce sont les muscles de l'oropharynx et des membres qui s'affaiblissent progressivement. La faiblesse maximale survient durant la première année chez les deux tiers des patients. Avant le traitement aux corticostéroïdes, l'évolution était la suivante : on observait une amélioration spontanée dans un tiers des patients, une aggravation dans un deuxième tiers et une issue fatale dans le troisième tiers. Sans traitement, l'état du patient peut s'améliorer spontanément au début de la maladie, mais en général, les symptômes fluctuent au cours d'une période relativement courte, puis s'aggravent pendant plusieurs années. Le pronostic de la MG s'est nettement amélioré avec les traitements actuels (voir plus bas). Divers facteurs peuvent aggraver les symptômes myasthéniques : les perturbations affectives, une maladie systémique (en particulier les infections virales des voies respiratoires), une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie, une grossesse, le cycle menstruel, les médicaments agissant sur la transmission neuromusculaire et la fièvre.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la faiblesse musculaire est vaste, mais dans les cas typiques, le diagnostic est évident pour le clinicien. Une ptose variable des paupières et une ophtalmoparésie fluctuante sont typiques de MG. Dans les cas moins typiques, il faut penser aux maladies du motoneurone et de la membrane musculaire (myopathies mitochondriales). Rarement, l'effet de neurotoxines et des troubles du système nerveux central impliquant le tronc cérébral ainsi qu'une thrombose du sinus caverneux doivent être envisagés. Un examen neurologique minutieux et des tests appropriés devraient permettre de poser le diagnostic correct.

Démarche diagnostique

La faiblesse liée à la transmission neuromusculaire anormale s'améliore de manière caractéristique après l'administration intraveineuse de chlorure d'édrophonium. Souvent, ce résultat est typique chez les patients présentant une ptose ou une ophtalmoparésie, mais le test est moins utile lorsque l'asthénie atteint d'autres groupes musculaires. Certains patients, particulièrement les bébés et les enfants, chez qui le chlorure d'édrophonium intraveineux est sans effet, peuvent répondre à la néostigmine par voie intramusculaire en raison de la durée d'action plus longue. Chez certains patients, un essai thérapeutique à la pyridostigmine orale quotidienne produit des améliorations qui ne peuvent être obtenues au moyen d'une seule dose de chlorure d'édrophonium ou de néostigmine.

Chez 70 à 90 % des patients atteints de MG généralisée acquise, on trouve des anticorps sériques dirigés contre le RACh humain, ainsi que dans 50 à 75 % des cas de MG oculaire. La concentration sérique de ces anticorps varie considérablement chez des patients qui ont un degré de faiblesse semblable ; ils ne permettent donc pas de prédire la gravité de la maladie. Environ 10 % des patients, qui n'ont pas ces anticorps, en ont d'autres qui modulent le renouvellement du RACh en culture de tissus. La concentration d'anticorps anti-RACh peut être faible ou absente lors de l'apparition des symptômes et augmenter plus tard. On peut trouver des anticorps anti-RACh, mais rarement en quantité élevée, chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé, de neuropathie inflammatoire, de sclérose latérale amyotrophique, d'arthrite rhumatoïde traitée par la D-pénicillamine, de thymome sans MG et chez des parents normaux de patients atteints de MG. Les résultats faussement positifs sont probablement dues au traumatisme musculaire lié à l'intervention chirurgicale. Les protéines musculaires libérées induisent la production d'anticrops. Une concentration élevée d'anticorps anti-RACh chez un patient ayant des manifestations cliniques compatibles confirme le diagnostic de MG, mais des concentrations normales d'anticorps n'excluent pas le diagnostic. Des anticorps dirigés contre le récepteur tyrosine kinase spécifique du muscle (*muscle-specific receptor tyrosine kinase* [MuSK]), un composant de la membrane de surface essentiel dans le développement de la jonction neuromusculaire, se retrouvent chez 50 % des patients atteints de MG qui sont séronégatifs pour les anticorps anti-RACh.

L'amplitude du potentiel d'action musculaire composé provoqué par une stimulation nerveuse répétitive (SNR) est normale ou n'est que légèrement réduite chez les patients sans MG. Chez les patients myasthéniques, l'amplitude de la quatrième ou de la cinquième réponse à un train d'impulsions nerveuses à basse fréquence tombe d'au moins 10 % par rapport à la valeur initiale (figure 134.2). Cette diminution de la réponse à la SNR est enregistrée plus souvent dans les muscles proximaux, comme les muscles du visage, biceps, deltoïde et trapèze, que dans les muscles de la main, et s'aggrave avec l'évolution de la maladie. Une diminution significative de la réponse à la SNR est observée chez environ 60 % des patients atteints de MG.

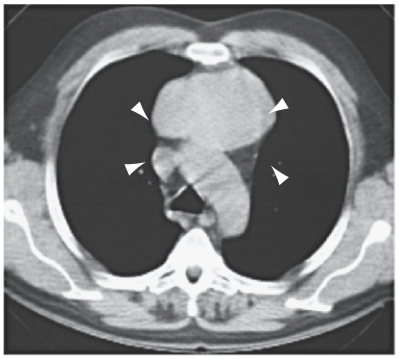
L'EMG d'une seule fibre (voir la figure 134.2), le test clinique le plus sensible de la transmission neuromusculaire, montre un «*jitter*» accru dans certains muscles chez presque tous les patients atteints de MG. Le *jitter* est le plus élevé dans les muscles faibles, mais peut être anormal même dans les muscles avec une force normale. En cas de faiblesse musculaire légère ou limitée à l'œil, l'augmentation du *jitter* peut être limitée aux muscles du visage. L'augmentation du *jitter* est un signe non spécifique de transmission neuromusculaire anormale et est observée dans d'autres maladies d'unités motrices. Un *jitter* normal dans un muscle faible exclut la transmission neuromusculaire anormale comme la cause de la faiblesse.

Figure 134.2 Examens complémentaires.

Anomalie de la glande thymique dans la myasthénie

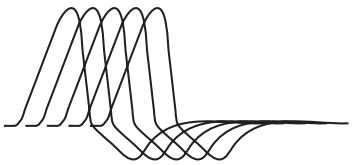


Une radiographie révèle une grande tumeur médiastinale, localisée dans le compartiment antérieur (cliché non montré)

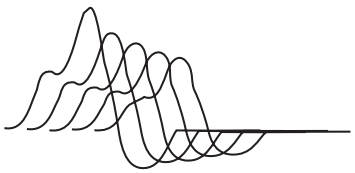


Une tomodensitométrie montre clairement la même tumeur en avant de l'arc aortique (têtes de flèche)

Stimulation nerveuse répétitive

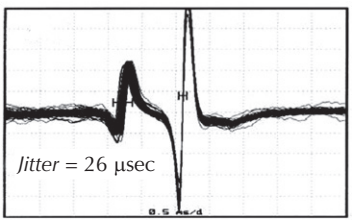


Chez les individus normaux, la réponse à une stimulation par ondes lentes ne s'atténue pas

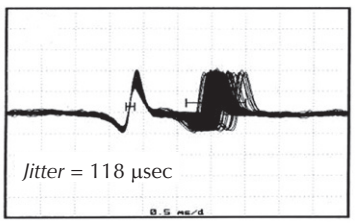


Chez les patients dont la transmission synaptique est anormale, la réponse à une stimulation par ondes lentes s'atténue

Électromyographie d'une seule fibre



Jitter neuromusculaire normal (variation dans les intervalles d'un seul potentiel d'action) chez des individus normaux



Jitter neuromusculaire accru chez des patients avec transmission synaptique anormale

Soins et traitement

Il existe de nombreuses options de traitement pour la MG. Tous les schémas thérapeutiques recommandés sont empiriques, et les experts n'ont pu se mettre d'accord sur un traitement optimal. Les choix thérapeutique devraient être basés sur la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie chez chaque patient et la réponse prévue à un traitement spécifique. Les objectifs thérapeutiques doivent être individualisés en fonction de la gravité de la maladie, de l'âge et du sexe du patient ainsi que du degré de déficience fonctionnelle. La réponse à tout traitement est difficile à évaluer parce que la gravité des symptômes fluctue. Des améliorations spontanées, même des rémissions, surviennent sans traitement spécifique, en particulier aux premiers stades de la maladie.

Les inhibiteurs de cholinestérase (ChE) retardent l'hydrolyse enzymatique de l'ACh dans la synapse; celle-ci s'accumule donc à la jonction neuromusculaire et son effet est prolongé. Les inhibiteurs de ChE améliorent considérablement certains patients, mais chez d'autres l'effet peut être faible ou nul. La force revient rarement à la normale. Le bromure de pyridostigmine et le bromure de néostigmine sont les inhibiteurs de ChE les plus couramment utilisés. Aucun plan thérapeutique fixe ne convient à tous les patients. Le besoin en inhibiteur de ChE varie de jour en jour et durant la même journée, en réponse à des facteurs comme une infection, les menstruations, un stress

émotionnel et la chaleur. Divers muscles réagissent différemment ; à n'importe quelle dose, certains muscles deviennent plus forts, d'autres ne changent pas et d'autres encore s'affaiblissent.

Des troubles gastro-intestinaux (nausées, selles molles, vomissements, crampes abdominales et diarrhée) sont courants. Une augmentation des sécrétions bronchiques et buccales est un effet secondaire sérieux chez les patients atteints d'une altération de la déglutition ou d'une insuffisance respiratoire. Ces effets indésirables des inhibiteurs de ChE résultent probablement d'une stimulation par l'excès d'ACh des récepteurs muscariniques des muscles lisses et des glandes autonomes ainsi que des récepteurs nicotiniques des muscles squelettiques. Aux doses d'inhibiteur de ChE généralement utilisées pour traiter la MG, on observe rarement des effets secondaires sur le système nerveux central. Des symptômes de surdosage muscarinique peuvent indiquer qu'une stimulation nicotinique excessive (faiblesse) se produit également. Une activation trop forte des récepteurs nicotiniques aboutit à une crise myasthénique caractérisée par une faiblesse profonde et généralisée ainsi qu'une insuffisance respiratoire.

Une thymectomie est recommandée pour la plupart des patients atteints de MG. Malheureusement, rares sont les études qui ont corrélé directement le degré de faiblesse avant l'opération avec le moment, ou le degré, d'amélioration après thymectomie. En général, cependant, la réponse favorable maximale à l'intervention se manifeste après 2 à 5 ans. Toutefois, ce délai est relativement imprévisible, et une invalidité importante peut continuer pendant des mois ou des années après la chirurgie. Les meilleures réponses à la thymectomie sont obtenues chez les jeunes au début de l'évolution de leur maladie, mais une amélioration peut se produire même après 30 ans (ou plus) d'évolution. Les patients atteints après l'âge de 60 ans montrent rarement une amélioration substantielle après thymectomie. Les patients atteints de thymomes ne réagissent pas aussi bien à la thymectomie que les patients sans thymome.

Une amélioration marquée ou un soulagement complet des symptômes se produit chez plus de 75 % des patients traités par la prednisone, et même les 25 % restants ressentent une certaine amélioration. Une grande partie de l'amélioration des symptômes survient dans les 6 à 8 premières semaines, mais la force peut continuer à augmenter et une rémission totale peut être atteinte dans les mois qui suivent. Les meilleures réponses surviennent chez des patients chez qui les symptômes sont apparus récemment, mais les patients atteints de maladie chronique peuvent aussi répondre favorablement. La gravité de la maladie ne permet pas de prévoir l'amélioration ultime. Les patients atteints de thymome ont une excellente réponse à la prednisone avant ou après la résection de la tumeur. La réaction la plus prévisible se produit au début du traitement avec une dose quotidienne de 1,5 à 2 mg/kg/j. Environ un tiers des patients deviennent temporairement plus faibles après le début du traitement à la prednisone, généralement au cours des 7 à 10 premiers jours et pour une durée maximale de 6 j. Pour minimiser ces exacerbations, le traitement peut être commencé à faible dose, la dose étant ensuite progressivement augmentée jusqu'à ce que l'amélioration se produise. Malgré cette précaution, des exacerbations peuvent encore survenir ; dans ce cas, la réponse est moins prévisible. Les inconvénients majeurs des corticostéroïdes chroniques sont leurs effets secondaires.

Plusieurs autres médicaments immunosuppresseurs sont utilisés dans le traitement de la MG. Le mycophénolate mofétil et l'azathioprine corrigent les symptômes chez la plupart des patients. Avec l'azathioprine, l'effet est retardé de 4 à 8 mois. Une fois que l'amélioration se manifeste, elle se maintient aussi longtemps que le médicament est administré, mais les symptômes réapparaissent 2 à 3 mois après l'interruption du traitement ou si la dose est réduite en deçà des niveaux thérapeutiques. Les patients qui ne répondent pas favorablement aux corticoïdes peuvent répondre à d'autres médicaments immunosuppresseurs, et l'inverse est également vrai. Certains patients répondent mieux à l'association d'un corticoïde et d'un autre médicament immunosuppresseur. Parce que la réponse à l'azathioprine est retardée, on peut commencer avec la combinaison des deux médicaments avec l'intention de diminuer rapidement la dose de prednisone lorsque l'azathioprine devient efficace. Environ un tiers des patients ont de légers effets secondaires dépendant de la dose ; ils peuvent nécessiter une réduction de la dose, mais ne requièrent pas l'arrêt du traitement.

La ciclosporine, qui inhibe principalement les réponses immunitaires dépendant des lymphocytes T, est parfois bénéfique dans le traitement de la MG. La plupart des patients bénéficient d'une amélioration 1 à 2 mois après le début du traitement, et l'amélioration est maintenue aussi longtemps que celui-ci se poursuit. Une amélioration maximale est généralement atteinte 6 mois ou plus après le début du traitement. Après avoir obtenu la réponse maximale, la dose doit être progressivement ramenée à une dose minimale capable de maintenir l'amélioration. La toxicité rénale et l'hypertension sont les effets indésirables les plus préoccupants. De nombreux médicaments interfèrent avec le métabolisme de la ciclosporine et devraient être évités ou utilisés avec prudence.

Le cyclophosphamide peut également être utilisé par voie intraveineuse et par voie orale pour le traitement de la MG. Plus de la moitié des patients deviennent asymptomatiques après 1 an. Les effets secondaires sont fréquents. Des infections potentiellement mortelles constituent un risque important chez les patients immunodéprimés et chez les porteurs d'un thymome invasif. Le risque à long terme de cancer n'est pas établi.

Une aphérèse thérapeutique (échange plasmatique) est utilisée comme une intervention à court terme en cas d'aggravation soudaine des symptômes myasthéniques, quelle qu'en soit la raison, ou pour améliorer rapidement les forces avant une intervention chirurgicale, ou encore comme

traitement intermittent chronique pour les patients réfractaires à tous les autres traitements. La nécessité de l'échange de plasma et sa fréquence sont déterminées par la réponse clinique. Presque tous les patients atteints de MG acquise s'améliorent temporairement à la suite d'un échange de plasma. Une amélioration maximale peut être obtenue dès le premier échange ou plus tard, au bout de 14 échanges. L'amélioration dure pendant des semaines ou des mois, puis l'effet est perdu, sauf si l'échange est suivi d'une thymectomie ou d'un traitement immunosuppresseur. La plupart des patients qui répondent au premier échange plasmatique répondront à nouveau aux échanges qui suivront. Des échanges répétés n'ont pas d'effet bénéfique cumulatif.

Des réponses favorables à de fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV), 2 g/kg en perfusion durant 2 à 5 j, ont été rapportées. Une amélioration survient chez 50 à 100 % des patients, habituellement après 1 semaine, et l'amélioration clinique dure souvent pendant plusieurs semaines ou mois. Les effets indésirables communs des IgIV sont liés à la vitesse de perfusion. Le mécanisme d'action précis n'est pas connu, mais implique très probablement une régulation à la baisse non spécifique de la production d'anticorps.

Éviter les erreurs de traitement

Les erreurs de traitement peuvent être évitées lorsque le clinicien connaît bien le cours prédictible de la maladie chez chaque patient, la réponse attendue à un traitement spécifique et les effets secondaires possibles du traitement choisi. Les objectifs du traitement doivent être individualisés en fonction de la gravité de la maladie, de l'âge et du sexe du patient ainsi que du degré de la déficience fonctionnelle. Le succès du traitement de la MG requiert une étroite surveillance médicale et un suivi à long terme. Un retour de la faiblesse après une période d'amélioration devrait être considéré comme l'annonce d'une aggravation ultérieure qui nécessite une réévaluation du traitement en cours et une recherche de maladie systémique sous-jacente ou d'un thymome.

Futures directions

L'avenir du traitement de la MG réside dans l'élucidation du mécanisme immunitaire responsable de la réaction anti-RACh, avec l'espoir qu'un traitement rationnel capable de guérir ce syndrome auto-immunitaire pourra être développé. À cette fin, six grandes catégories de stratégies thérapeutiques théoriques devraient être explorées :

1. viser les lymphocytes B spécifiques de l'antigène cible ou
2. les lymphocytes T CD4+ spécifiques de l'antigène ;
3. inhiber la costimulation lors de la présentation des antigènes ;
4. induire la tolérance ou l'anergie des lymphocytes T CD4+ dirigés contre l'autoantigène ou les épitopes reconnus par les lymphocytes CD4+ ;
5. stimuler les circuits immunologiques qui activent les cellules CD8+ spécifiques des antigènes exprimés par les lymphocytes CD4+ lorsqu'ils sont activés ;
6. empêcher la fonction de certaines cytokines impliquées dans l'inflammation déclenchée par le processus auto-immun.

Ressources supplémentaires

Conti-Fine BM, Protti MO, Bellone M, Howard JF. Myasthenia gravis : the immunology of an autoimmune disease. Austin : RG Landes ; 1997.

Cette monographie exhaustive fait le point, de manière approfondie, sur les mécanismes immunologiques impliqués dans la pathogénie de la MG. Elle est aussi une source de références pour des lectures complémentaires sur le sujet.

Howard JF. Structure and function of the neuromuscular junction. In : Stalberg E, éd. Clinical neurophysiology of disorders of muscle and neuromuscular junction, including fatigue. Saint-Louis : Elsevier ; 2003. p. 27-46.

Ce chapitre donne un aperçu de l'anatomie et de la physiologie de la jonction neuromusculaire et complète bien les lectures sur les aspects cliniques de la MG.

Howard Jr JF. Adverse drug effects on neuromuscular transmission. Semin Neurol 1990 ; 10 : 89-102. PMID : 2161128.

Cet article passe en revue tous les effets indésirables des produits pharmaceutiques sur la transmission neuromusculaire et les divers troubles de la jonction neuromusculaire. De nombreux médicaments ont le potentiel d'aggraver fortement et de façon aiguë la perte de force musculaire des patients myasthéniques au point, dans certains cas, de menacer la vie. Le lecteur est également invité à consulter http://www.myasthenia.org/docs/MGFA_MedicationsandMG.pdf.

Howard Jr JF, Sanders DB, Massey JM. The electrodiagnosis of myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurol Clin 1994 ; 12 (2) : 305-30. PMID : 8041344.

Dans cette revue d'ensemble des outils disponibles pour le diagnostic des troubles de la transmission neuromusculaire, l'attention est concentrée sur les principes de l'électrodiagnostic, la méthodologie, les résultats attendus et les pièges.

Sanders DB, Howard Jr. JF. Disorders of neuromuscular transmission. In : Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. éds. Neurology in clinical practice : principles of diagnosis and management. 4e éd. Boston : Butterworth-Heinemann ; 2004. p. 2441-61.

Il s'agit de la revue la plus actuelle des caractéristiques cliniques de la MG, sa physiopathologie, son diagnostic et son traitement ; elle est basée sur 30 années d'expérience et près de 2600 patients.

Vincent A. Immunology of disorders of neuromuscular transmission. Acta Neurol Scand Suppl 2006 ; 183 : 1-7. PMID : 16637918.

Il s'agit d'une étude récente des troubles immunitaires de la transmission synaptique par l'un des principaux experts dans le domaine.

Données probantes

1. Benatar M, Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, 2, CD005081. DOI : 10.1002/14651858.CD005081.pub2.

   Il s'agit d'une revue complète des données probantes fournies par la littérature sur le traitement de la MG oculaire.

2. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, 4, CD002275. DOI : 10.1002/14651858.CD002275.

   Il s'agit d'une revue complète des données probantes fournies par la littérature sur l'utilisation de l'échange de plasma dans le traitement de la MG.

3. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, 2, CD002277. DOI : 10.1002/14651858.CD002277.pub2.
Il s'agit d'une revue complète des données probantes fournies par la littérature sur l'utilisation des immunoglobulines humaines intraveineuses dans le traitement de la MG.
4. Hart I, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. (Protocol) Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, 2, CD005224. DOI : 10.1002/14651858.CD005224.
Il s'agit d'une revue complète des données probantes fournies par la littérature sur l'utilisation d'agents immunomodulateurs dans le traitement de la MG.
5. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, 2, CD002828. DOI : 10.1002/14651858.CD002828.pub2.
Il s'agit d'une revue complète des données probantes fournies par la littérature sur l'utilisation de corticostéroïdes dans le traitement de la MG.
6. Zinman L, Ng E, Beil V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis : a randomized controlled trial. Neurology 2007 ; 13 ; 68 (11) : 837-41.
Cet article rapporte les résultats d'un essai contrôlé randomisé des IgIV chez des patients atteints de MG.

Philip J. Klemmer ▪ William D. Mattern

135

Infection du tractus urinaire

Introduction

«Infection des voies urinaires» (IVU) est un terme général décrivant la colonisation microbienne de l'urine et l'infection de l'un des organes de l'appareil urinaire : l'urètre, la vessie, l'uretère, le bassinet rénal et les reins. L'IVU fait partie des raisons les plus fréquentes de visite en médecine générale ; elle est aussi parmi les causes les plus communes qui prédisposent à la bactériémie et à la septicémie chez les patients hospitalisés. L'IVU est divisée en quatre catégories : bactériurie asymptomatique (BA), simple infection urinaire, infection urinaire compliquée et pyélonéphrite aiguë. L'IVU non compliquée est celle qui survient chez les femmes adultes en bonne santé, qui ne sont pas enceintes et qui n'ont pas d'anomalies sous-jacentes de l'appareil urinaire. Les infections compliquées sont toutes les autres.

Étiologie, pathogénie, tableau clinique, diagnostic différentiel et démarche diagnostique

Bactériurie asymptomatique

Chez les femmes adultes, non enceintes, en bonne santé et en âge de procréer, la prévalence de la BA est d'environ 6 %, sur la base d'un seuil de culture d'urine de plus de 105 colonies/ml. Le micro-organisme le plus souvent en cause est *Escherichia coli*. Des études épidémiologiques ont montré que la BA peut guérir spontanément, mais qu'elle est parfois associée à une incidence accrue d'infections urinaires symptomatiques avec le début de l'activité sexuelle. Un traitement n'est pas indiqué, sauf si l'infection urinaire est récidivante.

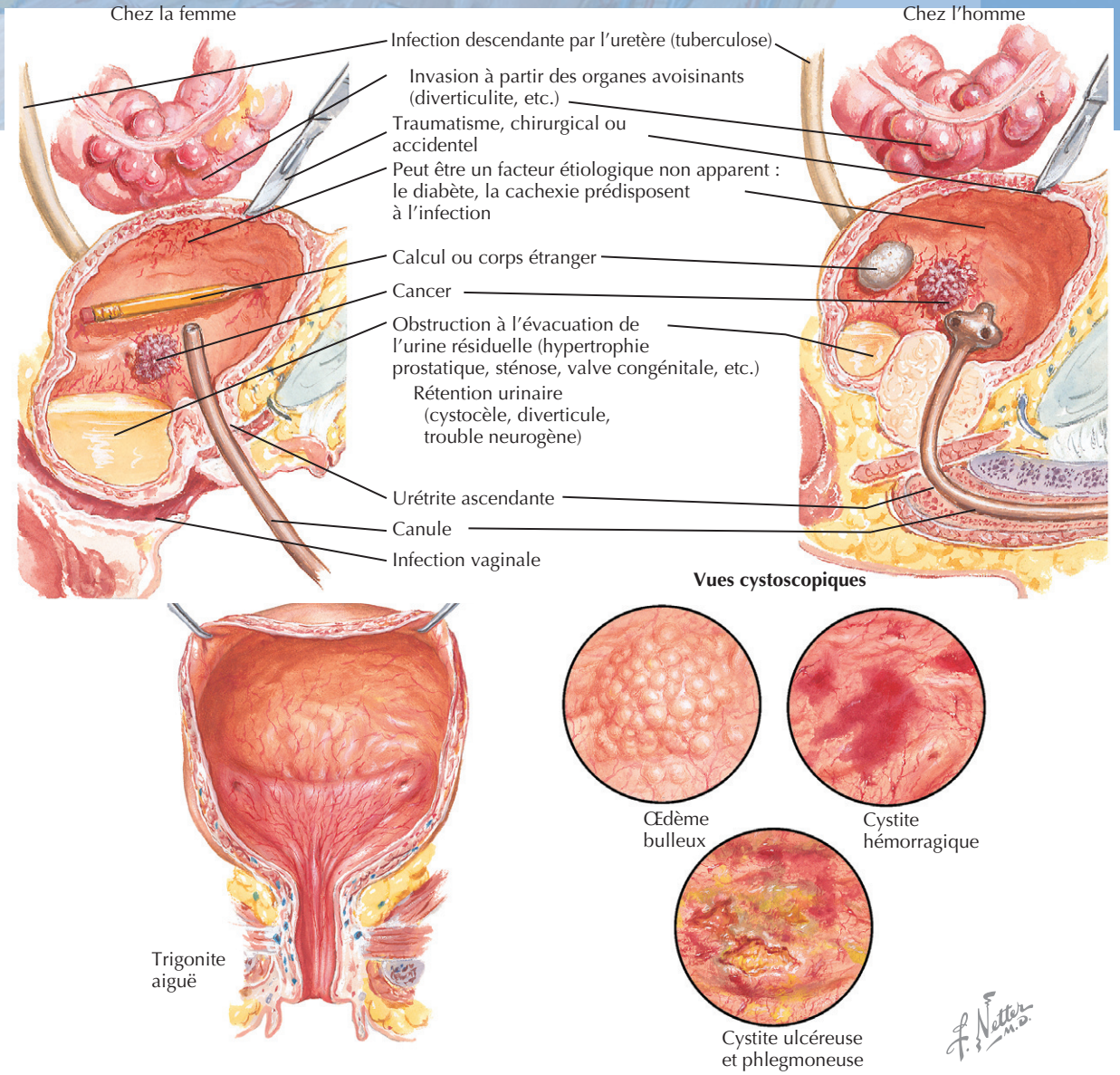
Le dépistage et le traitement de la BA sont une partie essentielle des soins prénataux parce que, non traitée, elle fait courir un risque de 40 % d'IVU et de 20 à 60 % de pyélonéphrite aiguë en fin de grossesse. La BA est également associée à la prématurité et à un faible poids du nouveau-né.

Chez les femmes diabétiques, l'incidence de BA peut atteindre 18 %. En général, le traitement n'est pas recommandé, car les récidives sont très fréquentes, et aucun bénéfice à long terme n'a pu être objectivé. Il en est de même chez les personnes âgées qui vivent de façon indépendante, car aucun effet indésirable n'a été démontré. Chez les porteurs de cathéter à long terme qui sont colonisés, le traitement a tendance à sélectionner des souches résistantes et n'éradique pas la bactériurie tant que le cathéter reste en place.

Infection des voies urinaires sans complication

La cystite aiguë est extrêmement fréquente. Environ la moitié des femmes adultes déclarent avoir eu au moins une IVU. Les femmes jeunes, sexuellement actives, ont environ 0,5 épisode par personne et par an. *E. coli* est responsable de l'infection dans environ 80 % des cas chez les femmes adultes en bonne santé, tandis que *Staphylococcus saprophyticus* est impliqué dans la plupart des autres cas. La cystite se développe lorsque la flore fécale du rectum colonise l'entrée du vagin et la zone périurétrale, colonise l'urètre et, en remontant, envahit la muqueuse vésicale, prolifère dans l'urine et suscite une réaction inflammatoire (figure 135.1). Un urètre plus court pourrait expliquer pourquoi les femmes sont plus sensibles que les hommes, mais pas pourquoi certaines femmes sont plus sensibles que d'autres. Des études ont indiqué que des uropathogènes, tels que *E. coli*, ont des caractéristiques spéciales qui facilitent ce processus de colonisation et d'invasion, alors que d'autres études

Figure 135.1 Facteurs étiologiques de la cystite.



indiquent que des facteurs individuels interviennent également. Les études sur le rôle des facteurs comportementaux ou mécaniques offrent un intérêt particulier. Chez les femmes prédisposées par ailleurs aux IVU, la fréquence des rapports sexuels et l'utilisation d'un spermicide contenant des contraceptifs, en particulier la combinaison diaphragme et spermicide, augmentent le risque, tout comme les antécédents d'IVU. On n'a pas démontré que l'hygiène périnéale et la direction de l'essuyage pouvaient être en cause.

Les symptômes habituels de la cystite sont la dysurie, le besoin fréquent et urgent, le malaise et la sensibilité susbubiens ainsi que l'hématurie. Le diagnostic est posé sur la base des antécédents, de l'examen physique (température, examen abdominal et recherche d'une sensibilité dans l'angle costovertébral) et de l'analyse d'urine. Bien qu'une pyurie se définisse sur 10 à 20 leucocytes/mm^3 dans une urine non centrifugée, prélevée au milieu du jet et examinée dans une chambre de comptage, on recourt plus souvent à la recherche de globules blancs et de bactéries dans le sédiment urinaire. En pratique, les bandelettes qui détectent l'estérase leucocytaire indiquent une pyurie significative; elles permettent de confirmer rapidement la probabilité d'une infection ou de l'exclure de manière fiable. Les bandelettes permettent également la détection des nitrites; un résultat positif indique la présence d'entérobactéries, qui transforment le nitrate en nitrite. Les cultures d'urine ne s'imposent pas systématiquement en cas d'IVU non compliquée, à moins qu'elle ne réponde pas au

traitement, qu'elle ne rechute rapidement après le traitement ou ne récidive fréquemment. L'imagerie de l'appareil urinaire est également inutile.

Le diagnostic différentiel d'une dysurie comme symptôme prédominant est vaste. Une hématurie rend la cystite plus probable. Une urétrite due à des gonocoques ou à *Chlamydia trachomatis* est suggérée par des antécédents de maladie sexuellement transmissible (MST), par un changement de partenaire ou par les plaintes de symptômes urétraux du partenaire habituel, par une apparition progressive ou inégale des symptômes et la présence d'une pyurie alors que les résultats de la culture d'urine sont négatifs. Un examen pelvien est indiqué pour déceler un écoulement de l'orifice de l'urètre ou du col utérin. Bien que la coloration de Gram et la culture des sécrétions soient toujours utiles au diagnostic d'infection gonococcique, les tests d'amplification de l'ADN urinaire paraissent maintenant particulièrement sensibles et spécifiques pour la détection des *Chlamydia* et de *Neisseria gonorrhea*. Chez les patientes se plaignant d'une dysurie, surtout quand elle est perçue comme une brûlure externe et accompagnée de symptômes de vaginite (pertes vaginales, mauvaise odeur, prurit et dyspareunie), une infection à *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, en particulier chez les jeunes femmes sexuellement actives, est très probable. Les patientes atteintes de vaginite ont généralement une culture d'urine négative, et la pyurie est moins fréquente. Un examen pelvien afin de détecter et de caractériser les pertes vaginales est indiqué, ainsi que l'examen microscopique des sécrétions afin de distinguer les trois micro-organismes en cause et de guider le traitement.

Infection urinaire récurrente

La plupart des IVU récurrentes chez des femmes par ailleurs en bonne santé représentent une réinfection et non une rechute due à une même souche bactérienne. L'épidémiologie, les micro-organismes, le tableau clinique et les plans thérapeutiques sont les mêmes que ceux des épisodes initiaux. La plupart des récidives surviennent dans les 3 mois, et des récidives uniques sont assez courantes. Chez les patientes prédisposées, une grande fréquence de rapports sexuels et l'utilisation d'une combinaison diaphragme et spermicide sont souvent en cause, ainsi qu'une récente antibiothérapie et des antécédents d'IVU.

Infection compliquée des voies urinaires

Les IVU compliquées sont celles qui surviennent :

1. pendant la grossesse ;
2. en présence d'anomalies structurelles ou fonctionnelles de l'appareil urinaire (obstruction, lithiase, cathéter urinaire) ;
3. chez des patients diabétiques ou immunodéprimés ;
4. chez des personnes âgées en institution ;
5. en diverses circonstances, chez des hommes et des enfants (voir la figure 135.1).

Pendant la grossesse, l'accent est mis sur la détection de la BA par la culture d'urine et sur la prévention de la morbidité significative liée à l'IVU et à la pyélonéphrite aiguë à la fin de la grossesse. Les uropathogènes sont les mêmes que ceux qui sont impliqués dans les IVU sans complication. Les facteurs prédisposants sont notamment une dilatation des uretères, le déplacement vers l'avant de la vessie dû à l'augmentation de volume de l'utérus et une vidange vésicale incomplète.

Chez les hommes, les IVU peuvent être asymptomatiques ou se manifester par des symptômes de cystite, de prostatite, d'épididymite ou de pyélonéphrite. La bactériurie et les infections symptomatiques sont rares chez les hommes de moins de 50 ans en l'absence de cathéter urinaire ou de prostatite. Les micro-organismes qui persistent dans la prostate et colonisent par intermittence l'urine de la vessie provoquent habituellement des IVU récurrentes chez les hommes plus jeunes. Les infections prostatiques sont difficiles à éradiquer, en particulier en cas de lithiase prostatique. Chez les hommes âgés, les micro-organismes sont ceux liés aux infections compliquées, généralement en association avec des symptômes obstructifs ou l'utilisation de cathéters.

Les patients diabétiques ont généralement une IVU non compliquée. Cependant, certains patients diabétiques, surtout des femmes ayant des antécédents d'infection urinaire récidivante par des micro-organismes multirésistants, ont un risque accru de cystite aiguë grave et de pyélonéphrite aiguë, compliquée de nécrose papillaire, d'abcès périnéphrétique et de bactériémie. Les facteurs prédisposants chez ces patients sont une altération de la vidange de la vessie et de la fonction leucocytaire avec des lésions rénales focales à la suite de microangiopathie diabétique.

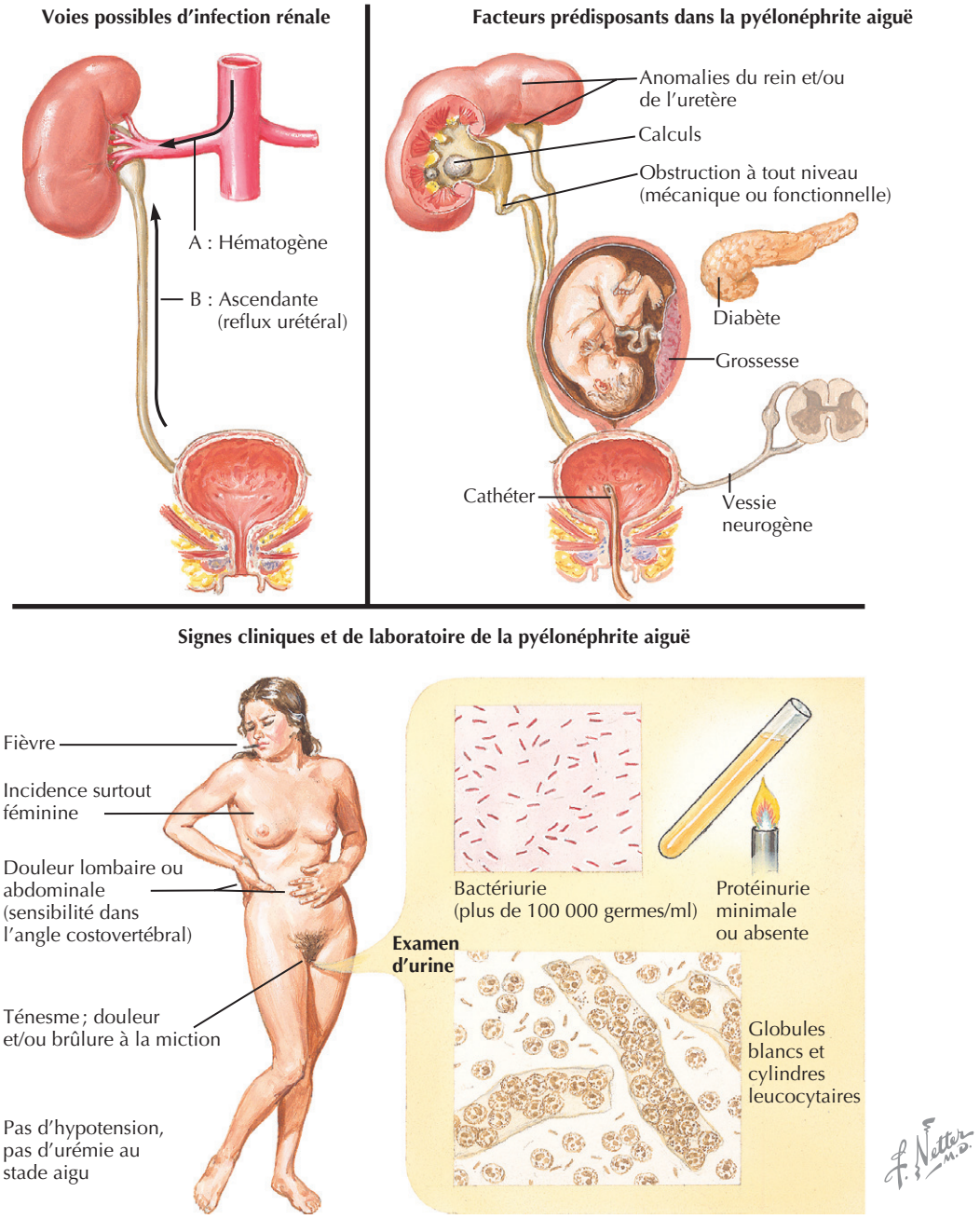
Chez les patients atteints d'une lésion de la moelle épinière ou d'une maladie démyélinisante, comme la sclérose en plaques, la morbidité et la mortalité sont élevées à cause des infections urologiques dues au syndrome de vessie neurogène. Les cathéters chroniques doivent être évités chez ces patients en faveur d'un cathétérisme intermittent (4 fois/j).

L'IVU chez les patients âgés, affaiblis, est en général compliquée, souvent par une maladie concomitante, par un dysfonctionnement vésical, par l'incontinence ou par la présence d'un cathéter. Une IVU est responsable de plus de 50 % des épisodes de bactériémie chez les patients âgés en institution, souvent chez les porteurs d'une sonde à demeure et à long terme.

Pyélonéphrite aiguë

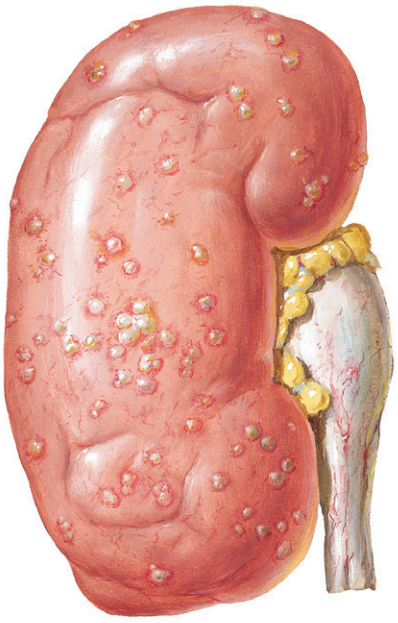
La pyélonéphrite aiguë se manifeste par de la fièvre, des douleurs lombaires, de la sensibilité à l'angle costovertébral, de la leucocytose, de la pyurie avec des cylindres leucocytaires dans le sédiment urinaire, des résultats

Figure 135.2 Pyélonéphrite.

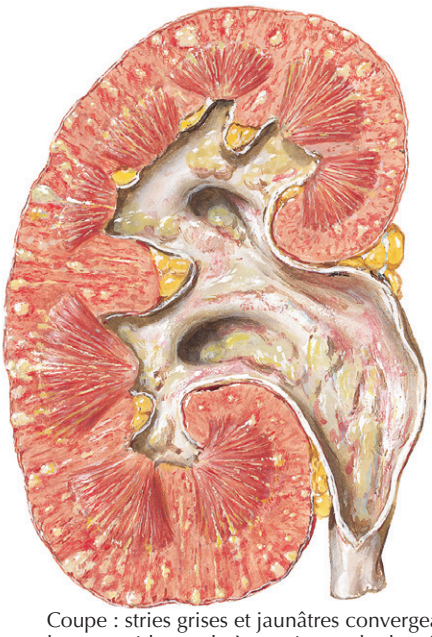


positifs à la culture urinaire et, souvent, une bactériémie (figures 135.2 et 135.3). Les facteurs de risque de pyélonéphrite sont similaires à ceux de la cystite aiguë et récurrente, ce qui soutient l'idée que la pyélonéphrite est causée par l'ascension d'organismes provenant de la vessie. Des facteurs favorisant la pyélonéphrite sont : la fréquence des rapports, de nouveaux partenaires sexuels, l'usage d'un spermicide, le diabète, des antécédents d'IVU et l'incontinence de stress. En ce qui concerne les pratiques sexuelles spécifiques, le sexe anal a été associé de façon marginale à une pyélonéphrite aiguë, tandis que le sexe oral ne l'est pas. Le micro-organisme le plus courant (85 %) responsable de pyélonéphrite aiguë est *E. coli*. La plupart des épisodes sans complications surviennent chez des femmes jeunes et répondent au traitement sans laisser de séquelles. Dans tous les autres cas, l'échographie rénale et de la vessie s'imposent. Ces examens sont rapides, non invasifs et moins coûteux que les procédés de dépistage radiologique ; ils montrent l'étendue de l'atteinte rénale, permettent d'écarter une

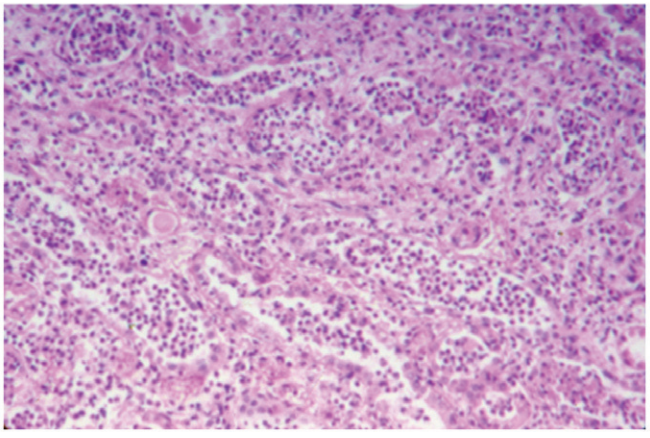
Figure 135.3 Pyélonéphrite aiguë : pathologie.



Aspect de la surface rénale : nombreux petits abcès (la surface peut paraître relativement normale dans certains cas)



Coupe : stries grises et jaunâtres convergeant dans les pyramides et abcès corticaux ; hydronéphrose modérée avec infection ; les calices sont émoussés (infection ascendante)



Pyélonéphrite aiguë avec un exsudat principalement de leucocytes polynucléaires dans l'interstitium et les tubules collecteurs

Encadré 135.1 Diagnostic différentiel de la pyélonéphrite aiguë

- Appendicite aiguë
- Salpingite aiguë
- Lithiase rénale
- Cholécystite aiguë
- Abcès du psoas ou paravertébral
- Kyste hémorragique dans la polykystose rénale
- Pancréatite aiguë

éventuelle obstruction ou une lithiase et indiquent la possibilité de vidange vésicale. Le diagnostic différentiel comprend : les calculs rénaux ou urétéraux, une cholécystite aiguë, une appendicite, une diverticulite, un abcès tubo-ovarien et une pancréatite aiguë (encadré 135.1).

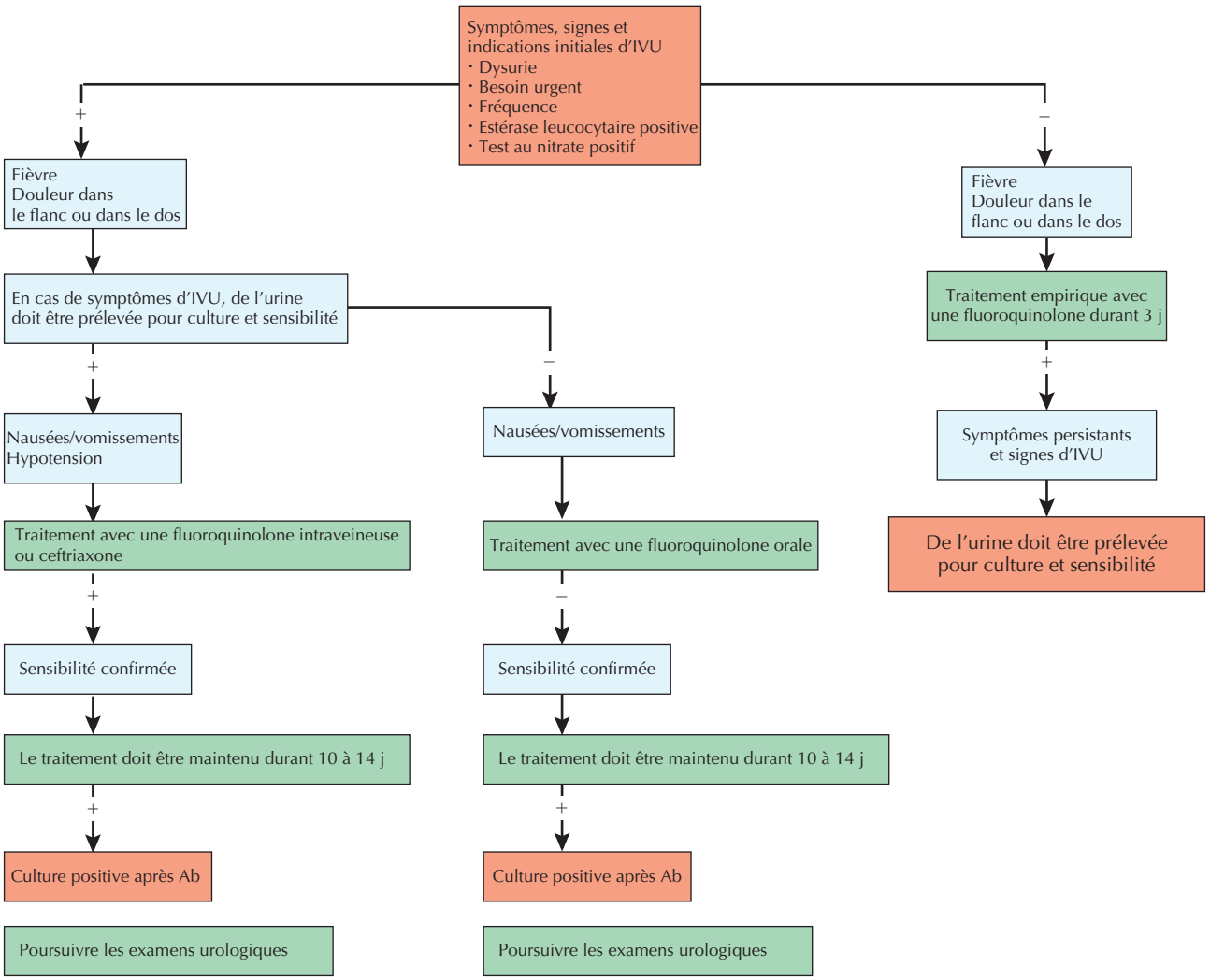
Soins et traitement

Traitement optimal

Infection des voies urinaires sans complication

Pour la cystite, lorsque l'IVU est non compliquée, une brève antibiothérapie de 3 j à base de triméthoprime-sulfaméthoxazole, de triméthoprime ou d'une fluoroquinolone (ofloxacine, ciprofloxacine, norfloxacine) est plus efficace que les cures d'une seule journée, et aussi efficace que les traitements de 7 j, tout en étant moins coûteuse et d'observance facile. La nitrofurantoïne pendant 7 j reste une option bien établie. Beaucoup ne recommandent pas les fluoroquinolones comme médicaments initiaux en raison de préoccupations quant à leur coût et à l'émergence de résistance. La résistance croissante de

Figure 135.4 Algorithme pour le traitement des IVU sans complication.



E. coli au triméthoprime-sulfaméthoxazole doit être gardée à l'esprit. Aucun effet néfaste sur la fonction rénale ou la morbidité à long terme n'a été documenté comme conséquence d'une IVU non compliquée.

Infection urinaire récurrente

Des infections hautement récurrentes (plus de deux dans l'année) requièrent des mesures préventives et prophylactiques. Trois modalités thérapeutiques à base de triméthoprime-sulfaméthoxazole, de triméthoprime ou d'une fluoroquinolone (ofloxacine, ciprofloxacine, norfloxacine) se sont avérées efficaces : un traitement quotidien continu pendant au moins 6 mois, et parfois pendant 2 années supplémentaires en cas de rechute ; une dose unique post-coïtale si les épisodes sont chronologiquement liés aux rapports sexuels ; un autotraitement intermittent dès l'apparition des premiers symptômes chez des patients fiables et très motivés. Le choix sera basé sur les préférences du médecin et du patient. Presque toujours, l'imagerie médicale reste négative et l'on ne constate pas de conséquence néfaste à long terme.

Infection compliquée des voies urinaires

La présence d'anomalies structurelles sous-jacentes détermine la nature des organismes envahisseurs et le choix de la thérapie. Le traitement des infections compliquées reste difficile, il est plus important de lever l'obstruction, d'éliminer les corps étrangers, tels que lithiase et cathéter, et de rétablir la vidange complète que d'éradiquer certains organismes. Les agents pathogènes habituels sont les souches les plus résistantes de *E. coli*, des micro-organismes à Gram négatif entériques, *Pseudomonas*, *S. aureus*, des entérocoques, des levures et des champignons.

Le traitement durant la grossesse est compliqué par le fait que l'utilisation du triméthoprime et des quinolones n'est pas approuvée et que la tétracycline est contre-indiquée parce qu'elle se concentre dans les os et les dents. Les β-lactamines et la nitrofurantoïne sont hautement efficaces. Une seule cure ne suffit pas toujours, et les cultures de contrôle sont obligatoires, y compris dans la période postpartum, durant laquelle le risque demeure élevé. Des échographies rénale et abdominale sont indiquées en cas d'échecs thérapeutiques répétés.

La sélection d'un antibiotique chez les hommes devrait être guidée par la culture d'urine. La nitrofurantoïne et les β-lactamines peuvent ne pas atteindre les concentrations tissulaires nécessaires. Les fluoroquinolones assurent une meilleure couverture initiale et des taux tissulaires adéquats. Le site de l'infection, la gravité des symptômes et la fréquence des récidives déterminent la durée du traitement. Des études d'imagerie sont indiquées, sauf chez les hommes plus jeunes sans complications.

Le diabète est une indication pour le traitement initial par une fluoroquinolone. Ensuite, l'antibiothérapie est guidée par les cultures et l'imagerie de l'appareil urinaire et des reins. Les récidives sont difficiles à prévenir tant que la vidange reste altérée.

Chez les patients âgés qui vivent de manière indépendante et qui ont une miction normale, les IVU sont normalement non compliquées et répondent au traitement, sans augmentation de la morbidité ou de la mortalité. Toutefois, la situation est plus délicate quand des patients âgés sont affaiblis par un choc septique, comme cela s'observe dans un tiers des cas. Alors, le taux de mortalité chez ces patients atteints de bactériémie approche de 20 %. Ces infections peuvent résister à plusieurs antibiotiques et sont difficiles à traiter si les anomalies sous-jacentes ne sont pas corrigées. L'incontinence survient chez 5 à 10 % des personnes âgées vivant de façon autonome et chez 50 % des personnes en institution. Dans la mesure du possible, il faut éviter de recourir au placement d'une sonde ; on recommandera aux patients d'uriner plus souvent, s'ils en sont encore capables, ou l'on aura recours à des couches chez les femmes et au condom cathéter chez les hommes. Le cathéter est un facteur de risque indépendant de décès prématuré.

Pyélonéphrite aiguë

L'hospitalisation et des médicaments par voie intraveineuse (choisis sur la base des cultures d'urine ainsi que des échographies) sont indiqués pour les patients atteints de sepsis et d'hypotension, ainsi que pour ceux qui souffrent de nausées et qui ne peuvent être traités à domicile ; sinon, le traitement par voie orale est indiqué. La durée habituelle du traitement est de 10 à 14 j, et les fluoroquinolones sont recommandées pour un traitement empirique jusqu'à ce que les résultats des cultures soient disponibles pour guider le traitement. Si un entérocoque n'est pas identifié par la culture, la ceftriaxone (1 g par jour par voie intraveineuse) est un agent efficace et peu coûteux.

Éviter les erreurs de traitement

Il est important de différencier les IVU inférieures (cystite) et supérieures (pyélonéphrite), car la pyélonéphrite requiert souvent une antibiothérapie plus agressive. La présence d'une sensibilité dans l'angle costovertébral, de fièvre, d'une tachycardie, d'hypotension est compatible avec un diagnostic de pyélonéphrite, qui nécessite une antibiothérapie parentérale (figure 135.4). Si l'on ne reconnaît pas et si l'on ne traite pas les anomalies urodynamiques (par exemple la vessie neurogène, un reflux vésico-urétéral, une obstruction prostatique), l'éradication de l'IVU aboutira souvent à un échec à long terme. L'enlèvement des lithiases de struvite infectées est indiqué avant la thérapie antibiotique et s'avère efficace dans la prévention des infections récurrentes. Enfin, chez les patients porteurs d'un cathéter de Foley à demeure, une thérapie suppressive à long terme est déconseillée, car elle sélectionne fréquemment des organismes résistants aux antibiotiques.

Futures directions

La nécessité d'une meilleure compréhension des facteurs qui prédisposent à la colonisation de l'urètre et à l'infection de la vessie, en particulier chez les femmes en bonne santé, est évidente. Le développement de méthodes restaurant la fonction des voies urinaires sans prédisposer à l'infection compliquée est également un besoin évident, particulièrement pour les personnes âgées en institution. Puisque, aujourd'hui, de plus en plus de germes deviennent résistants aux antibiotiques, il importe de continuer à découvrir et à produire de nouveaux antibiotiques. Des probiotiques à base de *Lactobacillus* représentent une innovation dans le traitement des femmes en institution. En abaissant le pH de la région périurétrale, ils réduisent le risque de colonisation par des coliformes.

Ressources supplémentaires

Graham JC, Galloway A. ACP Best Practice nº 167 : The laboratory diagnosis of urinary tract infection. J Clin Pathol 2001 ; 54 : 911-9. PMID : 11729209.

Cet article passe en revue les manipulations des échantillons de laboratoire et les procédés qui permettent d'exclure rapidement les patients qui n'ont pas d'infection urinaire.

Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. Int J Antimicrob Agents 2001 ; 17 : 259-68. PMID : 11295405.

L'auteur discute des facteurs qui prédisposent les jeunes femmes aux infections urinaires ainsi que des stratégies de prévention.

Regal RE, Pham CQ, Bostwick TR. Urinary tract infections in extended care facilities : preventive management strategies. Consult Pharm 2006 ; 21 : 400-9. PMID : 16824004.

Cet article fournit des informations utiles pour la prise en charge de ce groupe particulier de patients.

Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993 ; 329 : 1328-34. PMID : 8413414.

Cet article présente une revue générale utile.

Données probantes

1. Ebell MH. Point-of-care guides : Treating women with suspected IVU. Am Fam Physician 2006 ; 73 : 293-6. PMID : 16445275.
   Des règles validées de décision clinique ont été combinées avec les antécédents, l'examen physique et les résultats de laboratoire pour contribuer au diagnostic correct des IVU.
2. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997 ; 11 : 551-81. PMID : 9378923.
   Il s'agit d'une excellente revue de l'épidémiologie des IVU non compliquées chez des adultes jeunes et d'âge moyen.
3. Kunin CM. Urinary tract infections : detection, prevention, and management. 5e éd. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins ; 1997.
   Cette revue générale est intéressante et utile.
4. Saint S, Kaufman SR, Rogers MA, et al. Condom versus indwelling urinary catheters : a randomized trial. J Am Geriatr Soc 2006 ; 54 : 1055-61. PMID : 16866675.
   Le condom cathéter donne de meilleurs résultats que les cathéters ordinaires.
5. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. J Infect Dis 2000 ; 182 : 1177-82. PMID : 10979915.
   Les auteurs passent en revue les facteurs qui prédisposent aux infections urinaires basses.
6. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. Ann Intern Med 2005 ; 142 : 20-7. PMID : 15630106.
   Des modèles multivariés des facteurs de risque associés au développement d'IVU supérieure aiguë sont proposés pour ce groupe de femmes jeunes et d'âge moyen.
7. Schooff M, Hill K. Cochrane for physicians : Antibiotics for recurrent urinary tract infections. Am Fam Physician 2005 ; 71 : 1301-2. PMID : 15832532.
   Cet article présente une étude des mesures de prévention et du traitement des IVU chez les femmes basée sur des données probantes.
8. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 1999 ; 29 : 745-58. PMID : 10589881.
   Cet article fournit des orientations utiles pour le traitement des femmes atteintes d'IVU.

Ellen C. Wells

136

Troubles de la fonction vésicale

Introduction

Dans le contexte des soins primaires, de nombreuses personnes se plaignent de troubles vésicaux. Plusieurs sont la conséquence d'une infection ou d'une inflammation des voies urinaires basses. D'autres représentent des anomalies dans le remplissage et la vidange de la vessie. Parmi celles-ci, l'incontinence urinaire est fréquente et pénible ; elle touche entre 25 et 38 % de la population féminine. De nombreuses femmes ne recherchent pas de traitement car elles sont gênées ou ne connaissent pas les options thérapeutiques.

Le remplissage et la vidange de la vessie dépendent de la relation anatomique du tractus génito-urinaire inférieur et du contrôle neurologique de la miction. Ces fonctions vésicales sont également influencées par d'autres affections systémiques médicales et par des médicaments.

Étiologie et pathogénie

La continence requiert que la pression intravésicale soit inférieure à la pression de fermeture urétrale (figure 136.1), qui est assurée par des muscles lisses et striés, la vascularisation urétrale et l'élasticité du tissu urétral ; elle est également influencée par la pression abdominale due à la localisation intra-abdominale de l'urètre proximal. Une augmentation de la pression intra-abdominale et les contractions du muscle détrusor accroissent la pression intravésicale. Si l'anatomie pelvienne est normale, la pression est transmise de manière égale à la vessie et à l'urètre proximal.

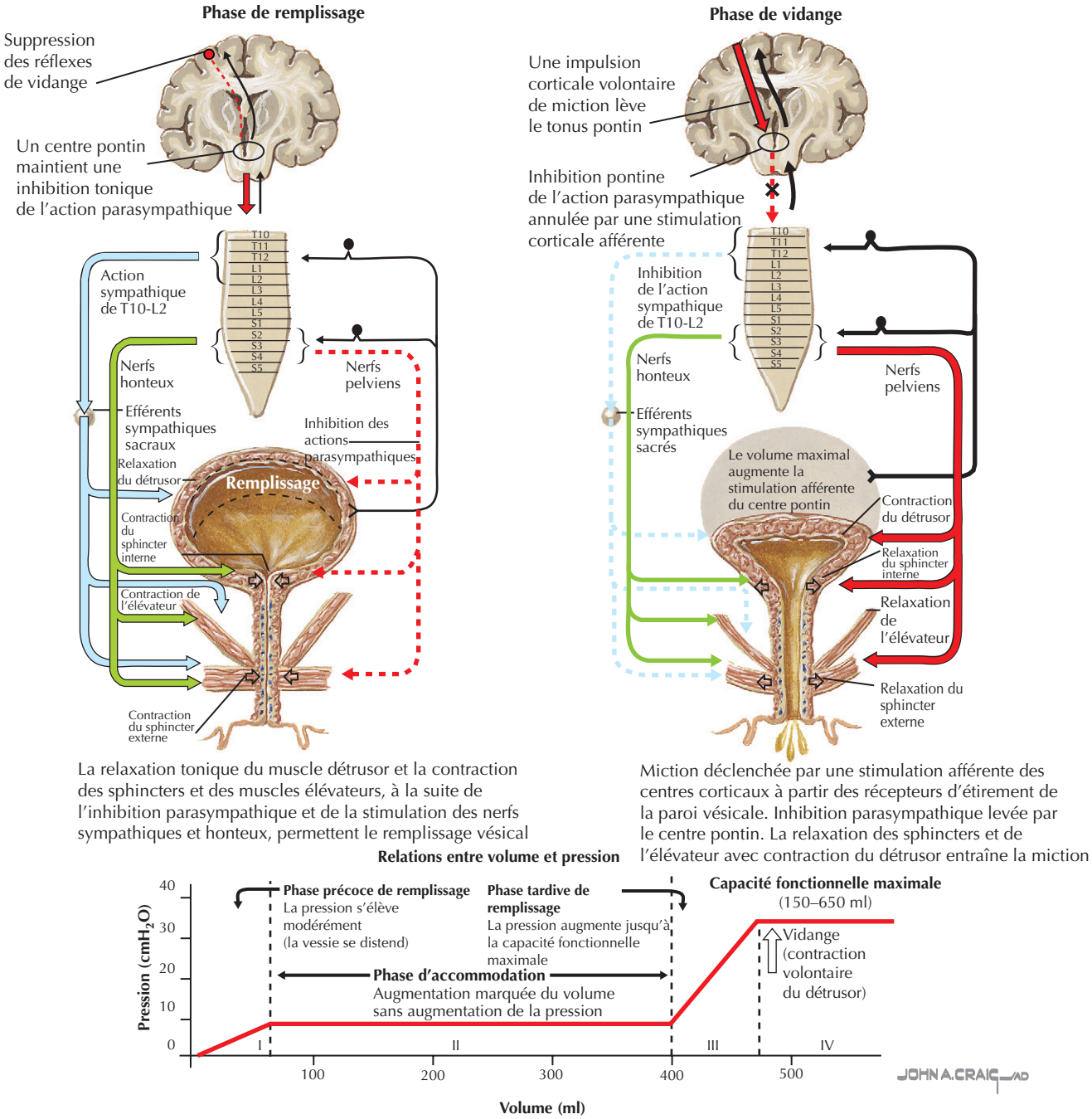
Le contrôle neurologique de la fermeture urétrale dépend de la stimulation des récepteurs α dans les muscles lisses du sphincter urétral par le système nerveux sympathique. En outre, le système sympathique contribue au remplissage vésical en relâchant le détrusor, dont les récepteurs β sont stimulés par la noradrénaline. Le système parasympathique facilite la miction en contractant le muscle détrusor dont les récepteurs sont stimulés par l'acétylcholine.

Le contrôle de la miction dépend d'un système de boucles neurologiques complexes qui relient le cortex cérébral, le tronc cérébral, le centre sacré de la miction, le muscle détrusor et les sphincters urétraux. L'intégrité de ces boucles est nécessaire au remplissage normal et à la vidange de la vessie. C'est ainsi que divers troubles neurologiques, des maladies systémiques et des médicaments peuvent affecter les voies neurologiques impliquées.

Tableau clinique

Lors de l'évaluation d'un patient qui se plaint d'incontinence urinaire, l'anamnèse complète et l'examen physique sont essentiels. Des informations importantes sont la durée, la fréquence, le volume estimé, la nycturie, l'énurésie, la sensation de vidange incomplète, les gouttes postmictionnelles, l'impact sur la qualité de vie, des antécédents d'infections des voies urinaires ou de lithiase urinaire, de la dysurie, une hématurie et les circonstances favorisant la perte d'urine (par exemple toux, rire, eau courante). Les questions importantes doivent porter sur la prise de médicaments, sur le passé médical général ; sur des opérations chirurgicales antérieures, en particulier des interventions gynécologiques ou urologiques, et sur des antécédents obstétricaux, notamment le mode d'accouchement, ses complications éventuelles et le poids du nouveau-né. Une évaluation de l'état fonctionnel est importante afin de déterminer si un patient est capable d'aller aux toilettes et

Figure 136.1 Fonctionnement de la vessie.



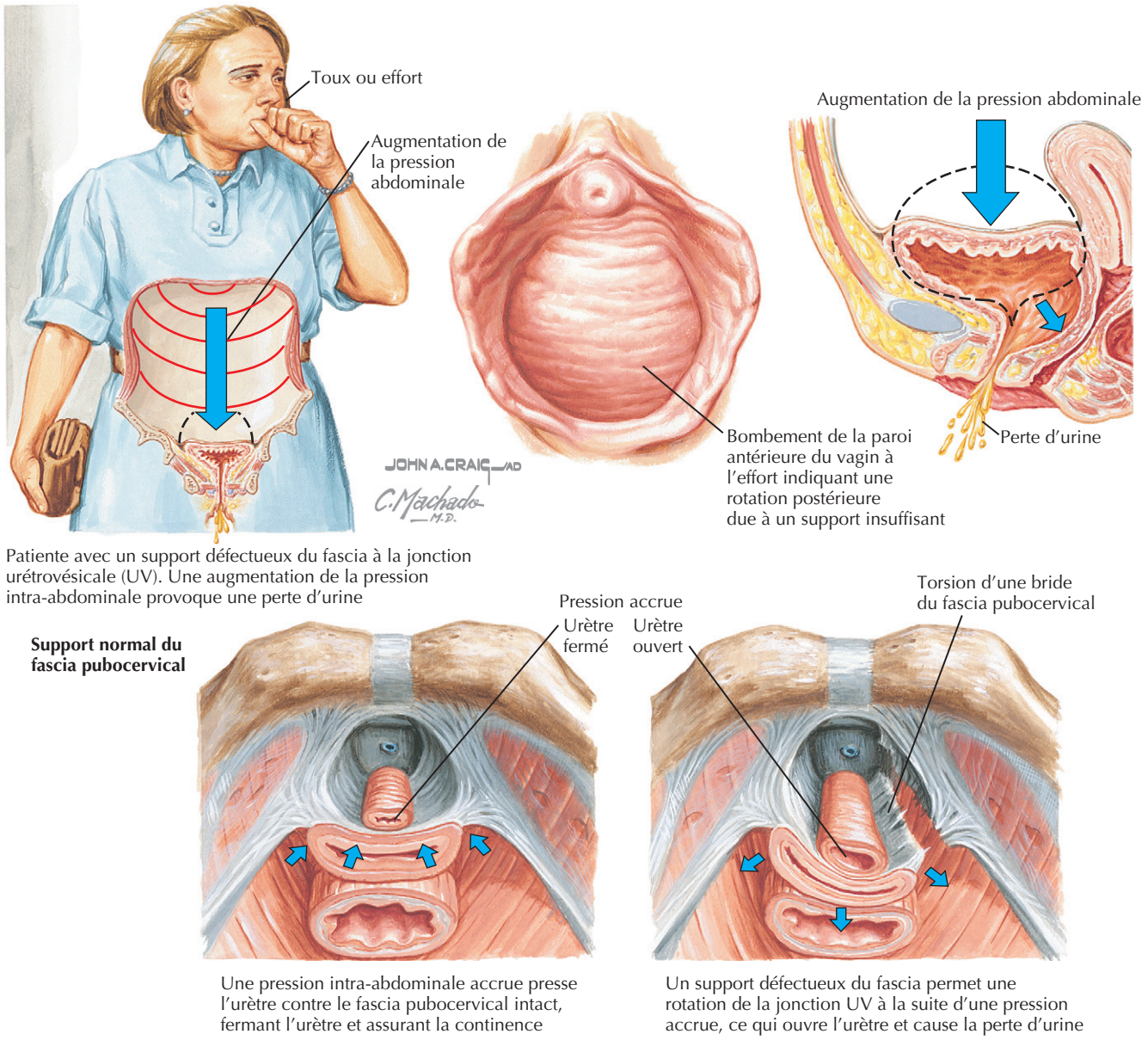
La relaxation tonique du muscle détrusor et la contraction des sphincters et des muscles élévateurs, à la suite de l'inhibition parasympathique et de la stimulation des nerfs sympathiques et honteux, permettent le remplissage vésical

Miction déclenchée par une stimulation afférente des centres corticaux à partir des récepteurs d'étirement de la paroi vésicale. Inhibition parasympathique levée par le centre pontin. La relaxation des sphincters et de l'élévateur avec contraction du détrusor entraîne la miction

de respecter les options de traitement. Le tabac, la caféine et l'alcool sont des facteurs à prendre en considération. Le fonctionnement de divers systèmes doit retenir l'attention, notamment celui du tractus digestif; des antécédents de constipation peuvent orienter le diagnostic. Il faudra également rechercher une maladie sous-jacente, neurologique ou autre, qui pourrait affecter la fonction vésicale. Le patient devrait remplir des fiches journalières durant 3 à 7 j, où il mentionnera la quantité et le type d'apport en liquide, ainsi que la succession et le volume des mictions et les épisodes d'incontinence.

Un examen pelvien complet doit inclure des tests de résistance, des réflexes et de la sensibilité du plancher musculaire. Il faut rechercher un prolapsus des organes pelviens et en évaluer la gravité. On doit envisager la possibilité de troubles gynécologiques et pratiquer un examen bimanuel, ainsi qu'une palpation de l'urètre, qui peut contenir une masse ou être anormalement sensible. On pratique un test au coton-tige en plaçant le coton dans l'urètre jusqu'au col vésical. L'angle entre le coton-tige et l'horizontale, lorsque le patient est couché à plat, est mesuré au repos et lors d'une manœuvre de Valsalva; un angle de 30° ou plus

Figure 136.2 Incontinence urinaire : incontinence d'effort.



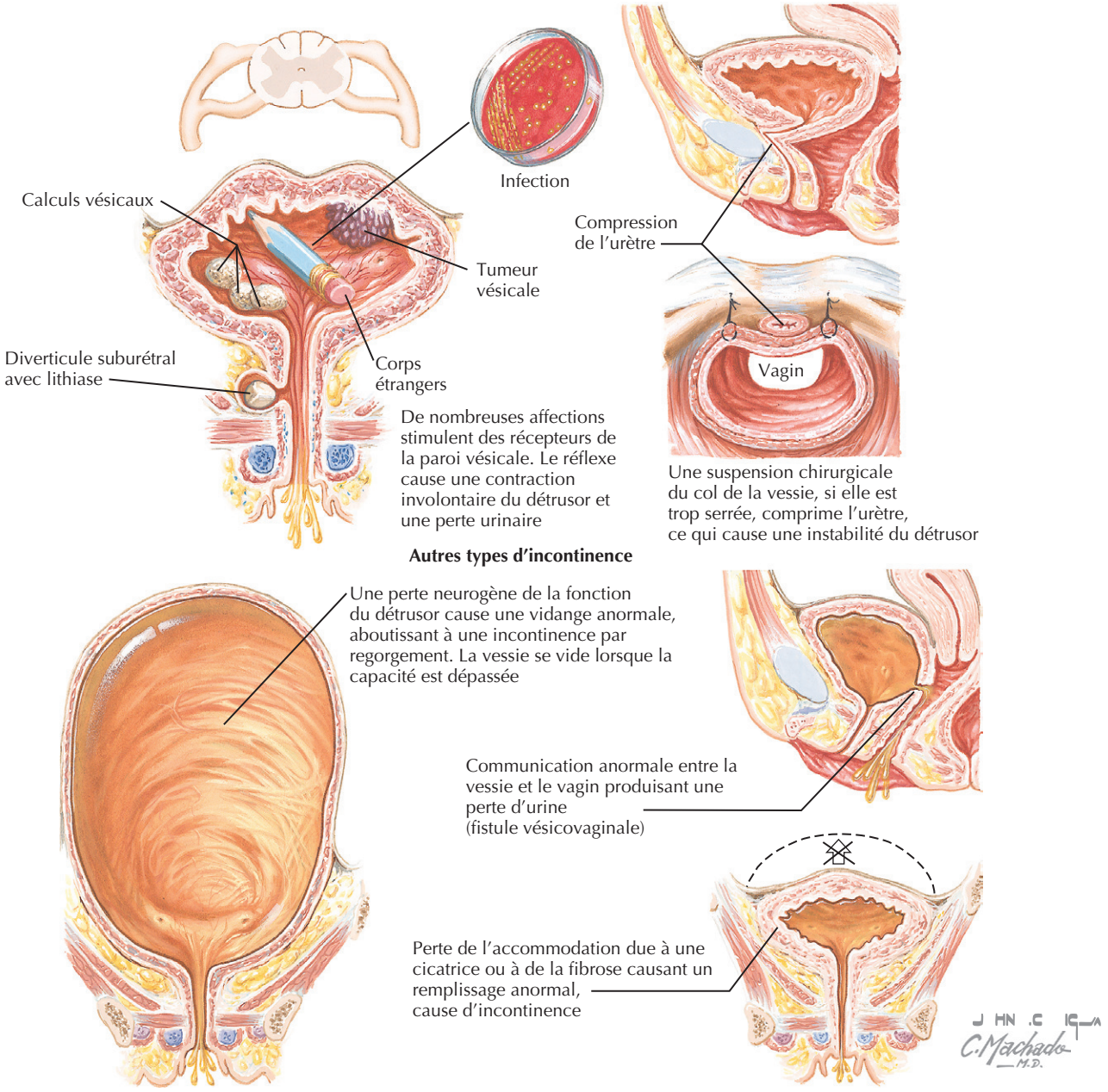
à l'effort indique une hypermobilité de l'angle urétrovésical. Un examen rectal peut exclure un fécalome. Un examen neurologique des membres inférieurs est également essentiel.

Diagnostic différentiel des troubles de remplissage et de vidange

L'incontinence urinaire d'effort (IUE) est une perte involontaire d'urine par l'urètre lors d'une augmentation de la pression abdominale en l'absence de contraction du détrusor. Les patients se plaignent d'incontinence lors de la toux, d'éternuements ou en courant. La cause sous-jacente est d'habitude un manque d'appui de l'urètre proximal, habituellement à la suite d'accouchement, de manœuvres répétées de Valsalva ou d'une atrophie liée à un âge avancé. L'urètre proximal est déplacé vers le bas hors de son emplacement normal dans l'abdomen. Par conséquent, si la pression intra-abdominale augmente, elle accroît celle de la vessie plus que celle de l'uretère et favorise ainsi une incontinence. L'examen physique révèle souvent un cystourétrocèle (figure 136.2). Le test au coton-tige montre une hypermobilité de l'angle urétrovésical.

Un déficit du sphincter interne (DSI) est une incontinence urinaire associée à un urètre qui ne se ferme pas correctement et ne peut donc éviter les fuites d'urine. La pression de fermeture urétrale est diminuée. Les patients se plaignent de pertes fréquentes d'urine, même lors de faibles augmentations de la pression intra-abdominale. Le DSI peut être causé par une dénervation liée à une blessure,

Figure 136.3 Autres causes d'incontinence.



à une irradiation, à des troubles neurologiques ou à une cicatrice. Le test au coton-tige peut montrer une jonction urétrovésicale normale ou hypermobile à l'effort. Le diagnostic nécessite des tests plus sophistiqués que la cystométrie au cabinet du médecin.

L'hyperactivité du détrusor (HD) est due à des contractions désinhibées au cours de la phase de remplissage. Les patients se plaignent souvent de pertes de grands volumes d'urine, de nycturie, de pollakiurie (plus de 7 fois par jour avec apport hydrique normal), d'énurésie et d'une sensation d'urgence et de crainte de fuites urinaires. L'HD peut être idiopathique ou nerveuse. Les étiologies possibles sont :

1. une diminution de l'inhibition du système nerveux central pouvant être due à une maladie ou à une tumeur ;
2. une lésion médullaire ;
3. la consommation de substances alimentaires irritantes.

Les causes secondaires sont notamment une infection, un corps étranger, une lithiase, une tumeur de la vessie ou une compression chirurgicale de l'urètre après suspension chirurgicale du col vésical (figure 136.3). L'hyperactivité du détrusor avec contractilité affaiblie est une affection du patient âgé dont l'hyperactivité du détrusor coexiste avec une vidange incomplète de la vessie due à la faiblesse de ce muscle lors des mictions volontaires.

Encadré 136.1 Maladies systémiques susceptibles d'affecter le fonctionnement de la vessie

Diabète
Myasthénie
Maladie de Parkinson
Sclérose en plaques
Maladies vasculaires cérébrales
Masse dans le système nerveux central
Lésions de la moelle épinière ou de masse
Démence

Encadré 136.2 Médicaments susceptibles d'affecter le fonctionnement de la vessie

Alcool
α- ou β-bloquants
Agents anticholinergiques
Antidépresseurs
Antipsychotiques
Caféine
Inhibiteurs des canaux calciques ou agonistes
Diurétiques
Analgésiques narcotiques
Sédatifs et hypnotiques

Une incontinence par regorgement (IR) survient en cas de vidange incomplète et de diminution de la sensation de plénitude; la vessie se remplit à pleine capacité, ce qui aboutit à des fuites permanentes. Un résidu après miction (en général supérieur à 300 ml) suggère fortement ce diagnostic. Les patients peuvent se plaindre d'une sensation de vidange incomplète, d'un faible jet d'urine ou de la nécessité d'une pression abdominale pour uriner. Une IR peut être due à une obstruction, comme une hypertrophie de la prostate, ou à une contraction insuffisante du détrusor pouvant être due à des maladies neurologiques, à un diabète, à des médicaments ou à l'âge.

L'incontinence est dite fonctionnelle lorsque les personnes concernées sont capables de vidange normale, mais ont des fuites urinaires pour cause de mobilité réduite ou d'une diminution des fonctions cognitives. Les uretères ectopiques congénitaux peuvent expliquer pourquoi on ne peut apprendre à certains enfants à être propres. Des fistules urinaires peuvent être la conséquence d'une intervention chirurgicale pelvienne ou d'affections telles que les maladies inflammatoires de l'intestin, et peuvent se manifester par de l'incontinence. Les patientes se plaignent de perte constante d'urine par le vagin. La coloration orange d'un tampon placé dans le vagin, après que la patiente a pris du Pyridium® par voie orale, témoigne de la contamination des sécrétions vaginales par de l'urine. Des diverticules urétraux sont des évaginations de la muqueuse urétrale qui peuvent se remplir d'urine pendant la miction, puis se vider sous forme de gouttes postmictionnelles quand le patient se lève. À l'examen physique, des diverticules urétraux peuvent parfois être palpés, ou le massage de l'urètre peut faire excréter du pus. Souvent, un examen radiologique à double ballon est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Des maladies systémiques ou des médicaments peuvent perturber les boucles neurologiques qui contrôlent le remplissage et la miction (encadrés 136.1 et 136.2).

Démarche diagnostique

L'évaluation initiale devrait inclure une analyse et une culture d'urine. Le test de quantification des pertes consiste à placer une bande sur le périnée du patient pendant 1 h alors qu'il effectue diverses manœuvres. Une augmentation du poids de la bande de 2 g indique une incontinence. Le Pyridium® peut être utilisé pour confirmer que le fluide est de l'urine. Une cystométrie au cabinet médical est effectuée comme suit : après la miction, le volume résiduel postmictionnel (VRP) est mesuré par cathétérisme transurétral. Un VRP inférieur à 50 ml est normal, alors que s'il dépasse 200 ml, cela signifie que la vidange est insuffisante. La vessie est remplie avec de l'eau par gravité à travers le cathéter en utilisant une seringue de 50 ml sans le piston. Pendant le remplissage, on enregistre la sensation et la capacité. En absence d'une augmentation de la pression abdominale, une montée de la colonne d'eau dans la seringue ouverte pendant le remplissage, généralement associée à un besoin urgent, indique une contraction du détrusor. Le cathéter est ensuite retiré, le patient tousse en position debout, et toute fuite est notée.

Des études urodynamiques à canaux multiples sont couramment réalisées dans les institutions universitaires et fournissent des informations plus détaillées. Les patients dont l'état justifie ces examens sont ceux qui décrivent des symptômes mixtes ou chez qui une première tentative chirurgicale de corriger l'incontinence a échoué. D'autres indications sont :

1. rechercher une hyperactivité du détrusor, celle-ci étant suggérée par les antécédents, alors que la simple cystomanométrie est négative;
2. identifier les facteurs de risque d'échec chirurgical (par exemple un DSI);
3. déterminer le mécanisme de la miction afin de dépister ceux qui risquent de souffrir de rétention urinaire postopératoire.

Une cysto-urétroscopie peut identifier des lésions de la vessie, des corps étrangers, des diverticules urétraux, des fistules, des rétrécissements et un DSI.

Soins et traitement

Traitement optimal

Les mesures conservatrices de l'IUE sont notamment des exercices musculaires du plancher pelvien (exercices de Kegel), le biofeedback avec ou sans stimulation électrique,

Encadré 136.3 Traitements de l'incontinence

Incontinence urinaire d'effort
- Exercices des muscles du plancher pelvien
- Anneau pour incontinence (pessaire)
- Urétropexie ou bandelette

Déficit du sphincter interne
- Sans hypermobilité urétrale : agents expanseurs périurétraux
- Avec hypermobilité urétrale : bandelette

Hyperactivité du détrusor
- Thérapie comportementale
- Exercices des muscles du plancher pelvien
- Restrictions alimentaires
- Anticholinergiques

Incontinence par regorgement
- Lever l'obstruction
- Vidange par autocathétérisme

Incontinence fonctionnelle
- Chaise percée
- Aide au déplacement
- Incitations verbales

Nycturie
- Réduire les boissons en soirée
- Bas de soutien
- Améliorer les habitudes de sommeil
- Prise en soirée d'anticholinergiques ou d'antidépresseurs tricycliques

les cônes vaginaux de poids croissant et le placement d'un pessaire vaginal. Les interventions chirurgicales pour corriger une IUE stabilisent l'angle urétrovésical. L'urétropexie et les bandelettes pubovaginales sont les procédés chirurgicaux préférés pour traiter une IUE.

Un déficit sphinctérien intrinsèque avec une hypermobilité de la jonction vésico-urétrale nécessite un traitement chirurgical avec création d'une bandelette pubovaginale pour aider à soutenir et fermer l'urètre. Un DSI sans hypermobilité vésico-urétrale est une indication pour l'injection d'un agent « expanseur » périurétral tel que le collagène.

La prise en charge de l'hyperactivité du détrusor et de l'incontinence par impériosité comprend des exercices des muscles du plancher pelvien, des programmes de rééducation vésicale, et des techniques comportementales basées sur les modalités mictionnelles rapportées dans les notes journalières. Les infections vésicales sont traitées par des antibiotiques. Éviter les agents irritants de la vessie, comme l'alcool, la caféine, les boissons gazeuses et les aliments ou les boissons acides est souvent utile. Les anticholinergiques peuvent diminuer la fréquence des épisodes d'incontinence et sont disponibles dans des formes à libération prolongée, orales et transdermiques. Les effets indésirables fréquents sont la bouche sèche et la constipation. La nycturie, souvent associée à l'hyperactivité du détrusor, peut aussi être due à la mobilisation, en position couchée, de l'œdème des membres inférieurs. L'élévation des jambes pendant la journée et le port de bas de compression peuvent s'avérer utiles.

Une IR due à une obstruction nécessite que celle-ci soit levée. Une vessie acontractile est habituellement une indication pour l'autocathétérisme, la manœuvre de Credé ou une technique d'effort abdominal (voir la figure 136.3). Le traitement de l'incontinence fonctionnelle va de la chaise percée aux incitations verbales à la miction, en passant par l'aide à la mobilité. Les fistules et les diverticules de la vessie sont des indications pour la résection et la réparation chirurgicales. Des maladies neurologiques et médicales sous-jacentes nécessitent un plan thérapeutique optimal, concernant notamment la posologie et le rythme des prises de médicament. Pour toutes les formes d'incontinence urinaire, la démarche initiale est d'essayer des méthodes conservatrices, suivies, en cas d'échec, par des procédés chirurgicaux (encadré 136.3).

Éviter les erreurs de traitement

La colporraphie antérieure et les procédés de suspension à l'aiguille, jadis couramment utilisés pour l'IUE, sont progressivement abandonnés en raison d'un taux élevé d'échec. Les traitements conservateurs tels que les exercices des muscles du plancher pelvien pour la DSI ne rencontrent souvent pas autant de succès lorsqu'ils sont utilisés pour l'IUE et l'HD. L'HD est mieux traitée par une combinaison de modifications comportementales et alimentaires et, si nécessaire, par des médicaments. Les échecs sont souvent dus à un manque d'observance de ces mesures, une dose ou une durée insuffisante d'utilisation des médicaments ou l'arrêt du traitement, en raison d'effets secondaires. Le traitement de l'HD avec des anticholinergiques exige une évaluation du VRP avant et pendant le traitement pour éviter la rétention et une IR.

Futures directions

La recherche chirurgicale est en cours, notamment les comparaisons de l'urétropexie de Burch avec bandelette pour le traitement de l'IUE, de l'efficacité des différents treillis utilisés comme bandelettes et des procédés laparoscopiques et robotisés de suspension. Des stimulateurs du nerf sacré pour moduler les réflexes peuvent améliorer la vidange ou le stockage de l'urine chez les patients qui ont une vidange déficiente ou une HD. De nouveaux agents expanseurs périurétraux sont disponibles et peuvent durer plus longtemps que le collagène utilisé à l'origine pour un DSI. Dans de premiers essais, des injections de toxine botulique (Botox®) ont donné des résultats prometteurs dans le contrôle de l'HD.

Ressources supplémentaires

The American Urogynecological Society Website. Accessible à http://www.augs.org.

Ce site propose du matériel et des ressources éducatives pour les médecins et les patients. Il fournit également une liste d'urogynécologues et leur lieu de pratique.

The National Association for Continence Website. Accessible à http://www.nafc.org.

La National Association for Continence propose des bulletins d'information, un forum en ligne, la promotion de certains dispositifs, du matériel éducatif et des produits répondant aux besoins des femmes et des hommes incontinents.

The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Website. Accessible à http://www.niddk.nih.gov.

Ce site fournit au patient un excellent matériel éducatif sur l'incontinence.

The Simon Foundation for Continence Website. Accessible à http://www.simonfoundation.org.

Ce site offre lui aussi des ressources pour les individus, les familles et les fournisseurs de soins dans les domaines de l'éducation et du traitement de l'incontinence.

Données probantes

1. Bo K, Talseth T, Holme I. Single blind, randomized controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. BMJ 1999 ; 318 : 487-93. PMID : 10024253.

   Cet article compare les thérapies comportementales couramment utilisées pour l'incontinence d'effort véritable.
2. Burgio KL, Goode PS, Locher JL, et al. Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urge incontinence in older women : a randomized controlled trial. JAMA 2003 ; 288 : 2293-9.

   Cet article décrit les techniques de thérapie comportementale et leur efficacité ainsi que le bénéfice supplémentaire du biofeedback dans le traitement de l'incontinence par impériosité.
3. Goode PS, Burgio KL, Locher JL, et al. Effects of behavioral training with or without pelvic floor electrical stimulation on stress incontinence in women : a randomized controlled trial. JAMA 2003 ; 290 : 345-52. PMID : 12865375.

   Cet article montre les avantages supplémentaires de la stimulation électrique dans le traitement des femmes souffrant d'incontinence d'effort.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Urinary incontinence in women. ACOG Practice Bulletin n° 63. Obstet Gynecol 2005 ; 105 : 1533-45. PMID : 15932869.

   Cet article résume les concepts diagnostiques et thérapeutiques actuels pour les femmes souffrant d'incontinence et passe en revue les traitements comportementaux, médicaux et chirurgicaux.

Scott L. Sanoff ▪ Patrick H. Nachman

137

Hématurie

Introduction

L'hématurie est un signe clinique nécessitant une évaluation minutieuse, car elle peut être la première manifestation de graves processus sous-jacents comme une glomérulonéphrite ou un cancer de la vessie ou d'un rein. Classée comme macroscopique ou microscopique, en fonction de l'apparence de l'urine, ou selon le site de l'hémorragie dans la partie supérieure ou inférieure du tractus, une hématurie peut aussi être la conséquence de processus bénins, comme des saignements menstruels ou de récents exercices exténuants. Les estimations de prévalence de l'hématurie microscopique varient considérablement, passant de moins de 1 % à plus de 16 % selon la population étudiée et la méthodologie de dépistage. En raison de la diversité des causes, chaque patient a besoin d'un plan d'évaluation individualisé qui tient compte de l'origine anatomique du saignement, ainsi que d'éventuels facteurs prédisposants.

Étiologie et pathogénie

Le sang peut entrer dans l'urine tout au long du tractus urinaire, des reins à l'urètre. En distinguant la partie supérieure du tractus urinaire (reins et bassinets) et la partie inférieure (uretères, vessie, prostate, urètre), le clinicien peut concentrer son examen et aborder plus facilement le diagnostic différentiel. Une hématurie macroscopique provient souvent du tractus inférieur, alors que l'origine d'une hématurie microscopique peut être plus difficile à localiser (figure 137.1).

Tractus supérieur

L'urine est produite par filtration du sang à travers les couches du glomérule : l'endothélium capillaire, la membrane basale et l'épithélium (figure 137.2). Un glomérule intact permet le passage de l'ultrafiltrat plasmatique, comme l'urée, tout en empêchant les protéines essentielles et les cellules de passer, par exemple l'albumine et les globules rouges (GR). Une altération inflammatoire de l'endothélium glomérulaire, comme une vasculite ou une glomérulonéphrite, permet le passage des GR dans l'urine. Un changement dans la structure de la membrane basale peut également laisser passer des GR dans l'urine. C'est le cas d'affections héréditaires, notamment la maladie d'Alport et la maladie de la membrane basale mince, dans lesquelles la membrane basale est altérée par des mutations touchant des composants du collagène. Une lésion isolée de l'épithélium glomérulaire entraîne rarement une hématurie. La néphrose lipoïdique, ou syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, se caractérise par une importante protéinurie sans hématurie.

L'urine est à nouveau modifiée au cours de son passage dans le système tubulaire du rein jusqu'aux canaux collecteurs proximaux. Une lésion des tubules due à une ischémie (par exemple une thrombose artérielle ou une hypotension en cas de sepsis) ou une intoxication (par exemple aux aminoglycosides) peuvent provoquer une nécrose tubulaire aiguë (NTA), avec passage ultérieur de GR dans l'urine. En outre, une lithiase, un carcinome à cellules rénales ou une pyélonéphrite peuvent endommager les tubes collecteurs, les calices ou le bassinet et entraîner ainsi une hématurie.

Tractus inférieur

L'urine s'écoule hors du rein, le long des uretères, jusque dans la vessie. Une lithiase rénale, une tumeur urothéliale ou une infection ascendante peuvent endommager la muqueuse de ce système de transport et provoquer des saignements. Des lésions de la paroi vésicale par des tumeurs, des infections ou des corps étrangers peuvent aussi causer une hématurie. Chez les hommes, une hématurie peut résulter d'une inflammation prostatique, la glande étant hypervascularisée à cause d'un cancer ou d'une infection. Enfin, du sang peut encore se mêler à l'urine plus loin dans le tractus, comme dans le cas d'une urétrite ou d'une contamination par les pertes menstruelles.

Figure 137.1 Origines des hématuries microscopiques et macroscopiques.

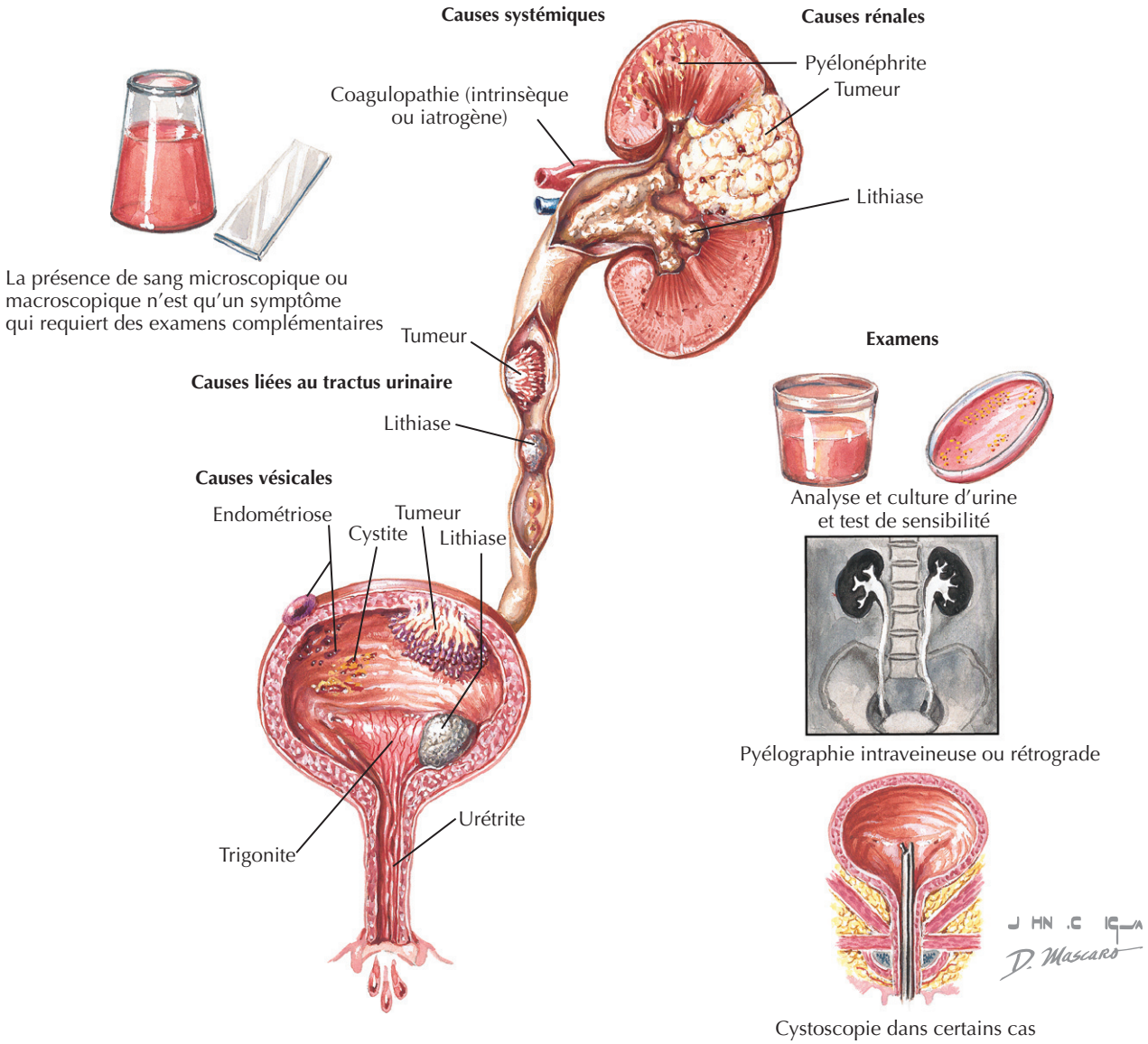


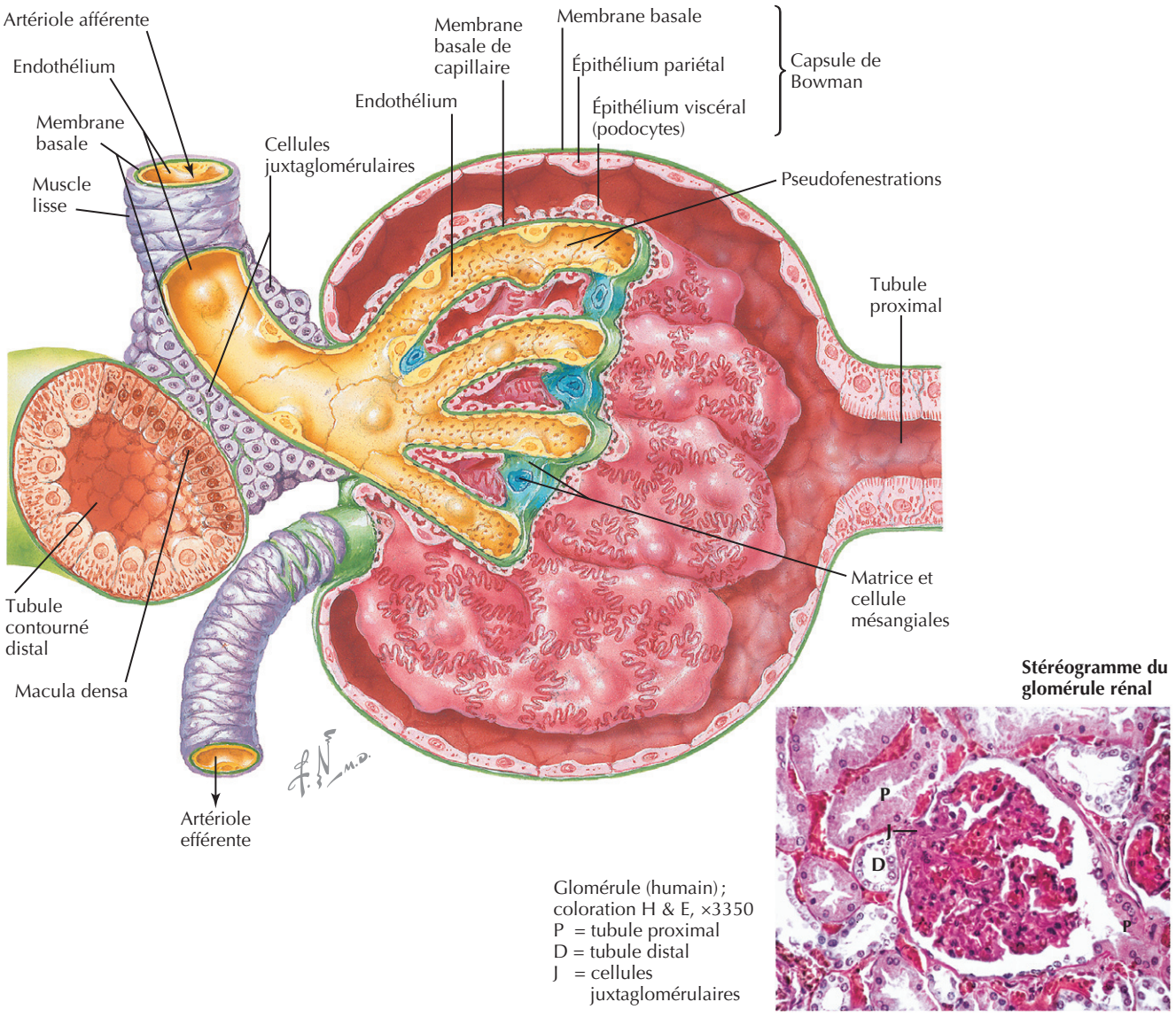
Tableau clinique

Puisqu'une hématurie macroscopique produit un changement visible de la couleur de l'urine, qui devient rouge, rose ou brune, elle est souvent portée à l'attention du médecin par le patient lui-même. Une urine opaque, rouge ou rose, est compatible avec une atteinte des voies urinaires, alors qu'un aspect brun et translucide, comme du thé, suggère un saignement glomérulaire. Une hématurie microscopique, c'est-à-dire indétectable à l'œil nu, est souvent découverte par une bandelette urinaire ou une analyse d'urine automatisée. Une hématurie peut se manifester au milieu d'un complexe de symptômes localisés; par exemple, une lithiase rénale peut causer une douleur lomboabdominale, unilatérale, de type colique. Elle peut aussi être découverte fortuitement (hématurie asymptomatique), notamment lors d'un dépistage de protéinurie chez un patient diabétique; il peut s'agir alors d'un signe précoce de néphropathie diabétique. Comme les tests par bandelettes manquent de spécificité, il est important de confirmer le diagnostic de l'hématurie microscopique par la répétition des essais et l'examen microscopique de l'urine (voir «Démarche diagnostique»). Comme toujours, une anamnèse et un examen physique sont obligatoires afin de guider la suite des investigations et de circonscrire le diagnostic différentiel.

Antécédents

Une anamnèse focalisée devrait porter d'abord sur la plainte principale, avec une attention particulière aux

Figure 137.2 Structure du glomérule.



symptômes et facteurs de risque d'une maladie sous-jacente. Il est utile de structurer l'entretien en fonction de l'âge et d'un diagnostic différentiel basé sur l'anatomie, qui tient compte de l'épidémiologie de l'hématurie.

Lorsqu'une hématurie macroscopique est signalée par le patient, il est important pour le clinicien de connaître les circonstances du premier épisode ainsi que la fréquence des événements ultérieurs. Une hématurie cyclique qui coïncide avec la menstruation peut être causée par une endométriose des voies urinaires ou par une contamination de l'échantillon. Bien qu'une perte de sang importante sur le plan clinique soit rare (à moins que des caillots n'obstruent les voies urinaires), il faut tenter de quantifier l'hématurie sur la base de la coloration de l'urine (par exemple, l'urine était-elle rouge vif avec des caillots, rose clair ou brune ?).

Pour une hématurie tant macroscopique que microscopique, il importe d'identifier un événement ou une maladie qui a précédé et qui pourrait suggérer l'origine du saignement, par exemple un traumatisme récent, un exercice, une activité sexuelle, une menstruation ou une infection des voies respiratoires supérieures (celle-ci précède souvent une néphropathie glomérulaire). On devrait accorder une attention particulière à la localisation et au type de douleur associée (par exemple une dysurie associée à une infection des voies urinaires [IVU] ; une pression abdominale basse associée à une IVU ou à une tumeur ; des coliques lombo-abdominales causées par une lithiase rénale ou une pyélonéphrite), à des signes d'infection (par exemple fièvre, frissons, sueurs nocturnes), à des symptômes d'obstruction (par exemple miction lente à venir, besoin urgent, incontinence), à des symptômes d'insuffisance rénale (par exemple

oligurie, nausées, perte d'appétit) et à des manifestations qui orientent vers une maladie systémique (par exemple fatigue, symptômes respiratoires, gastro-intestinaux, musculosquelettiques ou éruptions cutanées). Des douleurs lomboabdominales associées à de la fièvre ou à de la dysurie doivent faire accélérer les examens, car une infection liée à une obstruction pourrait conduire à un syndrome septique particulièrement grave.

Une anamnèse détaillée sur la prise de médicaments est importante, une attention particulière étant accordée :

1. aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui peuvent causer une néphropathie aux analgésiques ou une nécrose papillaire ;
2. aux antibiotiques, responsables potentiels de néphrite interstitielle ;
3. aux médicaments connus pour modifier la couleur des urines (par exemple la rifampicine ;
4. aux anticoagulants.

Une hématurie dans le cadre d'une anticoagulation requiert toujours une évaluation complète. Des antécédents médicaux fouillés devraient permettre l'identification d'une maladie rénale diagnostiquée antérieurement (par exemple une glomérulonéphrite, une néphrospongiose), d'une ancienne IVU ou pyélonéphrite, d'une lithiase rénale, d'un cancer (avec une attention particulière aux effets potentiels d'une chimio- ou radiothérapie), d'une drépanocytose compliquée d'une nécrose papillaire, et de troubles hémorragiques. Par les antécédents familiaux, on pourrait apprendre que l'un ou l'autre parent a une hématurie ou une maladie rénale (par exemple la maladie de la membrane basale mince, le syndrome d'Alport ou une polykystose rénale). En outre, il convient d'interroger le patient sur un voyage éventuel afin d'évaluer les risques d'infections régionales (par exemple la schistosomiase ou la tuberculose). Il faut également prêter attention à une exposition à des agents mutagènes comme le tabac, la phénacétine, le cyclophosphamide et des produits chimiques industriels prédisposant aux cancers génito-urinaires.

Examen physique

Le but de l'examen physique est la recherche d'indices qui localisent l'origine de l'hématurie ou qui suggèrent une cause. L'hypertension artérielle et l'œdème sont fréquents dans les maladies glomérulaires quelles qu'elles soient. Une protéinurie de type néphrotique (> 3 g/j), fréquente dans de nombreuses maladies glomérulaires, est associée à un œdème et constitue un facteur de risque indépendant de thrombose de la veine rénale. Des lésions buccales, une inflammation sclérale, des articulations gonflées et des éruptions cutanées peuvent être des signes de divers types de vasculite et de maladies auto-immunes. Une cachexie, des adénopathies et une sensibilité lomboabdominale peuvent être dues à un cancer ou à une infection chronique. Une fibrillation auriculaire et des végétations valvulaires (souvent détectées par un souffle cardiaque) augmentent le risque d'embolie d'une artère rénale. La palpation d'une prostate ou d'un testicule asymétrique peut aussi conduire au diagnostic d'un cancer ou d'une infection.

Diagnostic différentiel

Un diagnostic différentiel complet basé sur l'anatomie, fondé sur l'épidémiologie, mais considérant en priorité les affections les plus menaçantes, devrait guider la démarche diagnostique (encadré 137.1). Des exemples illustrant l'importance de cet équilibre sont les glomérulonéphrites et les cancers des voies urinaires.

Les maladies glomérulaires sont une cause fréquente d'hématurie chez les enfants, mais ne représentent que 5 % des hématuries des adultes. Cependant, il faut immédiatement envisager une pathologie glomérulaire chez tout patient avec hématurie et insuffisance rénale, car une néphropathie glomérulaire d'évolution rapide, non traitée, s'aggrave souvent en peu de temps pour aboutir à une insuffisance rénale et à la nécessité d'une dialyse. Pendant ce temps, une hématurie glomérulaire isolée (en l'absence de protéinurie ou d'insuffisance rénale) chez un adulte est le plus souvent causée par une néphropathie à immunoglobulines A, par un syndrome d'Alport (c'est-à-dire la néphrite héréditaire), par la maladie à membrane basale mince (c'est-à-dire une hématurie familiale bénigne). Il est essentiel de vérifier la fonction rénale de toute personne chez qui une hématurie vient d'être détectée dès le début de l'examen.

Un deuxième exemple est celui des tumeurs malignes des voies urinaires, cause importante d'hématurie chez les adultes, puisqu'elles représentent jusqu'à 15 % des cas, les deux tiers étant dus au cancer de la vessie. Toutefois, elles sont rares chez les patients de moins de 35 ans (environ 1 sur 100 000).

Démarche diagnostique

Puisqu'une hématurie microscopique est souvent transitoire et peut être secondaire à un processus bénin (par exemple un exercice vigoureux, une activité sexuelle récente ou une menstruation), il est souvent utile d'examiner un second échantillon d'urine collecté plusieurs jours après le premier, en demandant au patient d'éviter au préalable les activités susceptibles de provoquer l'hématurie. Il est important de noter, toutefois, qu'une hématurie transitoire chez ceux qui courent un risque non négligeable de pathologie maligne peut justifier une évaluation complète en l'absence de tests de suivi positifs. Idéalement, les échantillons d'urine sont recueillis au milieu de la miction en l'absence d'hémorragie externe, comme une menstruation, et sont examinés dans l'heure du prélèvement. En cas d'hématurie macroscopique, un examen approfondi du tractus urinaire supérieur et inférieur s'impose.

Encadré 137.1 Causes d'hématurie classées sur base anatomique*

Rénales

Glomérulaires

- Néphropathie à immunoglobuline A (glomérulonéphrite primaire la plus fréquente, elle survient souvent 1–3 j après une infection des voies respiratoires supérieures)
- Glomérulonéphrite poststreptococcique (survient le plus souvent > 10 j après la pharyngite streptococcique)
- Maladies génétiques de la membrane basale glomérulaire (par exemple maladie de la membrane basale mince ou syndrome d'Alport)
- Néphrite lupique
- Syndrome de Goodpasture
- Granulomatose de Wegener
- Polyangéite microscopique
- Purpura de Henoch-Schönlein

Tubulo-interstitielles

- Néphrite interstitielle (fréquemment associée à des médicaments tels que pénicillines, céphalosporines, triméthoprime-sulfaméthoxazole et anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- Sarcoïdose
- Néphrospongiose
- Polykystose
- Nécrose tubulaire aiguë
- Carcinome à cellules rénales (rencontré le plus souvent dans le cortex rénal)

Système collecteur

- Lithiase rénale (peut se former et obstruer le tractus urinaire à tous les niveaux)
- Pyélonéphrite
- Hydronéphrose (souvent due à une obstruction survenant plus bas dans le tractus urinaire)
- Cancer à cellules urothéliales (le plus souvent, carcinome à cellules transitionnelles)

Vasculaires

- Thrombose de l'artère rénale avec infarctus
- Thrombose de la veine rénale
- Malformations artérioveineuses
- Drépanocytose
- Nécrose papillaire
- Syndrome de la pince mésentérique

Extrarénales

Uretères

- Cancer à cellules urothéliales (le plus souvent, carcinome à cellules transitionnelles)
- Lithiase rénale (peut se former et obstruer le tractus urinaire à tous les niveaux)

Vessie

- Carcinome à cellules transitionnelles
- Cystite infectieuse
- Cystite induite par irradiation
- Diverticule vésical
- Lithiase vésicale
- Contracture du col vésical

Urètre

- Urétrite
- Rétrécissement de l'urètre

Spécifiques aux hommes

- Cancer de la prostate
- Prostatite
- Hyperplasie bénigne de la prostate
- Épididymite

Spécifiques aux femmes

- Endométriose
- Contamination menstruelle

Non spécifiques

- Exercice ardu
- Tuberculose génito-urinaire
- Traumatisme génito-urinaire
- Factice
- Corps étrangers
- Irritation périnéale
- Rapport sexuel
- Schistosomiase (à considérer en cas de voyage dans une zone d'endémie, comme l'Afrique)
- Syndrome d'hématurie et de douleur lombaire (« *loin pain hematuria syndrome* »)

* *Dans certains cas (par exemple la lithiase rénale), la distinction anatomique est quelque peu artificielle, puisque le processus peut survenir dans plusieurs sites le long du tractus urinaire.*

On devrait commencer par examiner tous les renseignements fournis par l'analyse d'urine. Des tests positifs pour l'estérase leucocytaire ou des nitrites dans un contexte clinique compatible doivent être suivis d'une culture d'urine. En présence d'une protéinurie, il faut calculer le rapport entre protéine et créatinine dans l'urine afin d'estimer la quantité de protéine excrétée en 24 h (un rapport > 0,2 reflète une protéinurie anormale et une atteinte glomérulaire probable). Une autre manière de faire est le dosage protéique dans les urines de 24 h. Il est également important d'évaluer, par un dosage sérique de l'urée et de la créatinine, la fonction rénale des patients chez qui l'on vient de trouver une hématurie. Toute élévation de ces valeurs devrait conduire à une recherche urgente d'obstruction et de maladie rénale intrinsèque.

Des substances telles que la myoglobine (par exemple en cas de rhabdomyolyse) et l'hémoglobine (par exemple en cas d'hémolyse) peuvent produire un changement de couleur de l'urine, et les résultats des tests sur bandelettes peuvent être faussement positifs. Par conséquent, il peut être utile de centrifuger l'urine en vue d'un examen macroscopique et de répéter le test aux bandelettes sur le surnageant. Il est important d'effectuer un examen microscopique du sédiment.

Les échantillons doivent être préparés par centrifugation de 10 ml d'urine à 2000 tr/min pendant 5 min. Une hématurie avec GR intacts, c'est-à-dire non lysés, donnera

un surnageant clair et un sédiment de teinte plus ou moins rougeâtre en fonction du volume des cellules. La plupart des tests par bandelettes permettent une détection d'un très petit nombre de GR, l'équivalent de 1 ou 2 par champ au fort grossissement, alors que l'hématurie est souvent définie comme la présence de plus de 2 GR par champ au fort grossissement. Si le surnageant reste rouge, il devra être à nouveau testé avec une bandelette. Un test positif peut refléter une myoglobinurie ou une hémoglobinurie. Lorsqu'un surnageant rouge est négatif au test de bandelette pour la présence de sang, l'explication peut être la présence de phénazopyridine ou une porphyrie.

Le surnageant est ensuite écarté, et le culot est remis en suspension pour l'examen microscopique au faible et fort grossissement. L'identification de GR intacts, en absence de contamination (souvent indiquée par la présence de plusieurs cellules squameuses), confirme le diagnostic d'hématurie.

Des érythrocytes déformés (acanthocytes) et des cylindres de GR observés en microscopie optique sont pratiquement pathognomoniques d'atteinte glomérulaire; cette constatation importante peut souvent rendre inutile un examen des voies urinaires basses. Une protéinurie peut contribuer à ce diagnostic. La présence d'autres éléments formés, comme des cylindres de globules blancs, des cylindres granuleux et des cylindres pigmentés, suggère une pathologie tubulaire ou interstitielle, comme une pyélonéphrite, une néphrite interstitielle ou une NTA. Une créatinine sérique élevée tend à confirmer l'origine rénale de l'hématurie.

Lorsqu'un saignement glomérulaire est considéré comme improbable, l'imagerie de la partie supérieure du tractus est importante pour la détection de signes de néoplasie, de lithiase, d'obstruction ou d'une maladie rénale polykystique. La sélection de la technique d'imagerie appropriée requiert une connaissance des informations qu'elle est capable de fournir. Une échographie, qui est non invasive, est souvent moins coûteuse que d'autres tests, mais convient peu pour la détection de petites tumeurs. La tomodensitométrie (TDM) sans contraste est idéale pour la recherche d'une lithiase. Une urographie excrétrice, qui comporte certains risques liés à l'administration intraveineuse de produit de contraste (par exemple la néphrotoxicité et une réaction allergique), peut être utile pour le diagnostic de néphrospongiose ou pour détecter une lithiase lorsque la TDM est indisponible. La TDM et l'imagerie par résonance magnétique avec contraste offrent les images les plus détaillées du parenchyme rénal, mais devraient être utilisées avec prudence en cas d'insuffisance rénale.

Une cytologie est indiquée sur l'urine de la première miction matinale pour les patients à risque de tumeur des voies urinaires. La fiabilité du test dépend de la qualité de l'échantillon, de l'expérience de l'anatomopathologiste et de la différenciation des cellules tumorales. La cytologie est plus sensible au cancer de la vessie qu'à ceux des voies urinaires supérieures, comme le carcinome à cellules transitionnelles. En général, la cytologie est relativement insensible, bien que spécifique.

Une cystoscopie, la visualisation du tractus urinaire inférieur au moyen d'une caméra à fibre optique insérée dans la vessie, se justifie chez les personnes à risque de cancer de la vessie, c'est-à-dire les hommes âgés de plus de 40 ans (bien que la limite d'âge reste controversée) et les patients ayant des antécédents d'usage de phénacétine ou d'abus d'analgésiques, de tabagisme important, d'exposition à des colorants mutagènes ou au cyclophosphamide, ou en cas d'épisodes récurrents ou persistants d'hématurie macroscopique. Des cas spécifiques peuvent requérir l'avis d'un spécialiste ou l'examen des directives disponibles.

Dans de nombreux cas, un bilan complet ne révélera pas l'origine certaine du saignement. Dans ce cas, la cause la plus commune est une maladie glomérulaire indolente. Toutefois, puisqu'un cancer peut se révéler à la longue, surtout chez les personnes à haut risque, il est important d'avoir un plan de suivi approprié.

Soins et traitement

Traitement optimal

La thérapie appropriée de l'hématurie est imposée par la cause sous-jacente, mais la suite à donner au traitement dépendra de l'avis du spécialiste. Il conviendra d'adresser à un néphrologue les patients avec des signes d'atteinte glomérulaire ou de maladie rénale polykystique. Des symptômes d'insuffisance rénale progressive dans le cadre d'une atteinte glomérulaire justifient une biopsie rénale d'urgence. La consultation d'un urologue s'impose en cas d'hématurie macroscopique, de détection d'une masse ou d'une hématurie persistante et pour les personnes à risque élevé de cancer.

Éviter les erreurs de traitement

Chercher soigneusement l'étiologie de l'hématurie est essentiel. Une évaluation précoce de la fonction rénale dans chaque cas permettra de poser, en temps opportun, un diagnostic de néphropathie glomérulaire progressive, une maladie qui nécessite une évaluation immédiate par un néphrologue. Un examen approfondi de l'appareil urinaire pour les personnes les plus à risque de malignité et un aiguillage en temps opportun vers le spécialiste donneront le meilleur résultat. Interroger le spécialiste sur la nécessité et le moment de son intervention permettra d'éviter des erreurs inutiles.

Futures directions

Avec le développement et l'amélioration des technologies d'imagerie non invasives et la découverte de nouveaux marqueurs urinaires, l'élimination des examens invasifs et des produits de contraste avec leurs comorbidités devrait devenir possible. La disponibilité de tests plus sensibles, plus spécifiques et de plus faible risque changera sans doute la prise en charge de l'hématurie.

Ressources supplémentaires

Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ) National Guideline Clearinghouse Website. Accessible à http://www.guideline.gov. Consulté le 2 octobre 2007.

Ce site web fournit des recommandations de divers groupes professionnels pour l'évaluation et la prise en charge de l'hématurie et de nombreux troubles associés.

Données probantes

1. Brenner BM, éd. Brenner & Rector's The kidney. 7e éd. Philadelphie : WB Saunders; 2004. p. 1128-31.

   Ce traité détaillé propose une stratégie d'évaluation concise pour le patient avec hématurie ainsi que plusieurs chapitres bien référencés passant en revue des affections connexes.
2. Cohen RA, Brown RS. Microscopic hematuria. N Engl J Med 2003; 348 (23) : 2330-8. PMID : 12788998.

   Cette revue clinique, fréquemment citée, de l'épidémiologie, de l'évaluation et de la prise en charge des patients atteints d'une hématurie microscopique comprend un diagramme de flux servant de résumé rapide du processus d'évaluation proposé.
3. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, et al. A prospective analysis of 1930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. J Urol 2000; 163 (2) : 524-7. PMID : 10647670.

   Cette analyse prospective d'une grande cohorte décrit l'épidémiologie de l'hématurie microscopique et macroscopique chez des patients admis dans une clinique de l'hématurie. Les tableaux présentés illustrent clairement la prévalence, par âge et par sexe, des tumeurs associées.
4. Yun EJ, Meng MV, Carroll PR. Evaluation of the patient with hematuria. Med Clin North Am 2004; 88 (2) : 329-43. PMID : 15049581.

   Cette discussion approfondie, basée sur des données probantes, de l'évaluation et de la prise en charge des patients avec hématurie fournit une revue particulièrement utile des tests appropriés et un algorithme concis pour l'évaluation du patient.

Cynthia J. Denu-Ciocca ▪ Romulo E. Colindres

138

Calculs urinaires (néphrolithiase)

Introduction

La lithiase rénale ou néphrolithiase est un trouble fréquent avec une incidence annuelle de 0,1 à 0,5 %. L'âge de début se situe entre 20 et 30 ans, les hommes étant plus touchés que les femmes jusqu'à environ 60 ans ; à partir de cet âge, l'incidence augmente chez les femmes et tend à diminuer chez les hommes. La fréquence de formation des calculs dépend de facteurs génétiques, nutritionnels et environnementaux. Le risque relatif de lithiase rénale chez les patients ayant des antécédents familiaux positifs peut atteindre 2,5. Aux États-Unis, la prévalence des calculs a augmenté au cours des 20 dernières années, passant de 3,2 à 5,2 %. De grandes variations géographiques existent, et aux États-Unis, la prévalence est la plus grande parmi les habitants qui vivent dans le Sud. Cela peut être dû à des différences dans le régime alimentaire et la composition de l'eau, ainsi que l'exposition au milieu ambiant et au soleil. On estime que 28 à 50 % des patients souffrent d'une récidive dans les 5 ans.

Étiologie et pathogénie

Lithiases calciques

Environ 75 à 80 % de tous les calculs rénaux contiennent du calcium. La plupart sont composés d'oxalate de calcium, seul ou en combinaison avec du phosphate de calcium. Les calculs d'oxalate de calcium sont bruns ou gris, petits, et bien circonscrits sur les radiographies. Les cristaux d'oxalate de calcium peuvent apparaître comme des haltères ou des pyramides (figure 138.1). Les calculs de phosphate de calcium sont de couleur beige ou blanche et forment des cristaux d'apatite et de brushite. Les calculs d'oxalate de calcium sont censés se former et se développer à partir des plaques de Randall. Ce sont des agrégats sous forme de plaques qui ont comme origine la membrane basale de portion grêle de l'anse de Henlé et qui s'étendent ; ils peuvent faire saillie dans l'uroépithélium, dans les papilles rénales, et servir de noyaux d'agrégation et de croissance des cristaux. Des cristaux de calcium peuvent se former dans l'urine sursaturée de calcium, d'oxalate ou d'acide urique excrétés en excès. Une diminution de citrate dans les urines peut également conduire à la formation de calculs calciques. L'hypercalciurie, le trouble métabolique le plus commun chez les personnes souffrant de néphrolithiase, affecte 50 % des patients. Elle peut être classée selon le mécanisme en cause : un excès d'absorption, une fuite rénale ou un trouble hormonal.

Hypercalciurie d'absorption

L'hypercalciurie d'absorption est la cause la plus fréquente de l'excrétion anormale de calcium. Ces patients ont tendance à absorber et à excréter une proportion plus élevée de calcium que les gens normaux. La maladie est familiale et touche également les deux sexes.

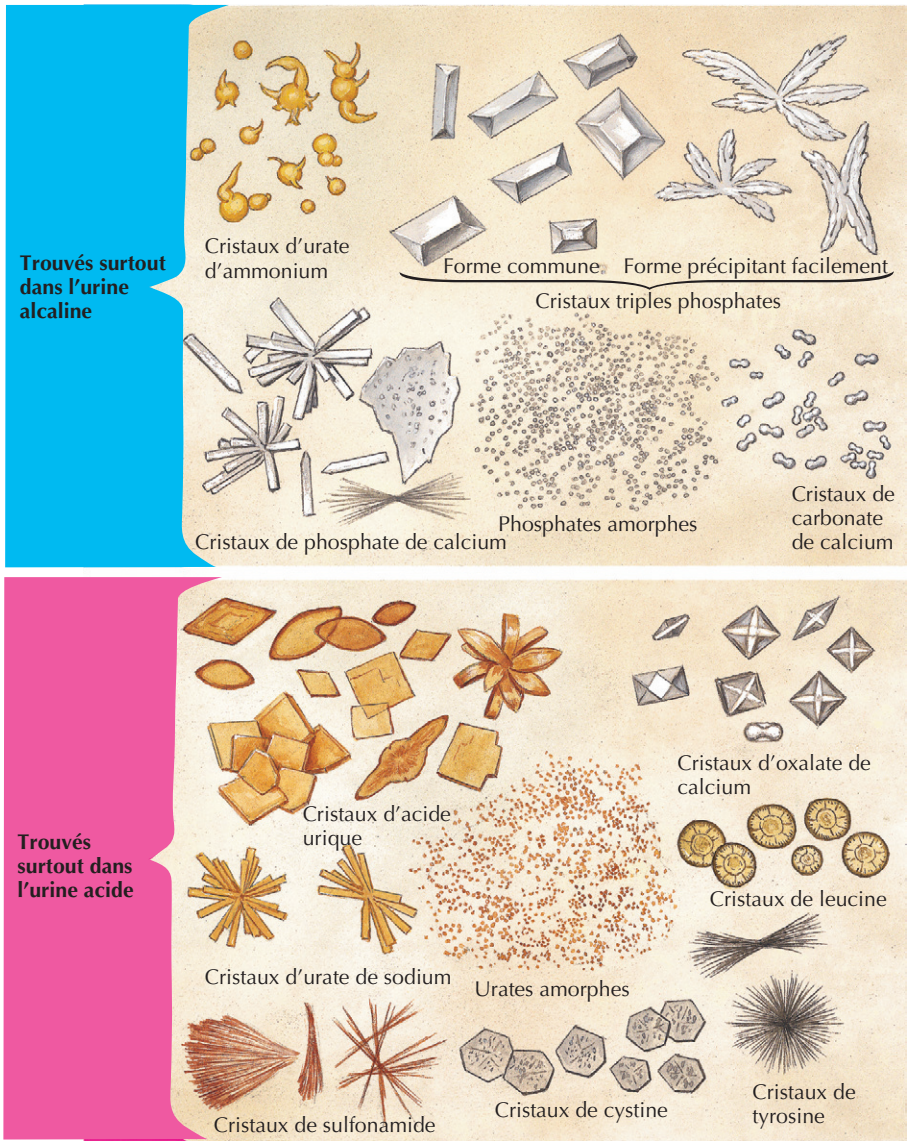
Fuite rénale

La fuite rénale ou hypercalciurie rénale est un syndrome d'élimination rénale inappropriée de calcium. Cette perte conduit à la stimulation des glandes parathyroïdes et ultérieurement de la production de vitamine D 1,25-OH afin de normaliser la calcémie.

Hypercalciurie hormonale

L'hypercalciurie hormonale se développe dans le cadre de l'hyperparathyroïdie d'origine primaire ou paranéoplasique. Des troubles granulomateux comme la sarcoïdose peuvent également conduire à une hypercalciurie due à des taux plus élevés de vitamine D 1,25-OH.

Figure 138.1 Éléments non organisés qui se trouvent dans le sédiment urinaire.



Hypocitraturie

Le citrate inhibe la formation de calculs de calcium en liant ce dernier, en réduisant ainsi sa concentration libre urinaire et en diminuant par la suite la saturation en oxalate de calcium et phosphate de calcium. L'hypocitraturie peut être idiopathique ou secondaire à une acidose métabolique, un état métabolique qui réduit l'excrétion urinaire de citrate en augmentant sa réabsorption proximale. L'acidose tubulaire rénale de type I est un défaut de sécrétion des ions hydrogène, ce qui conduit à une acidose métabolique et à l'incapacité d'acidifier les urines. Plus de la moitié de ces patients ont une lithiase rénale, une néphrocalcinose, ou les deux. Le renouvellement osseux accru en raison de l'acidose métabolique entraîne une filtration accrue de calcium et de phosphore. L'acidose métabolique diminue la réabsorption de calcium et augmente la réabsorption de citrate. Enfin, le pH alcalin de l'urine conduit à la sursaturation en phosphate de calcium.

Hyperoxalurie

L'hyperoxalurie primaire des types I et II est une maladie génétique rare due à des déficits enzymatiques qui conduisent à une oxalurie massive. Les patients peuvent excréter jusqu'à 300 mg par jour, et de l'oxalate de calcium se dépose dans de multiples tissus, notamment les reins, le cœur et les vaisseaux sanguins. Une hyperoxalurie entérique survient lorsqu'un mécanisme quelconque modifie l'absorption dans l'intestin grêle. En conséquence, des sels biliaires et des acides gras s'accumulent dans la lumière, ce qui augmente la perméabilité de la muqueuse colique à l'oxalate et retient le calcium. Le résultat final est une augmentation de l'oxalate libre pouvant être absorbé. Ceci

est accompagné par une diminution sensible du citrate urinaire en raison d'une perte supplémentaire de bicarbonate par l'intestin et d'une acidose systémique. Une hyperoxalurie peut également être causée par une alimentation riche en aliments contenant de l'oxalate comme les épinards, les betteraves, le chocolat, la rhubarbe et les noix.

Hyperuricosurie

L'incidence d'hyperuricosurie est accrue chez les patients atteints de lithiase calcique. Les cristaux d'acide urique peuvent servir de points de nucléation hétérogène ; 5 à 10 % des calculs de calcium contiennent un noyau d'acide urique.

Calculs d'acide urique

Les calculs d'acide urique comptent pour 5 à 10 % des lithiases, mais dans les pays méditerranéens, ils interviendraient dans près de 30 % des cas. De couleur jaune ou orange, ils sont transparents sur les radiographies standard. Les cristaux d'urate prennent plusieurs formes, losanges, rosettes, aiguilles, ou sont amorphes (voir la figure 138.1). Une hyperuricosurie, un faible volume urinaire et un pH urinaire bas prédisposent à une lithiase rénale d'acide urique. L'excrétion urinaire excessive d'acide urique peut être secondaire à une ingestion accrue de purines ou à des troubles hyperuricémiques, comme le syndrome de lyse tumorale ; elle peut aussi être due à certains médicaments. Le pH de l'urine est le déterminant majeur de la sursaturation d'acide urique ; une augmentation à 6,5 peut augmenter sensiblement la solubilité et éventuellement dissoudre les calculs existants. Une diminution du volume urinaire augmente aussi la sursaturation d'acide urique.

Calculs de struvite (phosphate ammoniacomagnésien)

Les lithiases d'origine infectieuse (10 à 15 % de tous les calculs), causes principales des calculs coralliformes, sont plus fréquentes chez les femmes (figure 138.2). Leur coloration est brun clair ; à la radiographie, elles paraissent feuilletées. Les cristaux de struvite ont classiquement l'apparence d'un couvercle de cercueil (voir la figure 138.1). Ils sont associés à des infections des voies urinaires par des bactéries productrices d'uréase. L'hydrolyse de l'urée déclenche une cascade d'événements aboutissant à une sursaturation de phosphate ammoniacomagnésien.

Calculs de cystine

Moins de 2 % de toutes les lithiases sont composées de cystine. De couleur jaune-vert, elles sont homogènes à la radiographie. Les cristaux de cystine prennent une forme hexagonale ; les lithiases sont souvent bilatérales et peuvent être coralliformes (voir la figure 138.2). La cystinurie est une maladie autosomique récessive dans laquelle le transport tubulaire des acides aminés dibasiques est perturbé. Les patients atteints excrètent une quantité excessive de cystine, d'ornithine, d'arginine et de lysine. La cystine a une faible solubilité (300 mg/l), et les patients peuvent en excréter 480 à 3600 mg/j.

Tableau clinique

Une lithiase urinaire se manifeste typiquement par une colique néphrétique causée par une obstruction aiguë des voies urinaires. Une douleur intense et soudaine est ressentie dans le flanc ; elle irradie latéralement dans l'abdomen jusqu'à l'aine, aux testicules ou à la vulve (figure 138.3). Lorsque le calcul atteint la jonction urétérovésicale, il peut causer un besoin d'uriner et de la dysurie. Les nausées et les vomissements sont courants. Chez 75 % des patients, on trouve une hématurie microscopique ; elle peut être macroscopique chez 20 % au plus.

Diagnostic différentiel

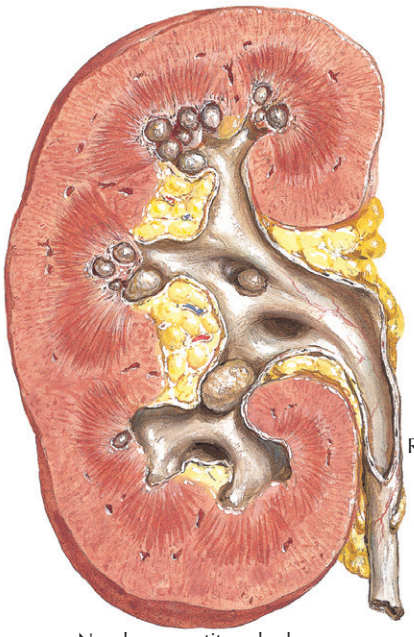
Des douleurs lomboabdominales dues à d'autres maladies peuvent être confondues avec une colique néphrétique. Un anévrisme de l'aorte abdominale ou une occlusion intestinale aiguë peuvent causer des douleurs abdominales intenses, mais aucune de ces affections n'est généralement associée à une hématurie. Chez les femmes en âge de procréer, une grossesse extra-utérine fait partie du diagnostic différentiel ; un dosage de la gonadotrophine chorionique sérique est donc indiqué. Des troubles causant une hématurie importante peuvent entraîner la formation de caillots qui obstruent l'uretère, imitant une colique néphrétique. Parfois, un hypernéphrome (adénocarcinome rénal) peut se manifester de cette manière, mais une hématurie due à des maladies glomérulaires n'est pas assez abondante pour causer une obstruction urétérale.

Des patients cherchant à se faire prescrire de la drogue peuvent s'infliger une blessure causant une hématurie. Malheureusement, des patients ayant des antécédents de lithiase rénale peuvent également se plaindre de colique néphrétique dans le but d'obtenir des narcotiques. La prise en charge de tels cas sera aidée par l'imagerie qui montrera si le calcul est dans l'uretère ou dans le rein.

Démarche diagnostique

La démarche diagnostique habituelle est le recours à l'imagerie. Une radiographie des reins, des uretères et de la vessie révèle la plupart des lithiases, à l'exception des calculs d'acide urique. L'échographie de l'appareil urinaire, qui est non invasive, détecte tous les types de lithiase, dont les calculs d'acide urique, et peut révéler une obstruction. Malheureusement, les calculs urétéraux ne sont pas bien visualisés. Une pyélographie intraveineuse donne des informations sur la structure et la fonction des voies urinaires et détermine la cause, le site et la gravité de l'obstruction. La

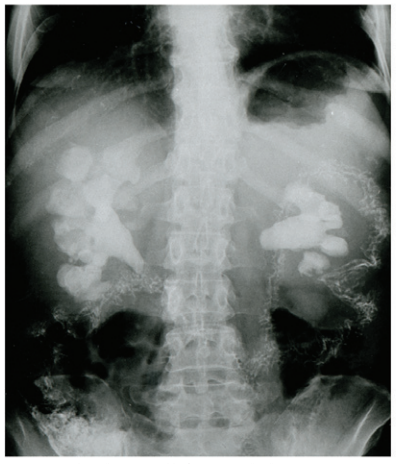
Figure 138.2 Calculs rénaux.



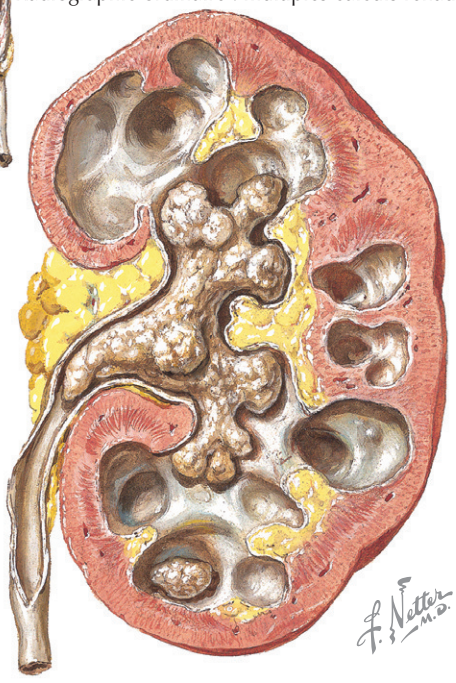
Nombreux petits calculs



Radiographie ordinaire : multiples calculs rénaux



Calculs coralliformes bilatéraux



Calcul coralliforme plus une petite lithiase

tomodensitométrie spiralée (TDM) est devenue la référence pour l'évaluation des patients atteints de colique néphrétique aiguë. La TDM demande moins de temps, a une excellente sensibilité et spécificité (96 % et 99 %), évite les risques des produits de contraste par voie intraveineuse et détecte les maladies extra-urinaires qui peuvent se manifester par des symptômes semblables à une colique néphrétique. Cependant, la TDM expose aux radiations; aussi, l'échographie peut rester l'option préférable pour les enfants. Une fois le diagnostic de néphrolithiase posé, une évaluation doit être effectuée, comme l'indique l'encadré 138.1.

D'aucuns recommandent un dépistage des maladies métaboliques pour tous les patients souffrant de lithiase rénale, mais on se limite généralement à une collecte d'urine de 24 h afin d'établir les facteurs de risque chez les patients dont la lithiase est récurrente, chez ceux atteints de néphrocalcinose, chez les sujets dont la première crise survient dans un contexte de récidive possible, ainsi que chez tous les enfants. Idéalement, il faut effectuer les analyses sur deux échantillons d'urines de 24 h, recueillies alors que le patient s'alimente normalement. Le tableau 138.1 reprend les valeurs normales de tous les composants qui doivent être dosés.

Soins et traitement

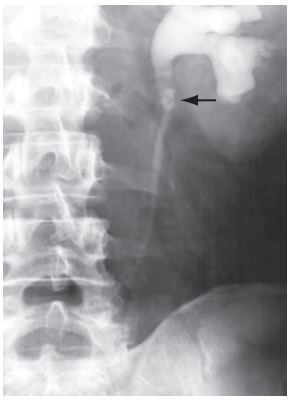
Traitement optimal

Au cours de la phase aiguë de la colique néphrétique, les objectifs de la prise en charge sont : soulager la douleur, traiter l'infection, estimer la taille du calcul, repérer son emplacement et une éventuelle obstruction, faciliter son élimination. La plupart des calculs urétéraux de 4 mm de

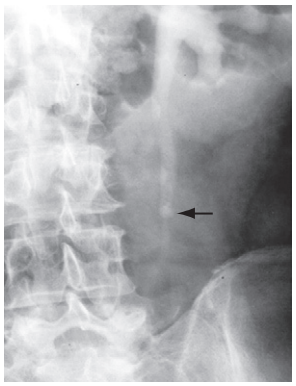
Figure 138.3 Obstruction urinaire par un calcul.



Distribution de la douleur en cas de colique néphrétique



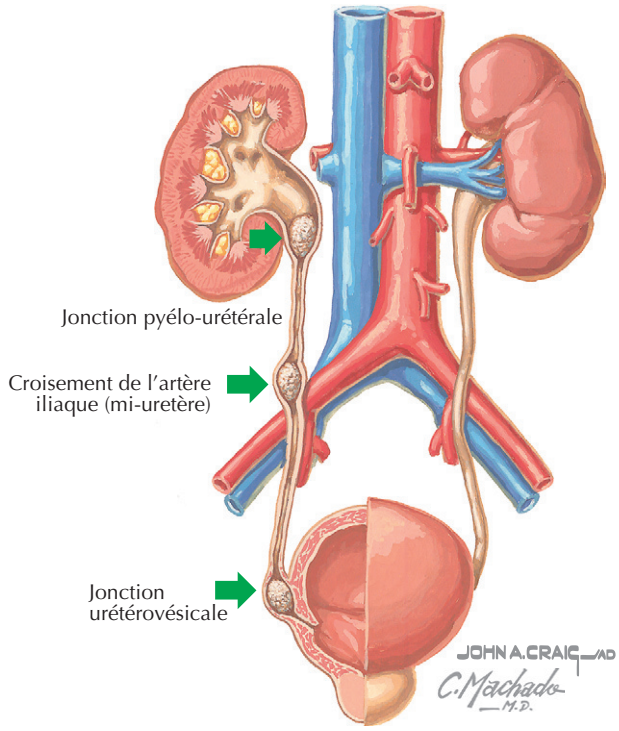
Obstruction urétérovésicale



Obstruction à mi-hauteur de l'uretère



Obstruction urétérale distale



Sites fréquents d'obstruction

diamètre ou moins passent spontanément. La proportion d'éliminations spontanées diminue progressivement lorsque les calculs mesurent plus de 4 mm. Pour les patients atteints d'infection urinaire, d'insuffisance rénale aiguë, de douleur réfractaire ou de nausées et vomissements, une consultation urologique immédiate est indiquée. Il en est de même pour les patients qui ne parviennent pas à éliminer le calcul avec un traitement conservateur ou chez qui la lithiase mesure plus de 10 mm. La prise en charge urologique complémentaire peut inclure une lithotripsie extracorporelle par ondes de choc, l'enlèvement urétéroscopique ou une néphrolithotomie percutanée.

Pour diminuer l'incidence des récidives de lithiase, tous les patients doivent être soumis à une thérapie non spécifique. Le volume urinaire devrait dépasser 2 l/j. L'augmentation du volume urinaire s'est avérée capable à elle seule de réduire l'incidence des récidives. On a montré que certaines restrictions alimentaires changeaient favorablement la composition de l'urine. Un régime pauvre en protéines (0,8 g/kg/j) est recommandé pour les lithiasiques, car un régime riche en protéines (2,0 g/kg/j) augmente l'excrétion d'acide urique et du calcium et réduit celle de citrate. Selon de multiples études, une alimentation riche en sodium augmente non seulement son excrétion, mais aussi celle de calcium, alors qu'un régime

Encadré 138.1 Évaluation des patients atteints de néphrolithiase

Antécédents

- Antécédents de lithiase
- Antécédents médicaux associés à une maladie prédisposant à la néphrolithiase : sarcoïdose, maladie intestinale inflammatoire, affection maligne
- Antécédents familiaux : âge du début, type de néphrolithiase
- Médicaments : diurétiques de l'anse, indinavir
- Antécédents sociaux : occupation
- Alimentation : liquide, protéines, purines, sodium, calcium, oxalate

Examens de laboratoire

- Analyse du calcul
- Analyse d'urine et culture
- Ionogramme sanguin, urée sanguine, créatinine, calcium, phosphore, acide urique, parathormone si le calcium est élevé

Adapté de Bushinsky DA. Nephrolithiasis. J Am soc Nephrol 1998; 9 (5) : 918-24. Monk RD. Chinial approach to adults. Semin Nephrol 1996; 16 (5) : 375–88.

Tableau 138.1 Valeurs urinaires normales durant 24 h

Volume	> 2 à 2,5 l
Calcium	< 300 mg chez les hommes, < 250 mg chez les femmes
Acide urique	< 800 mg chez les hommes, < 750 mg chez les femmes
Oxalate	< 40 mg
Citrate	> 320 mg
Phosphore	< 1000 mg
Sodium	< 200 mEq
pH	5,0–7,0

Adapté de Monk RD. Clinical approach to adults. Semin Nephrol 1996; 16 (5) : 375–88.

pauvre en sodium a l'effet inverse. Par conséquent, une restriction sodique modérée (2 à 3 g/j) est recommandée. Une restriction alimentaire de calcium pour éviter les lithiases calciques n'est plus recommandée. Des études ont montré une diminution du risque de lithiase rénale chez les patients ayant un apport de calcium normal; en effet, celui-ci se lie à l'oxalate et prévient ainsi son absorption intestinale. L'oxalate alimentaire devrait être limité. En plus des mesures conservatrices, il faut concevoir un traitement spécifique aux patients souffrant de lithiases récurrentes.

Lithiases calciques

En cas d'hypercalciurie, les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion urinaire du calcium en réduisant son absorption intestinale et en augmentant sa réabsorption tubulaire rénale. Les diurétiques thiazidiques sont les médicaments de première ligne chez les patients avec syndrome de fuite rénale; ce traitement s'est avéré efficace dans la réduction des récidives chez les patients atteints d'hypercalciurie idiopathique. L'ajout de citrate de potassium peut être utile pour éviter l'hypokaliémie associée, tout en offrant l'avantage d'augmenter la citraturie. La chirurgie parathyroïdienne est le traitement de choix pour les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire et de lithiase rénale. En cas d'hypocitraturie, les sels alcalins de potassium réduisent considérablement la fréquence des récidives de lithiase. Le citrate de potassium à des doses de 15 à 30 mEq, 2 à 3 fois par jour, jusqu'à concurrence de 100 mEq par jour peut être nécessaire. L'objectif du traitement des lithiases de phosphate de calcium dues à une acidose tubulaire rénale de type I est de réduire l'acidose métabolique systémique, ce qui diminue, à son tour, la résorption osseuse et l'excrétion urinaire de calcium tout en augmentant la citraturie. On peut utiliser du bicarbonate ou du citrate de potassium, mais de fortes doses sont souvent nécessaires. Un diurétique thiazidique peut être ajouté si l'hypercalciurie persiste. L'oxalurie primaire est traitée par la restriction alimentaire en oxalate et l'augmentation du volume urinaire. Certains patients peuvent bénéficier d'une thérapie à la pyridoxine. En cas d'hyperoxalurie entérique, des suppléments calciques au cours des repas lient l'oxalate alimentaire. Celui-ci sera également moins absorbé si le régime est pauvre en graisses et si l'on ajoute de la cholestyramine qui se lie aux acides biliaires. Pour les patients présentant une acidose métabolique due à une diarrhée, le citrate de potassium peut être une thérapie adjuvante utile. En cas d'hyperuricosurie, une restriction des purines alimentaires et l'augmentation du volume urinaire sont les mesures de première ligne, auxquelles il conviendra d'ajouter l'allopurinol si l'anomalie persiste.

Calculs d'acide urique

Un traitement conservateur, notamment l'augmentation du volume urinaire et les restrictions alimentaires en protéines et en produits riches en purine, peut diminuer la sursaturation d'acide urique. L'alcalinisation urinaire par du citrate de potassium ou du bicarbonate de potassium jusqu'à un pH de 6,0 à 7,0 peut aider à dissoudre les calculs existants et prévenir les récidives. Il faut ajouter l'allopurinol si le pH urinaire reste faible ou si l'hyperuricosurie persiste malgré les modifications du régime alimentaire.

Calculs de struvite

Le traitement vise à éliminer les calculs existants, qui abritent les bactéries productrices d'uréase, et à éradiquer l'infection. L'acide acétohydroxamique, un inhibiteur de la production d'uréase, s'est avéré capable de réduire le taux de croissance des lithiases, mais est mal toléré en raison d'effets secondaires multiples.

Calculs de cystine

Le but du traitement est d'augmenter la solubilité de la cystine dans les urines par l'hydratation et l'alcalinisation

(pH 6,5 à 7,0). Pour les patients atteints d'une maladie grave, un traitement plus spécifique avec des agents chélateurs peut être nécessaire afin de réduire l'excrétion de cystine.

Éviter les erreurs de traitement

Il faut être prudent lorsqu'on traite, avec du citrate de potassium, des patients lithiasiques. Bien que cette thérapie réduise l'incidence des récidives de lithiase et qu'elle soit le traitement habituel des patients atteints d'hypocitraturie, il importe d'en évaluer l'efficacité par analyse régulière des urines de 24 h. Les patients souffrant de coliques néphrétiques peuvent y être prédisposés en raison de plusieurs facteurs de risque. Le traitement au citrate peut élever significativement le pH de l'urine et, bien qu'il puisse exercer un effet bénéfique, il peut aussi favoriser la formation de calculs de phosphate de calcium, en particulier chez les patients atteints d'hypercalciurie.

Des recommandations thérapeutiques générales ont été faites dans le texte qui a précédé, mais il importe de rappeler plusieurs points. Bien que des médicaments soient efficaces pour réduire l'incidence des récidives de lithiase, un recours excessif à ceux-ci doit être évité ; l'accent devrait être mis sur le régime, qui peut également atténuer le risque de lithiase récurrente, comme un apport hydrique accru, tout en évitant les restrictions de calcium dans l'alimentation. De fortes doses de diurétiques thiazidiques sont souvent nécessaires pour réduire l'hypercalcémie ; par conséquent, il est prudent que l'on soumette ces patients à une surveillance continue afin de détecter les effets secondaires potentiels, notamment une hyponatrémie, une hypokaliémie ou une hyperuricémie. Enfin, le bicarbonate de sodium devrait être évité chez les patients avec acidose tubulaire rénale, puisque le sodium qu'il contient peut aggraver l'hypercalciurie. Le citrate de potassium ou le bicarbonate de potassium devrait être utilisé pour traiter l'acidose métabolique associée et l'hypocitraturie.

Futures directions

La prise en charge chirurgicale de la lithiase rénale a beaucoup progressé, notamment par la mise au point d'endoscopes de petit calibre donnant accès aux différentes zones du rein et par l'amélioration des gaines d'accès urétéral réduisant le risque de traumatisme de l'uretère. Bien que la thérapie chirurgicale continue à jouer un rôle majeur dans le traitement de la lithiase rénale, les études des mécanismes pathologiques déterminant la formation de calculs pourraient fournir de nouvelles options thérapeutiques. La mesure des forces d'adhérence à la surface des calculs chez les lithiasiques pourrait contribuer à la conception d'agents capables de bloquer la formation des cristaux. Un autre domaine à explorer est le rôle de molécules comme l'hyaluronane dans la rétention et la croissance des cristaux auxquelles elles s'attachent.

Ressources supplémentaires

Bushinsky DA. Nephrolithiasis. J Am Soc Nephrol 1998 ; 9 (5) : 917-24. PMID : 9596092.

Cette revue exhaustive de la néphrolithiase porte sur la pathophysiologie, l'étiologie et les directives thérapeutiques.

Coll DM, Varanelli MJ, Smith RC. Relationship of spontaneous passage of ureteral calculi to stone size and location as revealed by unenhanced helical CT. AJR Am J Roentgenol 2002 ; 178 : 101-3. PMID : 11756098.

Cette étude prospective a analysé la fréquence du passage des calculs en fonction de leur taille et de leur localisation.

Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. Family history and risk of kidney stones. J Am Soc Nephrol 1997 ; 8 : 1568-73. PMID : 9335385.

Les auteurs rapportent les résultats d'une étude de cohorte de l'impact des antécédents familiaux sur la formation des calculs rénaux.

Parks JH, Coe FL. Pathogenesis and treatment of calcium stones. Semin Nephrol 1996 ; 16 (5) : 398-411. PMID : 8890396.

Les auteurs passent en revue la néphrolithiase en se concentrant sur des traitements spécifiques visant le type de lithiase et l'étiologie sous-jacente.

Données probantes

1. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med 2002 ; 346 (2) : 77-84. PMID : 11784873.

   Cet essai randomisé a comparé, chez des patients souffrant de lithiases calciques récurrentes, les effets d'un régime alimentaire pauvre en calcium avec ceux d'un régime pauvre en protéines et en sodium avec apport calcique normal. Les résultats ont montré les bénéfices du régime pauvre en protéines et en sodium avec apport calcique normal.

2. Chen MY, Zagoria RJ, Saunders HS, et al. Trends in the use of unenhanced helical CT for acute urinary colic. AJR Am J Roentgenol 1999 ; 173 (6) : 1447-50. PMID : 10584780.

   Cette étude prospective a évalué les applications potentielles de la TDM spiralée sans produit de contraste chez des patients souffrant de colique néphrétique typique ou de douleur lomboabdominale d'origine inconnue, et a confirmé la fiabilité de cette technique pour la détection de la néphrolithiase.

3. Moe OW. Kidney stones : pathophysiology and medical management. Lancet 2006 ; 367 (9507) : 333-44. PMID : 16443041.

   Cette revue approfondie de la lithiase rénale se concentre sur la physiopathologie et la prise en charge de la maladie. Les auteurs mettent l'accent sur les progrès de la génétique, les interventions médicales et chirurgicales et les orientations possibles vers de nouvelles options thérapeutiques.

4. Monk RD. Clinical approach to adults. Semin Nephrol 1996 ; 16 (5) : 375-88. PMID : 8890394.

   Les auteurs présentent une revue systématique de l'évaluation et du traitement médical de la néphrolithiase.

5. Pearle M, Roehrborn C, Pak CYC. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. J Endourol 1999 ; 13 (9) : 679-85. PMID : 10608521.

   Cette analyse de 14 essais contrôlés randomisés concernait les effets de la pharmacothérapie dans la prévention des récidives des calculs rénaux. Les médicaments ont réduit de façon significative les récidives de la maladie lithiasique.

6. Verkoelen CF. Crystal retention in renal stone disease : a crucial role for glycosaminoglycan hyaluronan ? J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 (6) : 1673-87.

   L'auteur examine les divers mécanismes impliqués dans le développement d'une lithiase rénale.

Gerald A. Hladik

139

Maladie rénale chronique

Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est un diagnostic fréquent, touchant environ 12 % de la population américaine. La néphropathie chronique est généralement définie comme une dysfonction rénale durant plus de 3 mois ; elle est classée selon le degré d'altération fonctionnelle du débit de filtration glomérulaire (DFG) [tableau 139.1]. Les patients dont le DFG est normal, mais qui ont des anomalies persistantes du sédiment urinaire, une structure rénale anormale apparente à la radiographie ou des biopsies rénales anormales, sont classés comme étant au stade 1 de l'IRC. La concentration sérique de créatinine seule est souvent un indicateur trompeur du DFG, un fait qui a conduit à l'utilisation systématique de formules comme l'équation de la modification de la diète en présence de maladie rénale (*modification of diet in renal disease* [MDRD]) et l'équation de Cockcroft-Gault. Elles devraient être utilisées systématiquement dans l'évaluation de la fonction rénale à partir de la créatinine sérique (tableau 139.2).

Le nombre de patients atteints de néphropathie chronique au stade 5 (insuffisance rénale chronique terminale [IRCT]) continue à croître aux États-Unis, avec une prévalence totale de 452 957 patients à partir de 2003. Environ 45 % des patients qui développent une IRCT ont un diabète. Environ 70 % des patients en IRCT sont maintenus en dialyse, tandis que seulement 30 % ont une greffe fonctionnelle. Le taux d'incidence annuelle d'IRC au stade 5 semble se stabiliser après 15 ans d'une augmentation régulière, probablement en raison des efforts visant à retarder la progression de l'IRC avec des mesures telles que le traitement de l'hypertension. Les dépenses pour le programme de lutte contre l'IRCT ne cessent de croître ; elles représentent environ 7 % de toutes les dépenses de Medicare. Le vieillissement de la population et le fardeau croissant du diabète ont eu un impact significatif sur la prévalence croissante de l'IRCT ; on prévoit qu'aux États-Unis elle sera de 2,24 millions en 2030. Les maladies cardiovasculaires sont la cause la plus importante de mortalité et de morbidité chez les patients atteints de néphropathie chronique. L'espérance de vie des patients en IRCT n'est que de 16 à 37 % de celle des sujets contrôles de même âge, sexe et race. On espère une amélioration grâce à une détection plus précoce de l'IRC, qui permet une modification agressive des facteurs de risque et un traitement précoce des complications.

Étiologie et pathogénie

Les causes principales d'IRC en 2003, selon l'US Renal Data System, étaient les suivantes :

- diabète (36,2 %) ;
- hypertension (24,5 %) ;
- glomérulonéphrite (19,9 %) ;
- maladie kystique, héréditaire ou congénitale (6,7 %) ;
- néphrite interstitielle (4,7 %) ;
- tumeurs (0,9 %) ;
- divers ou causes incertaines (7,1 %).

La fonction rénale décline inexorablement une fois que le DFG est tombé en dessous de 50 ml/min/1,73 m^2 de surface corporelle. Dans l'étude de la modification de la diète en présence de maladie rénale (MDRD), 85 % des patients atteints de néphropathie diabétique montrent un déclin persistant du DFG en moyenne de 4 ml/min/an. La baisse du DFG chez les patients atteints de néphropathie diabétique non traitée avoisine 12 ml/min/an. Plusieurs facteurs pathologiques et physiologiques communs ont été identifiés chez tous les patients atteints d'IRC indépendamment de la cause de la lésion initiale. Une hypertension intraglomérulaire, une vasodilatation des artérioles afférentes et une diminution de renouvellement de la matrice extracellulaire, qui s'explique en partie par l'angiotensine II, contribuent au développement de la

Tableau 139.1 Stades d'une maladie rénale chronique

Stade	Description	DFG, ml/min par 1,73 m²	Action
1	Lésion rénale avec DFG normal ou augmenté	≥ 90	Traitement des comorbidités ; ralentissement de l'évolution ; réduction du risque de maladie cardiovasculaire
2	Lésion rénale avec DFG légèrement diminué	60–89	Évaluation de l'évolution
3	Lésion rénale avec DFG diminué modérément	30–59	Évaluation et traitement des complications
4	DFG gravement diminué	15–29	Préparation pour la thérapie de remplacement rénal
5	Insuffisance rénale	<15	Thérapie de remplacement rénal

DFG : débit de filtration glomérulaire.
Adapté de National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : S1-S266.

Tableau 139.2 Méthodes de calcul de la clairance de la créatinine et du débit de filtration glomérulaire

Méthode	Équation
Cockcroft-Gault (unités conventionnelles)	$C_{cr}(ml/\text{min}) = \dfrac{(140 - \hat{a}ge\,\{ans\}) \times poids\,\{kg\} \times (0{,}85\ si\ femme)}{72 \times S_{cr}\{mg/dl\}}$
Cockcroft-Gault (unités IS)	$C_{cr}(ml/\text{min}) = \dfrac{(140 - \hat{a}ge\,\{ans\}) \times poids\,\{kg\} \times (0{,}85\ si\ femme)}{S_{cr}\{\mu mol/l\}}$
Équation MDRD à quatre variables (unités conventionnelles)	$DFGe(ml/\text{min}/1{,}73m^2) = 175 \times (S_{cr}\{mg/dl\})^{-1{,}154} \times (\hat{a}ge\ \{ans\})^{-0{,}203} \times (0{,}742\ si\ femme) \times (1{,}21\ si\ Noir)$
Équation MDRD à quatre variables (unités IS)	$DFGe(ml/\text{min}/1{,}73m^2) = 175 \times (S_{cr}\{\mu mol/\ l\}/88{,}4)^{-1{,}154} \times (\hat{a}ge\ \{ans\})^{-0{,}203} \times (0{,}742\ si\ femme) \times (1{,}21 si\ Noir)$

C_{cr} : clairance de la créatinine ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; IS : internationale standardisée ; MDRD : modification de la diète en présence de maladie rénale ; S_{cr} : concentration de créatinine sérique.

sclérose glomérulaire et vasculaire, de la fibrose tubulo-interstitielle et de la perte progressive de néphrons. Des études ont démontré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) non seulement diminuent la pression artérielle, mais réduisent aussi l'hypertension intraglomérulaire et la fibrose tubulo-interstitielle. Ces médicaments se sont avérés capables d'atténuer et, dans certains cas, de mettre un terme à la progression de l'insuffisance rénale, ainsi que de réduire la mortalité.

Maladie cardiovasculaire dans l'insuffisance rénale chronique

L'excès de risque cardiovasculaire a été bien documenté chez les patients en IRCT et l'on croit qu'il est dû en partie à un état pro-inflammatoire. La prévalence d'un taux élevé de protéine C réactive chez les patients hémodialysés est d'environ 50 %. Les facteurs qui contribuent à cet état pro-inflammatoire sont notamment une diminution de la clairance rénale de cytokines inflammatoires, l'acidose métabolique, l'augmentation du stress oxydant et la surcharge de volume. D'autres facteurs, notamment les effets de la membrane d'hémodialyse et la contamination bactérienne du dialysat par des produits tels que le lipopolysaccharide, peuvent également contribuer à l'accélération de l'athérosclérose chez les patients atteints d'IRCT sous hémodialyse. Récemment, le rôle d'une altération du métabolisme du calcium et du phosphore a suscité une attention considérable en tant que facteur de risque important de maladie cardiovasculaire et de mortalité. Les concentrations sériques élevées de calcium et de phosphore contribuent à une

calcification vasculaire accrue et ont été associées à des taux de mortalité plus élevés dans la population en IRCT.

Un excès de maladies cardiovasculaires a été démontré chez les patients atteints d'IRC avant le début de l'IRCT. Des facteurs de risque traditionnels comme l'hypertension et les dyslipidémies, ainsi que des facteurs de risque non traditionnels tels qu'une calcification vasculaire et une inflammation chronique, ont été mis en cause pour expliquer la surmortalité observée. On a trouvé que les inhibiteurs de l'ECA, les ARA et les statines corrigeaient partiellement l'inflammation modérée de l'IRC. Les effets de l'aspirine et des antioxydants comme la vitamine E ont été moins convaincants.

Tableau clinique

Les caractéristiques cliniques de l'IRC varient selon la cause sous-jacente et le stade de la maladie rénale. Les patients atteints de néphropathie diabétique débutante peuvent avoir une microalbuminurie asymptomatique, tandis que ceux qui souffrent d'une néphropathie avancée associée à une protéinurie de type néphrotique sont souvent œdémateux avec des signes de rétinopathie et de neuropathie. Chez les patients en insuffisance rénale ischémique, on perçoit souvent des souffles à hauteur des artères rénales, ainsi que dans d'autres lits vasculaires. L'IRC est souvent diagnostiquée lors d'une évaluation clinique pour hypertension, et il est utile de se rappeler que l'atteinte du parenchyme rénal reste la principale cause d'hypertension secondaire. Les patients atteints de polykystose rénale de l'adulte peuvent se présenter avec des masses abdominales et de l'hypertension. Les antécédents familiaux indiquent un mode de transmission autosomique dominant. De nombreux patients se plaignent de symptômes non spécifiques, comme la fatigue due à l'anémie progressive et à l'urémie. Malheureusement, les symptômes et les signes cliniques de l'IRC sont souvent discrets et passent inaperçus jusqu'à ce que le DFG diminue jusqu'à 5 à 10 ml/min, moment où le syndrome urémique (encadré 139.1) devient évident, la thérapie de remplacement rénal (TRR) devenant alors vitale.

Diagnostic différentiel et démarche diagnostique

L'étiologie de la maladie rénale est souvent identifiée après une anamnèse minutieuse et un examen physique approfondi (encadré 139.2 ; figure 139.1). Les patients atteints de diabète depuis longtemps et d'hypertension avec des signes cliniques d'atteinte organique dans d'autres lits vasculaires, notamment une rétinopathie, ont une forte probabilité d'être atteints de néphropathie diabétique. L'évaluation des patients atteints d'IRC devrait commencer par un examen détaillé des sédiments urinaires ainsi que par une échographie rénale (figure 139.2). Les analyses sérologiques telles que la recherche d'anti-

Encadré 139.1 Syndrome urémique : manifestations cliniques

Système nerveux
- Stupeur, coma
- Polynévrite
- Fatigue
- Convulsions
- Démence
- Déficit moteur
- Malaise
- Astérixis
- Troubles du sommeil
- Maux de tête
- Crampes
- Jambes sans repos

Système gastro-intestinal
- Stomatite
- Nausées, vomissements
- Gastrite
- Ulcères
- Anorexie

Système hématologique
- Anémie
- Saignement

Système cardiovasculaire
- Péricardite
- Hypertension
- Athérosclérose
- Cardiomyopathie
- Œdème
- Dysfonction diastolique

Système pulmonaire
- Pleurésie
- Œdème pulmonaire
- Poumon urémique

Peau
- Prurit
- Mélanose
- Cicatrisation retardée
- Ongles atrophiques

Maladie des os
- Ostéodystrophie
- Amylose
- Hyperparathyroïdie
- Maladie osseuse adynamique

Divers
- Soif
- Fétidité urémique
- Perte de poids
- Hypothermie
- Dysfonction érectile

Adapté de Greenberg A, Coffman TM, Cheung AK, et al. Uremic syndrome : clinical alterations. In : Primer on kidney disease. 3e éd. Philadelphie : Elsevier ; 2001. p. 392.

Encadré 139.2 Diagnostic différentiel de la maladie rénale chronique

A. Maladie rénale diabétique

B. Maladie rénale non diabétique

Maladie glomérulaire
- Auto-immune
- Infection systémique
- Maladie glomérulaire liée à un myélome

Maladie vasculaire
- Néphrosclérose hypertensive
- Ischémie rénale

Maladie tubulo-interstitielle
- Néphrosclérose
- Obstruction chronique des voies urinaires
- Néphrite interstitielle chronique
- Lésion tubulaire néphrotoxique ou ischémique grave
- Rein myélomateux

Maladie kystique
- Polykystose rénale autosomique dominante
- Maladie kystique médullaire

Anomalie structurelle
- Dysplasie rénale
- Néphropathie obstructive

corps antinucléaires, le dosage du complément sérique et l'électrophorèse des protéines sériques sont particulièrement utiles chez les patients souffrant de vasculite systémique, de protéinurie ou d'hématurie. Dans ces cas, la consultation d'un néphrologue et une biopsie rénale sont souvent nécessaires pour que l'on puisse poser un diagnostic précis.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement des patients en IRC commence par une thérapie spécifique de la maladie. En cas de néphrite lupique, il faut lancer le traitement immunosuppresseur dès que cela paraît indiqué. Une attention particulière devrait être accordée à l'équilibre glycémique des diabétiques. L'intensification des contrôles glycémiques retarde ou prévient les transitions successives entre excrétion protéique urinaire normale, microprotéinurie, protéinurie clinique et néphropathie avérée. L'hémoglobine A1C devrait idéalement être maintenue proche de 6 %.

Chez tous les patients en IRC, un contrôle agressif des facteurs de risque cardiovasculaire, comme la dyslipidémie, doit être lancé dès le début. Le cholestérol des lipoprotéines de faible densité doit être maintenu à moins de 100 mg/dl (2,6 mmol/l) ou à moins de 80 mg/dl (2 mmol/l) si l'athérosclérose est présente ou soupçonnée. Les autres recommandations sont : arrêter de fumer, éviter les agents néphrotoxiques, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 et les produits de contraste iodés.

Traitement de l'hypertension

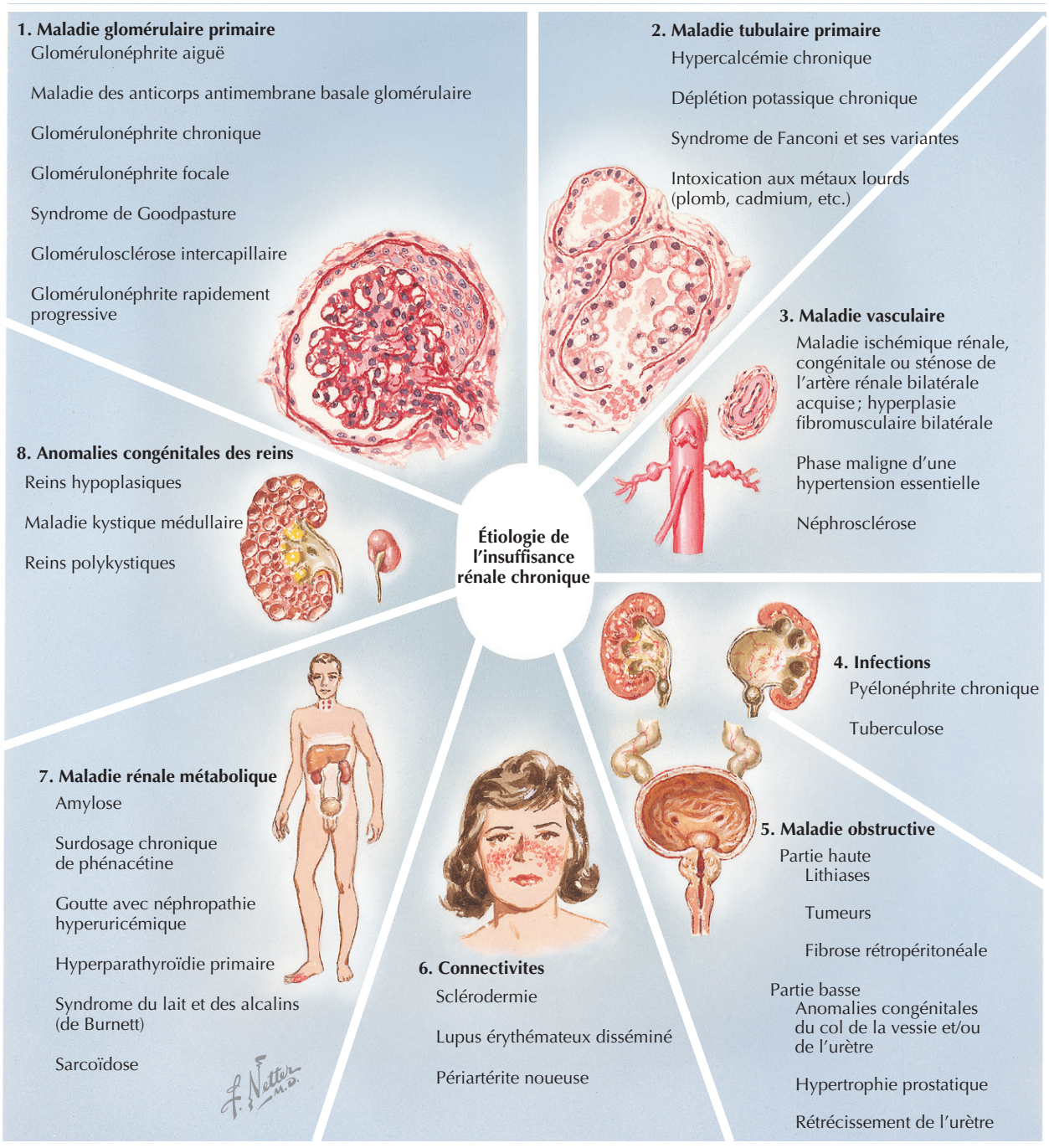
Le contrôle de la pression sanguine est la plus importante intervention thérapeutique actuellement disponible pour retarder la progression de l'IRC. La pression artérielle doit idéalement être maintenue à moins de 130/80 mmHg, avec un objectif de moins de 120/80 mmHg chez les patients qui excrètent plus de 1 g de protéines par jour. Les inhibiteurs de l'ECA ou des ARA sont privilégiés, en particulier en cas de protéinurie. Les patients diabétiques avec microprotéinurie doivent être traités par un inhibiteur de l'ECA ou un ARA, même lorsque la pression artérielle est dans les limites de la norme. Une augmentation jusqu'à 30 % du taux de créatinine sérique est acceptable après le début du traitement par un inhibiteur de l'ECA ou un ARA. Une étude a montré que la poursuite du traitement inhibiteur de l'ECA chez des patients au stade 3 ou 4 d'IRC protégeait les reins de manière soutenue ; le traitement aux inhibiteurs de l'ECA doit donc être poursuivi chez les patients atteints d'IRC autant que possible. Il faut commencer par une prise quotidienne d'une faible dose d'inhibiteur de l'ECA ou d'un ARA afin de limiter le risque d'hyperkaliémie. Le potassium sérique et la créatinine sérique doivent être dosés tous les 7 à 10 j au cours de l'adaptation de la dose initiale, puis tous les 2 à 3 mois.

La plupart des patients atteints d'IRC avancée ont généralement besoin d'au moins deux ou trois agents pour que les objectifs de tension artérielle soient atteints. Les médicaments préférés (figure 139.3) doivent être ajoutés au départ de façon progressive. La thérapie peut devoir également être adaptée aux besoins individuels du patient, telles que l'inhibition β chez le patient souffrant d'angine. En cas de protéinurie persistante supérieure à 500 mg/j, en dépit du contrôle de l'hypertension, la combinaison d'un inhibiteur de l'ECA et d'un ARA peut être bénéfique.

Correction de l'anémie

En raison d'une diminution de la production d'érythropoïétine, la plupart des patients atteints d'IRC au stade 3 à 4 ont une anémie normocytaire et normochrome. Celle-ci constitue un facteur de risque d'hypertrophie ventriculaire gauche, d'hospitalisation et d'aggravation des conséquences cardiovasculaires de l'IRC. On a montré que la correction de l'anémie chez ces patients améliorait la qualité de vie. Le recours à l'érythropoïétine recombinante ou darbépoétine devrait être envisagé quand le taux d'hémoglobine est inférieur à 11 g/dl (110 g/l) afin de le ramener à 11–12 g/dl (110 à 120 g/l). Mais il faut éviter que le taux d'hémoglobine ne dépasse 13 g/dl (130 g/l) en raison d'un risque accru d'accident

Figure 139.1 étiologie de l'insuffisance rénale chronique.



cardiovasculaire. Les patients doivent également recevoir des suppléments de fer.

Calcium, phosphore et métabolisme osseux

Lorsque le DFG atteint moins de 60 à 80 ml/min, l'excrétion de phosphore diminue, conduisant à l'hyperphosphatémie. Il en résulte une baisse transitoire de la calcémie qui est exacerbée par la diminution de l'absorption du calcium à la suite d'un faible taux de 1,25-dihydroxyvitamine D. L'hypocalcémie, l'hyperphosphatémie et la diminution de la 1,25-dihydroxyvitamine D induisent une hyperparathyroïdie secondaire. Bien que l'augmentation de la parathormone (PTH) ramène la calcémie à la normale, elle le fait au détriment des os. Une hyperparathyroïdie non traitée et persistante conduit à une forme distincte de maladie

Figure 139.2 évaluation diagnostique de la maladie chronique des reins.

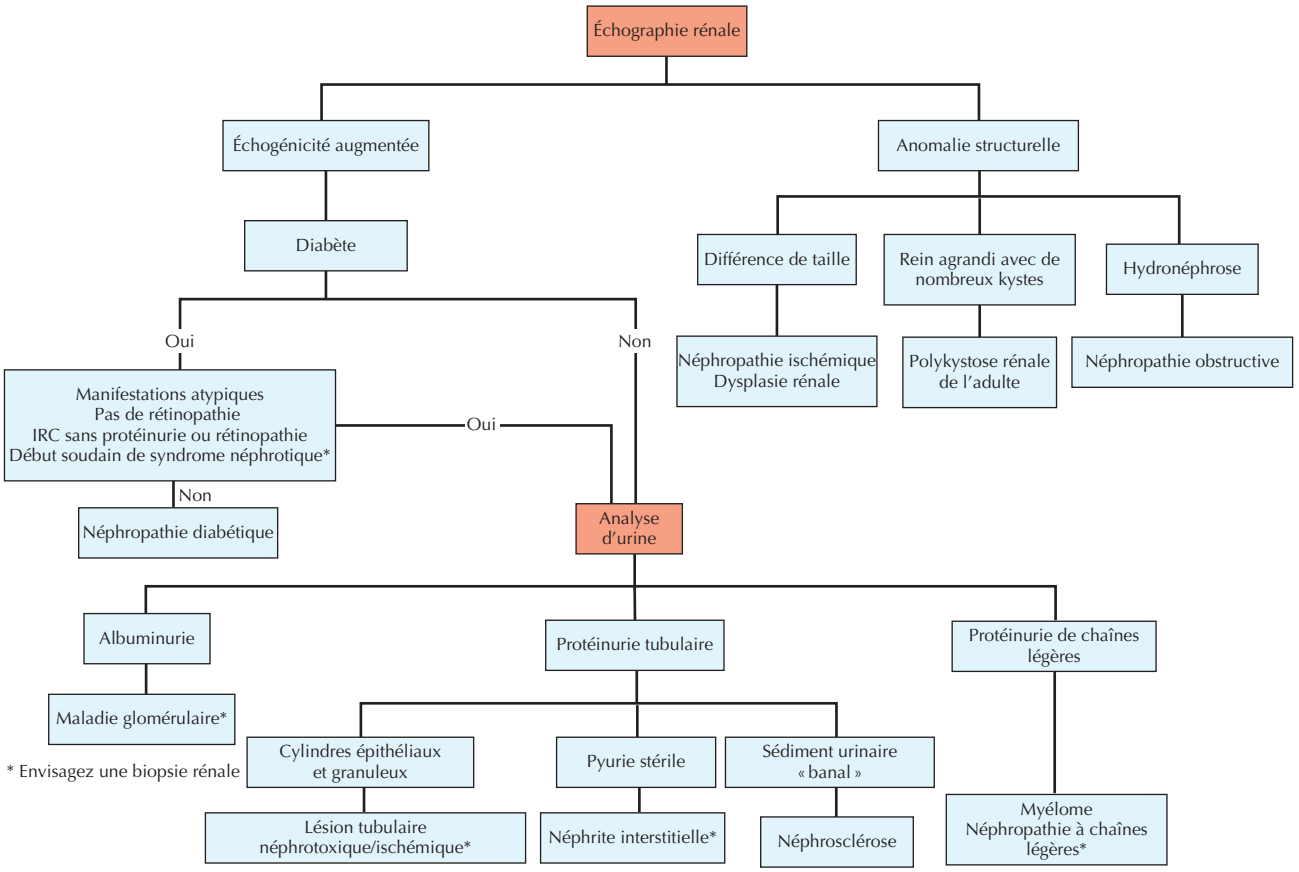


Figure 139.3 Médicaments préférés pour le traitement de l'hypertension artérielle dans l'insuffisance rénale chronique.
ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine ; ACC : antagoniste des canaux calciques ; IECA : inhibeur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

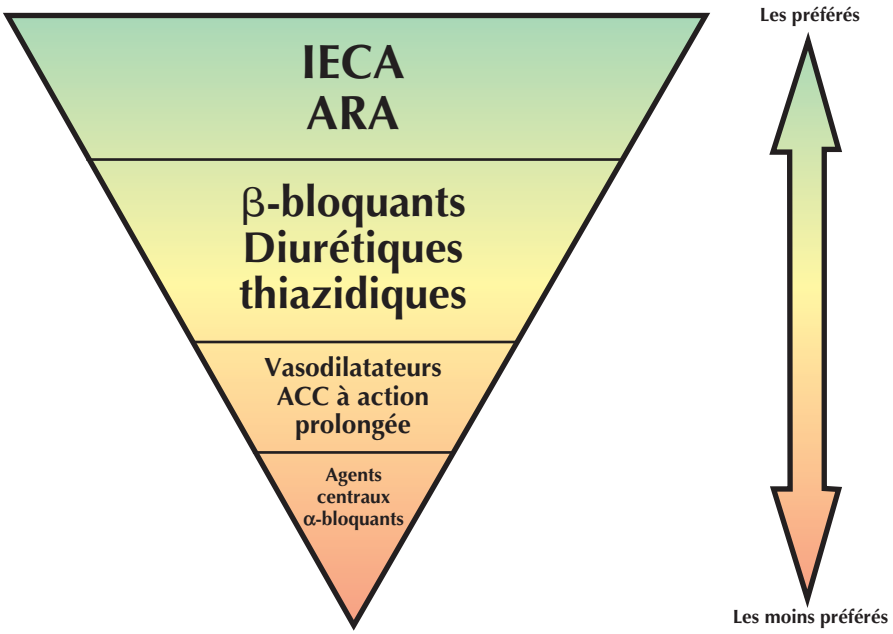
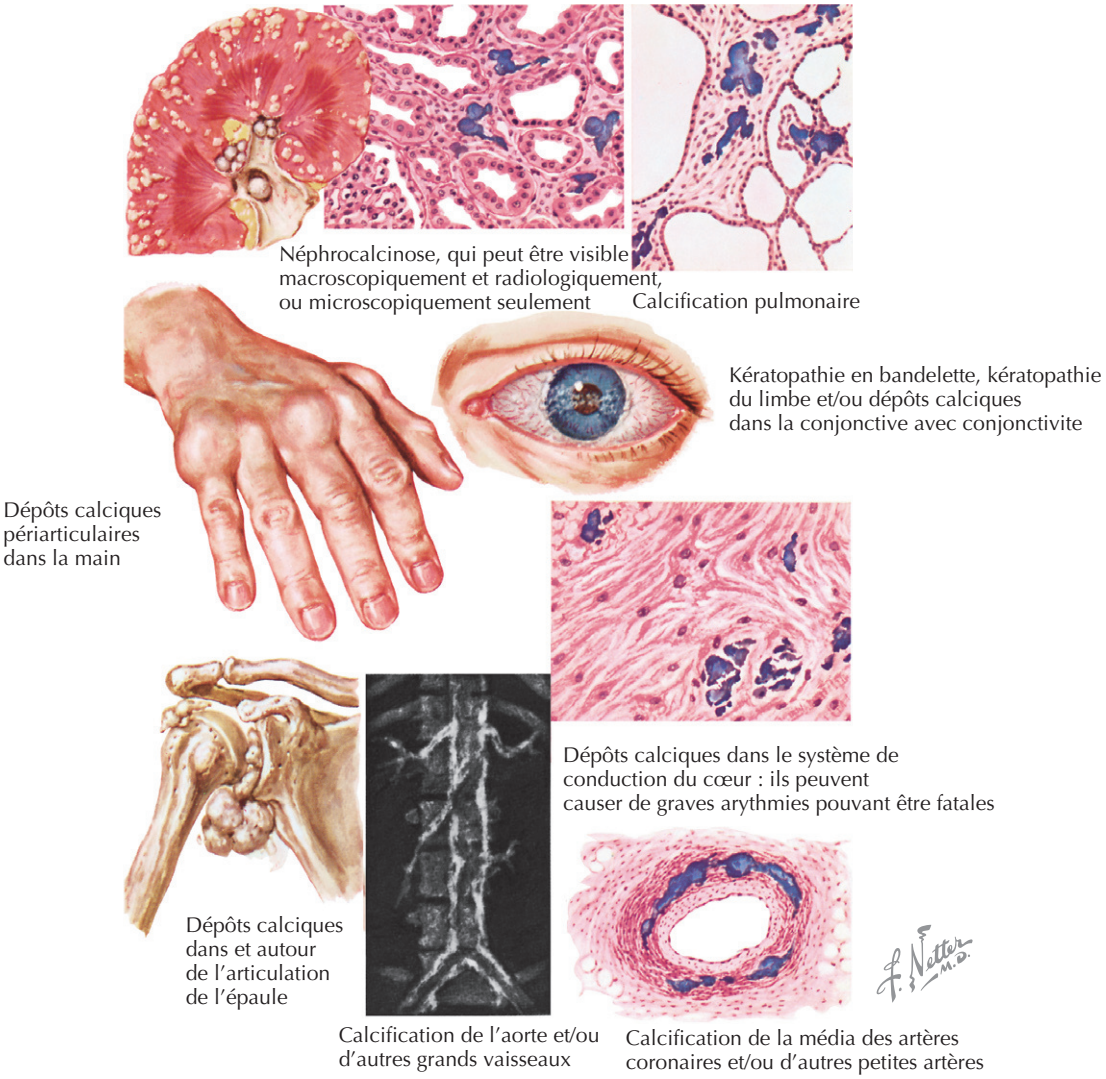


Figure 139.4 Calcification des tissus mous et des vaisseaux dans l'hyperparathyroïdie de l'insuffisance rénale chronique.



osseuse, l'*ostéite fibrokystique*, caractérisée par un renouvellement osseux accru et de la fibrose (figure 139.4). Une fois établie, cette maladie osseuse est essentiellement irréversible. La prévention reste donc la meilleure stratégie thérapeutique.

Le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire était auparavant tributaire de l'utilisation de chélateurs de phosphate à base de calcium et des analogues de la vitamine D, mais ces agents ont suscité une préoccupation croissante, car ils augmentent le risque de calcification des artères chez les patients atteints d'IRC. Les analogues de la vitamine D ont aussi comme effet fâcheux d'accroître l'absorption du phosphate et d'aggraver ainsi l'hyperphosphatémie. Des études ont démontré une association, mais pas une causalité, entre des taux de phosphore sérique supérieurs à 3,5 mg/dl (1,13 mmol/l) et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

La restriction alimentaire en phosphore n'est pas efficace dans la prévention de l'hyperphosphatémie; des chélateurs du phosphate tels que le carbonate ou de l'acétate de calcium, le sévélamer et du carbonate de lanthane, pris par voie orale, sont habituellement nécessaires. Lorsque des chélateurs à base de calcium sont utilisés, la dose totale de calcium élémentaire ne doit pas dépasser 2000 mg/j afin d'éviter une surcharge calcique. Des analogues de la vitamine D par voie orale comme le calcitriol, le doxercalciférol et le paracalcitol peuvent être administrés afin de supprimer la sécrétion de PTH et retarder le développement de l'ostéodystrophie rénale. L'objectif du traitement est de maintenir la parathormone à des taux de 35 à 70 ng/l pour les patients au stade 3 de la maladie, de 70 à 110 ng/l au stade 4 et de 150 à 300 ng/l au stade 5. Une surveillance attentive, initialement toutes les 4 à 8 semaines, puis trimestriellement, est importante pour prévenir le développement de l'hypercalcémie ou une

Tableau 139.3 Facteurs influençant le choix du début de la dialyse

Clairance rénale	Clairance de la créatinine < 15 ml/min/1,73 m²
	Clairance de l'urée < 8 ml/min/1,73 m²
État nutritionnel	Apport protéique alimentaire spontané < 0,8 g/kg/j (peut être estimé sur la base de l'excrétion urinaire d'urée en 24 h)*
	Perte de poids
	Hypoalbuminémie
Insuffisance cardiaque congestive	Ne répondant pas aux interventions médicales habituelles
Symptômes d'urémie	Nausée, dysgueusie, troubles cognitifs, prurit
Complications urémiques	Péricardite, neuropathie périphérique, acidose, hyperkaliémie
Prise en compte de la qualité de vie	Particulièrement chez les personnes âgées

*Estimation de l'apport en protéines alimentaires = 6,25 (urée urinaire par jour [g] + {30 mg/kg × poids [kg] /1000 mg/g})

suppression excessive de la PTH. La calcémie et la phosphorémie doivent être maintenues, respectivement, à moins de 9,5 mg/dl (2,37 mmol/l) et 4,7 mg/dl (1,52 mmol/l). Le cinacalcet supprime la sécrétion de PTH en agissant principalement sur le récepteur sensible au calcium dans les glandes parathyroïdes et diminue efficacement le taux sérique de PTH ainsi que la phosphorémie chez les patients atteints d'IRCT avec hyperparathyroïdie secondaire. De futurs essais cliniques devraient déterminer le rôle de cet agent dans l'optimisation du métabolisme osseux et minéral chez les patients atteints d'IRC avancée.

Préparation de la thérapie de remplacement rénal

Les discussions concernant la nécessité de la TRR et le choix de la modalité devraient commencer au moins 1 an avant le début anticipé de la dialyse. Il faut choisir le mode approprié de dialyse et décider si le patient est candidat à une transplantation. Chez les patients qui ont choisi une dialyse péritonéale (DP), un cathéter de DP doit être inséré 3 à 4 semaines avant le début prévu de la dialyse. Les patients qui choisissent l'hémodialyse devraient avoir un accès vasculaire permanent fonctionnel au moment ou la TRR est lancée. Les fistules artérioveineuses natives ont d'excellents taux de perméabilité à long terme et, par rapport aux autres formes d'accès vasculaire, sont associées systématiquement à un plus faible risque de mortalité. La maturation de la fistule requiert plusieurs mois; il faut donc la créer, lorsque la créatinémie atteint 4 mg/dl (305 mol/l) ou plus, ou dès que le DFG tombe à moins de 30 ml/min/1,73 m². L'utilisation de veines céphaliques pour une phlébotomie ou une canulation intraveineuse peut rendre difficile la création de la fistule. Aussi, les médecins qui soignent les patients atteints d'IRC doivent prévenir les patients et le personnel médical qu'il faut éviter strictement toute ponction veineuse et canulation intraveineuse au-dessus du niveau des mains, en particulier dans le membre non dominant. Des cathéters centraux insérés en périphérie et des cathéters sous-claviers peuvent également gêner la création ou le fonctionnement de fistules artérioveineuses et sont donc contre-indiqués chez les patients atteints d'IRC. Lorsqu'un accès veineux central est nécessaire, le site jugulaire interne est préférable.

La transplantation rénale reste le traitement de choix pour la plupart des patients atteints d'IRCT. Dans tous les groupes, ses résultats sont plus favorables que ceux de la dialyse; les diabétiques en tirent le plus grand bénéfice en termes de survie. La transplantation préemptive ou effectuée après une période plus courte de dialyse s'est avérée plus efficace quant à la survie des allogreffes et des patients. Cela souligne l'importance de la prise en charge précoce des patients atteints d'IRC progressive afin de faciliter l'identification rapide de donneurs vivants potentiels.

Début de la dialyse

Un groupe de travail de la National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative a recommandé que la TRR soit envisagée lorsque la clairance rénale de la créatinine chute à moins de 15 ml/min/1,73 m². Ce niveau de fonction rénale précède généralement de peu les complications de l'urémie. La TRR peut cependant être retardée lorsque les patients ont le poids libre d'œdème et un état nutritionnel stables et qu'ils ne montrent aucun signe clinique ni symptôme attribuable à l'urémie. Initialement, un début précoce avait été préconisé afin de réduire la mortalité, mais des études ultérieures n'ont pas étayé cette hypothèse. D'autres facteurs comme l'état nutritionnel et la qualité de vie doivent clairement être pris en compte dans les décisions concernant le début de la dialyse (tableau 139.3). Généralement, les patients plus jeunes et les diabétiques ont avantage à commencer plus tôt la dialyse.

Éviter les erreurs de traitement

On doit s'efforcer d'introduire et de maintenir un traitement par un inhibiteur de l'ECA ou pour un ARA tout au long d'une IRC progressive. Une seule dose quotidienne de ces agents, associés à une restriction du potassium alimentaire et à la prise de diurétiques de l'anse, permet

souvent d'éviter une hyperkaliémie. Chez les patients recevant de l'érythropoïétine ou de la darbépoétine, un contrôle du taux d'hémoglobine s'impose au moins chaque mois afin que l'on puisse adapter la posologie de ces agents. Chaque fois qu'une concentration sérique de la créatinine est mesurée, le DFG doit être estimé afin que les interventions, comme le placement de l'accès vasculaire, commencent en temps opportun.

Futures directions

Bien que des progrès considérables aient été accomplis dans la compréhension des mécanismes aboutissant à l'IRC, des recherches futures sont nécessaires pour élucider la pathogénie de la perte progressive des néphrons. Il est à espérer que cela conduira à de nouvelles approches qui contribueront encore davantage à retarder la perte de la fonction rénale. La pathogénie de la maladie cardiovasculaire accélérée dans les populations atteintes d'IRC doit encore être mieux comprise afin que de nouvelles stratégies thérapeutiques puissent être mises au point. La prise en charge des altérations du métabolisme minéral et osseux évolue, et l'approche thérapeutique optimale reste à déterminer. Il faut également trouver un équilibre entre la correction des perturbations du métabolisme osseux et la prévention des accidents cardiovasculaires. Enfin, l'impact du dépistage et des interventions cardiovasculaires doit être étudié dans des populations atteintes d'IRC dans l'espoir d'une réduction à terme d'une mortalité cardiovasculaire excessive.

Ressources supplémentaires

Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 2003 ; 139 : 137-47. PMID : 12859163.

Il s'agit d'un excellent résumé des directives de pratique clinique de la National Kidney Foundation.

National Kidney Disease Education Program. Accessible à http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/idms_con.htm.

Ce site web fournit un outil de calcul du DFG estimé sur la base de l'équation MDRD.

National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines. Accessible à http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm.

Ce site web fournit la compilation la plus exhaustive et actualisée des directives cliniques pour les patients atteints d'IRC.

Données probantes

1. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al ; the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001 ; 345 : 861-9. PMID : 11565518.

   Cet essai contrôlé par placebo, randomisé et bien conçu, a démontré l'effet rénoprotecteur du losartan en plus de ses effets bénéfiques sur l'hypertension.

2. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1296-305. PMID : 15385656.

   Cet article souligne l'importance de l'IRC progressive comme facteur de risque indépendant d'accidents cardiovasculaires et de mortalité accrue.

3. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 520-8. PMID : 15615819.

   Les auteurs présentent des preuves d'une association entre un taux accru de phosphore sérique et la mortalité dans une population atteinte de maladie rénale au stade préterminal.

4. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994 ; 330 : 877-84. PMID : 8114857.

   Cette vaste étude bien conçue n'a montré aucun bénéfice de la restriction protéique sur la rapidité de l'aggravation de l'insuffisance rénale progressive ; elle est surtout connue pour la validation de l'équation MDRD pour l'estimation du DFG dans la population souffrant d'IRC.

5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhode RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993 ; 329 : 1456-62. PMID : 8413456.

   Cette étude classique a démontré les effets bénéfiques des inhibiteurs de l'ECA dans le traitement du diabète de type 1 avec néphropathie avérée.

6. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE) : a randomised controlled trial. Lancet 2003 ; 361 : 117-24. PMID : 12531578.

   Ce fut le premier essai clinique bien conçu montrant que la combinaison thérapeutique d'un inhibiteur de l'ECA et d'un ARA pouvait être supérieure à un agent seul dans le ralentissement de l'insuffisance rénale progressive en cas de maladie rénale non diabétique.

7. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : S1-S266.

   Cet article propose des directives de pratique clinique basées sur des données probantes et exhaustives pour les patients atteints d'IRC.

8. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al ; the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1941-51. PMID : 15516697.

   Des inhibiteurs de l'ECA se sont avérés capables de prévenir l'apparition de la microalbuminurie chez des patients diabétiques atteints d'hypertension et avec une protéinurie normale. Il n'était pas clair, cependant, si cela était dû à un effet de l'inhibiteur de l'ECA ou à un meilleur contrôle de la tension artérielle dans le groupe traité par l'inhibiteur de l'ECA.

9. United States Renal Data System (USRDS) 2006 Annual Report. Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Division of Kidney, Urologic and Hematologic Diseases, 2006. Available at http://www.usrds.org/2006/ref/H_morte_06.pdf. Consulté le 23 septembre 2006.

   Ceci est la base de données la plus exhaustive faisant autorité concernant les caractéristiques et l'évolution des patients atteints d'IRC ou d'une maladie rénale au stade terminal, aux États-Unis.

William F. Finn

140

Lésion rénale aiguë

Introduction

Le terme d'«insuffisance rénale aiguë» a été appliqué à diverses situations dans lesquelles la fonction rénale décline en quelques heures ou quelques jours. Dans les cas les plus graves, cela conduit à une augmentation prolongée des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine, à des perturbations de l'équilibre hydro-électrolytique, à des anomalies dans le métabolisme acidobasique et à une altération de la fonction endocrine rénale.

Il existe de nombreux cas, cependant, où la fonction rénale est moins gravement altérée sans insuffisance manifeste. On sait maintenant que même une augmentation mineure de la concentration sérique de la créatinine (S_{Cr}) a un impact négatif sur la mortalité à court et à long terme. Par conséquent, le terme «lésion rénale aiguë» (LRA) est maintenant considéré comme plus approprié, avec en plus la distinction de plusieurs stades dépendant de la gravité (tableau 140.1).

L'incidence réelle des LRA est difficile à déterminer en raison de l'ambiguïté dans leur définition. Une définition considère la fonction rénale comme compromise avec une augmentation de plus de 25 % de la S_{Cr} ou une augmentation de 0,5 mg/dl. Une augmentation de la S_{Cr} de 50 % ou plus au-dessus de la ligne de base ou de 1,0 mg/dl indique une insuffisance rénale grave.

Une LRA acquise à l'hôpital peut toucher 5 % de tous les patients hospitalisés; une lésion ischémique et l'exposition à des agents néphrotoxiques sont les causes principales. Dans les unités de soins intensifs, une LRA survient dans un pourcentage beaucoup plus élevé de patients. Lorsque la dialyse est nécessaire chez ces patients, le taux de mortalité dépasse 50 %. Une LRA peut également être acquise dans une collectivité, le plus souvent en raison d'altérations hémodynamiques systémiques et d'obstruction des voies urinaires. Dans tous les cas, les patients les plus sensibles sont ceux atteints d'une insuffisance rénale chronique (IRC), le risque augmentant avec l'aggravation de l'IRC.

Étiologie et pathogénie

Une LRA est souvent classée comme prérénale, postrénale ou intrinsèque, qui est elle-même subdivisée sur la base de la cause immédiate de la lésion rénale. Chacune de ces affections endommage les reins par des mécanismes différents.

Lésion aiguë prérénale

Une LRA prérénale est marquée par une réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) due à une perturbation hémodynamique systémique ou rénale. Une déplétion du volume absolu en cas de déshydratation sévère, de perte de sang ou d'un choc septique est une cause fréquente de LRA prérénale. Dans d'autres circonstances, c'est une diminution fonctionnelle plutôt qu'absolue du volume sanguin efficace qui conduit à des altérations aiguës de la fonction rénale. Dans des situations telles qu'une maladie hépatique décompensée ou une insuffisance cardiaque congestive, la situation est compliquée par une augmentation de la résistance vasculaire rénale (RVR) qui entraîne une diminution du débit sanguin rénal (DSR) et du DFG.

Dans une maladie hépatique avancée, la chute du DFG peut décliner à un point tel que la thérapie de remplacement rénal (TRR) avec dialyse est nécessaire. Il s'agit souvent d'une indication du développement du syndrome hépatorénal (figure 140.1). Le pronostic global est sombre, sauf si l'insuffisance hépatique peut être corrigée ou qu'une transplantation hépatique peut être pratiquée. Une LRA prérénale peut se développer chez des personnes souffrant

Tableau 140.1 Classification et stadification des lésions rénales aiguës

Stade	Critères basés sur la créatinine	Critères basés sur le débit urinaire
1	Augmentation de la créatinine sérique ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,4 µmol) ou augmentation ≥ 150 à 200 % à partir de la ligne de base	< 0,5 ml/kg/h pendant plus de 6 h
2	Augmentation de la créatinine sérique jusqu'à > 200 à 300 % (> 2 à 3 fois) à partir de la ligne de base	< 0,5 ml/kg/h pendant plus de 12 h
3	Augmentation de la créatinine sérique jusqu'à > 300 % (> 3 fois) à partir de la ligne de base ou créatininémie ≥ 4,0 mg/dl ≥ 354 µmol/l) avec une augmentation aiguë d'au moins 0,5 mg/dl	< 0,3 ml/kg/h × 24 h ou anurie × 2 h

Figure 140.1 Lésion rénale en cas de maladie hépatique.

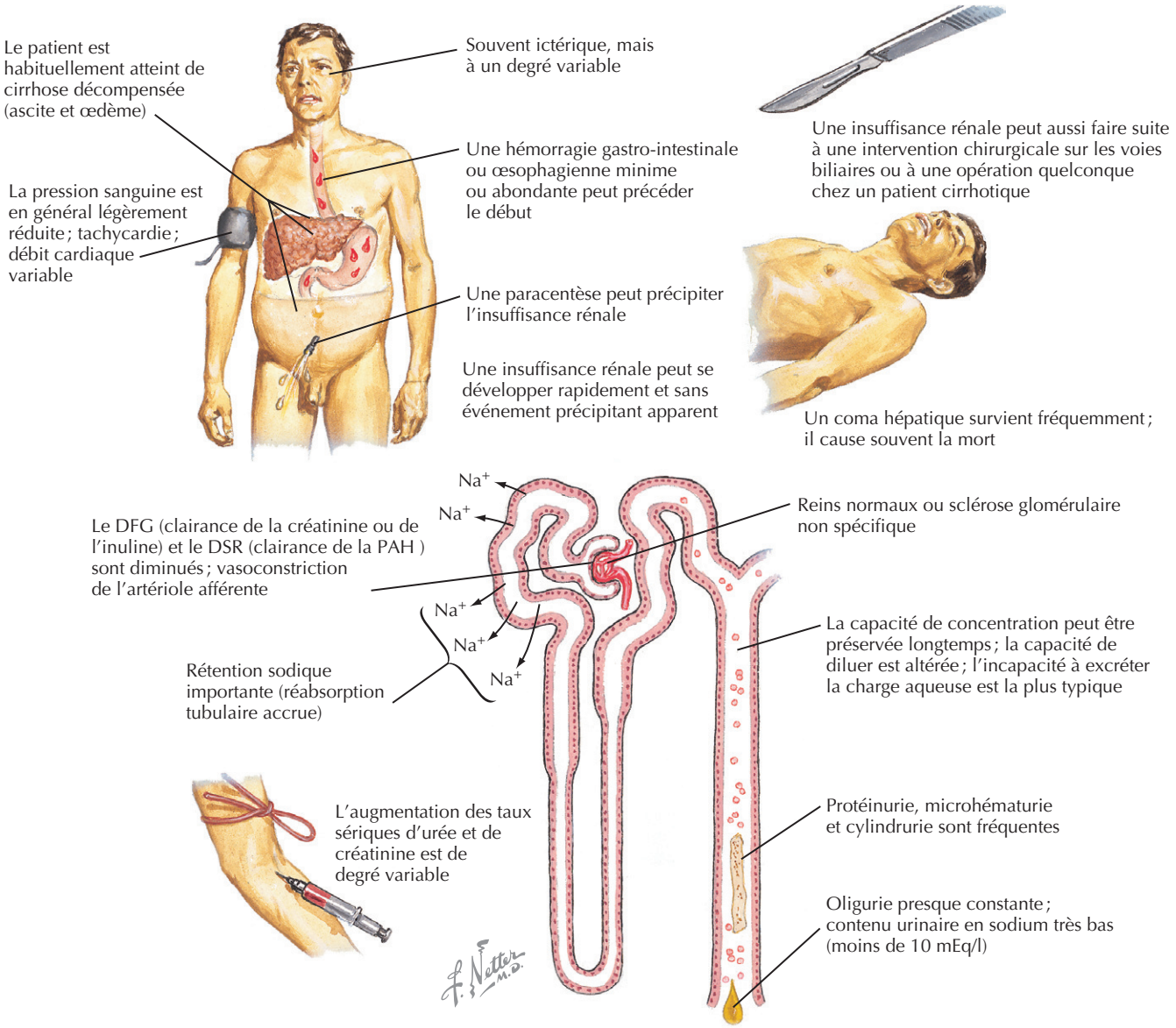
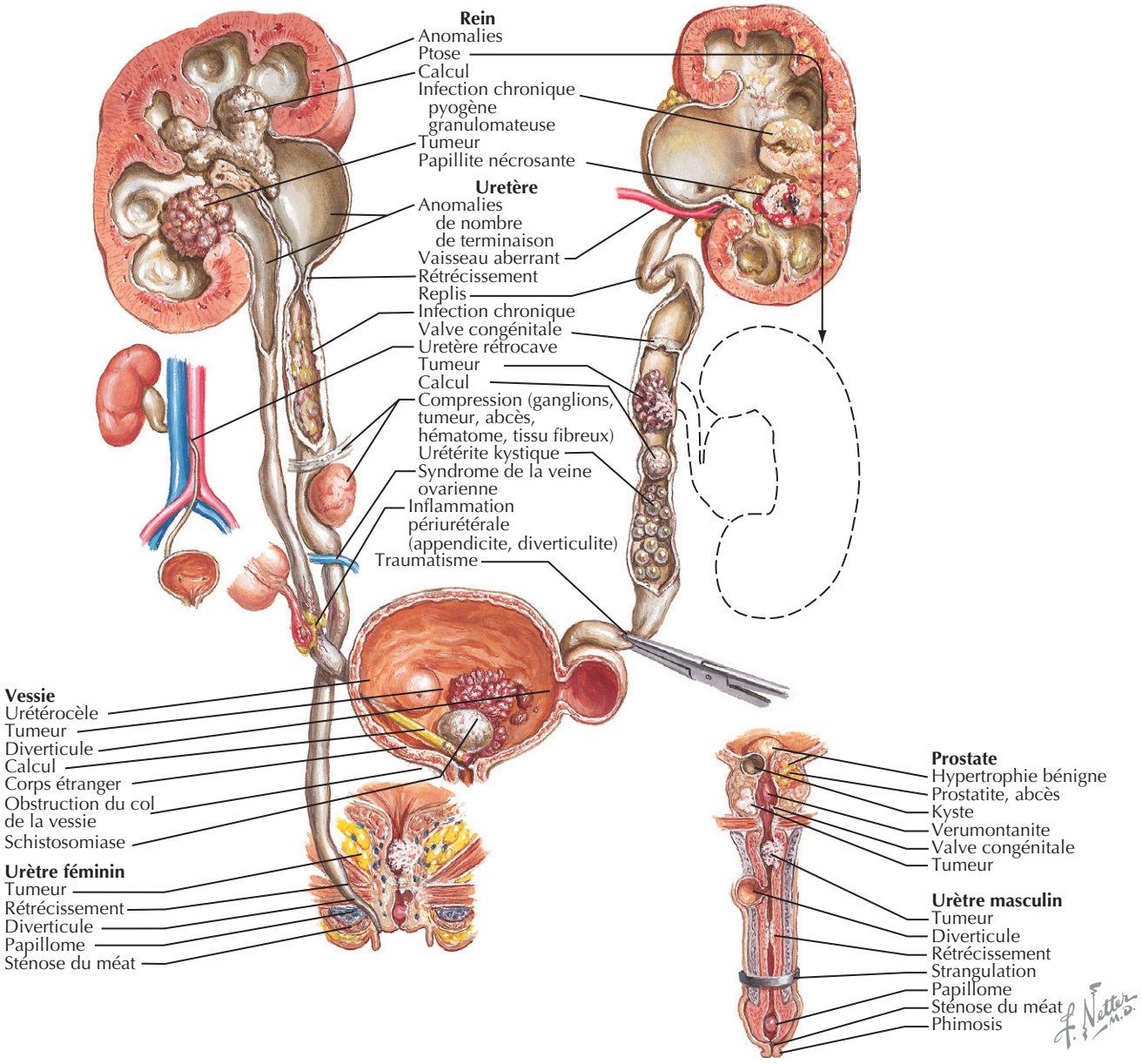


Figure 140.2 Uropathie obstructive : étiologie.



d'insuffisance cardiaque congestive à la suite d'une diminution du débit cardiaque combinée à une augmentation de la RVR. Une LRA prérénale peut aussi être provoquée par certains médicaments, particulièrement des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Dans ces situations, le rein réagit à un environnement interne altéré. Toutefois, si la baisse du DSR est sévère ou prolongée, des lésions ischémiques peuvent se produire.

Lésion aiguë postrénale

Une LRA postrénale, qui n'est pas une affection rare, peut être la conséquence d'une obstruction survenant à tout niveau des voies urinaires (figure 140.2). Pour produire des anomalies cliniquement apparentes, l'obstruction urétérale doit être bilatérale, sauf bien sûr chez les personnes n'ayant qu'un seul rein ou dont la fonction rénale est réduite de manière significative en raison d'une maladie sous-jacente du parenchyme rénal. Si l'obstruction est partielle, le flux d'urine peut rester normal à la suite d'une pression élevée en amont de l'obstacle. Un calcul, une lésion de masse ou une papille détachée en cas de nécrose papillaire peuvent causer une obstruction urétérale. Une nécrose papillaire peut compliquer la drépanocytose, un diabète ou l'utilisation excessive d'analgésiques. Une obstruction urétrale est particulièrement fréquente en cas d'hypertrophie prostatique.

Lésion rénale aiguë intrinsèque

La pathogénie d'une lésion ischémique et néphrotoxique associée à une LRA est complexe. Dans la LRA ischémique ou néphrotoxique, les cellules de l'épithélium tubulaire rénal (ETR) sont lésées, et certaines meurent de nécrose ou d'apoptose. En cas de lésion tubulaire grave, les débris s'accumulent à l'intérieur des tubules et peuvent obstruer le flux de liquide et comprimer les capillaires péritubulaires adjacents. La nécrose de l'épithélium tubulaire permet le passage du filtrat dans l'interstitium rénal. Dans la plupart des circonstances, la RVR augmente et le DSR diminue. Enfin, la perméabilité des membranes capillaires glomérulaires peut changer et contribuer à la LRA. Le rein lésé a la capacité de se rétablir et des études récentes indiquent qu'il serait possible de favoriser le processus.

Tableau clinique

L'évolution clinique de la LRA est très variable, allant d'un trouble fonctionnel passager, guérissant spontanément, à une insuffisance rénale, prolongée, pouvant être mortelle. Le schéma classique comporte trois phases : initiale, intermédiaire et de récupération. La première phase commence par une agression rénale spécifique et continue jusqu'à ce que des anomalies fonctionnelles du rein se développent. La gravité de la lésion conditionne la longueur du délai avant que l'insuffisance rénale ne se manifeste. Une oligurie (volume d'urine < 500 ml/j) ou une anurie (volume urinaire < 100 ml/j) peut accompagner la phase intermédiaire. Dans certains cas, toutefois, le volume d'urine reste normal, même si la qualité de l'urine est médiocre, le DFG est gravement réduit, et le taux d'urée dans le sang et la S_{Cr} s'élèvent. De façon caractéristique, la phase intermédiaire dure 10 à 14 j, selon la nature de la lésion rénale, bien que des durées plus longues aient été décrites. La phase finale de la LRA est celle de la récupération. Si le patient a été oligurique, le volume urinaire augmente fortement et le débit reste relativement constant durant quelques heures à quelques jours. La diurèse dépend du statut volumétrique du patient et est inversement proportionnelle à la durée de la phase intermédiaire. Chez les individus non oligurigues, c'est l'amélioration de la qualité plutôt que la quantité d'urine qui prédomine durant la récupération, qui se poursuit par la restauration de la fonction glomérulaire et tubulaire, les reins tendant à recouvrer leur capacité antérieure. La probabilité de récupération rénale complète est influencée par plusieurs facteurs. Des indicateurs de mauvais pronostic sont notamment une maladie rénale préexistante, un âge avancé au début de la lésion rénale et une oligurie persistante. Pas moins de 10 à 15 % des personnes ne récupèrent pas une fonction rénale adéquate, et une maladie rénale chronique se développe chez près d'un tiers des patients.

Diagnostic différentiel

Une lésion ischémique et l'exposition à des agents néphrotoxiques représentent une proportion importante des cas de LRA parmi les affections qui peuvent perturber soudainement la fonction rénale. Des agressions ayant entraîné une LRA peuvent toucher une ou toutes les structures histologiques du rein : glomérules, tubules, interstitium et système vasculaire (encadré 140.1).

Des épisodes soutenus de LRA prérénale, en raison de la baisse prolongée de la pression artérielle et du DSR, peuvent aboutir à une LRA postischémique, dans laquelle les lésions tubulaires prédominent. En cas d'ischémie profonde, une atteinte glomérulaire et une nécrose corticale peuvent encore compliquer le tableau clinique. Des microthrombus intraglomérulaires, comme c'est le cas dans le syndrome hémolytique et urémique ou d'autres types de microangiopathies thrombotiques, peuvent aussi causer une nécrose corticale (figure 140.3). D'autres cas de LRA compliquent des écrasements tissulaires traumatiques importants, aboutissant à une rhabdomyolyse et à une myoglobinurie. Une rabdomyolyse non traumatique avec LRA peut survenir comme effet secondaire de médicaments prescrits ou en vente libre, notamment les hypocholestérolémiants et la cocaïne. Un stress thermique peut aussi déclencher une rhabdomyolyse.

La LRA est associée à une hémolyse et à une hémoglobinurie. Un certain nombre de substances (xénobiotiques) sont capables de produire des lésions rénales importantes. Les agents les plus courants qui entraînent des LRA sont des médicaments néphrotoxiques, notamment des antibiotiques, en particulier les aminoglycosides, des agents antifongiques et chimiothérapeutiques, des substances de diagnostic comme les produits de contraste iodés et des matières environnementales, notamment des solvants organiques et des métaux lourds. Des analgésiques, certains antibiotiques et plusieurs diurétiques peuvent provoquer une néphrite interstitielle aiguë diffuse qui diffère de la LRA postischémique et qui s'avère néphrotoxique en raison d'observations suggestives de réaction allergique. Moins fréquemment, une LRA intrinsèque se développe dans le cadre du myélome multiple au cours duquel des chaînes légères et de l'acide urique se déposent dans les tubules rénaux, ce qui entraîne une néphropathie à cylindres.

Démarche diagnostique

Le diagnostic de LRA exige une approche prudente et systématique qui permettra l'identification et la prise en charge d'affections potentiellement réversibles. Après une anamnèse et un examen physique minutieux, des analyses urinaires et plasmatiques sont utiles pour une recherche approfondie de l'étiologie. On fera un examen microscopique des sédiments urinaires et un dosage des électrolytes urinaires. Le sédiment urinaire est généralement normal dans une LRA prérénale ou postrénale, à moins que des cylindres hyalins soient présents. Dans la LRA intrinsèque, le sédiment urinaire est

Encadré 140.1 Causes de lésion rénale aiguë

Maladies des vaisseaux rénaux
- Occlusion de l'artère rénale
- Thromboembolie
- Athéroembolie
- Thrombose
- Dissection d'un anévrisme aortique
- Sténose de l'artère rénale
- Vasculite
- Thrombose de la veine rénale
- Déshydratation (nourrissons)
- État d'hypercoagulabilité
- Tumeurs

Maladies du cortex rénal
- Nécrose corticale bilatérale
- Accidents obstétricaux
- Décollement prématuré du placenta
- Placenta prævia
- Septicémie à bactéries à Gram négatif
- Ischémie
- Rejet suraigu d'allogreffe rénale
- Gastroentérite (enfants)

Maladies tubulo-interstitielles aiguës
- Pyélonéphrite aiguë
- Néphrite interstitielle immunoallergique aiguë
- Néphropathie hypokaliémique
- Hypercalcémie
- Néphropathie hyperuricémique aiguë
- Myélome multiple

Maladies glomérulaires aiguës
- Glomérulonéphrite aiguë
- Glomérulonéphrite postinfectieuse
- Endocardite bactérienne
- Purpura rhumatoïde
- Angéite d'hypersensibilité
- Glomérulonéphrite rapidement évolutive
- Lupus érythémateux disséminé
- Granulomatose de Wegener
- Syndrome de Goodpasture

Microangiopathie thrombotique
- Purpura thrombotique thrombocytopénique
- Syndrome hémolytique et urémique
- Sclérodermie
- Hypertension maligne

Maladies de la médullaire rénale
- Nécrose papillaire bilatérale
- Abus d'analgésiques
- Drépanocytose
- Diabète

Obstruction urinaire
- Anomalies intrarénales
- Obstruction urétérale
- Maladies de la vessie ou de l'urètre

Lésion rénale aiguë postischémique

Lésion rénale aiguë néphrotoxique

souvent très chargé, avec des cylindres granuleux bruns et boueux, des cellules de l'ETR libres et sous forme de cylindres, des globules blancs et des globules rouges.

La concentration urinaire de sodium et l'osmolalité aident à différencier une insuffisance prérénale d'une LRA due à une maladie rénale intrinsèque. Dans une LRA prérénale, les fractions excrétées de sodium (FE_{Na}) et de l'urée sont faibles, et l'osmolalité comme la densité urinaires sont élevées. Le rapport de la créatinine dans l'urine et le plasma ($U/P_{créat}$) est généralement supérieur à 20 : 1. En cas de LRA postischémique ou néphrotoxique, le sodium urinaire est élevé, l'osmolalité urinaire et la densité sont plus proches de celles du plasma et le $U/P_{créat}$ peut être inférieur à 20 : 1. Une LRA intrinsèque est associée à une FE_{Na} élevée, généralement supérieure à 1 % et souvent à plus de 3 %, ce qui contribue à la distinguer des causes prérénales de LRA. Les dosages plasmatiques des électrolytes, de l'urée et de la S_{Cr} indiquent la gravité de la LRA. Ces changements peuvent s'accompagner de la présence des aquaporines et du transporteur de sodium NHE3 tubulaires dans les urines.

Une échographie rénale est fortement recommandée au début de l'évaluation d'une LRA en raison de l'importance de diagnostiquer rapidement une cause postrénale. Moins fréquemment, des radiographies ordinaires de l'abdomen sont effectuées pour la recherche de calculs urinaires. La biopsie rénale est indiquée si le diagnostic de la LRA reste inconnu, si une maladie systémique est suspectée et pour guider la démarche thérapeutique.

Soins et traitement

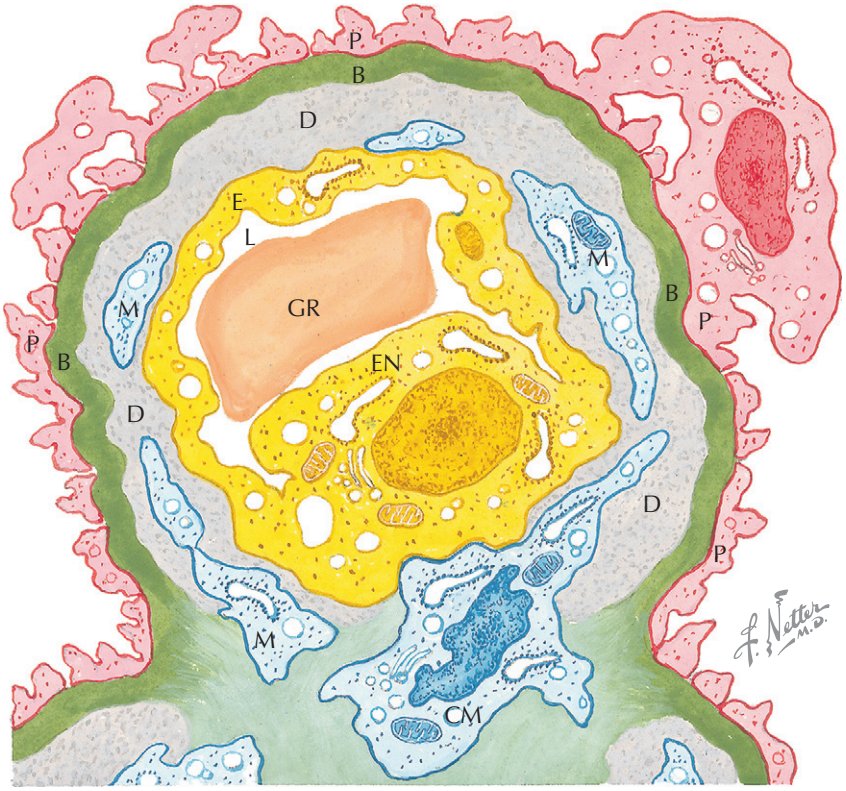
Traitement optimal

La prise en charge et le traitement des LRA, jadis essentiellement de soutien, nécessitent désormais une attention plus spécifique. Pour commencer, pour les patients atteints d'IRC sous-jacente, le risque de développer une LRA requiert une évaluation suivie par des actions appropriées pour minimiser le risque. La première étape consiste à estimer le DFG de référence en utilisant l'équation MDRD (*modification of diet in renal disease*). L'utilisation du S_{Cr} seul n'est pas acceptable. Le risque de LRA augmente de manière progressive d'IRC 3 (DFG 30 à 60 ml/min) à IRC 4 (DFG 15 à 30 ml/min), puis à IRC 5 (DFG < 15 ml/min). Sur cette base, la dose et les intervalles posologiques des agents néphrotoxiques comme les aminosides doivent être ajustés, et les altérations du volume intravasculaire ou du système hémodynamique corrigées. La nécessité d'une prophylaxie est plus évidente dans la prévention de néphropathie induite par les produits de contraste (NIC), la troisième cause la plus commune d'insuffisance rénale acquise à l'hôpital. Une NIC se développe chez environ 3 % de la population en général. Ce risque peut atteindre 50 % dans des sous-populations à risque, notamment chez les personnes atteintes de néphropathie chronique, de

Figure 140.3 Syndrome hémolytique et urémique.

Coagulation intravasculaire, syndrome hémolytique et urémique et microangiopathie thrombotique

Images fréquentes de microscopie électronique : dépôts (D) et expansions cytoplasmiques des cellules mésangiales (M) dans l'espace subendothélial ; endothélium élargi (E) ; les cellules mésangiales (CM) et endothéliales (EN) contiennent de nombreuses vacuoles et un réticulum endoplasmique rugueux dilaté ; la lumière (L) est rétrécie (peut être réduite à une fente) ; des globules rouges (GR) peuvent, ou non, être présents ; la membrane basale (B) est souvent froissée ; les pédicelles des podocytes (P) sont partiellement fusionnés



diabète ou les deux. Bien que le déclin de la fonction rénale soit généralement réversible, elle est associée à une augmentation des taux de mortalité.

Lorsqu'une LRA survient, toutes les causes potentiellement réversibles requièrent une identification et une correction d'urgence. En cas de LRA prérénale, la restauration du volume pour corriger les troubles circulatoires rétablit la fonction rénale. Chez tous les patients, la cessation des agents néphrotoxiques est essentielle. Pour les cas bénins de LRA qui ne parviennent pas à guérir rapidement, un traitement médical conservateur est souvent tout ce qui est nécessaire. Ceci comprend la surveillance attentive de l'apport hydrique et électrolytique, en plus des prescriptions de résines liant le potassium et de bicarbonate de sodium, respectivement, pour les hyperkaliémies qui ne menacent pas la vie et pour l'acidose métabolique. Pour une oligurie persistante après la réplétion de volume, les diurétiques de l'anse sont couramment employés, bien que leur utilisation ne diminue pas la mortalité et n'améliore pas la récupération rénale, mais ils peuvent raccourcir la durée de TRR. On dispose de preuves convaincantes qui excluent tout rôle des « doses rénales » ou des « faibles doses » de dopamine dans la prévention d'une LRA quelle qu'en soit la cause ; elles ne diminuent en rien la nécessité d'une dialyse ou la mortalité.

Le recours à la TRR, soit l'hémodialyse intermittente (HDI) soit la thérapie de remplacement rénal continu (TRRC), est souvent essentiel. L'utilisation de la TRRC peut donner une meilleure récupération rénale que l'HDI ; cependant, les taux de mortalité sont similaires. Sur la base des rapports publiés, la HDI quotidienne, en comparaison avec une thérapie tous les deux jours, assure une meilleure survie ; néanmoins, la recommandation actuelle est d'effectuer une dialyse au moins 3 fois par semaine et de surveiller l'efficacité de la dialyse afin que les objectifs de clairance et d'ultrafiltration soient atteints. Peu de paramètres sont utiles pour prévoir la gravité ou le pronostic d'une LRA, mais un diagnostic rapide et une stratégie de traitement agressif sont obligatoires pour préserver la fonction rénale et prévenir les complications graves.

Éviter les erreurs de traitement

Au cours d'une LRA, un suivi des changements séquentiels de la qualité de l'urine plutôt que du volume d'urine est souvent plus utile. De cette manière, la récupération de la fonction tubulaire peut être observée par une augmentation du rapport $U/P_{urée}$ et une diminution de la FE_{Na}. Parfois, un retard de récupération est la conséquence de la superposition d'un état de déplétion volumétrique dû à une ultrafiltration trop agressive et d'une hypovolémie. Une chute de pression artérielle chez un patient atteint de LRA est susceptible d'entraîner une baisse proportionnelle du DSR en raison d'une incapacité

des reins lésés de compenser par une réduction de la RVR. Pour éviter tout dommage supplémentaire, il est important de choisir une modalité de dialyse qui minimise le risque d'hypotension intradialytique. Cela devrait faire partie d'une prescription globale de dialyse qui devrait inclure un programme de soutien nutritionnel. Il est important d'enregistrer la quantité livrée par rapport à celle qui est prescrite pour éviter une dialyse insuffisante méconnue et une malnutrition.

Futures directions

Le taux de mortalité qui continue à rester élevé chez les personnes atteintes de LRA et l'échec des nombreux survivants qui ne peuvent récupérer une fonction rénale normale ont suscité un effort considérable pour la compréhension des mécanismes par lesquels le rein réagit à une agression. La caractérisation d'un ou plusieurs biomarqueurs servant à l'évaluation des événements survenant dans le rein suscite beaucoup d'intérêt. Il s'agit notamment de la molécule KIM-1 (*Kidney Injury Molecule-1*), de la protéine NGAL (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*) et de l'interleukine 18 (IL18) urinaire. La quête d'une thérapie pharmacologique qui pourrait améliorer la survie a été largement infructueuse. Une meilleure compréhension des détails du cycle cellulaire et l'application des outils de la biologie moléculaire pourraient finalement mener au développement d'agents pharmacologiques qui protègent le rein de certaines agressions ou qui favorisent son rétablissement complet. De plus en plus d'observations suggèrent qu'au moins trois mécanismes contribuent à la capacité de régénération du rein :

1. des cellules de l'ETR peuvent se différencier, se multiplier et repeupler l'épithélium tubaire ;
2. des cellules souches progénitrices présentes dans le rein pourraient atteindre le même objectif ;
3. selon des données plus récentes, des cellules souches de la moelle osseuse contribueraient à la régénération du parenchyme rénal.

Ressources supplémentaires

Bell M, Granath F, Schön S, et al. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. Intensive Care Med 2007 ; 33 (5) : 773-80. PMID : 17364165.

Les auteurs suggèrent que, lors d'une LRA, une hémodialyse en continu, plutôt qu'intermittente, permet une meilleure récupération.

Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, et al. Meta-analysis : Low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med 2005 ; 142 (7) : 510-24. PMID : 15809463.

Les auteurs fournissent des données irréfutables quant à l'utilisation controversée de la dopamine à faible dose en cas de LRA.

Kale S, Karihaloo A, Clark PR, et al. Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. J Clin Invest 2003 ; 112 (1) : 42-9. PMID : 12824456.

Cet article introduit la notion que les cellules souches, en plus des cellules épithéliales des tubules, contribuent à la récupération après une lésion ischémique rénale.

Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, et al. ADQI Workgroup. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. Kidney Int 2002 ; 62 (5) : 1855-63. PMID : 12371989.

Les auteurs décrivent les indications et les avantages de la thérapie de remplacement rénal permanente par rapport à l'intermittente en cas de LRA.

Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. Pediatr Nephrol 2008 ; 23 (12) : 2151-7.

Il s'agit d'une excellente discussion des propriétés idéales des biomarqueurs rénaux, en particulier NGAL, cystatine C, KIM1 et IL18.

Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. N Engl J Med 2002 ; 346 (5) : 305-10. PMID : 11821506.

Cet article est un des premiers à préconiser l'hémodialyse quotidienne pour traiter une LRA.

Trof RJ, Di Maggio F, Leenreis J, et al. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. Shock 2006 ; 26 : 245-53. PMID : 16912649.

Cet article présente une étude approfondie et la catégorisation d'un large éventail de biomarqueurs rénaux avec une discussion de la physiopathologie correspondante.

Données probantes

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure : definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs : the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004 ; 8 (4) : R204-R212.

   Il s'agit de déclarations de consensus portant sur les points suivants : principes physiologiques et cliniques définissant l'insuffisance rénale aiguë, sélection de modèles animaux, méthodes de surveillance de la thérapie liquidienne et choix des objectifs physiologiques et cliniques des essais.

2. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 (11) : 3365-70. PMID : 16177006.

   Les auteurs décrivent les effets des LRA sur la mortalité hospitalière, la durée du séjour et les coûts associés aux LRA.

3. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network (LRAN) : Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007 ; 11 (2) : R31.

   Les auteurs proposent des normes uniformes pour le diagnostic et la classification des LRA.

Patrick H. Nachman ▪ Ronald J. Falk

141

Glomérulonéphrite

Introduction

Le terme «glomérulonéphrite» désigne une lésion inflammatoire des glomérules qui se traduit par une hématurie, une protéinurie, de l'œdème, de l'hypertension et de l'urémie. Parmi les nombreuses maladies glomérulaires, chacune caractérisée par ses caractéristiques pathologiques propres, son évolution naturelle et sa réponse au traitement, beaucoup se manifestent par un syndrome clinique semblable. Par exemple, une hématurie microscopique asymptomatique est une conséquence de plusieurs entités pathologiques disparates, le plus souvent une néphropathie à membrane basale mince et une néphropathie à l'immunoglobuline A (IgA). Ainsi, lors de l'évaluation des patients atteints de glomérulonéphrite, il est utile de déterminer d'abord à quelle catégorie clinique générale ils appartiennent, puis de distinguer les différentes maladies au sein de chaque groupe, comme l'encadré 141.1 le décrit.

Étiologie et pathogénie

Plusieurs mécanismes peuvent aboutir à une glomérulonéphrite. Le plus commun est une lésion inflammatoire qui résulte de la formation de complexes immuns et leurs dépôts dans la membrane basale glomérulaire ou le mésangium. Ces complexes immuns déclenchent plusieurs processus inflammatoires, en particulier l'activation du complément ainsi que la production et la libération de cytokines et de chimiokines. En conséquence, des cellules inflammatoires circulantes, notamment des neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes, infiltrent les glomérules et les compartiments tubulo-interstitiels environnants. Les dépôts glomérulaires peuvent se former de trois manières :

1. des complexes immuns circulants sont retenus dans les glomérules (par exemple la néphrite lupique);
2. un antigène s'attache aux glomérules et se lie ensuite à des anticorps pour former in situ des complexes immuns (par exemple les complications d'infections);
3. des anticorps circulants réagissent avec des composants glomérulaires intrinsèques (par exemple les maladies à anticorps antimembrane basale glomérulaire [anti-MBG]) [figure 141.1].

Les cellules mésangiales réagissent à une agression en proliférant, en produisant et en déposant plus de matrice extracellulaire et, finalement, en formant des cicatrices glomérulaires. Dans certaines maladies, telles que le syndrome hémolytique et urémique et les vasculites, ce sont les cellules endothéliales glomérulaires elles-mêmes qui servent de cibles.

Les néphrites héréditaires, comme le syndrome d'Alport et la maladie à membrane basale mince, sont liées à des mutations dans le collagène de type IV. Dans le syndrome d'Alport, les mutations touchent soit la chaîne α5 du collagène de type IV (transmission liée à l'X), soit les chaînes α3 ou α4 (transmission autosomique récessive ou dominante). La maladie à membrane basale mince, une affection autosomique dominante relativement fréquente, est également liée à des mutations des chaînes α3 ou α4. Bien que les deux syndromes se présentent avec une hématurie glomérulaire asymptomatique, ils se distinguent par leur évolution naturelle. La maladie à membrane basale fine (aussi appelée «hématurie familiale bénigne») a un pronostic favorable à long terme, alors que le syndrome d'Alport entraîne une perte progressive de la fonction rénale. Certains parents atteints du syndrome d'Alport peuvent également être atteints de surdité neurosensorielle, d'anomalies oculaires, de retard mental ou de léiomyomatose.

Tableau clinique

L'expression clinique de la maladie est en corrélation avec les caractéristiques pathologiques; plus agressive est la lésion

Encadré 141.1 Tableau clinique des diverses glomérulonéphrites

Hématurie microscopique asymptomatique
Néphropathie à membrane basale mince
Néphropathie à immunoglobulines A (IgA)
Glomérulonéphrite mésangioproliférative
Syndrome d'Alport

Hématurie macroscopique récurrente
Néphropathie à membrane basale mince
Néphropathie à IgA
Syndrome d'Alport

Néphrite aiguë
Glomérulonéphrite proliférative diffuse aiguë
Glomérulonéphrite poststreptococcique
Glomérulonéphrite poststaphylococcique
Glomérulonéphrite proliférative focale ou diffuse
Néphropathie à IgA
Néphrite lupique
Glomérulonéphrite membranoproliférative

Néphrite rapidement progressive
Glomérulonéphrite à croissants
Glomérulonéphrite à anticorps antimembrane basale glomérulaire (anti-MBG)
Glomérulonéphrite à complexes immuns
Glomérulonéphrite à ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*)

Syndrome de vasculite pulmonaire et rénale
Syndrome de Goodpasture (anti-MBG)
Vasculite à complexes immuns
Néphrite lupique
Vasculite à ANCA
Polyangéite microscopique
Granulomatose de Wegener
Syndrome de Churg-Strauss

Syndromes de vasculite rénale et cutanée
Vasculite à complexes immuns
Vasculite à ANCA
Cryoglobulinémie
Purpura rhumatoïde

Insuffisance rénale chronique
Glomérulonéphrite sclérosante chronique

pathologique, plus grave est la maladie. Certains patients ont une hématurie asymptomatique et une hématurie macroscopique récurrente. L'hématurie, définie sur la base de la présence de plus de trois globules rouges par champ dans le sédiment urinaire obtenu par centrifugation et examiné au fort grossissement, peut être d'origine glomérulaire ou non glomérulaire (figure 141.2). En passant par le néphron, les globules rouges sont déformés (acanthocytes) sous l'effet de la composition chimique de l'environnement. Ces acanthocytes sont quasi pathognomoniques de saignement glomérulaire. Cette anomalie associée à des cylindres de globules rouges, à d'autres types de cylindrurie et à de la protéinurie suggère que l'hématurie est d'origine glomérulaire et ne provient pas du tractus urinaire.

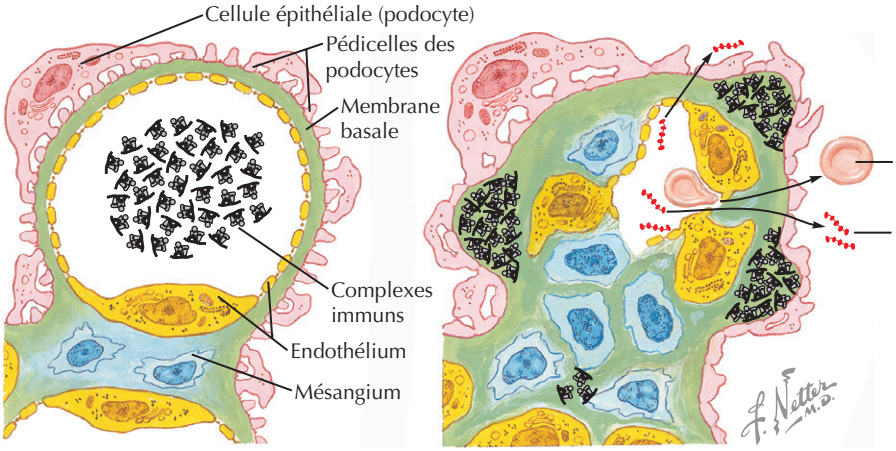
Les causes les plus communes d'hématurie asymptomatiques sont énumérées dans l'encadré 141.1. La néphropathie à IgA peut se manifester sous la forme de trois syndromes différents. Environ la moitié de ces patients ont des antécédents d'épisodes d'hématurie macroscopique associés à une infection des voies respiratoires supérieures qui peuvent se reproduire, lors d'épisodes ultérieurs de pharyngite, d'une maladie fébrile ou d'un gros effort. Les patients sont généralement asymptomatiques; l'hypertension artérielle et l'œdème périphérique sont rares. Le deuxième syndrome le plus courant se caractérise par une hématurie microscopique asymptomatique avec protéinurie; à long terme, il a le plus mauvais pronostic. Le troisième type s'inscrit dans le cadre du syndrome de vasculite, le purpura rhumatoïde (Henoch-Schönlein), qui se développe le plus souvent chez les enfants. Le syndrome néphrétique postinfectieux de la néphropathie à IgA se distingue de la glomérulonéphrite poststreptococcique en ce qu'il survient 1 à 2 j après le début de l'infection, alors que la glomérulonéphrite poststreptococcique se manifeste 10 à 14 j après l'infection.

La glomérulonéphrite aiguë se manifeste habituellement par l'apparition soudaine d'une protéinurie, d'une hématurie et de sédiments urinaires contenant des globules rouges dysmorphiques, des cylindres érythrocytaires et des débris cellulaires. Les patients ont généralement de l'œdème, de l'hypertension, une oligurie et une insuffisance rénale. Dans la forme la plus sévère, la glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP), la concentration de créatinine sérique s'élève en quelques jours ou semaines, entraînant une insuffisance rénale grave. Structurellement, la GNRP est généralement associée à la formation de croissants glomérulaires qui résultent de la prolifération des cellules épithéliales glomérulaires et de phagocytes mononucléaires dans l'espace de Bowman. Les croissants ne sont pas révélateurs d'une cause spécifique de lésions glomérulaires, mais peuvent relever de nombreux mécanismes pathogéniques différents.

Toutes les formes de néphrite aiguë, y compris la GNRP, peuvent être la conséquence d'infections streptococciques ou staphylococciques, ou d'affections immunologiques. La maladie se caractérise par l'apparition soudaine d'un œdème et d'une oligurie avec une protéinurie importante et une hématurie (figure 141.3). Hypertension hypertrophie cardiaque et œdème pulmonaire peuvent compliquer l'évolution clinique. Dans le monde occidental, les types d'infections entraînant une glomérulonéphrite postinfectieuse ont changé; c'est ainsi que les patients immunodéprimés, parce qu'ils sont atteints de cirrhose, de cancer ou sont transplantés, développent des glomérulopathies dues à divers micro-organismes à Gram négatif.

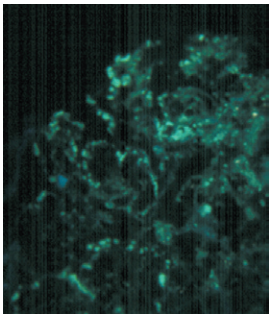
Récemment, le rôle du virus de l'hépatite C a été reconnu dans la pathogénie de la glomérulonéphrite membranoproliférative de type I et la cryoglobulinémie. Un syndrome clinique de cryoglobuline mixte est caractérisé par un purpura, de l'asthénie, des arthralgies et, dans certains cas, une maladie glomérulaire.

Figure 141.1 Pathogénie hypothétique des lésions glomérulaires aiguës par des complexes immuns circulants (schéma).

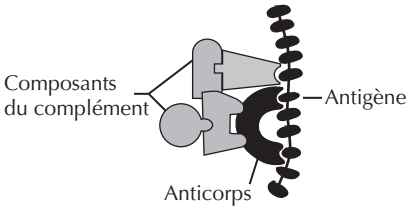


Des complexes immuns, formés n'importe où dans le corps, constitués d'antigène, d'anticorps et de composants du complément, arrivent en abondance et durant une période brève dans les capillaires glomérulaires

Des complexes pénètrent dans l'endothélium et dans la membrane basale des capillaires glomérulaires et forment de grands dépôts isolés (bosses) ; les pédicelles fusionnent ; les cellules mésangiales et endothéliales enflent et prolifèrent, envahissant la lumière capillaire ; des substances fibrillaires de type membrane basale (matrice mésangiale) se déposent entre les cellules ; la porosité accrue des parois capillaires laisse échapper des protéines plasmatiques et des cellules sanguines, causant de la protéinurie et de l'hématurie



Microscopie en immunofluorescence d'une glomérulonéphrite aiguë : dépôts bosselés irréguliers de γ-globulines et de complément, semblables à ceux de la maladie à complexes immuns aiguë expérimentale



Composition des complexes

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est la cause typique de néphrite aiguë associée à une lésion immunitaire. La lésion rénale caractéristique du lupus est une conséquence de l'accumulation de complexes immuns dans le mésangium et le long de la paroi capillaire glomérulaire. La néphropathie lupique varie de presque aucune anomalie pathologique jusqu'à des lésions prolifératives, diffuses, graves, formant des croissants ; le spectre clinique de la maladie va d'une fonction rénale normale avec une protéinurie minime (< 1 g/24 h) à une GNRP et une protéinurie importante. Presque tous les patients ont une hématurie. Les autres causes de glomérulonéphrite proliférative diffuse comprennent la néphropathie IgA et les glomérulonéphrites membranoprolifératives.

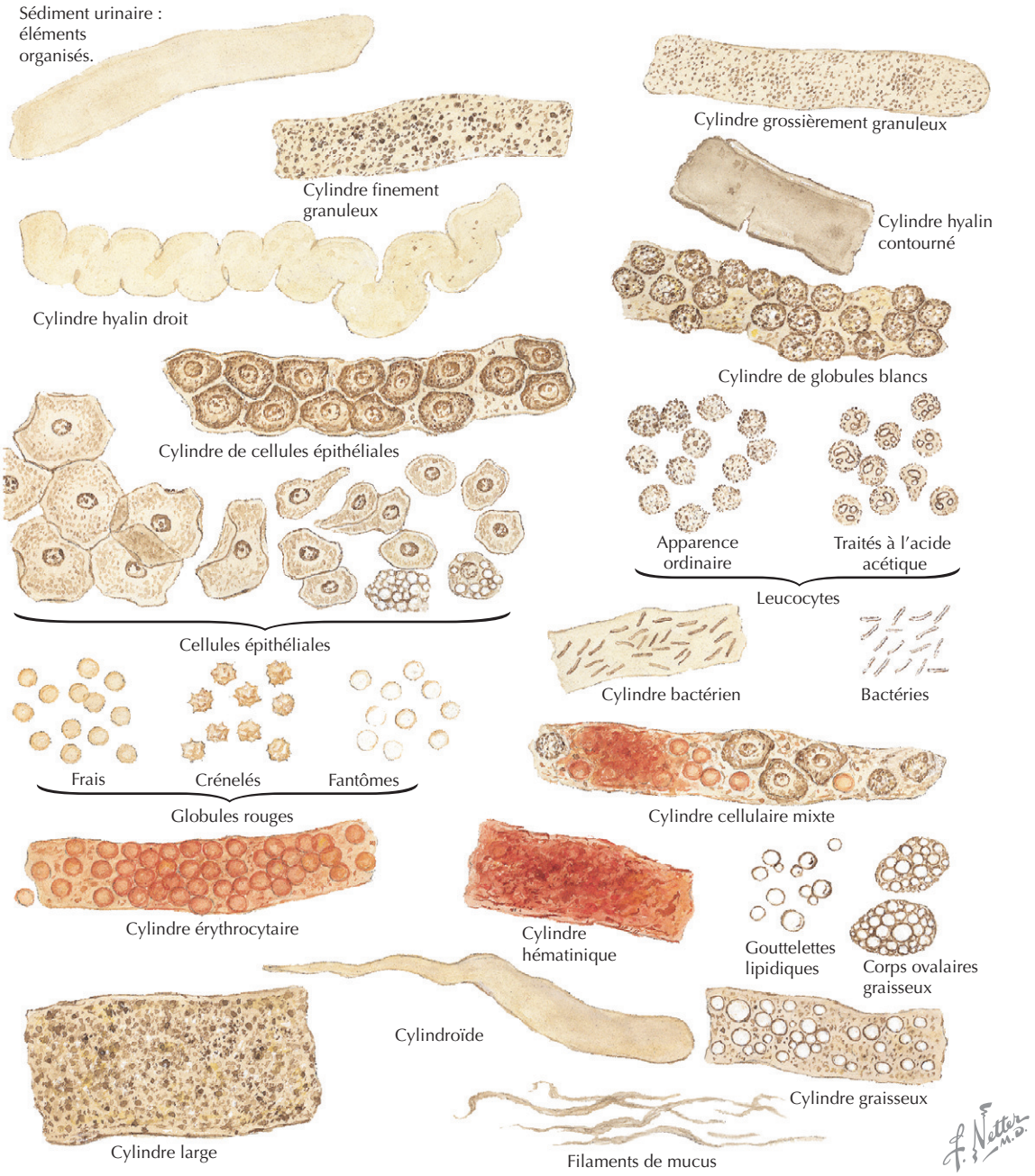
Les causes les plus courantes de GNRP, associées à la formation de croissants, comprennent des affections à complexes immuns et des maladies associées aux autoanticorps ANCA ou à des anticorps anti-MBG. La présence d'une hémorragie pulmonaire en plus d'une néphrite due à des anticorps anti-MBG définit le syndrome de Goodpasture. La distribution de l'âge des patients atteints de cette maladie est bimodale, avec des pics au cours des troisième et sixième décennies. Un tiers des patients ont une atteinte glomérulaire isolée. Malaise, fatigue et perte de poids sont fréquents.

Chez un patient atteint de glomérulonéphrite, il est très important de déterminer si la maladie rénale fait partie d'un trouble systémique résultant d'une infection ou est provoquée par une maladie immunitaire. Une approche consiste à déterminer si un patient a un syndrome pulmonaire et rénal ou un syndrome rénal et cutané. Les syndromes de vasculite pulmonaire et rénale comprennent le syndrome de Goodpasture, les vasculites avec ANCA (notamment la polyangéite microscopique, la granulomatose de Wegener et le syndrome de Churg-Strauss) ou une vasculite à complexes immuns, notamment le LED et certaines cryoglobulinémies. Dans les syndromes de vasculite cutanée et rénale, la glomérulonéphrite est associée à diverses manifestations cutanées : pétéchies, purpura, urticaire, ecchymoses et livedo réticulaire. Ces maladies sont souvent attribuables au LED, à une vasculite avec ANCA, au purpura rhumatoïde ou à une cryoglobulinémie.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la glomérulonéphrite est large et comprend les autres causes d'hématurie et d'urémie. Chez les adultes, les glomérulonéphrites ne sont responsables que de 5 % environ des hématuries, les autres causes étant les lithiases urinaires, les infections et les tumeurs malignes.

Figure 141.2 Sédiment urinaire : éléments organisés.

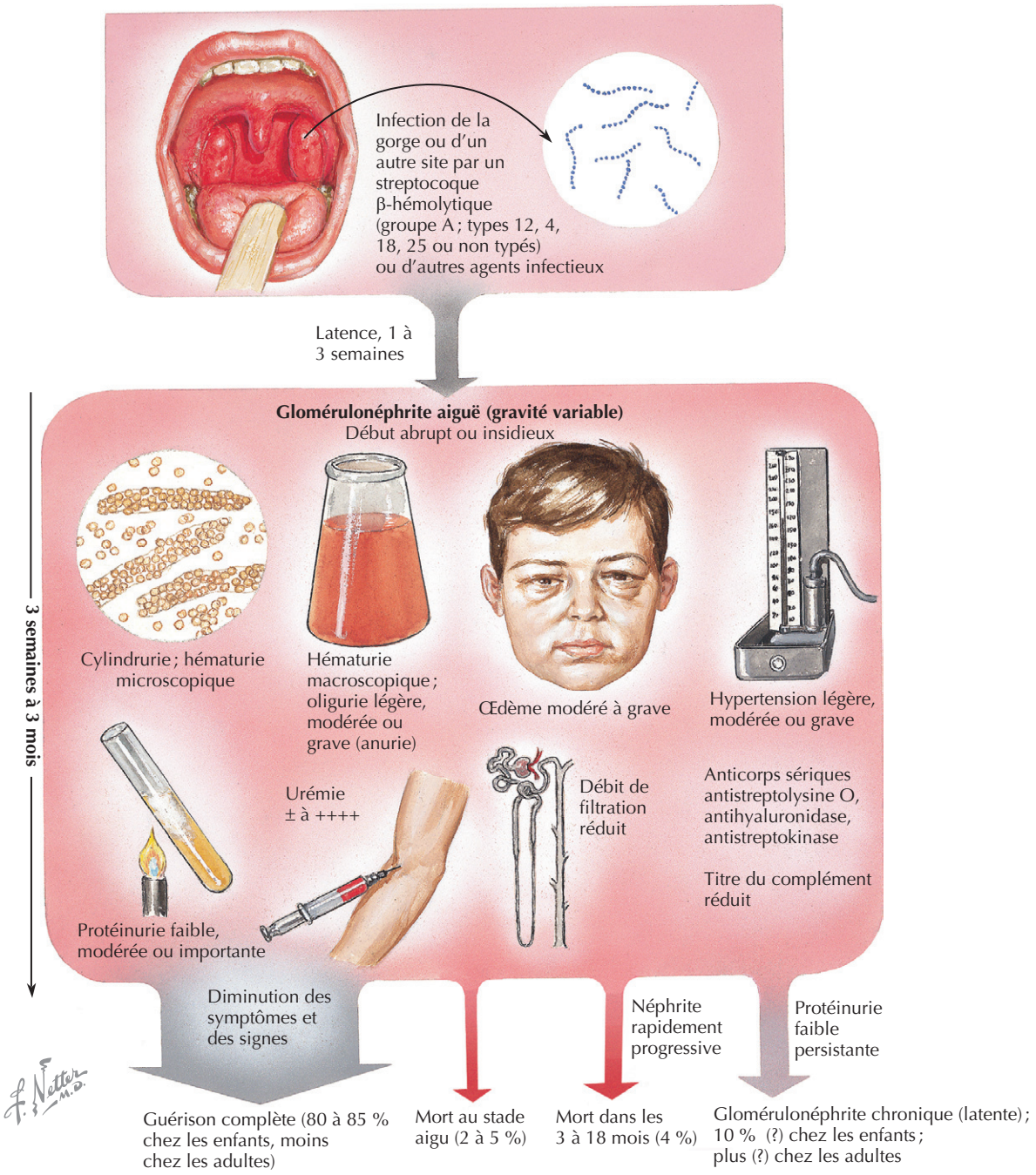


Une urémie peut être causée par une maladie tubulo-interstitielle (par exemple une nécrose tubulaire aiguë ou une néphrite interstitielle aiguë), des microangiopathies thrombotiques ou une obstruction des voies urinaires. La présence d'érythrocytes dysmorphiques, de globules rouges, de cylindres dans l'urine et une protéinurie de plus de 500 mg/j sont des indices suggestifs de l'origine glomérulaire de l'hématurie. Des manifestations extrarénales d'une maladie identifiée sur la base d'une étude complète des systèmes et d'un examen physique approfondi constituent des indices sur la présence d'infections systémiques ou de maladies auto-immunes associées à une glomérulonéphrite.

Démarche diagnostique

La démarche diagnostique initiale chez toute personne atteinte de maladie rénale est l'examen d'urine, qui montrera une hématurie glomérulaire, une protéinurie ou d'autres éléments figurés. Cette étude simple permet l'inclusion ou l'exclusion de nombreuses affections rénales. Une maladie multisystémique est habituellement associée à des signes et symptômes inflammatoires, comme des arthralgies, des myalgies, de la fièvre et un amaigrissement. L'aspect et les modalités des atteintes de divers organes fournissent des indices pour le diagnostic

Figure 141.3 Évolution clinique d'une glomérulonéphrite aiguë.

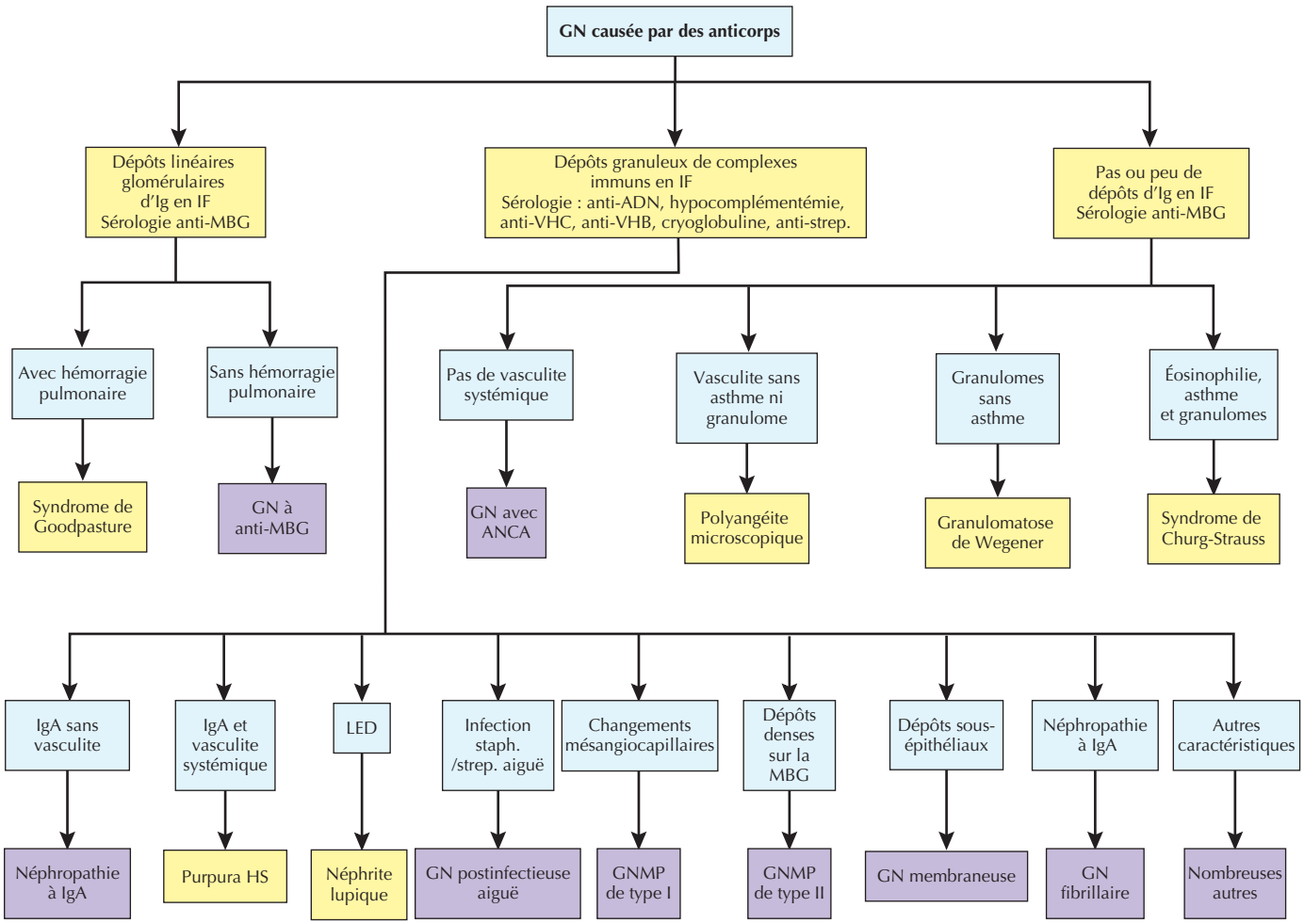


différentiel. Les yeux, les oreilles, les sinus, les voies respiratoires supérieures, les poumons, le tractus gastro-intestinal, le système nerveux central et périphérique ainsi que la peau peuvent être impliqués dans les vasculites associées à diverses glomérulonéphrites. Les tests sérologiques facilitent le diagnostic des maladies glomérulaires ; ils permettent de les distinguer sur la base des résultats suivants :

- complexes immuns circulants sous forme de cryoglobulines ;
- anticorps antiantigènes nucléaires, notamment les anticorps anti-ADN bicaténaire, les ANCA, les anticorps anti-MBG et une hypocomplémentémie ;
- preuves de maladies infectieuses, comme l'hépatite C, l'hépatite B et une infection streptococcique diagnostiquée par le dosage des anticorps, l'antistreptolysine O et l'antidésoxyribonucléase B (figure 141.4).

L'évaluation des caractéristiques pathologiques sur une biopsie rénale est généralement nécessaire pour le diagnostic. Les trois procédés de microscopie, optique, électronique

Figure 141.4 Sérologie d'une glomérulonéphrite.
Les cases mauves désignent les maladies limitées au rein ; les jaunes indiquent les maladies systémiques. ANCA : *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* ; anti-MBG : anticorps antimembrane basale glomérulaire ; IF : immuno-fluoro-microscopie ; Ig : immunoglobuline ; GN : glomérulonéphrite ; anti-VHC : anticorps contre le virus de l'hépatite C ; anti- VHB : anticorps contre le virus de l'hépatite B (la sérologie du VHB devrait inclure l'antigène de surface et les anticorps contre l'antigène de la nucléocapside) ; purpura HS : purpura d'Henoch-Schönlein ; GNMP : glomérulonéphrite membranoproliférative ; LED : lupus érythémateux disséminé.
D'après Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Primary glomerular disease. In : Brenner BM, éd. Brenner & Rector's The kidney. 6e éd. Philadelphie : WB Saunders ; 2004. p. 1293–380.



et en immunofluorescence, sont utilisés pour l'identification de la lésion. Le diagnostic définitif repose souvent sur l'intégration des données cliniques, les résultats des tests sérologiques et les examens anatomopathologiques. Par exemple, les glomérulonéphrites associées à des lésions prolifératives sont attribuables à des infections, à la néphrite lupique ou à une néphropathie à IgA ; elles requièrent des tests sérologiques pour pouvoir être distinguées. En plus de son utilité diagnostique, la biopsie rénale permet également l'évaluation du pronostic et le choix des traitements. En général, une biopsie rénale est indiquée chez tout patient atteint de maladie rénale lorsque la cause ne peut être déterminée sur la base du tableau clinique ou des résultats de laboratoire, lorsque le diagnostic différentiel aboutit à différents pronostics et traitements ou lorsque des signes et symptômes suggèrent une maladie rénale intrinsèque susceptible d'être diagnostiquée par la biopsie (figure 141.5).

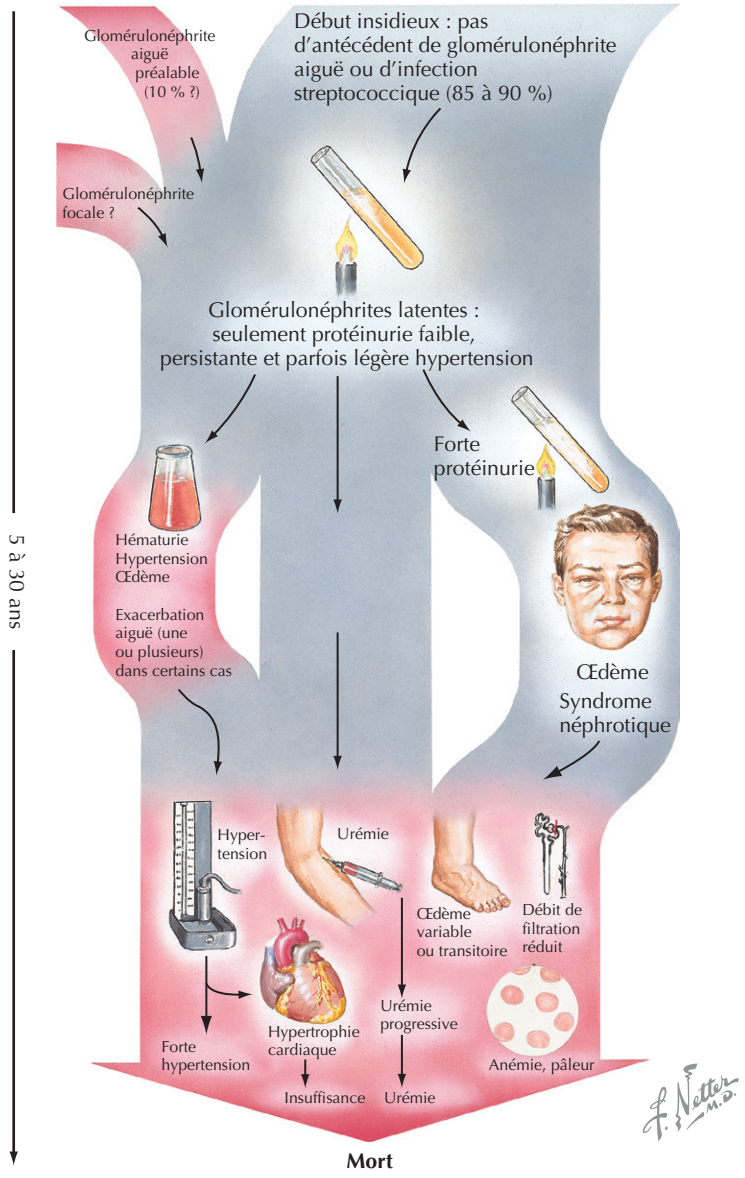
Les contre-indications à la biopsie rénale sont notamment le rein solitaire, un manque de coopération du patient, des troubles de la coagulation de toute nature, une forte hypertension, de multiples kystes rénaux, une uropathie obstructive, une tumeur rénale ou une maladie rénale avec un amincissement prononcé du cortex, signe d'un stade terminal rendant la biopsie inutile.

Soins et traitement

Traitement optimal

Toutes les formes d'atteinte glomérulaire nécessitent des soins de soutien. Le traitement de l'hypertension est une pierre

Figure 141.5 Évolution clinique d'une glomérulonéphrite chronique.



angulaire du traitement. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont des agents de choix, car ils contrôlent la tension artérielle, réduisent la protéinurie et ralentissent la diminution de la clairance de la créatinine. Les autres mesures de soutien sont le traitement de l'œdème par des diurétiques, la diminution de l'hyperlipidémie, la prévention de l'ostéoporose due aux glucocorticoïdes et une restriction modérée des apports protéiques (tout en évitant la malnutrition protéique chez les patients présentant une protéinurie abondante).

Certaines maladies ne requièrent qu'une simple observation, notamment la maladie à membrane basale mince, le syndrome d'Alport et certaines lésions glomérulaires bénignes. La glomérulonéphrite poststreptococcique guérit habituellement spontanément, mais d'autres maladies compliquant une infection peuvent nécessiter un traitement spécifique de l'infection sous-jacente, par exemple un traitement antiviral dans les affections associées à l'hépatite C. Une corticothérapie, habituellement par voie orale, est utile chez les patients atteints de divers types de néphrite aiguë, en particulier celles qui peuvent entraîner une insuffisance rénale. On commence généralement par 1 mg/kg/j de prednisone (< 80 mg/j) pendant 4 semaines, puis on passe rapidement à une posologie alternée (un jour sur deux), arrêtée après 3 à 4 mois. Ce traitement est appliqué en cas de néphropathie lupique, de glomérulonéphrite avec ANCA et des formes plus bénignes d'autres types de glomérulonéphrite. Le recours au cyclophosphamide est indiqué pour les patients atteints de néphrite lupique grave, de la maladie anti-MBG, du syndrome de

Goodpasture, d'une glomérulonéphrite ou d'une vasculite à ANCA. Le schéma d'administration du cyclophosphamide a varié ; des doses intraveineuses mensuelles pendant au moins 6 mois ont été recommandées pour le traitement de la néphrite lupique. En cas de néphrite lupique grave, un traitement de consolidation est poursuivi pour une période supplémentaire de 18 mois, afin de préserver l'éventuelle rémission rénale. De même, le cyclophosphamide par voie intraveineuse et par voie orale a été utilisé dans le traitement de la glomérulonéphrite avec ANCA. La durée et l'intensité du traitement doivent correspondre à l'intensité et à la gravité de l'inflammation glomérulaire et systémique sous-jacente. Les données ne permettent pas de recommandations spécifiques, mais 6 à 12 mois sont généralement suffisants pour presque toutes les formes de glomérulonéphrite.

Certaines maladies peuvent entraîner la mort à la suite d'une hémorragie pulmonaire ou d'une GNRP. Dans ces formes particulièrement agressives, une thérapie d'induction à la méthylprednisolone par voie intraveineuse à une dose de 7 mg/kg (< 1000 mg/j) durant 3 j consécutifs est utile. En plus des glucocorticoïdes et du cyclophosphamide, la plasmaphérèse peut être nécessaire chez les patients atteints d'hémorragie pulmonaire ou d'une insuffisance rénale grave. Un échange plasmatique quotidien est indiqué pour les patients atteints de la maladie des anti-MBG ou du syndrome de Goodpasture.

Éviter les erreurs de traitement

L'avenir des patients atteints d'une forme agressive de la glomérulonéphrite dépend de la rapidité du diagnostic et du lancement du traitement. Plus bas est le taux de créatinine sérique au début du traitement, plus faible est le risque de progression vers une maladie rénale de stade terminal. Dans toutes les formes d'inflammation glomérulaire, un retard dans le diagnostic et la thérapie aggrave le pronostic à long terme.

Chaque fois que le traitement immunosuppresseur est instauré, il est important d'accorder une attention particulière à la prévention et à la détection précoce des complications infectieuses et métaboliques potentielles. L'utilisation de glucocorticoïdes à haute dose doit être accompagnée de mesures visant à prévenir la perte osseuse, à savoir la prescription de calcium, de vitamine D et, le cas échéant, de biphosphonates. Une surveillance étroite est nécessaire pour la détection et le traitement précoce du diabète induit par les stéroïdes. En cas de traitement par le cyclophosphamide, il faut envisager la prescription de triméthoprime-sulfaméthoxazole à titre prophylactique ; on doit également suivre le nombre de leucocytes périphériques (notamment, 2 semaines après une dose intraveineuse) afin d'éviter une grave leucopénie et ajuster la posologie.

Futures directions

On sait très peu de chose sur la pathogénie précise de toute forme de glomérulonéphrite ; aussi, il est difficile d'orienter le traitement sur la base des mécanismes impliqués dans ces affections. De nouveaux agents pharmaceutiques qui visent certaines phases des processus effecteurs du système immunitaire, comme des cytokines, l'activation du complément, des molécules de costimulation lymphocytaire et des cellules immunitaires effectrices, sont à divers stades de développement. Des agents qui inhibent les cellules T et B sont disponibles et ont été utilisés expérimentalement dans les maladies glomérulaires, entre autres la ciclosporine, le tacrolimus et le mycophénolate mofétil. La véritable utilité de ces agents dans le traitement de l'atteinte glomérulaire doit encore être établie.

Une thérapie dirigée de manière précise ne sera possible que dans la mesure où les causes immédiates de l'inflammation glomérulaire seront comprises, le but ultime étant la prévention. L'évaluation des populations à risque nécessite une connaissance approfondie des gènes et des conditions environnementales responsables des lésions glomérulaires.

Ressources supplémentaires

Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH.. Primary glomerular disease. In : Brenner BM, éd. Brenner & Rector's The kidney. 7e éd Philadelphie : WB Saunders ; 2004. p. 1293-80.

Cette revue approfondie des glomérulonéphrites primaires couvre les aspects cliniques, physiopathologiques, pathologiques et thérapeutiques.

Jennette JC, Falk RJ. Glomerular clinicopathologic syndromes. In : Greenberg A, éd. Primer on kidney diseases. 4e éd Philadelphie : WB Saunders ; 2005. p. 150-64.

Les auteurs présentent une revue succincte des aspects généraux de la glomérulonéphrite.

Mandal AK, Jennette JC. The syndrome of glomerulonephritis. In : Mandal AK, Jennette JC, éds. Diagnosis and management of renal disease and hypertension. 2e éd. Durham : Carolina Academic Press ; 1994.

Ce chapitre constitue une revue complète des glomérulonéphrites.

Données probantes

1. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern Med 2001 ; 134 (11) : 1033-42. PMID : 11388816.

   Cet article important décrit la thérapie optimale de la maladie à anticorps anti-MBG.

2. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med 2003 ; 349 (1) : 36-44.

   Les auteurs proposent une étude remarquable sur la prise en charge de la vasculite à ANCA.

3. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int 2004 ; 65 (2) : 521-30. PMID : 14717922.

   Cette importante étude définit une nouvelle manière de classer les diverses formes de néphrite lupique.

Patrick H. Nachman

142

Syndrome néphrotique

Introduction

Le syndrome néphrotique représente un groupe diversifié de maladies qui partagent la caractéristique clinique d'une protéinurie de 3,5 g/j par 1,73 m^2 de surface corporelle ou plus, accompagnée d'hypoalbuminémie, d'œdème, d'hyperlipidémie et de lipidurie. Bien que le syndrome néphrotique puisse survenir à tous les âges, certaines formes touchent principalement les enfants et les jeunes adultes (glomérulopathie à changements minimes de [GCM] et glomérulonéphrite membranoproliférative); d'autres sont plus fréquentes chez les personnes âgées (glomérulopathie membraneuse [GNM]).

Étiologie et pathogénie

Les maladies qui se manifestent par un syndrome néphrotique ont des étiologies et pathogénies diverses (figure 142.1). En général, elles peuvent toutes se présenter comme une atteinte rénale primaire (idiopathique) ou être secondaires à une maladie systémique sous-jacente. Le diabète est la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique secondaire. D'autres causes sont des infections, des cancers, des connectivites, des médicaments ou des agents environnementaux et des anomalies hémodynamiques ou génétiques (tableau 142.1).

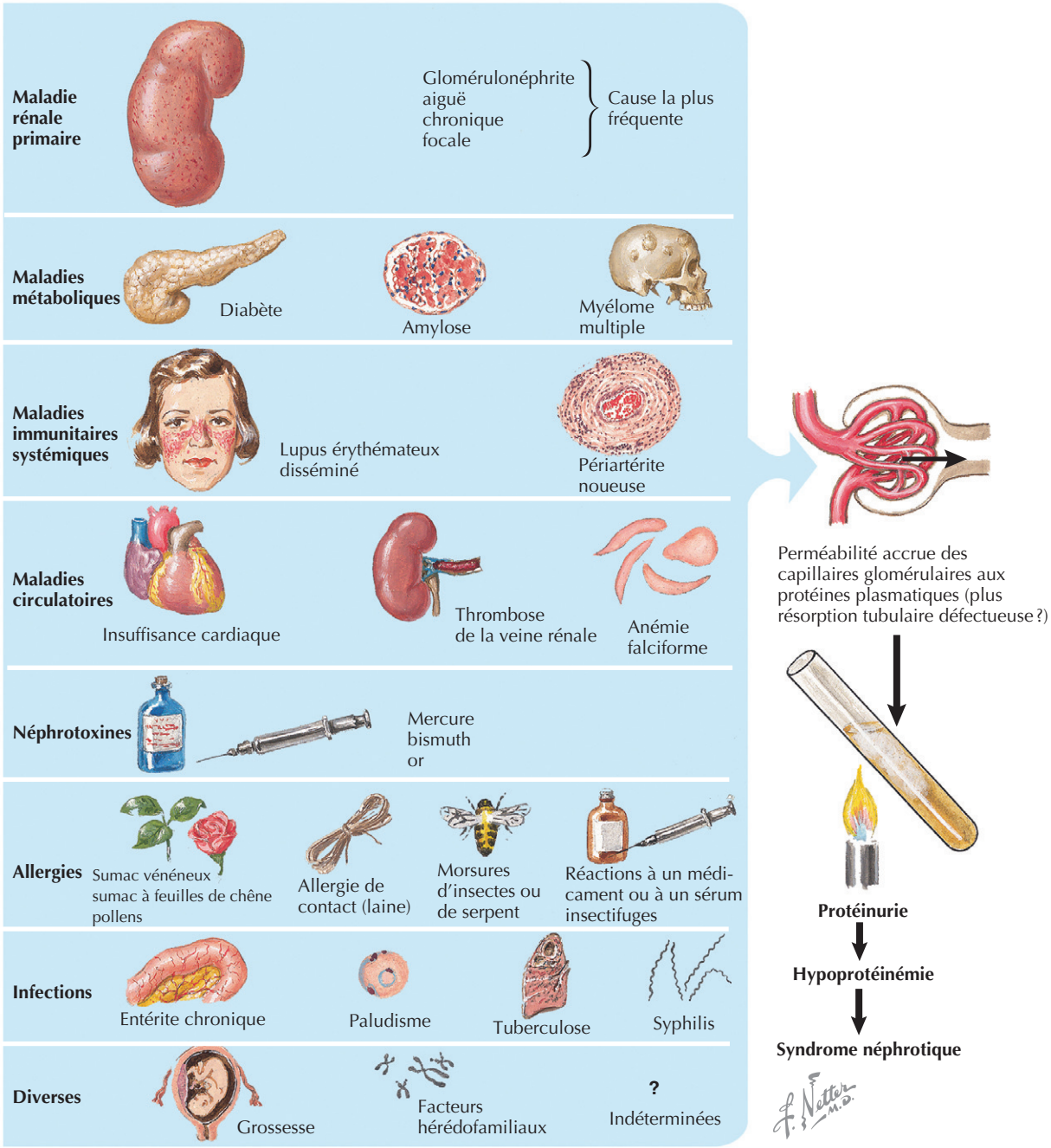
Le mécanisme exact aboutissant à une forte protéinurie reste mal connu dans la plupart des cas de syndrome néphrotique primaire et secondaire (figure 142.2).

Présentation clinique

L'œdème est le symptôme le plus courant. Une réduction de la pression oncotique du plasma a longtemps été considérée comme la cause immédiate de la déplétion intravasculaire responsable de la rétention rénale d'eau et de sel (figure 142.3). Ce concept est remis en cause par le fait que certains patients ont une augmentation du volume plasmatique et de l'hypertension. En outre, chez les enfants atteints d'une rechute de la GCM, la rétention de sodium peut précéder la réduction de la concentration protéique sérique, et la natriurèse peut commencer avant que l'hypoalbuminémie ne soit corrigée par le traitement. Il est plus probable que la réabsorption tubulaire accrue de sodium dépende de l'intervention de plusieurs systèmes médiateurs, notamment l'activation de la cascade rénine-angiotensine-aldostérone, du système nerveux sympathique et des systèmes vasopresseurs.

L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont considérées comme des conséquences d'une synthèse accrue et d'une diminution du catabolisme; elles peuvent persister longtemps après la rémission clinique. L'hypercholestérolémie est essentiellement une conséquence de la surproduction hépatique des lipoprotéines et semble être stimulée par la baisse de la pression oncotique. Un défaut acquis du récepteur des lipoprotéines de basse densité (LDL) a comme conséquence une clairance diminuée des LDL. La lipidurie se traduit par la présence dans l'urine de gouttelettes lipidiques libres, de cylindres hyalins et lipidiques et de corps gras ovales. Ceux-ci sont des cellules épithéliales tubulaires desquamées, qui ont ingéré des lipides et les lipoprotéines présents en excès dans l'urine. L'hypoalbuminémie est une conséquence des pertes urinaires de l'albumine et de son catabolisme accru, malgré sa synthèse hépatique augmentée. Bien que la protéinurie et la lipidurie soient les caractéristiques urinaires du syndrome néphrotique, une hématurie microscopique peut être constatée chez les patients atteints de sclérose glomérulaire segmentaire et focale (GSSF), de GNM et de glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP).

Figure 142.1 Causes multiples de syndrome néphrotique.



En conséquence des pertes urinaires d'immunoglobulines et de défauts dans la cascade du complément, les patients néphrotiques ont une susceptibilité accrue aux infections, en particulier péritonéales.

Plusieurs anomalies de la coagulation peuvent entraîner des thromboses veineuses et, moins fréquemment, artérielles. Les thromboses peuvent se former dans n'importe quel lit veineux, mais elles ont une prédilection pour les veines rénales. L'hypercoagulabilité est attribuée à des pertes urinaires de facteurs anticoagulants, comme les protéines C et S et l'antithrombine III, mais aussi à leur consommation intravasculaire.

Principales formes de syndrome néphrotique primaire

Glomérulopathie à changements minimes

La GCM est plus fréquente chez les enfants ; elle représente 70 à 90 % des cas de syndrome néphrotique chez les enfants de moins de 10 ans, et 10 à 15 % des cas de syndrome néphrotique chez l'adulte. Les biopsies ne montrent aucune lésion glomérulaire en microscopie optique, et l'immunofluorescence ne montre aucun dépôt d'immunoglobulines ou de complément (figure 142.4). La microscopie électronique révèle un effacement des pédicelles des

Tableau 142.1 Causes du syndrome néphrotique et lésions associées

Cause sous-jacente	Maladie
Infections	
VIH	Effondrement GSSF
Virus de l'hépatite C	GNMP>GNM
Virus de l'hépatite B	GNM>GNMP
Infections bactériennes subaiguës (endocardite, ostéomyélite)	GNMP, GNM
Paludisme	Glomérulonéphrite proliférative>GNM
Syphilis	GNM>GNMP
Maladies auto-immunes	
Thyroïdite auto-immune	GNM
Lupus érythémateux disséminé	GNM, GNMP
Allergies	
Allergies alimentaires	GCM
Cancers	
Lymphome de Hodgkin	GCM
Lymphome non hodgkinien, leucémie	GNM
Tumeurs solides	GNM
Métaboliques et hémodynamiques	
Diabète	Néphropathie diabétique
Obésité	GSSF
Drépanocytose	GSSF
Maladie cardiaque congénitale cyanogène	GSSF
Maladie pulmonaire congénitale	GSSF
Perte de néphron	GSSF
Intoxications	
AINS	GCM
Pénicillamine, or	GNM
Héroïne, drogues par voie intraveineuse	GSSF collapsante
Génétiques	GSSF familiale

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; GCM : glomérulopathie à changements minimes ; GNM : glomérulopathie membraneuse ; GNMP : glomérulonéphrite membranoproliférative ; GSSF : glomérulosclérose segmentaire focale.

podocytes (cellules épithéliales). La GCM primaire semble être due à une lymphokine encore non identifiée, provenant des lymphocytes T et qui augmente la perméabilité glomérulaire aux protéines. La caractéristique clinique principale de la GCM est l'apparition brutale d'un syndrome néphrotique. L'hypertension et l'insuffisance rénale, bien que rares chez l'enfant, peuvent s'observer chez les personnes âgées.

Glomérulosclérose segmentaire et focale

La GSSF est un syndrome clinicopathologique qui englobe les maladies susceptibles d'étiologies et de pathogénies multiples. Son incidence a augmenté au cours des deux dernières décennies, et c'est la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique chez les Afro-Américains. La GSSF peut être une maladie rénale primaire, ou elle peut être associée à une variété d'autres affections (voir le tableau 142.1). En histologie, elle est caractérisée par une sclérose glomérulaire focale et segmentaire. Bien que de nombreux prélèvements aient des aspects non spécifiques de sclérose, au moins trois grandes variantes structurelles sont reconnues (figure 142.5).

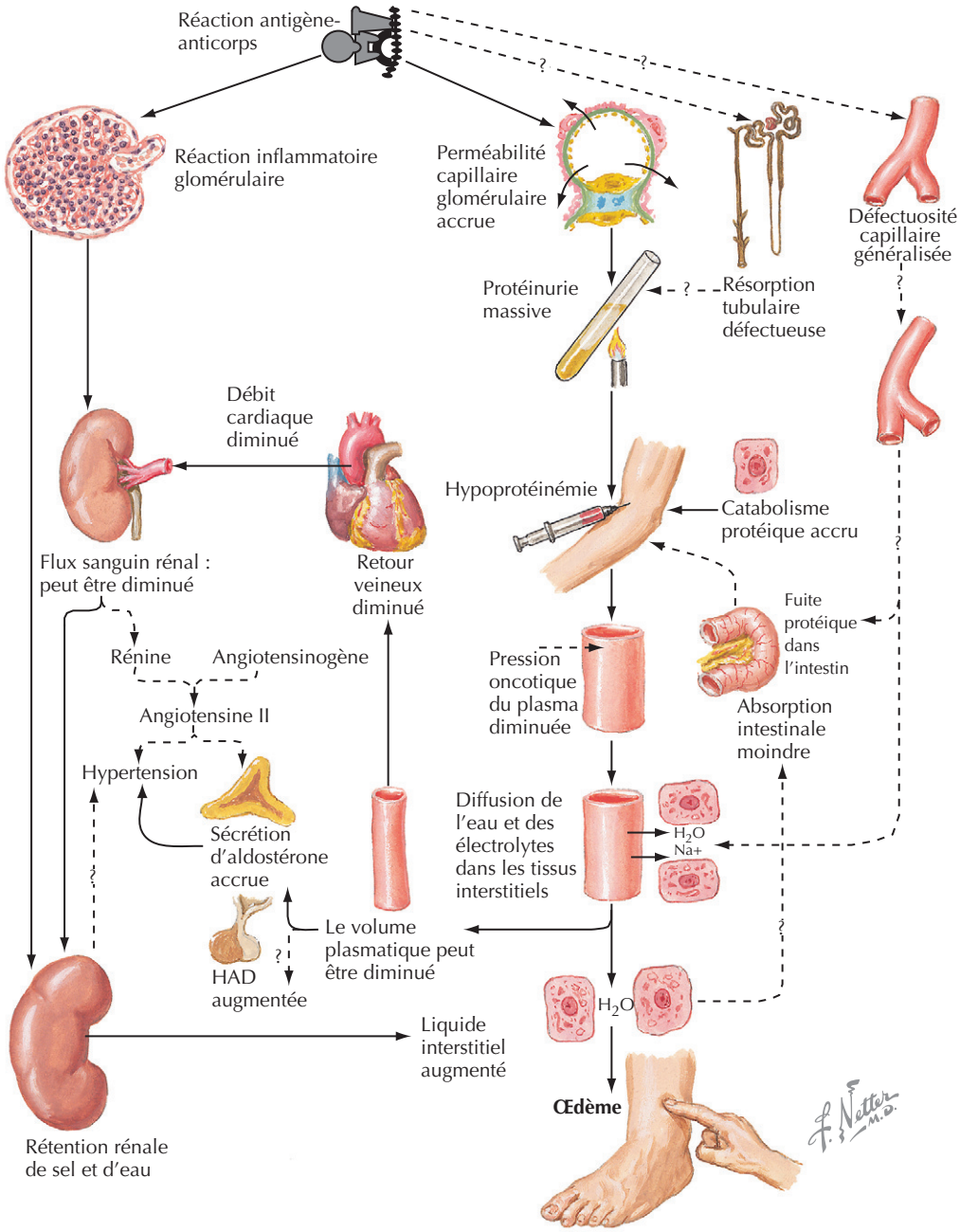
La variante périhilaire est caractérisée par des lésions scléreuses qui ont une prédilection pour les segments glomérulaire périhilaires et généralement sont accompagnées par une hyalinose et des adhérences à la capsule de Bowman. L'immunofluorescence ne révèle aucune trace d'immunoglobulines ou de complément. La microscopie électronique révèle un effacement focal des pédicelles des podocytes.

La glomérulopathie collapsante apparaît dans la néphropathie à VIH (virus de l'immunodéficience humaine), la toxicomanie par voie intraveineuse ou comme un processus idiopathique. La caractéristique est un collapsus segmentaire et focal ou global de la touffe capillaire glomérulaire avec oblitération des lumières capillaires. Les podocytes qui recouvrent les segments collapsés sont généralement élargis et contiennent des gouttelettes de résorption bien apparentes.

La variante de lésion glomérulaire dite *« tip lesion »* est caractérisée par la sclérose du segment glomérulaire adjacent à l'origine du tube contourné proximal, dont la lumière peut d'ailleurs être partiellement envahie. Les podocytes adjacents au segment sclérosé sont agrandis et contiennent des vacuoles claires et des gouttelettes hyalines.

La pathogénie de GSSF est mal connue. De nombreuses théories suggèrent qu'une lésion des podocytes est une

Figure 142.2 Facteurs pathophysiologiques dans l'étiologie de l'œdème néphrotique.
HAD : hormone antidiurétique.

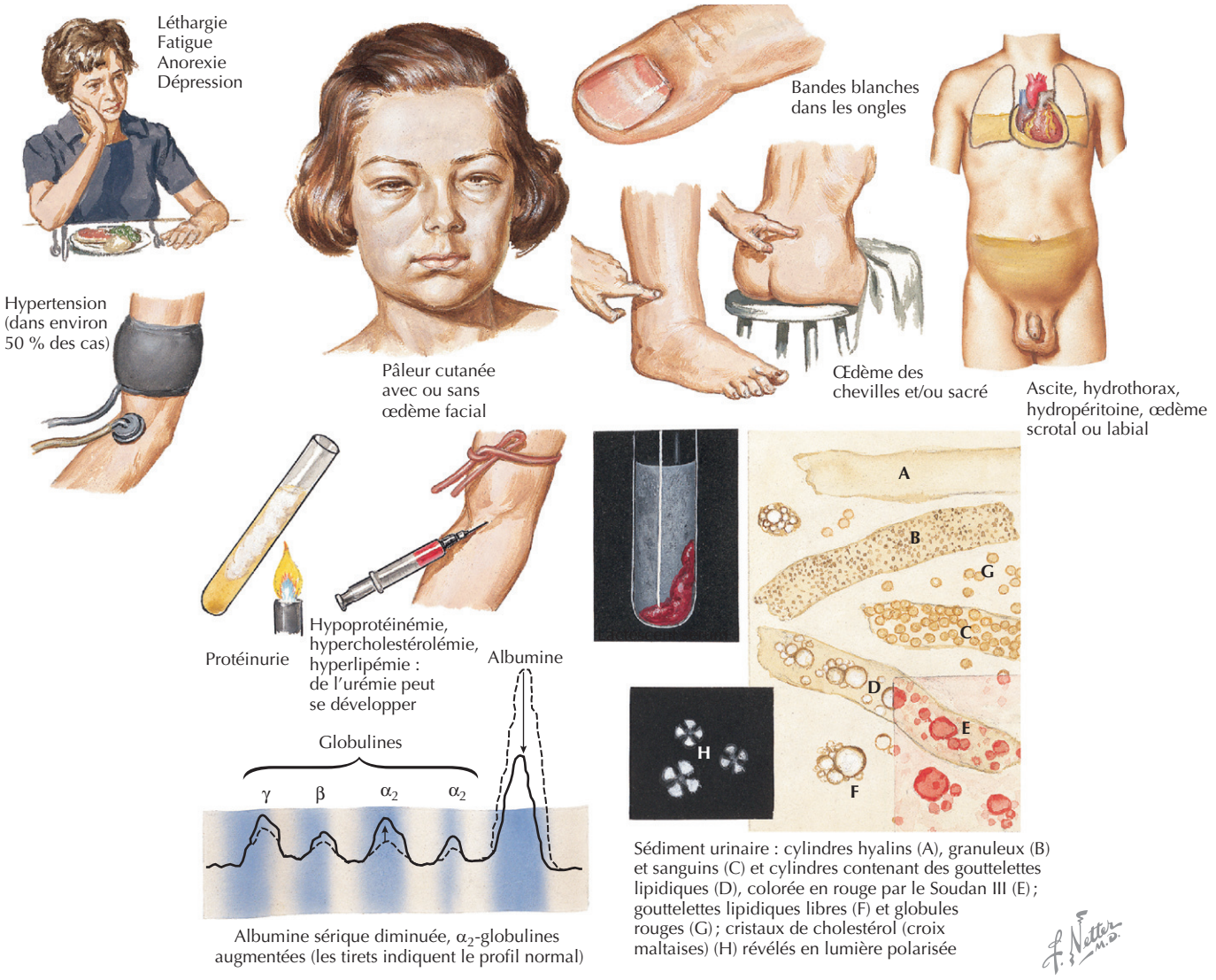


composante du processus pathogène. La GSSF peut aboutir à la perte de néphrons, ce qui provoque une hypertension intraglomérulaire compensatoire et une hypertrophie des glomérules restants, bien que les données provenant d'études à long terme d'individus uninéphrectomisés n'aient montré soit aucune, soit seulement une légère augmentation de la protéinurie et une légère hypertension systolique. Un facteur de perméabilité encore mal caractérisé a été décrit chez certains patients avec une GSSF primaire, en particulier chez ceux atteints d'une forme récurrente après transplantation. Une hématurie microscopique s'observe chez plus de la moitié des patients, et environ un tiers présentent un certain degré d'insuffisance rénale ou d'hypertension. La variante collapsante se manifeste souvent par une protéinurie plus sévère et une insuffisance rénale, et son pronostic est plus défavorable que la variante périhilaire. La variante « *tip lesion* » se manifeste souvent par l'apparition rapide d'un œdème semblable à celui de la GCM.

Glomérulopathie membraneuse

La GNM, la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique chez l'adulte blanc, est rare chez les enfants. Le pic d'incidence se situe dans la quatrième ou la cinquième

Figure 142.3 Signes cliniques et résultats de laboratoire en cas de syndrome néphrotique.

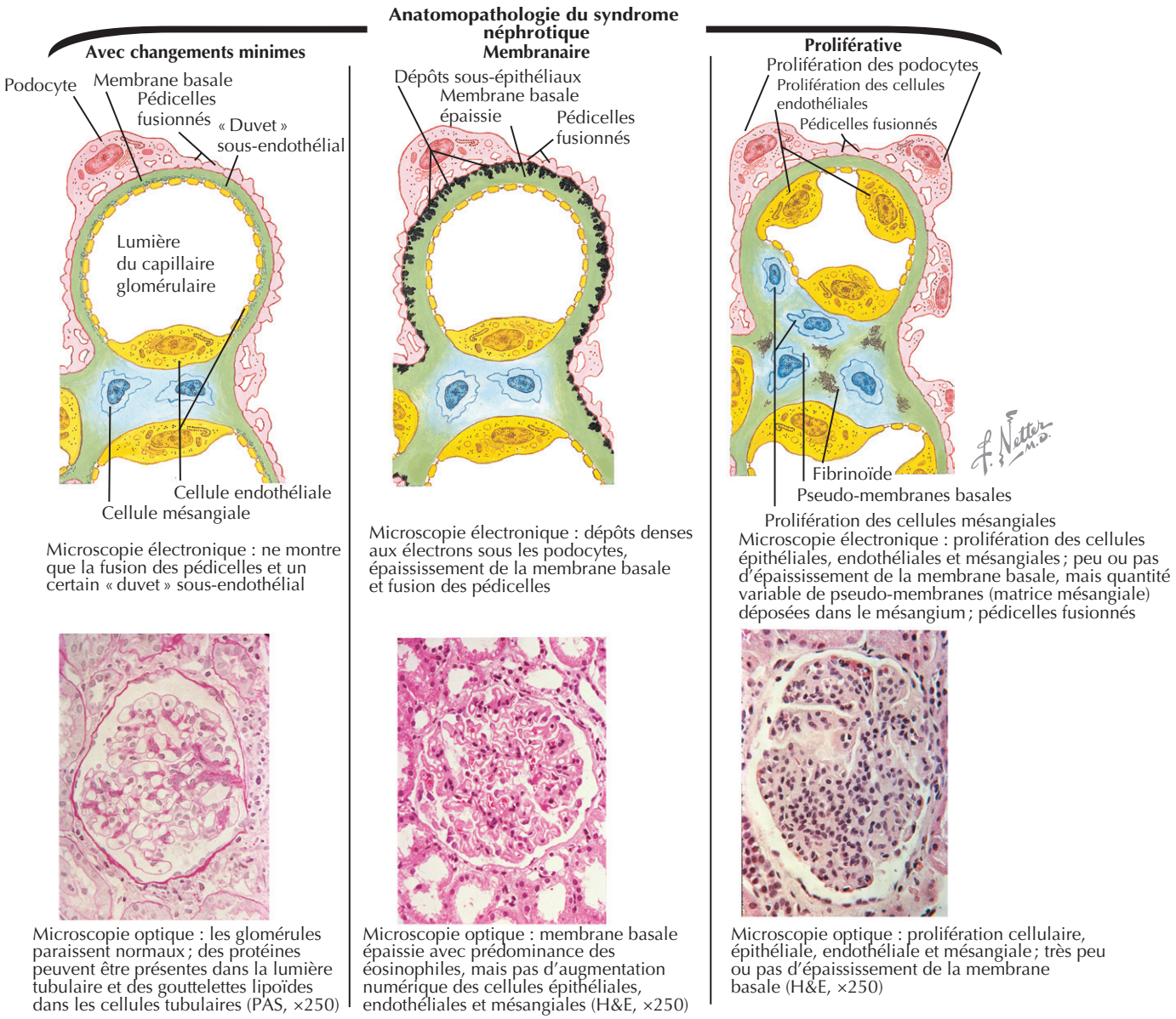


décennie. Elle se développe comme une maladie idiopathique (primaire) ou secondaire (voir le tableau 142.1). Les causes infectieuses et auto-immunes sont plus fréquentes chez les enfants, alors que des tumeurs malignes sous-jacentes sont trouvées chez 20 à 30 % des patients âgés de plus de 60 ans. L'anomalie histologique caractéristique est un épaississement diffus et global de la paroi des capillaires associé à des dépôts sous-épithéliaux de complexes immuns, en l'absence d'hypercellularité glomérulaire significative (voir la figure 142.4). L'immunofluorescence montre une coloration diffuse, globale et granuleuse de la paroi des capillaires pour les immunoglobulines et le complément. Dans la GNM idiopathique, la nature des antigènes impliqués dans les complexes immuns sous-épithéliaux est inconnue. Les complexes immuns activent la voie du complément, conduisant à la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-C9 et aux lésions des podocytes. Chez ces patients, la fonction rénale est habituellement normale ou légèrement diminuée. Si une insuffisance rénale progressive se développe, elle est généralement relativement indolente, aboutissant à une insuffisance rénale chez 25 % des patients. Chez 25 % d'autres patients, une rémission complète et spontanée de la protéinurie survient dans les 5 ans.

Glomérulonéphrite membranoproliférative

La GNMP de type I est caractérisée par un épaississement diffus et global de la paroi des capillaires et par une hypercellularité endocapillaire avec infiltration de leucocytes mononucléaires et de neutrophiles. L'immunofluorescence révèle un aspect caractéristique de coloration granuleuse ou sous forme de bandes périphériques correspondant à des dépôts de complément, en particulier de C3, et généralement d'immunoglobulines. La microscopie électronique

Figure 142.4 Anatomopathologie du syndrome néphrotique.



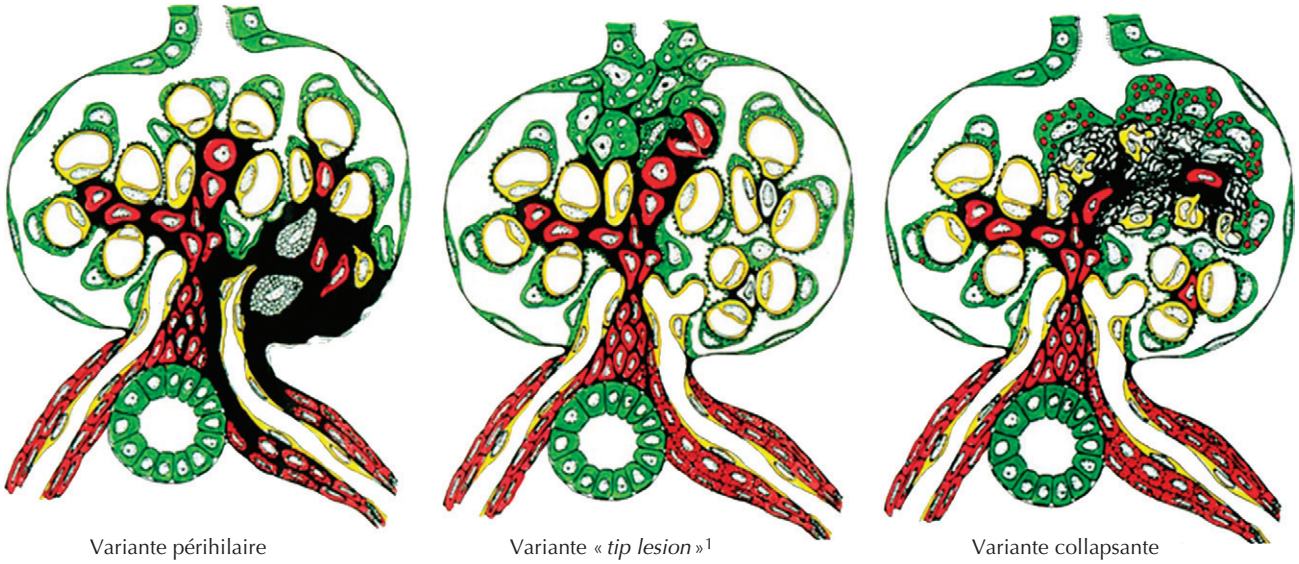
montre des complexes immuns sous-endothéliaux prédominants avec interposition mésangiale sous-endothéliale. Dans la plupart des cas, la nature des antigènes dans les complexes immuns est inconnue.

La GNMP de type II, également appelée « maladie à dépôts denses », est caractérisée par des bandes denses aux électrons et discontinues dans les membranes basales glomérulaires. L'immunofluorescence montre une forte coloration pour C3 sous forme de bande dans la paroi des capillaires, avec peu ou pas de coloration pour les immunoglobulines. Ces images anatomopathologiques suggèrent que les dépôts de complexes immuns ou de complément entraînent la prolifération des cellules mésangiales et endothéliales et le recrutement de cellules inflammatoires, notamment des neutrophiles et des monocytes.

L'hypocomplémentémie est une caractéristique fréquente de tous les types de GNMP. L'activation du complément passe par la voie classique déclenchée par les complexes immuns dans la GNMP de type I, et par la voie alternative dans la GNMP de type II. Le facteur néphrétique (C3 NeF), un autoanticorps qui se lie à la C3 convertase et empêche son inactivation, est présent chez plus de 60 % des patients atteints de GNMP de type II.

Les caractéristiques cliniques de toutes les formes de GNMP sont généralement celles du syndrome néphrotique, mais environ 30 % des patients (en particulier les patients avec le type II) présentent un syndrome néphrotique avec hématurie, hypertension et insuffisance rénale. En général, un tiers des patients atteints de GNMP de type I ont une rémission spontanée, un tiers ont une

Figure 142.5 Variantes histologiques de la glomérulosclérose segmentaire et focale.
Avec l'autorisation de Charles jennette, MD.



Variante périhilaire | Variante « *tip lesion* »[1] | Variante collapsante

[1]Lésion localisée à l'origine du tubule proximal. (*N.d.T.*)

maladie progressive, et un tiers ont une maladie dont la gravité fluctue, mais ne disparaît jamais complètement. Le pronostic de la maladie de type II est plus défavorable que celui de type I, et les rémissions cliniques sont rares. La GNMP est associée à l'infection par le virus de l'hépatite C (et la présence de cryoglobulines), à d'autres infections et à des maladies auto-immunes.

Diagnostic différentiel

Dans l'évaluation des patients présentant une protéinurie, il faut d'abord exclure les causes non glomérulaires comme la protéinurie fonctionnelle ou transitoire et une protéinurie orthostatique. Ces types de protéinurie dépassent rarement 500 mg/j.

Démarche diagnostique

Le diagnostic du syndrome néphrotique commence par le dosage des protéines dans l'urine de 24 h ainsi que par la mesure de l'excrétion de la créatinine, cette dernière permettant la vérification de l'adéquation de la collecte; l'excrétion de la créatinine normale de 24 h est de 20 à 25 mg/kg/j pour les hommes et 15 à 20 mg/kg/j pour les femmes.

Sauf en cas de maladie systémique sous-jacente évidente, une biopsie rénale est nécessaire chez les adultes pour établir le diagnostic précis du syndrome néphrotique et pour évaluer la gravité et l'acuité de la maladie rénale. Une anamnèse détaillée et un bilan sérologique, comprenant les tests pour l'hépatite B et C, le VIH, la syphilis, la recherche d'anticorps antinucléaires et de cryoglobuline ainsi que le dosage du complément, sont essentiels dans l'évaluation des formes secondaires d'un syndrome néphrotique. Sur la base du tableau clinique, des tests pour des infections chroniques, comme l'endocardite bactérienne subaiguë, pourront être nécessaires. La recherche d'une tumeur maligne occulte est justifiée, en particulier chez les personnes âgées.

Soins et traitement

Traitement optimal

Les traitements visant à la réduction ou à l'élimination de la protéinurie sont essentiels à la prise en charge du syndrome néphrotique. Dans la plupart des formes de la maladie, même une réduction partielle de la protéinurie est associée à un effet bénéfique. Pour cette raison, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, ou les deux, méritent d'être envisagés chez tous les patients adultes, avec ajustement posologique à la hausse selon la tolérance (il faut éviter l'hypotension et l'hyperkaliémie).

Le traitement de l'œdème requiert une restriction de l'apport alimentaire de sodium et une utilisation judicieuse des diurétiques. Une diurèse excessive est contre-indiquée car elle peut entraîner une hypovolémie, une hypotension et une insuffisance rénale aiguë.

L'hyperlipidémie du syndrome néphrotique prédispose aux maladies cardiovasculaires par athérosclérose et peut contribuer à la progression de la maladie rénale. Le traitement de l'hyperlipidémie est difficile; les agents les plus utiles sont les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase et les chélateurs d'acides biliaires.

Le traitement des formes secondaires de syndrome néphrotique dépend de l'évolution de la maladie sous-jacente. Lorsqu'elle est associée à l'utilisation de médicaments tels

que les anti-inflammatoires, la protéinurie peut disparaître à l'abandon de l'agent responsable. De même, un syndrome néphrotique d'origine infectieuse répond généralement au traitement de l'infection sous-jacente.

Pour les maladies primaires qui causent un syndrome néphrotique, diverses thérapies sont applicables en fonction du diagnostic anatomopathologique.

Glomérulopathie à changements minimes

La GCM est traitée principalement par des corticostéroïdes. La protéinurie régresse chez plus de 90 % des enfants dans les 4 à 6 semaines, mais peut prendre jusqu'à 15 semaines chez les adultes. Après la réponse clinique au traitement initial, seulement 25 % des patients ont une rémission à long terme, 25 à 30 % font de rares rechutes (une par an ou moins), les patients restants faisant des récidives fréquentes ou devenant dépendants ou résistants aux stéroïdes. Souvent, les patients néphrotiques avec récidives ou dépendants des corticoïdes nécessitent le recours au cyclophosphamide. La ciclosporine peut conduire à une remise partielle ou totale chez 90 % des patients atteints de GCM résistants aux corticoïdes, mais les rechutes sont fréquentes lorsque le traitement est arrêté.

Glomérulosclérose segmentaire et focale

Le traitement des patients atteints de GSSF reste controversé. Bien que certaines études plus anciennes aient suggéré que seulement 15 % des patients répondaient aux corticostéroïdes, des rapports plus récents indiquent que 40 à 55 % des patients adultes peuvent atteindre une certaine forme de rémission en prenant, de manière prolongée, des corticoïdes à haute dose. Cependant, les études actuellement disponibles ne comportent pas d'évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque de ces traitements. La ciclosporine a été utilisée avec plus ou moins de succès, et ce traitement est compliqué par un taux élevé de rechutes.

Glomérulopathie membraneuse

En raison de l'évolution variable de la GNM, le choix du traitement doit être individualisé et basé sur une évaluation des risques de maladie évolutive chez chaque patient. Une méta-analyse d'études randomisées et prospectives a démontré un manque d'efficacité des corticoïdes seuls dans l'induction d'une rémission du syndrome néphrotique ou sur la survie rénale des patients. Les approches actuelles montrant une résolution complète ou partielle de la protéinurie incluent l'utilisation de chlorambucil ou de cyclophosphamide associé à des corticostéroïdes ou à la ciclosporine. Le taux de rechute après l'arrêt de la ciclosporine est élevé.

Glomérulonéphrite membranoprolifératives

Le traitement des patients atteints de GNMP de type I est basé sur la cause sous-jacente de la maladie. Chez l'enfant, la corticothérapie améliore la survie rénale. Le bénéfice d'ajouter un traitement anticoagulant à base de dipyridamole, d'aspirine et de warfarine est douteux. Malheureusement, les données montrant une thérapie efficace pour la GNMP de type II sont actuellement très limitées.

Éviter les erreurs de traitement

Chaque fois que les glucocorticoïdes sont prescrits dans le traitement du syndrome néphrotique, il est important de prendre des mesures visant à réduire le risque d'ostéoporose par la prescription de calcium, de vitamine D et, le cas échéant, d'un traitement par biphosphonates. La dose optimale de ciclosporine dans le traitement du syndrome néphrotique n'est pas bien établie. Pour éviter les effets néfastes de la ciclosporine, il est recommandé de débuter le traitement par une faible dose (environ 2 mg/kg/j en deux doses fractionnées) et d'ajuster la dose tout en surveillant le taux sanguin du médicament et le développement de l'hypertension, de l'hyperlipidémie ainsi qu'une diminution du débit de la filtration glomérulaire (DFG). Plusieurs préparations de ciclosporine sont actuellement disponibles. En raison de leurs différents profils pharmacocinétiques, il vaut mieux éviter de passer d'une formulation à une autre, car cela peut entraîner des changements significatifs dans les taux circulants et dans les effets secondaires.

Futures directions

Les avancées récentes en génétique ont considérablement accru notre compréhension de la physiologie des podocytes glomérulaires et de leur rôle dans la pathogénie du syndrome néphrotique. Les progrès diagnostiques et thérapeutiques dépendront d'une meilleure connaissance des facteurs déclenchants (par exemple des agents infectieux ou des toxines dans les formes secondaires) et des mécanismes pathogéniques impliqués. La recherche actuelle permet d'espérer que des thérapies plus ciblées permettront d'éviter la nécessité d'une immunosuppression agressive.

Ressources supplémentaires

Falk RJ, Jennette JC, Nachman PH. Primary glomerular disease. In : Brenner BM, éd. Brenner & Rector's The kidney. 7e éd. Philadelphie : WB Saunders ; 2004. p. 1293-380.

Cette revue exhaustive des glomérulonéphrites primaires couvre les aspects cliniques, pathogéniques, anatomopathologiques et thérapeutiques.

Données probantes

1. Cattran D. Management of membranous nephropathy : when and what for treatment. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 (5) : 1188-94. PMID : 15800117.
   Voici une excellente revue de la prise en charge de la néphropathie membraneuse.
2. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis : a working proposal. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 (2) : 368-82.
   Cet article novateur décrit une nouvelle approche dans la classification de la GSSF.
3. D'Amico G, Ferrario F. Mesangiocapillary glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1992 ; 2 (10 Suppl) : S159-S166.
   Cet article passe en revue la glomérulonéphrite mésangioprolifératives.
4. Donckerwolcke RA, Vande Walle JG. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. Kidney Int Suppl 1997 ; 58 : S72-S74.
   Les auteurs passent en revue les mécanismes de la formation d'œdème dans le syndrome néphrotique.
5. Glassock RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1992 ; 7 (Suppl 1) : 64-71.
   L'auteur passe en revue les causes sous-jacentes de la GNM.
6. Kerjaschki D. Pathogenetic concepts of membranous glomerulopathy (MGN). J Nephrol 2000 ; 13 (Suppl 3) : S96-S100.
   L'auteur passe en revue les mécanismes pathogéniques de la GNM.
7. Passerini P, Ponticelli C. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001 ; 10 (2) : 189-93. PMID : 11224693.
   Il s'agit d'une revue écrite par des experts sur le traitement de la glomérulosclérose segmentaire et focale.
8. Shankland SJ. The podocyte's response to injury : role in proteinuria and glomerulosclerosis. Kidney Int 2006 ; 69 (12) : 2131-47. PMID : 16688120.
   Il s'agit d'une excellente revue des nouvelles informations sur le rôle des podocytes dans la maladie glomérulaire.
9. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. Kidney Int 2006 ; 69 (5) : 920-6. PMID : 16518352.
   Cet article présente une description des caractéristiques cliniques des variantes anatomopathologiques de la glomérulosclérose segmentaire et focale, conformément au nouveau système proposé, décrit dans Am J Kidney Dis 2004 ; 43 (2) : 368-82.

Joanne M. Jordan ▪ Sanjay Chaudhary

143

Arthrose

Introduction

L'arthrose est la forme la plus courante d'arthrite, touchant environ 21 millions d'adultes aux États-Unis. L'arthrose du genou et de la hanche est la principale cause de chirurgie de remplacement articulaire, de handicap et de diminution de la qualité de vie chez les personnes âgées. L'apparition de l'arthrose avant la cinquième décennie est inhabituelle, et la prévalence augmente avec l'âge. Avant l'âge de 50 ans, les hommes atteints sont plus nombreux que les femmes, mais ensuite, l'affection prédomine chez les femmes et touche en particulier la main et le genou.

L'arthrose peut être l'aboutissement commun de nombreux processus pathologiques différents. Bien que généralement définie sur la base de changements radiographiques, ceux-ci peuvent exister sans symptômes correspondants. Les causes de douleur et d'incapacité sont complexes ; elles dépendent de comorbidités, de faiblesse musculaire, de facteurs psychosociaux, aussi bien que de la gravité des lésions visibles en radiographie.

Étiologie et pathogénie

Autrefois considérée comme étant essentiellement un trouble du cartilage articulaire, l'arthrose touche l'ensemble de l'articulation : le cartilage, l'os sous-chondral, les ligaments, la synoviale et les muscles environnants. Les premières modifications pathologiques sont une augmentation de l'hydratation et une perte de la teneur en protéoglycans du cartilage avec un épaississement ou une sclérose de l'os sous-chondral. Avec la progression, le cartilage se fissure et disparaît peu à peu, laissant des érosions, aboutissant parfois à la mise à nu de l'os sous-chondral. Des ostéophytes osseux, une caractéristique de l'affection, croissent au bord des articulations, et peuvent causer une synovite modérée. La laxité des ligaments et la faiblesse des muscles environnants, autrefois considérées comme une conséquence de leur désuétude, peuvent en fait précéder certains de ces processus pathologiques (figures 143.1 et 143.2).

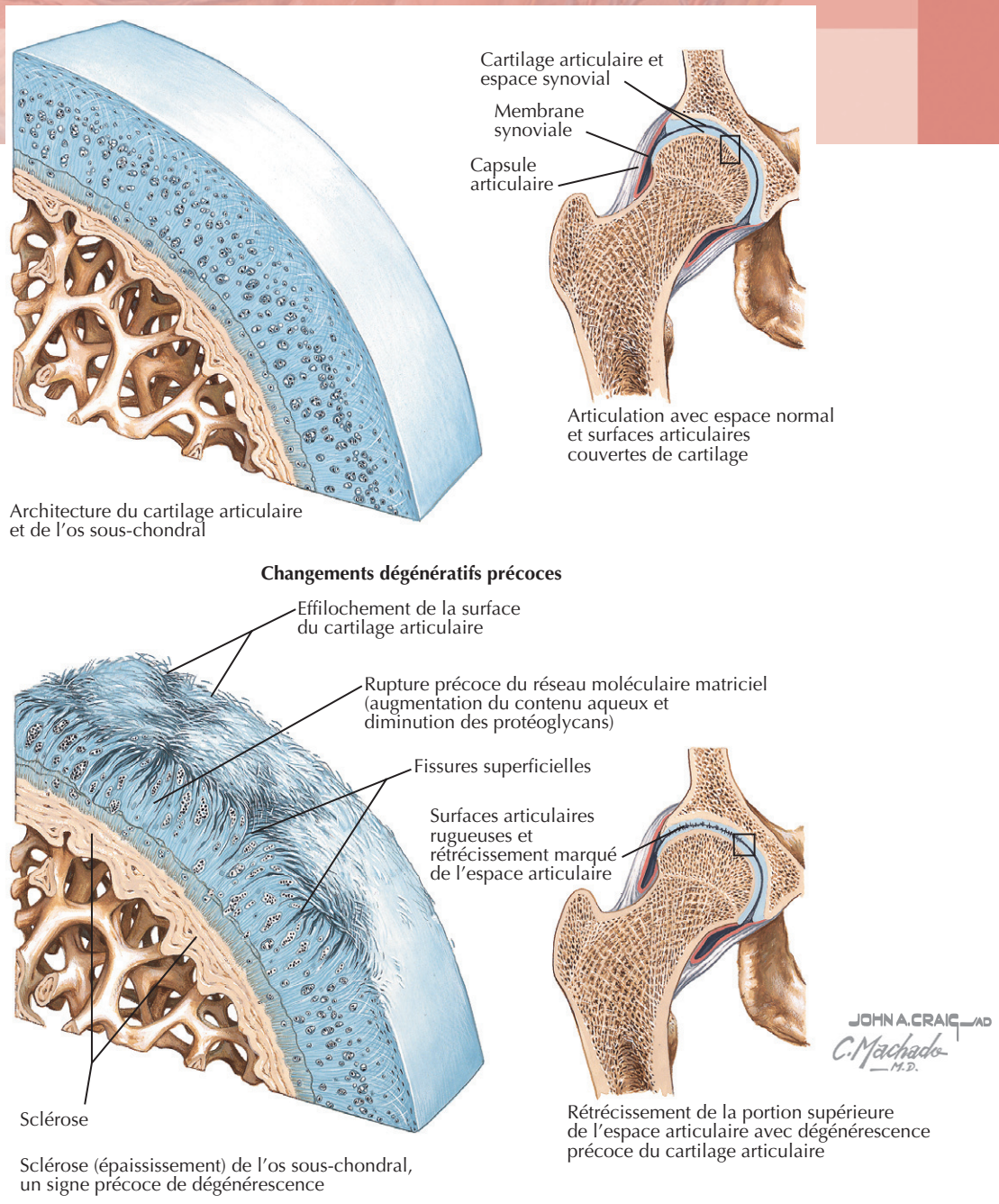
La cause de ces événements n'est pas connue, mais des facteurs prédisposant au développement et à l'aggravation de l'arthrose ont été identifiés, bien que leur importance relative varie dans différentes populations et dans différentes articulations. Par exemple, une augmentation de l'indice de masse corporelle est associée à l'arthrose du genou et de la main, mais moins fortement à l'arthrose de la hanche. En outre, ces associations peuvent être plus fortes chez les femmes, chez qui l'on a montré que la perte de poids diminuait le risque d'arthrose symptomatique du genou. Le rôle de l'état hormonal et de la densité minérale osseuse dans l'arthrose est complexe ; l'incidence de l'arthrose chez les femmes augmente considérablement après la ménopause. La génétique pourrait intervenir jusqu'à 65 %. D'autres facteurs de risque comprennent des lésions articulaires, des activités professionnelles ou sportives astreignantes et peut-être une faiblesse du quadriceps.

Tableau clinique

L'arthrose a une distribution articulaire caractéristique avec des symptômes dépendant de l'articulation concernée (figure 143.3). Les articulations les plus fréquemment impliquées sont les genoux, les mains, les pieds, les hanches et la colonne vertébrale. La plainte habituelle dans l'arthrose est la douleur, d'abord lors des mouvements articulaires, ensuite au repos lorsque le processus est avancé. La raideur après inactivité (phénomène de gel) est prédominante, mais la raideur matinale est de plus courte durée et de moindre intensité que dans les arthropathies inflammatoires systémiques.

À l'examen clinique, l'articulation touchée montre un élargissement, osseux, dur, avec ou sans gonflement des tissus mous, crépitements, sensibilité et limitations de l'étendue du mouvement. Le liquide synovial, lorsqu'il est présent, est généralement non inflammatoire ou ne l'est que légèrement et peut contenir des cristaux de pyrophosphate de calcium.

Figure 143.1 Surface articulaire et articulation normales ; changements dégénératifs précoces.



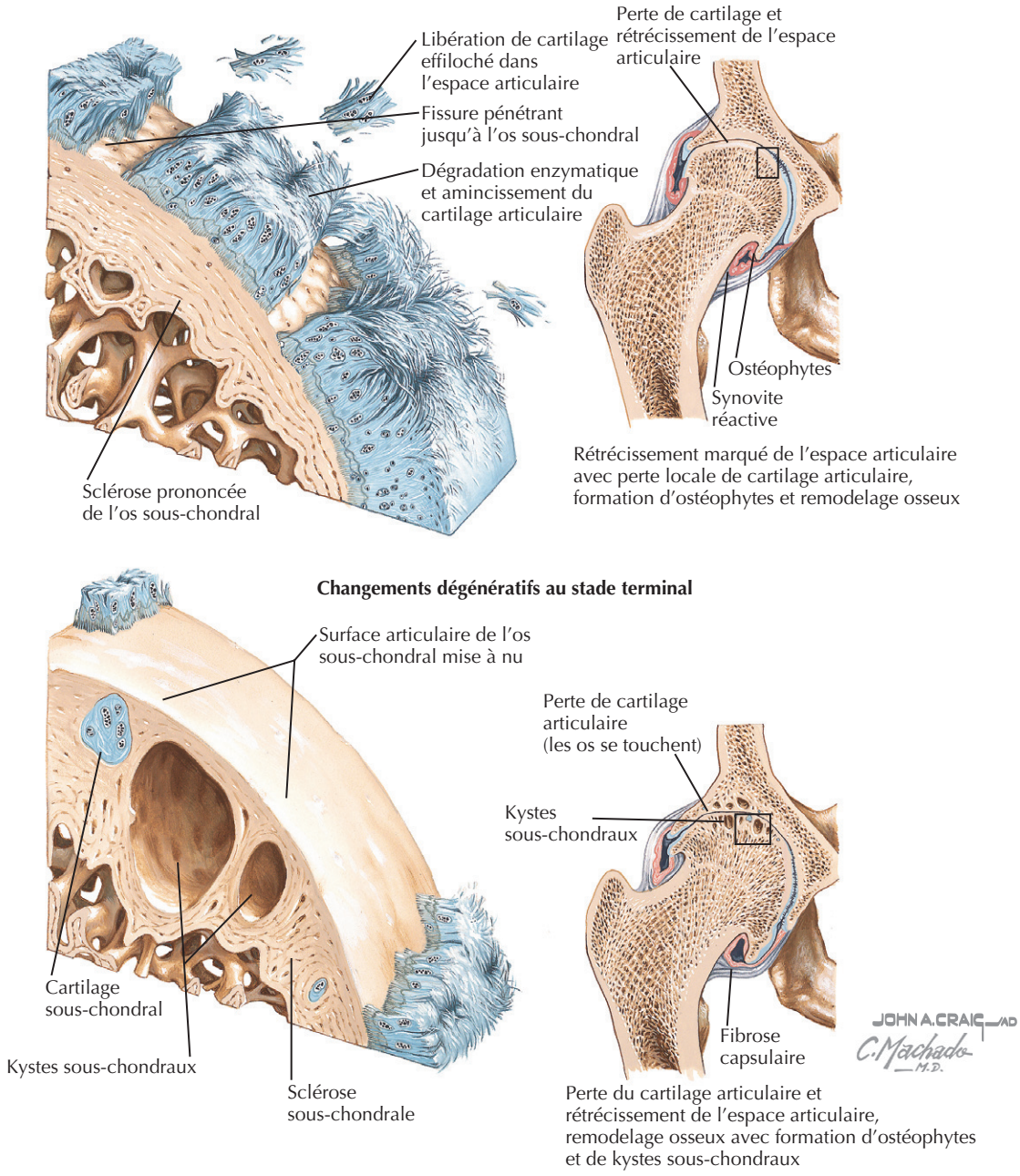
Signes cliniques : genou

L'arthrose du genou est caractérisée par un début insidieux : douleur, raideur, limitation des mouvements, difficultés à la marche, lors de tout déplacement, en particulier monter et descendre des escaliers (figure 143.4). L'examen physique révèle l'élargissement osseux, des crépitements avec éveil de la douleur le long de l'interligne articulaire externe ou interne, avec ou sans épanchement. Une difformité en varus n'est pas rare ; une déformation en flexion et une instabilité articulaire sont des signes de gravité. Une faiblesse du quadriceps peut se manifester au début et contribuer à l'aggravation.

Signes cliniques : hanche

L'arthrose de la hanche se manifeste habituellement par une douleur à l'aine, mais la douleur peut être ressentie dans la cuisse, la fesse ou le genou. Marcher, se courber et se déplacer sont rendus pénibles par la douleur et la limitation des mouvements, qui peuvent être graves. À l'exa-

Figure 143.2 Changements dégénératifs avancés et au stade terminal.

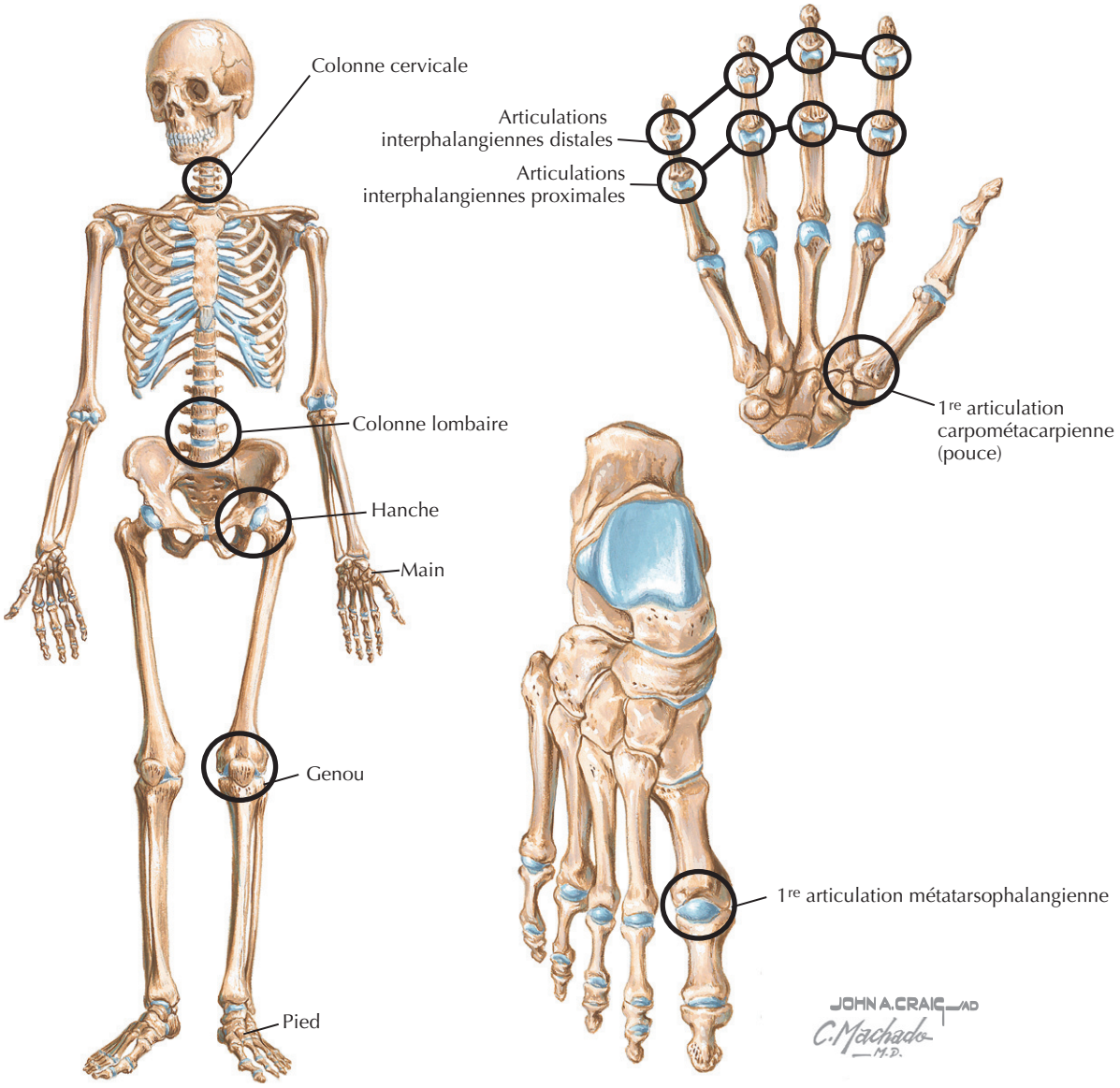


men, une limitation douloureuse de la rotation interne peut être un signe précoce. Une déformation et une limitation de la flexion de la hanche indiquent un stade avancé de la maladie (figure 143.5).

Signes cliniques : main

L'élargissement osseux des articulations interphalangiennes distales (nodosités d'Heberden) et des articulations interphalangiennes proximales (nodosités de Bouchard) peut débuter par une phase inflammatoire aiguë, mais les articulations peuvent devenir moins symptomatiques après disparition de l'inflammation initiale. Un sous-ensemble de patients peut avoir une arthrose érosive des articulations de la main, ce qui se manifeste par des épisodes d'inflammation, de douleur et de gonflement. L'implication de la première articulation carpométacarpienne (rhizarthrose) peut occasionner de fortes douleurs et limiter la fonction (figure 143.6). Une atteinte bilatérale de multiples articulations à l'intérieur et entre les groupes est fréquente. Les articulations métacarpophalangiennes sont plus souvent touchées qu'on ne le reconnaissait

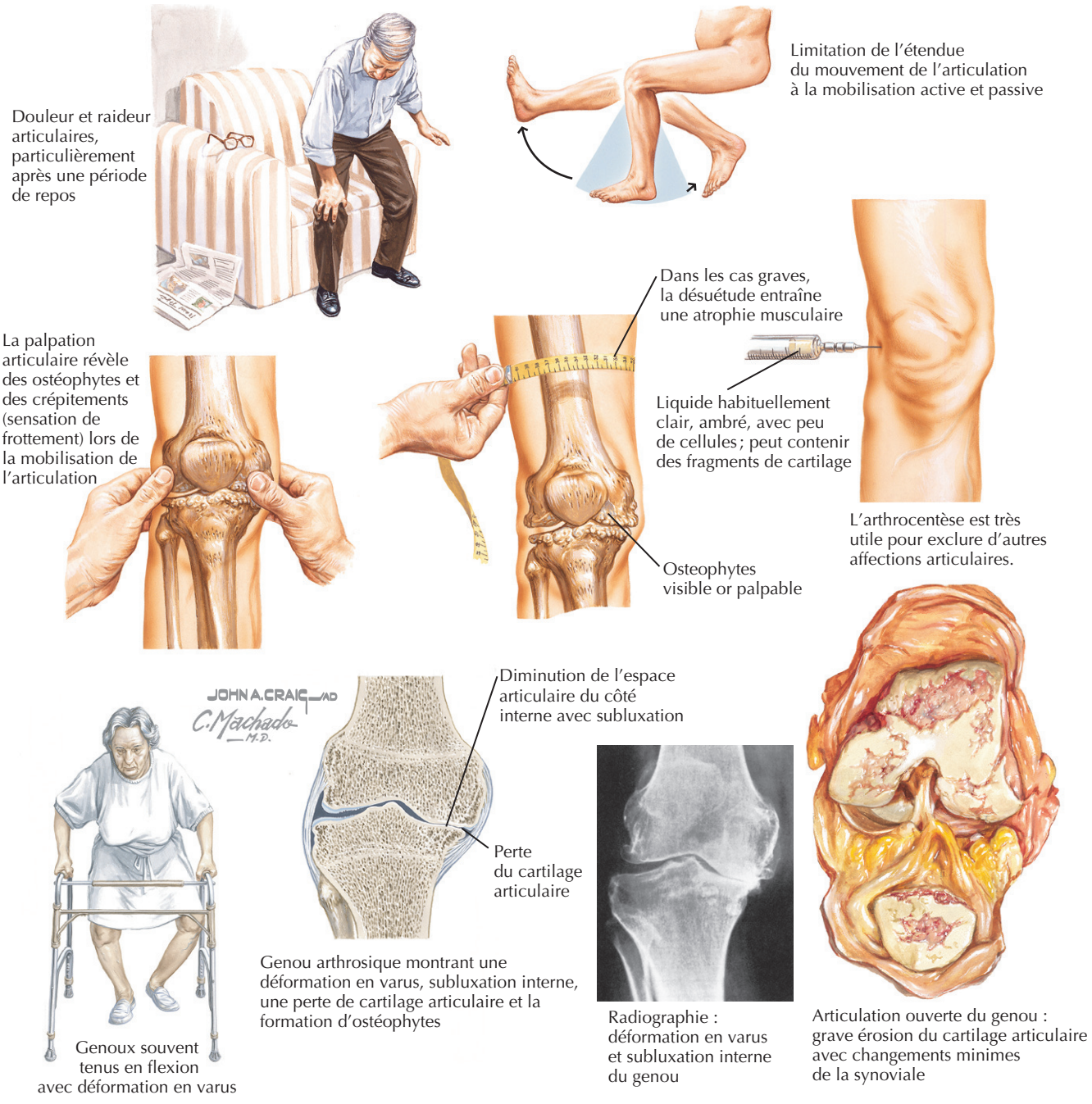
Figure 143.3 Distribution articulaire de l'arthrose.



Changements radiographiques (par articulation) en cas d'arthrose
(%/100 population)

Âge (ans)	Main	Pied	Genou	Hanche
18–24	1.6	2.8		
25–34	3.4	7.0		
35–44	14.3	14.1	1.6	
45–54	36.4	23.9	3.0	
55–64	63.0	36.9	5.7	2.7
65–74	74.5	44.2	13.8	3.5

Figure 143.4 Signes cliniques.

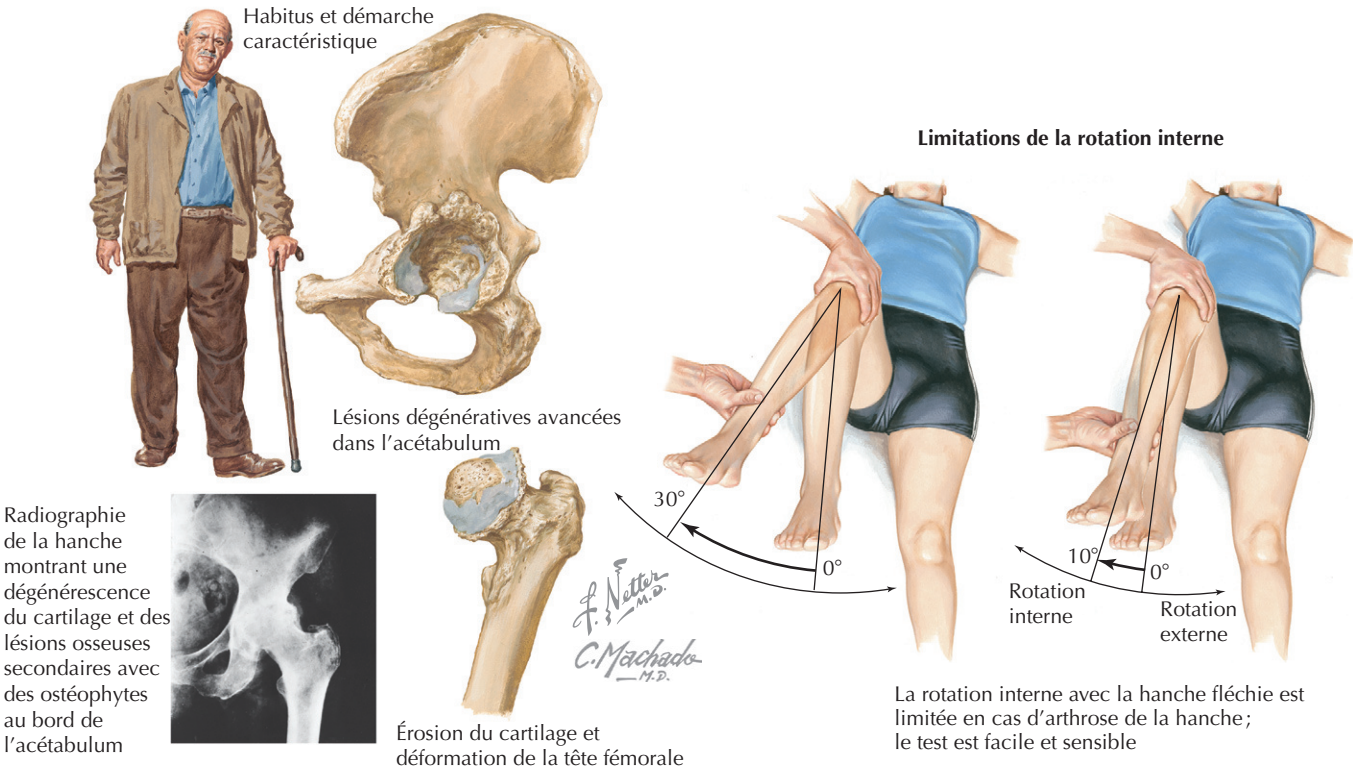


auparavant ; néanmoins, une participation importante de ces articulations dans le processus arthrosique devrait susciter la recherche de causes secondaires (voir « Diagnostic différentiel »).

Signes cliniques : colonne vertébrale

Une arthrose de la colonne cervicale et lombaire, souvent avec une discopathie dégénérative, est fréquemment observée en radiographie chez des personnes de plus de 45 ans, mais elle peut être asymptomatique. L'atteinte du rachis cervical peut se manifester par des douleurs dans la nuque et l'occiput, avec irradiation le long du bras, qui peut s'accompagner de faiblesse ou de paresthésies en raison de la compression des nerfs cervicaux par les ostéophytes qui empiètent sur les trous de conjugaison. Un processus analogue peut se produire dans la partie inférieure du thorax et de la colonne lombosacrée.

Figure 143.5 Arthrose de la hanche.



Diagnostic différentiel

Général

Le diagnostic de l'arthrose est habituellement posé sur la base de la clinique, mais d'autres troubles doivent être envisagés, selon les articulations concernées. L'arthrose chez des personnes de moins de 45 ans a souvent une cause particulière, comme une maladie héréditaire, un traumatisme antérieur, une affection congénitale ou du développement, notamment la maladie de Legg-Perthes. L'arthrose débute habituellement de manière insidieuse ; une apparition brutale devrait susciter la recherche d'une arthropathie à microcristaux, d'une infection ou d'un traumatisme. L'arthrose ne donne pas de réaction inflammatoire systémique, et les raideurs matinales ne sont pas prolongées. Dans le cas contraire, il faut envisager d'autres diagnostics comme une arthropathie inflammatoire systémique, par exemple une polyarthrite rhumatoïde, un lupus érythémateux disséminé, les conséquences éventuelles d'un cancer ou d'une infection.

Arthrose de la hanche

Les patients peuvent confondre colonne vertébrale lombaire, bassin ou grand trochanter avec la hanche. Le diagnostic différentiel d'arthrose de la hanche comprend donc une fracture, une nécrose avasculaire, une arthropathie inflammatoire et une pathologie impliquant le rachis lombaire, le bassin ou des structures avoisinantes. Une bursite trochantérienne est caractérisée par un malaise dans la région de la hanche, en particulier à la montée d'escaliers et dans la position couchée du côté concerné. La palpation du grand trochanter reproduit la douleur, alors que les douleurs dans l'aine et la limitation douloureuse de la rotation de la hanche sont absentes. Une lombalgie avec irradiation, faiblesse, engourdissement et paresthésies permet de différencier une arthrose de la hanche d'affections touchant la colonne lombaire.

Une fracture de la hanche se manifeste habituellement après un traumatisme aigu, mais chez un patient frêle et ostéoporotique, elle peut survenir sans un tel accident. La suspicion clinique sera élevée, en particulier si la douleur est intense lors du mouvement de la hanche ou si la hanche est en position de flexion et de rotation externe. Une nécrose avasculaire de la hanche doit être envisagée chez les patients atteints de drépanocytose, de diabète sucré, d'antécédents de traitement aux corticoïdes ou d'alcoolisme.

Arthrose de la main

Puisque l'arthrose de la main est fréquente, surtout chez les femmes, les plaintes devraient être évaluées dans le contexte possible d'une affection inflammatoire superposée. Une atteinte des articulations métacarpophalangiennes avec un gonflement important des tissus mous devrait faire penser à une arthropathie inflammatoire, comme la

Figure 143.6 L'atteinte arthrosique de la main.

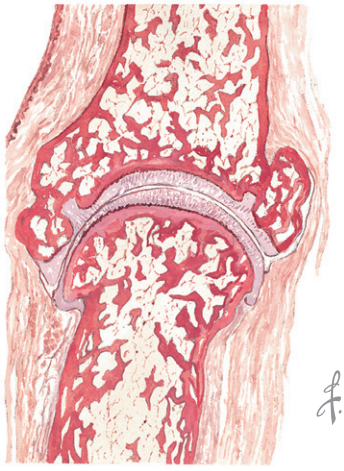


Nodules d'Heberden précoces avec lésions inflammatoires

Nodules d'Heberden chroniques : les articulations interphalangiennes des 4e et 5e doigts sont aussi impliquées dans le processus dégénératif



Lésions dégénératives au stade terminal dans l'articulation carpométacarpienne du pouce



Une coupe à travers une articulation interphalangienne distale montre des nodules osseux hyperplasiques et irréguliers (nodules d'Heberden) aux extrémités articulaires des phalanges distales

polyarthrite rhumatoïde ou des dépôts de pyrophosphate dihydrate de calcium. Une atteinte des articulations métacarpophalangiennes avec élargissement osseux peut se produire dans l'arthrose de la main, mais cela peut être observé également dans d'autres affections, comme l'hypothyroïdie, l'hémochromatose, l'hyperparathyroïdie ou les dépôts de pyrophosphate dihydrate de calcium.

Arthrose du pied

Si l'érythème et le gonflement sont d'intensité suffisante, une implication de la première articulation métatarsophalangienne du pied peut imiter la goutte. L'implication de plusieurs de ces articulations suggère une arthropathie inflammatoire telle qu'une polyarthrite rhumatoïde, en particulier si elle s'accompagne de raideur matinale prolongée et de la participation des petites articulations des mains.

Démarche diagnostique

Il n'existe aucun test définitif pour l'arthrose, et le diagnostic repose essentiellement sur la clinique. Il faut effectuer une anamnèse et un examen physique complet afin de mettre en évidence d'autres affections possibles. Sauf en cas de suspicion clinique d'arthropathie inflammatoire ou d'affection auto-immune systémique, les dosages du facteur rhumatoïde et des anticorps antinucléaires ainsi que d'autres tests sérologiques ont peu d'intérêt. Avant le début du traitement pharmacologique, un hémogramme complet, des dosages des électrolytes, du glucose et de la

créatinine ainsi que les tests de fonction hépatique doivent être contrôlés, surtout chez les personnes âgées souffrant de comorbidité. Dans les cas d'apparence atypique des mains, notamment avec l'implication des articulations métacarpophalangiennes, la recherche d'une hypothyroïdie et d'une hémochromatose peut être justifiée.

Les radiographies montrent généralement des ostéophytes, un pincement articulaire, la sclérose de l'os sous-chondral, des kystes et des déformations articulaires. Elles peuvent confirmer un diagnostic et exclure les autres, particulièrement en cas de tableau clinique atypique ou lorsque d'autres diagnostics, comme une arthropathie inflammatoire, une fracture de la hanche, une nécrose avasculaire, une infection ou une tumeur maligne, peuvent exister. Dans la variante érosive de l'arthrose, les radiographies peuvent montrer une érosion centrale et une déformation en « aile de mouette » des articulations interphalangiennes. Des scintigraphies, l'imagerie par résonance magnétique et d'autres techniques peuvent être utiles dans certaines situations, mais ne sont pas systématiquement nécessaires en pratique clinique.

Soins et traitement

Traitement optimal

L'arthrose ne peut être guérie ; il n'existe aucun agent pharmacologique disponible à présent capable de corriger définitivement le processus pathologique sous-jacent. La prise en charge médicale optimale regroupe des traitements non pharmacologiques et des médicaments pour soulager la douleur, améliorer la fonction et la qualité de vie, tout en évitant les complications thérapeutiques. Dans les cas plus graves, une intervention chirurgicale, en particulier le remplacement de l'articulation, peut s'avérer efficace. Récemment, des directives similaires pour le traitement de l'arthrose de la hanche et du genou ont été publiées par l'American College of Rheumatology (Collège américain de rhumatologie) et l'European League against Rheumatism (Ligue européenne contre le rhumatisme).

Traitement non pharmacologique

La physiothérapie et l'ergothérapie sont les piliers du traitement de la plupart des patients atteints d'arthrose. La recherche des troubles de la marche, d'une inégalité de la longueur des jambes, ainsi que d'autres difficultés fonctionnelles est critique dans l'élaboration d'un plan de traitement individualisé. Les aides ambulatoires, les orthèses, des attelles et d'autres dispositifs peuvent soulager la douleur et améliorer la fonction en corrigeant un défaut d'alignement, en répartissant le poids de manière plus équilibrée, en diminuant le stress sur une articulation particulière et en rectifiant la biomécanique anormale d'une articulation. Des instructions sur la protection des articulations et les techniques d'économie d'énergie, l'exercice aérobie, le renforcement musculaire et des exercices d'amplification des mouvements peuvent aider le patient à retrouver, à maintenir ou à améliorer la fonction. Une perte de poids doit être prescrite aux patients arthrosiques en surpoids ; elle peut être plus efficace dans la réduction de la douleur si elle est combinée à de l'exercice.

Traitement pharmacologique

Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, un traitement pharmacologique (oral, topique ou intra-articulaire) peut être envisagé.

L'acétaminophène et les analgésiques non opioïdes, tels que le tramadol, peuvent être utiles au patient dont la douleur est légère à modérée ou intermittente. Des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être utilisés chez ceux dont les douleurs résistent à l'acétaminophène. Toutefois, la possibilité d'effets indésirables graves, notamment des ulcères et des saignements gastro-intestinaux, une aggravation de l'hypertension et une rétention hydrique, en particulier chez les personnes âgées souffrant de comorbidités, limite leur utilisation. Bien que les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 produisent une analgésie similaire à celle des AINS traditionnels et soient moins susceptibles d'être associés à des ulcères et à des saignements gastro-intestinaux, des inquiétudes quant à leur sécurité rénale et cardiovasculaire ont limité leur disponibilité et leur utilisation. Les opioïdes doivent être réservés aux personnes ayant une intense douleur qui ne peut être contrôlée autrement.

L'utilisation de glucosamine et de chondroïtine, les nutraceutiques qui ont montré des propriétés susceptibles de modifier des symptômes et le cours de la maladie reste populaire, mais controversée. Un essai clinique récent a montré que la combinaison de glucosamine et de chondroïtine peut être efficace dans le soulagement de la douleur modérée à sévère de l'arthrose du genou. D'autres études ont eu des résultats mitigés. L'application locale de méthylsalicylate, de capsaïcine et d'un AINS peut être utile comme traitement d'appoint ou isolé chez certains patients.

Des corticoïdes intra-articulaires peuvent soulager la douleur et l'inflammation chez des patients atteints d'arthrose. Si ces injections doivent être répétées, il faut alors réévaluer le traitement médical et envisager une intervention chirurgicale. L'arthrose du genou peut être traitée par une série d'injections intra-articulaires de hyaluronane ; même si aucune modification nette de la maladie n'a été démontrée, ce traitement pourrait exercer un effet antalgique pouvant durer plusieurs mois.

Avec la méthodologie d'imagerie améliorée pour mesurer la perte du cartilage, on a récemment étudié plusieurs agents afin d'évaluer leur effet sur la progression de l'arthrose. Deux études cliniques ont suggéré que, dans l'arthrose du genou, le sulfate de glucosamine pourrait être associé à un pincement moindre de l'interligne que le placebo. D'autres agents visant à inhiber des processus

cataboliques dans l'articulation et le remodelage osseux, notamment la diacéréine, la doxycycline et les biphosphonates, ont été ou sont actuellement en cours d'évaluation pour leur aptitude à modifier le processus de la maladie. De futures études montreront leur importance réelle et leur utilité en pratique clinique.

Éviter les erreurs de traitement

Les erreurs thérapeutiques en cas d'arthrose sont les suivantes :

1. ne pas diagnostiquer une arthrite inflammatoire concomitante, comme la polyarthrite rhumatoïde ou la goutte, ce qui nécessiterait un traitement différent ;
2. ne pas prêter une attention suffisante à des interventions efficaces non pharmacologiques telles que la perte de poids, l'exercice, la modification de style de vie et le recours à des dispositifs biomécaniques et d'assistance fonctionnelle ;
3. utiliser des médicaments qui pourraient s'avérer dangereux chez les individus sensibles ;
4. ignorer les interactions possibles entre des médicaments pour l'arthrose et ceux utilisés pour une autre maladie.

Par exemple, les AINS chez des sujets âgés ou atteints d'une maladie cardiaque, hépatique ou rénale peuvent être particulièrement dangereux. En raison du risque d'ulcère gastro-intestinal lié aux AINS, un traitement prophylactique devrait être envisagé comme traitement concomitant chez de nombreux patients. L'utilisation de tout médicament devrait susciter un contrôle périodique minutieux des effets secondaires potentiels tels qu'une toxicité rénale, ionique, hépatique ou gastro-intestinale.

Futures directions

À présent, le traitement de l'arthrose soulage les symptômes sans modifier le processus de la maladie sous-jacente, qui peut s'aggraver considérablement avant que les symptômes ne se manifestent. Les objectifs de la recherche sont, d'une part, le développement de moyens d'identification des individus à risque en vue d'une intervention précoce et, d'autre part, la mise au point de mesures susceptibles d'arrêter le processus de la maladie. Les perspectives à ce propos sont les études génétiques, le recours à des techniques d'imagerie de plus en plus performantes comme la résonance magnétique, la découverte de biomarqueurs dans le sérum, l'urine ou le liquide synovial. Pour les patients dont l'arthrose a déjà atteint un stade avancé, la recherche future s'efforce d'améliorer les techniques et les matériaux de remplacement articulaire et de développer de nouvelles méthodes pour faire croître, adapter et implanter du cartilage dans les articulations malades.

Ressources supplémentaires

American College of Rheumatology. Accessible à http://www.rheumatology.org.

Ce site web s'adresse aux professionnels de la santé, aux patients et au public ; il fournit des informations sur l'arthrose, les services disponibles et des liens vers des sites d'informations supplémentaires.

Arthritis Foundation. Accessible à http://www.arthritis.org.

Ce site web fournit des informations aux professionnels de la santé, aux patients et au public sur l'arthrose, les médicaments, les services, les prochaines manifestations de sensibilisation et d'éducation, et des liens vers des informations supplémentaires.

Données probantes

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. 2000 update. Arthritis Rheum 2000 ; 43 (9) : 1905-15. PMID : 11014340.

   Cet article fournit des recommandations factuelles pour le traitement de l'arthrose de la hanche et du genou.
2. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006 ; 354 (8) : 795-808. PMID : 16495392.

   Les auteurs rapportent les résultats d'un essai multicentrique randomisé, en double insu, avec placebo et un comparateur actif, qui cherchait à évaluer les effets du chlorhydrate de glucosamine et du chondroïtine sulfate, seul ou en combinaison, dans le traitement de la gonarthrose symptomatique. La combinaison de glucosamine et de chondroïtine a été associée à une réduction significative de la douleur chez les patients souffrant de douleur modérée à sévère.
3. Hochberg MC. Nutritional supplements for knee osteoarthritis : still no resolution. N Engl J Med 2006 ; 354 (8) : 858-60. PMID : 16495399.

   Cet éditorial sur les points forts et les faiblesses de l'étude précitée discute de multiples points pertinents dans le débat actuel sur l'utilisation de la glucosamine et de la chondroïtine dans l'arthrose.
4. Jordan KM, Arden N, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003 : An evidence-based approach to the management of knee osteoarthritis. Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003 ; 62 (12) : 1145-55. PMID : 14644851.

   Cet article fondé sur des données probantes évalue diverses options thérapeutiques pour l'arthrose du genou, en les classant en quatre grandes catégories : les procédés non pharmacologiques, pharmacologiques, intra-articulaires et chirurgicaux. Les auteurs soulignent que les recommandations doivent être adaptées à chaque patient.
5. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of hip osteoarthritis. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2005 ; 64 (5) : 669-81. PMID : 15471891.

   Les auteurs fournissent 10 recommandations importantes pour le traitement de l'arthrose de la hanche, fondées sur des données de la littérature et l'opinion d'experts.

Timothy S. Carey

144

Douleur dorsale basse chez l'adulte

Introduction

La lombalgie est une maladie fréquente et rémittente chez la plupart des adultes. Environ 80 % de ceux-ci souffrent d'une poussée suffisamment grave pour qu'ils ne puissent pas vaquer à leurs activités quotidiennes pendant au moins 1 j, à un moment donné de leur vie. Environ 8 % des personnes en font l'expérience au moins une fois par an, et 3 à 4 % se plaignent du syndrome très invalidant de lombalgie chronique. Le traitement de la plupart des patients souffrant de douleurs dorsales basses relève des soins primaires.

Étiologie et pathogénie

Les vertèbres des adultes sont des structures anatomiques et biomécaniques complexes (figure 144.1). Habituellement, ces structures fonctionnent étonnamment bien, s'adaptant à des charges, postures et torsions diverses et même à des traumatismes légers à modérés. La plupart des maux de dos se manifestent dans la région lombaire, et 95 % des altérations des disques intervertébraux touchent les zones allant de L2 à L5.

Dans la plupart des cas, on ignore ce qui génère la douleur des maux de dos. L'anneau fibreux du disque intervertébral est richement innervé, et de nombreux cas ont sans doute une origine discale. Les articulations des facettes, les ligaments et les muscles peuvent tous provoquer des maux de dos chroniques. Une douleur dans la jambe est plus susceptible d'être liée à la pression sur le disque intervertébral, mais peut survenir à la suite d'éperons osseux ou de pression sur les racines nerveuses en raison d'une sténose spinale. La sciatique est généralement définie comme l'irradiation d'une douleur jusqu'au genou ou plus bas. La douleur discale classique est ressentie davantage dans les jambes que dans le dos. En cas de sténose spinale, une variante de l'empiétement sur les racines nerveuses, la douleur dans la cuisse s'aggrave à la marche ou lors d'une station debout prolongée (pseudoclaudication). La pathogénie de la pseudoclaudication semble être liée à un canal rachidien congénitalement étroit combiné à une excroissance osseuse autour des articulations des facettes.

Plus de 85 % des cas de lombalgie aiguë ne sont pas liés à une sciatique, à une sténose spinale ou à des causes graves, comme une tumeur maligne ou un anévrisme de l'aorte abdominale. Des cas de douleurs dorsales chroniques non spécifiques sont habituellement les plus difficiles à traiter et nécessitent beaucoup de compétence à la fois dans la communication avec les patients et dans la coordination des soins.

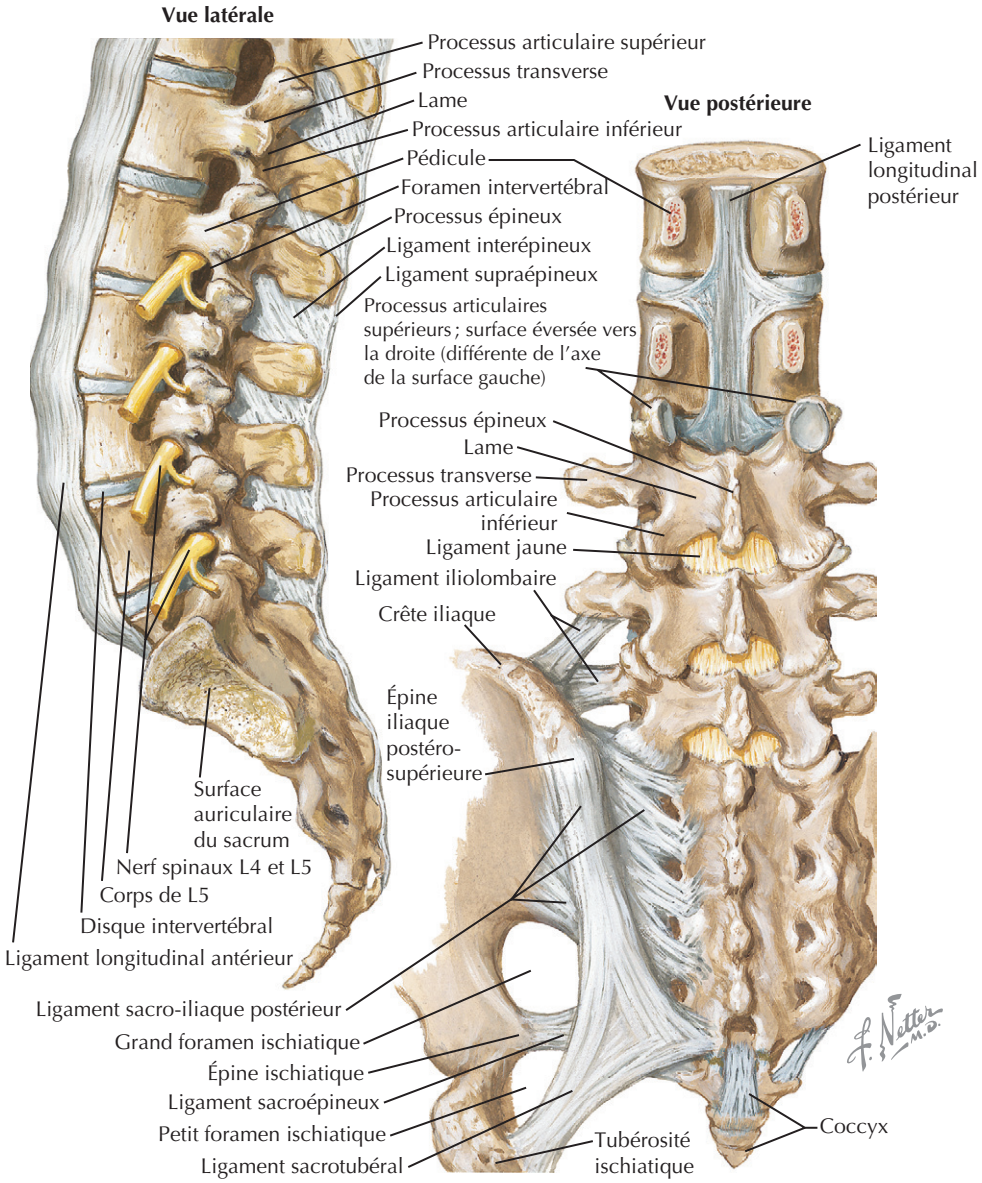
Tableau clinique

Puisque la plupart des patients ont un diagnostic relativement non spécifique, il est important d'identifier la minorité de patients qui ont une cause spécifique de leurs maux de dos. Les patients souffrant de douleur lombaire aiguë se présentent généralement 2 semaines après le début des symptômes. La douleur n'est généralement pas déclenchée par un traumatisme important; le plus souvent, elle survient au cours d'activités quotidiennes comme soulever un objet, se courber ou lors d'un mouvement de torsion. Souvent, les patients craignent que la cause ne soit grave et ne dégénère en un syndrome chronique avec un handicap permanent. Faire exprimer ces craintes en demandant : « À quoi attribuez-vous vos maux de dos ? » peut contribuer à rassurer le patient.

Diagnostic différentiel

L'anamnèse doit comporter une recherche attentive de signaux d'alarme (« drapeaux rouges »), décrits ci-dessous,

Figure 144.1 Colonne lombosacrée et ligaments.



afin de poser un diagnostic correct et d'exclure des causes importantes, éventuellement traitables, de maux de dos.

Syndrome de la queue de cheval

Le syndrome de la queue de cheval se manifeste, de manière typique, par une rétention urinaire ou une incontinence fécale, la perte de tonus du sphincter anal et une anesthésie périanale ; il peut également causer une faiblesse bilatérale des jambes. Il faut recourir immédiatement à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et adresser le patient à un chirurgien orthopédiste ou à un neurochirurgien. L'étiologie est le plus souvent liée à un cancer métastatique, rarement à une hernie importante d'un disque central.

Infection discale et ostéomyélite

Une douleur dorsale avec de la fièvre, des sueurs, une perte de poids et une vitesse de sédimentation accélérée peut survenir en cas d'infection discale ou d'ostéomyélite. Ces patients peuvent être immunodéprimés ou avoir une infection chronique, par exemple des voies urinaires. Au début d'une infection discale, les radiographies ordinaires n'ont qu'une sensibilité de 70 %.

Cancer métastatique

Une douleur dorsale évolutive et incessante peut être la conséquence d'un cancer prostatique, mammaire ou pulmonaire. Le myélome multiple peut également se

manifester au début par des douleurs dorsales. Des antécédents de tumeur autre qu'un cancer cutané remontant à moins de 10 ans requièrent des radiographies ordinaires et une mesure de la vitesse de sédimentation ou le recours à l'imagerie moderne comme la scintigraphie osseuse, l'IRM ou la tomodensitométrie (TDM).

Traumatisme

Après un traumatisme, il faut craindre une fracture, en particulier chez un patient ostéoporotique ou qui risque de l'être.

Spondylarthrite ankylosante et autres syndromes

Une douleur qui s'aggrave avec la raideur matinale chez des hommes jeunes et qui est soulagée par des exercices peut être un signe de spondylarthrite ankylosante, une cause rare mais importante de dorsalgies.

Le mal de dos peut parfois se manifester comme une douleur irradiée d'origine abdominale ou rétropéritonéale. Il peut s'agir de la sensation de brûlure d'un zona débutant (herpès zoster) ou de dorsalgies secondaires à un anévrisme de l'aorte abdominale ou à une pyélonéphrite.

Il est capital de reconnaître les syndromes d'alerte (« drapeaux rouges ») qui viennent d'être décrits, car certaines causes de douleurs dorsales peuvent aboutir à un déficit neurologique irréversible. La probabilité qu'un patient se plaignant d'un mal de dos soit atteint de l'une de ces affections graves est faible en pratique ambulatoire, mais plus élevée dans les services d'urgence ou les centres de soins tertiaires.

En cas de douleur dorsale, il convient également de rechercher les facteurs de risque psychosociaux, parfois appelés « drapeaux jaunes ». Il peut s'agir de litiges liés à des blessures ou accidents du travail, à une crainte excessive quant à l'évolution du syndrome douloureux, à une irritation envers l'employeur, tous ces facteurs pouvant contribuer à l'aggravation du pronostic. La présence de l'un de ces facteurs ne signifie pas que le patient soit un simulateur. Le médecin doit s'efforcer de comprendre la situation psychosociale du patient et de voir avec lui comment l'améliorer.

Démarche diagnostique

Dans la plupart des cas, l'examen physique peut être bref. Chez les hommes âgés de plus de 50 ans avec des antécédents de tabagisme et d'autres risques d'athérosclérose, il est particulièrement important de rechercher un éventuel anévrisme aortique, qui peut se manifester par un souffle audible à l'auscultation ou sous forme de masse pulsatile palpable. La palpation du dos permet parfois de trouver des zones sensibles ou des points gâchette. Habituellement, ces symptômes sont tout à fait non spécifiques, mais il est important de toucher la région douloureuse, afin de rassurer le patient quant au caractère approfondi de l'examen qu'il subit. L'étude des réflexes rotulien et achilléen peut révéler une atteinte d'une racine nerveuse (figures 144.2 à 144.4). Un essai de résistance à la flexion dorsale du pied permet une évaluation des racines nerveuses de l'espace discal L4 à L5. Le réflexe achilléen évalue L5 à S1. Plus de 90 % des radiculopathies touchent l'un de ces deux niveaux. Une atteinte de la racine sortant entre L4 et L5 peut occasionner une perte de sensibilité à la face dorsale du pied.

Le signe de Lasègue est relativement spécifique, mais peu sensible pour l'atteinte d'une racine nerveuse. Dans cette manœuvre, la jambe est élevée passivement, et lorsque le test est positif, le patient éprouve une douleur du côté affecté qui irradie jusqu'au genou ou plus bas.

Un toucher rectal est indiqué quand on envisage la possibilité d'un carcinome prostatique (douleur prolongée, homme âgé) ou d'un syndrome de la queue de cheval (faiblesse bilatérale des jambes, incontinence ou rétention fécale ou urinaire).

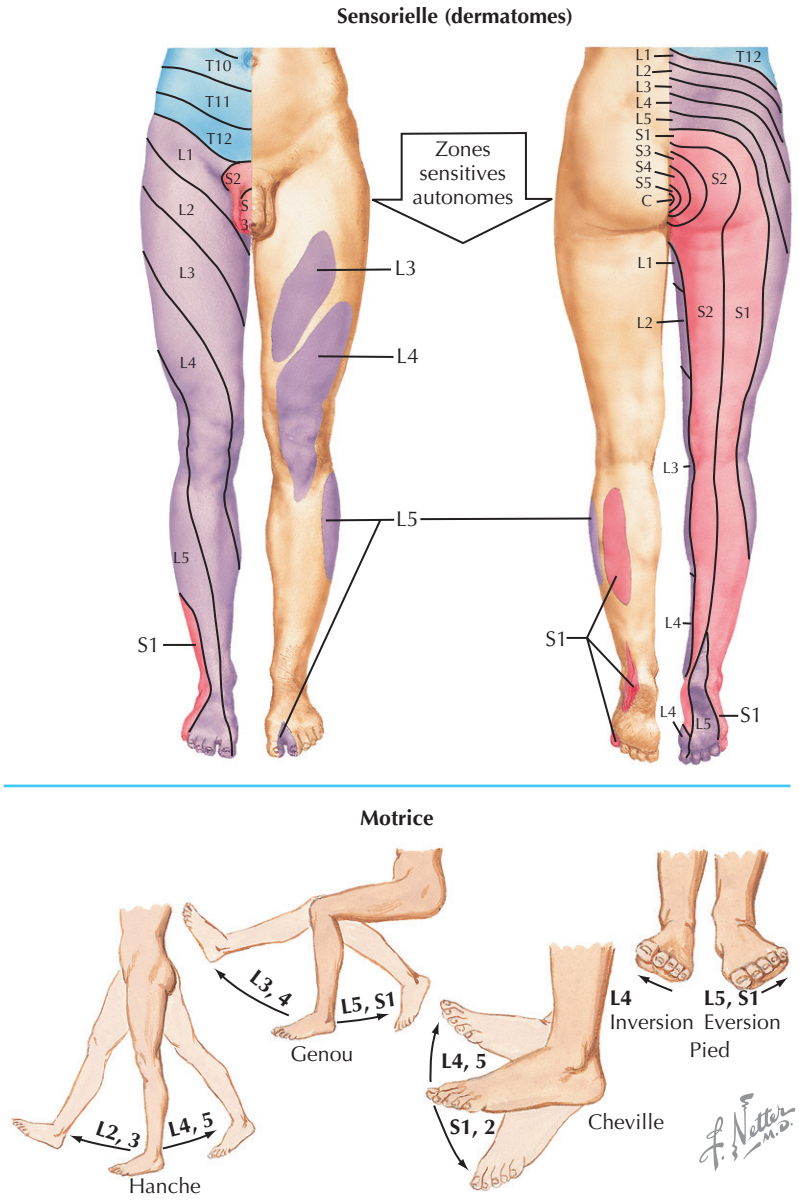
Si la description de la douleur paraît excessive, on peut pratiquer le test de l'appui sur le dessus de la tête. Si celui-ci suscite de la douleur, alors que l'on sait qu'une charge axiale ne transmet pratiquement aucune force au rachis lombaire, il est probable que la douleur ait une composante psychologique importante. Ces patients répondent donc mal à un traitement chirurgical et requièrent surtout une attention à leurs problèmes psychosociaux.

La plupart des patients n'ont pas besoin immédiatement d'examen d'imagerie. Des radiographies du rachis lombaire sont indiquées si l'on craint des séquelles d'un traumatisme, un éventuel « drapeau rouge » ou si le patient n'a pas récupéré une fonction normale dans les 4 à 6 semaines. Il n'y a pas de consensus concernant les indications des techniques avancées comme la TDM ou l'IRM. Cependant, ces examens sont indiqués d'urgence si l'on suspecte des métastases ou une infection. En général, ces techniques d'imagerie sont utiles en présence de « drapeau rouge » ou si l'on envisage une intervention chirurgicale. Bien que ces tests soient très sensibles, les résultats non spécifiques sont fréquents ; une hernie discale peut être trouvée chez 20 à 30 % des personnes asymptomatiques. Une sténose du canal rachidien a été mise en évidence par IRM chez plus de 20 % des individus de plus de 60 ans sans symptômes.

Soins et traitement

Quand une cause grave de lombalgie est trouvée (cancer métastatique, infection discale), un traitement urgent spécifique est indiqué. Toutefois, ces cas sont inhabituels, et la plupart des cas de maux de dos non urgents peuvent être répartis en trois grandes catégories : la dorsalgie non

Figure 144.2 Innervation sensorielle et motrice du membre inférieur.



spécifique, la compression d'une racine nerveuse par une hernie discale et une sténose spinale.

Dorsalgie non spécifique

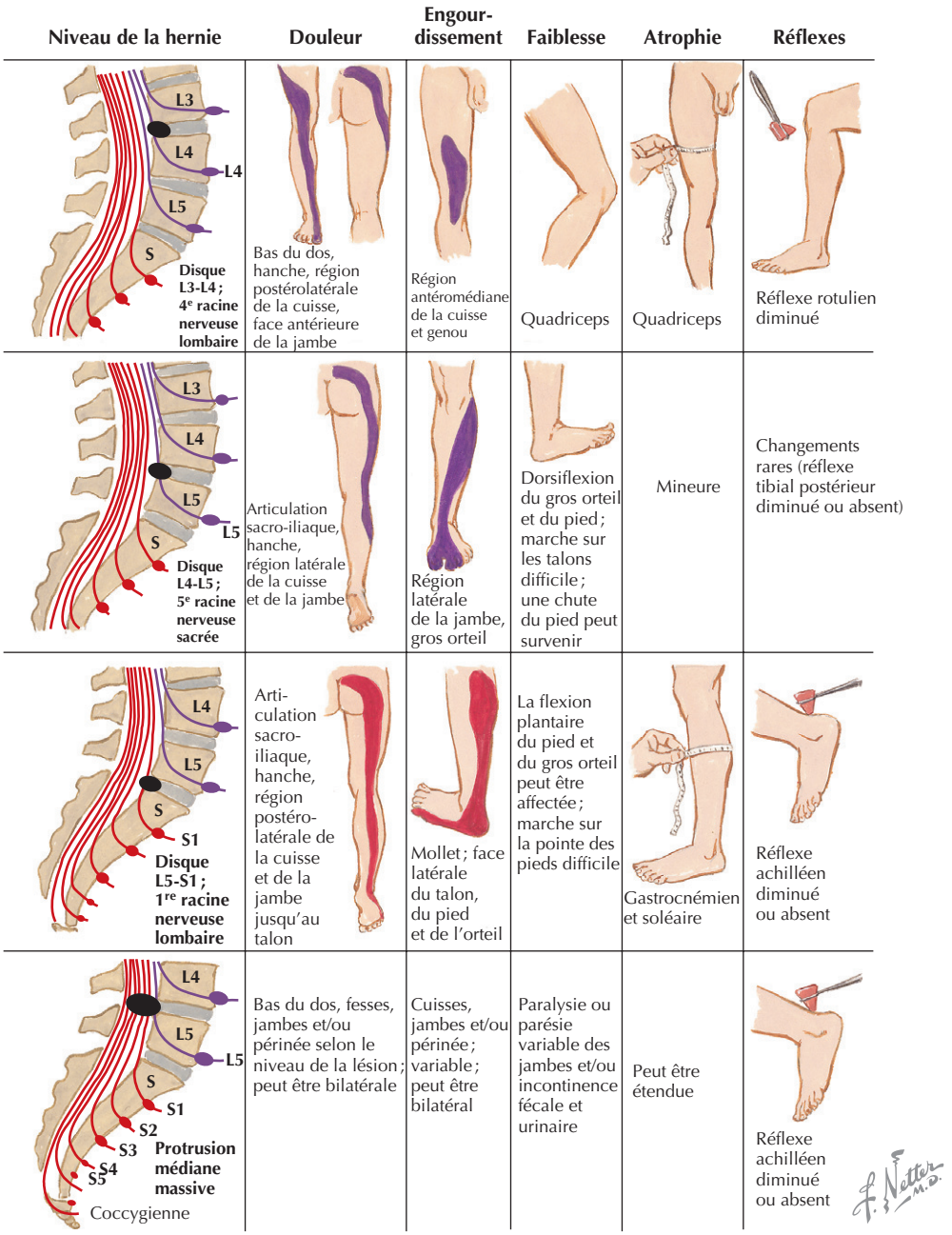
Plus de 80 % des patients se présentent en se plaignant d'une douleur dans le bas du dos qui est non spécifique ou d'ordre mécanique. Ce manque de spécificité est souvent frustrant pour les médecins et les patients. Il est important de fournir à ces derniers un modèle explicatif de ce qui se passe dans leur dos afin qu'ils acceptent de vivre avec leurs symptômes et qu'ils sachent qu'étant donné l'histoire naturelle des maux de dos, une amélioration est très probable. Les patients réagissent souvent bien à des phrases telles que : « C'est comme une affection grippale de votre dos » ou « un étirement des ligaments », car ces syndromes courants ont un pronostic relativement favorable.

D'habitude, dans les 3 mois d'un traitement conservateur, 95 % des patients atteints de lombalgie aiguë non spécifique (moins de 2 mois de symptômes) reprennent leurs activités quotidiennes.

Traitement optimal

Après avoir rassuré le patient et lui avoir prescrit des analgésiques adéquats, il faut l'encourager à reprendre dès que possible ses activités habituelles. Le repos au lit pendant plus de 48 h semble contreproductif. L'acétaminophène, un anti-inflammatoire non stéroïdien, éventuellement un

Figure 144.3 Signes cliniques d'une hernie d'un noyau pulpeux lombaire.

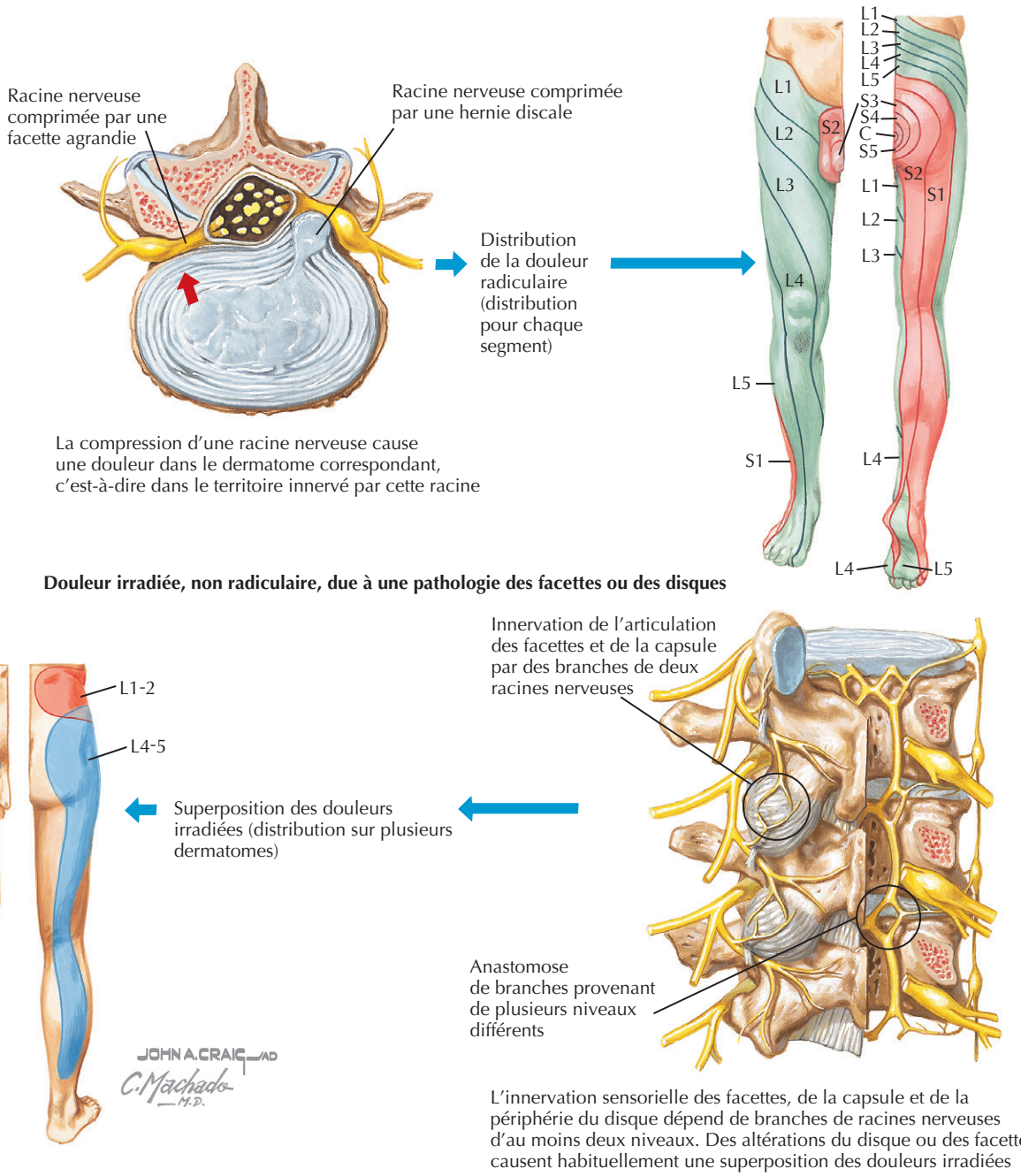


relaxant musculaire soulageront la plupart des patients. Lorsque les premiers symptômes sont très pénibles, une cure brève d'analgésique narcotique peut être bénéfique. Il est important d'encourager les patients à reprendre le travail dès que possible, car une inactivité prolongée semble leur faire plus de tort que de bien. Il peut être utile, et souvent indiqué, de demander au supérieur hiérarchique du patient d'exempter ce dernier, pendant un certain temps, de travaux de levage trop lourds ou requérant une position inconfortable. Au cours des 2 premières semaines, il peut être utile soit d'appeler le patient soit de le revoir en consultation ; si, entre-temps, il n'a pas repris ses activités, le recours à la physiothérapie peut être indiqué. Quant aux manipulations vertébrales, dont les résultats restent controversés, elles ne peuvent être effectuées que par des spécialistes reconnus. Des études récentes ont montré que leur effet bénéfique était nul ou faible par rapport à un traitement médical conventionnel.

Hernie discale lombaire

Les indices diagnostiques d'une hernie discale sont notamment une vraie sciatique associée à des signes neurologiques évocateurs (figure 144.5). En l'absence de « drapeaux

Figure 144.4 Manifestations douloureuses de la pathologie lombaire.



rouges », un traitement de soutien est indiqué. Celui-ci procure, en 3 mois, une amélioration chez 90 % des patients atteints de sciatalgie.

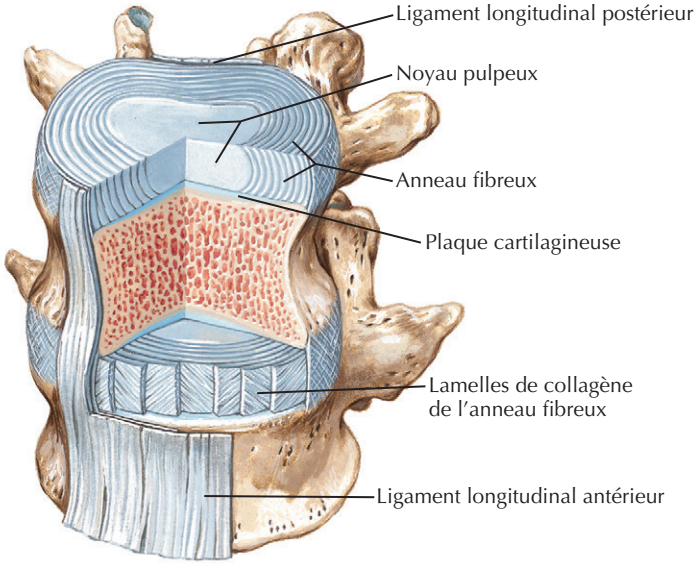
Traitement optimal

Certains patients bénéficient d'une brève période (1 à 2 j) de repos au lit. Les patients craignent souvent une reprise des activités habituelles, et le recours à un physiothérapeute peut être utile afin que celui-ci aide le patient à poursuivre des activités comme la marche, même si celle-ci est difficile. Si le patient continue à souffrir de douleur dans la jambe comme symptôme prédominant, en particulier si les réflexes sont asymétriques ou si la flexion dorsale du pied est affaiblie, certaines observations suggèrent qu'il est alors utile de recourir à la TDM ou à l'IRM en vue d'une éventuelle microdiscectomie.

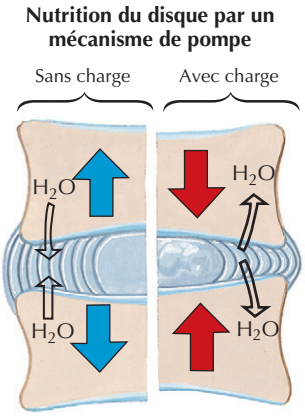
Sténose spinale

Des études de cohorte ont montré que, sur plusieurs années, l'affection est stable chez un tiers des patients, alors qu'elle s'aggrave dans un autre tiers. Certains patients

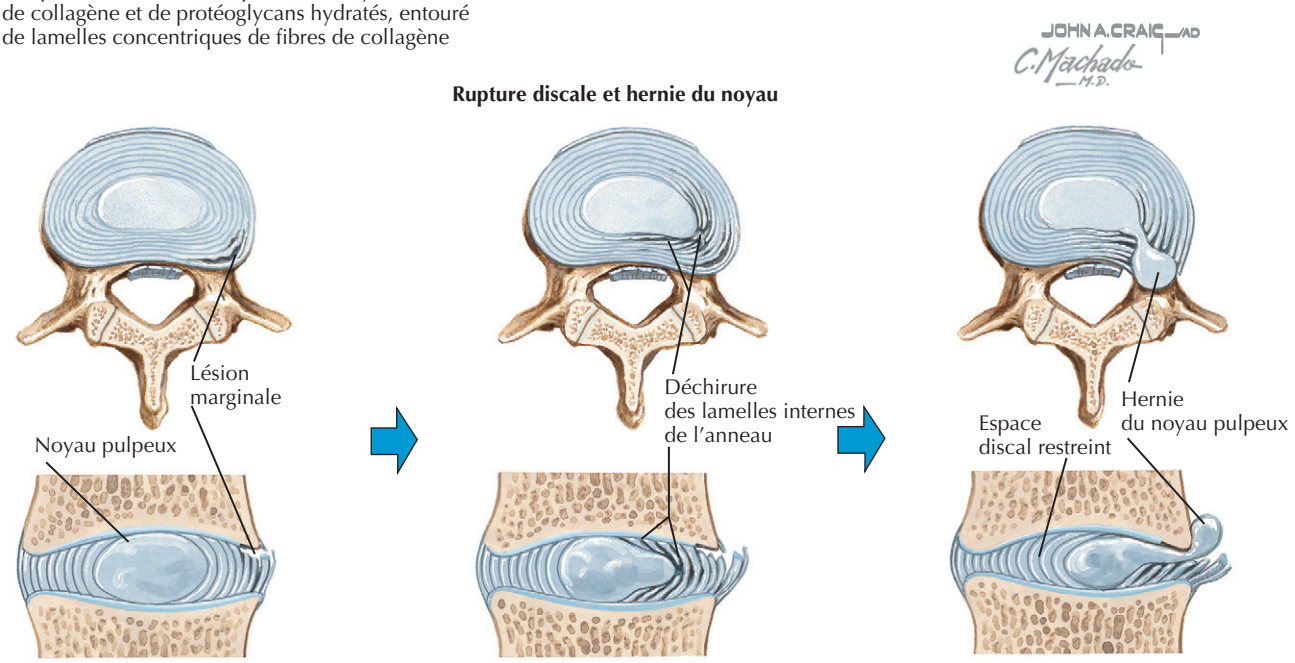
Figure 144.5 Disque intervertébral.



Disque intervertébral composé d'un noyau central de collagène et de protéoglycans hydratés, entouré de lamelles concentriques de fibres de collagène



Un mécanisme de pompe lié au mouvement comprime le disque, ce qui expulse l'eau et les déchets, puis le détend, lui permettant alors d'absorber l'eau et les nutriments. La turgescence de base est maintenue par les protéines hydrophiles. Un défaut dans le mécanisme de la pompe peut provoquer des changements biochimiques, responsables des dorsalgies



Une déchirure périphérique de l'anneau fibreux et de la plaque cartilagineuse (lésion marginale) déclenche la séquence d'événements qui affaiblissent et déchirent les lamelles internes de l'anneau, permettant l'extrusion du noyau pulpeux

deviennent gravement handicapés, la douleur étant presque constante et les déplacements limités.

Traitement optimal

Les bénéfices thérapeutiques des analgésiques et de la kinésithérapie sont modestes. Puisque la marche est souvent limitée par la nature de la maladie, la natation ou la bicyclette stationnaire peuvent être utiles. Une décompression chirurgicale semble procurer un soulagement marqué des douleurs dans les jambes et améliorer la distance de marche, bien que la plupart des patients continuent à souffrir du dos et que leur distance de marche reste limitée. L'âge avancé conduit à un risque accru de complications cardiaques au cours de l'intervention.

Mal de dos chronique

De nombreux patients souffrant de douleurs chroniques au bas du dos n'ont pas de radiculopathie ni d'anomalie anatomique pouvant expliquer leurs symptômes. Chez les patients souffrant de manière continue depuis 2 mois, la probabilité d'avoir à nouveau des symptômes importants

1 à 2 ans plus tard dépasse 50 %. Aucun traitement utilisé seul ne semble bénéfique. La fusion des vertèbres lombaires peut apporter un certain soulagement, mais il s'agit d'une intervention traumatisante, avec un taux d'échec élevé, qui soulage les symptômes chez moins de la moitié des patients. Après la résolution d'un épisode aigu aggravant une lombalgie chronique, les patients qui peuvent s'astreindre à des exercices réguliers, en étant guidés par un physiothérapeute, ont moins de douleur et d'exacerbations.

Traitement optimal

Des programmes d'exercices intensifs réduisent la douleur et améliorent le fonctionnement. Comme indiqué précédemment, le renforcement de l'exercice doit se faire sur une base continue. Des antidépresseurs tricycliques ou des antiépileptiques, comme la gabapentine, sont des compléments utiles. Certains experts sont partisans d'un traitement aux opioïdes à long terme. Une petite étude randomisée a montré que les opioïdes atténuaient la douleur, mais ne favorisaient pas la reprise des activités, et provoquaient des effets secondaires non négligeables comme de la somnolence et de la constipation. Il peut être utile d'orienter les patients souffrant de manière chronique et invalidante vers un centre multidisciplinaire de la douleur.

Éviter les erreurs de traitement

Confronté à un patient lombalgique, le médecin doit toujours penser à la possibilité d'une pathologie grave et recourir à une technique d'imagerie, par exemple lorsqu'une patiente se plaint de douleurs intenses au bas du dos, alors qu'elle a des antécédents de cancer du sein. Cependant, comme la prescription de traitements inappropriés, un *excès* de tests diagnostiques constitue une erreur fréquente. Lorsqu'un patient se plaignant du dos subit un examen IRM, il faut éviter d'exacerber son anxiété et ses craintes de reprise d'activité en attirant son attention sur une dégénérescence ou un renflement des disques vertébraux, alors qu'en fait il s'agit de changements typiques liés à l'âge. Des thérapies pour lesquelles on dispose de peu d'arguments quant à leur efficacité, comme la thérapie électrothermique intradiscale ou des cures prolongées de traction, peuvent entraîner des pertes de temps, des coûts supplémentaires et l'exposition à des complications. Il faut aussi faire preuve de prudence en recommandant une intervention chirurgicale pour des dorsalgies chroniques, car une amélioration à long terme est rare et nécessite souvent de nouvelles interventions.

Futures directions

En commençant par une évaluation diagnostique clinique et en procédant par étapes dans le traitement des douleurs dorsales, le médecin réduira à la fois ses propres frustrations et celles du patient et obtiendra de meilleurs résultats, notamment en améliorant l'état fonctionnel et en permettant un retour plus rapide au travail. La recherche fondamentale sur le mécanisme générateur de la douleur, dans une grande proportion de cas, facilitera le diagnostic et orientera mieux les choix thérapeutiques. Des essais randomisés, actuellement en cours, devraient fournir aux cliniciens une meilleure information sur les patients susceptibles de bénéficier d'une discectomie, d'une fusion spinale et d'une intervention de décompression vertébrale.

Ressources supplémentaires

Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. N Engl J Med 2001; 344 : 363-70. PMID : 11172169.

Il s'agit d'une excellente revue générale des options diagnostiques et thérapeutiques.

Données probantes

1. Assendelft WJ, Morton SC, Yu EI, et al. Spinal manipulative therapy for low back pain. A meta-analysis of effectiveness relative to other therapies. Ann Intern Med 2003; 138 : 871-81. PMID : 12779297.

   Cette revue très complète avec méta-analyse indique que la manipulation vertébrale n'est pas supérieure aux traitements médicaux conventionnels, mais peut être utile dans certaines circonstances.

2. Atlas SJ, Keller RB, Wu YA, et al. Long-term outcomes of surgical and nonsurgical management of sciatica secondary to lumbar disc herniation : 10-year results from the Main Lumbar Spine Study. Spine 2005; 30 : 927-35. PMID : 15834338.

   Dans cette étude de cohorte à long terme, les patients traités chirurgicalement pour une sciatique ont connu une amélioration plus importante de leurs symptômes que les patients qui ont choisi des traitements non invasifs. Toutefois, à 10 ans, l'impact sur les activités professionnelles et l'invalidité était similaire peu importe le traitement choisi. Ce sont les données les plus fiables à l'heure actuelle, jusqu'à ce que de nouveaux essais randomisés soient rapportés.

3. Hayden JA, van Tudler MW, Tomlinson G. Systematic review : Strategies for using exercise therapy to improve outcomes in chronic low back pain. Ann Intern Med 2005; 142 : 776-85. PMID : 15867410.

   Les exercices de plus longue durée et bien adaptés aux patients ont donné les meilleurs résultats. L'ampleur de l'amélioration obtenue par le programme d'exercices le plus performant était cliniquement et statistiquement significative.

4. Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, et al. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. Spine 1998; 23 : 2591-600. PMID : 9854758.

   Cet article décrit un des très rares essais randomisés contrôlés d'un traitement des douleurs non cancéreuses par des opioïdes. Les scores de douleur ont été améliorés par les opiacés, mais le statut fonctionnel du patient ne l'a pas été.

John B. Winfield

145

Fibromyalgie

Introduction

La fibromyalgie est un trouble chronique qui survient 10 fois plus chez les femmes que chez les hommes. Elle est caractérisée par une amplification de la douleur (se manifestant par une douleur généralisée) et une détresse psychologique caractérisée par de la fatigue, des troubles du sommeil et, chez certains patients, de l'anxiété, de la dépression et de nombreuses plaintes somatiques (figure 145.1). La fibromyalgie se superpose à d'autres maladies qui restent inexpliquées après les examens cliniques habituels et les analyses de laboratoire ; il s'agit de syndromes comme ceux de fatigue chronique, du côlon irritable (SCI), de l'articulation temporomandibulaire douloureuse et de diverses douleurs régionales. Les progrès dans notre compréhension de la génétique, des événements neurophysiologiques, neuroendocrines et environnementaux qui sous-tendent le développement de ces maladies incitent à un reclassement unificateur sous le nom de «syndromes de sensibilité centrale» (SSC) [encadré 145.1].

La douleur et la fatigue chroniques, par ailleurs inexpliquées, sont extrêmement répandues dans la population générale aux États-Unis et en Europe, en particulier chez les femmes et les personnes à faible statut socioéconomique : 20 % se plaignent de douleurs régionales, 11 % de douleur diffuse ; 3 à 5 % des femmes et 0,5 à 1,6 % des hommes seraient atteints de fibromyalgie définie sur base des critères de l'American College of Rheumatology (ACR), alors qu'environ 20 % souffriraient de fatigue chronique. La fibromyalgie peut se développer chez les enfants et les personnes âgées.

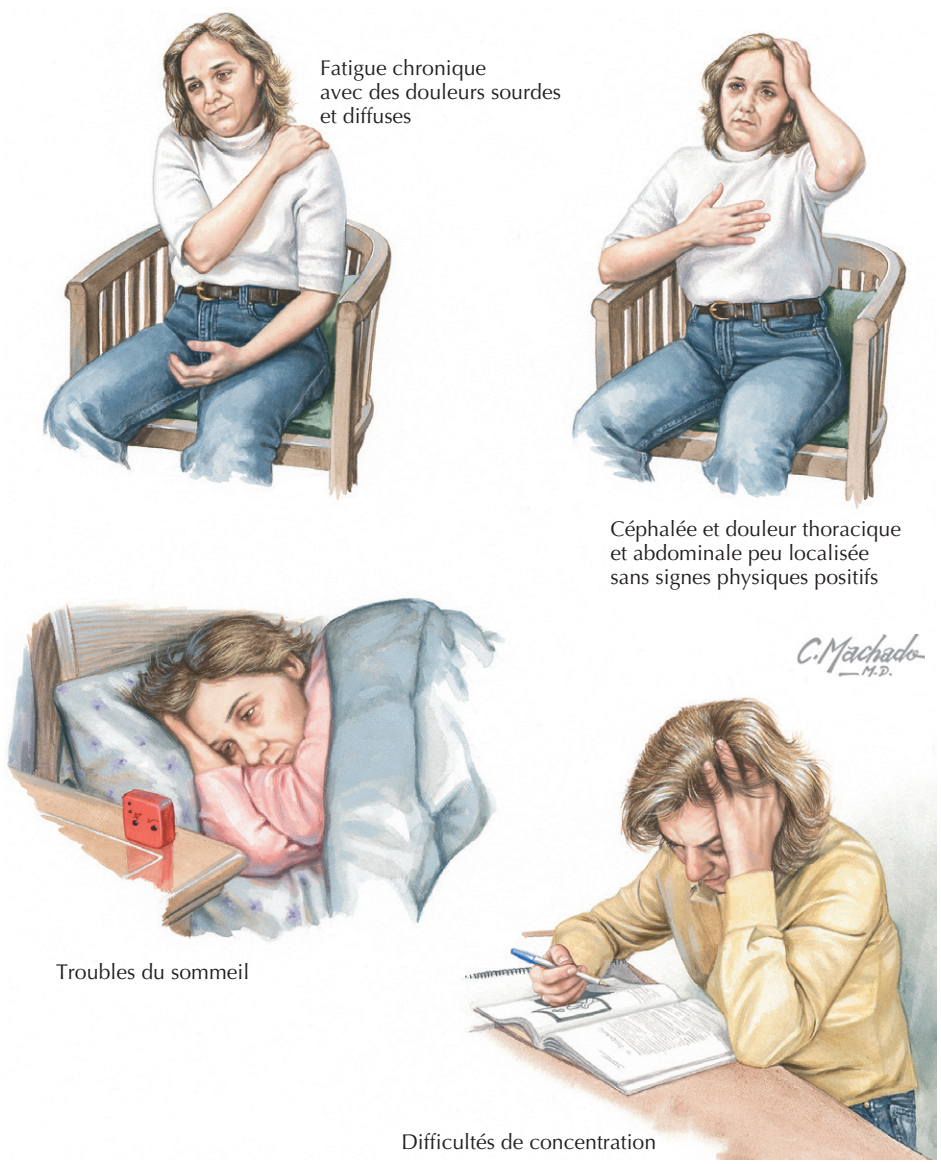
Étiologie et pathogénie

Bien que bon nombre de variables biologiques et psychologiques, qui contribuent à la douleur chronique et à la fatigue dans la fibromyalgie et d'autres SSC, aient été identifiées, l'expression clinique de la maladie dans la fibromyalgie est mieux perçue à partir d'un modèle biopsychosocial, dans lequel l'état de santé et les manifestations sont influencés par l'interaction d'une série de variables biologiques, psychologiques et sociologiques.

Éléments biologiques

Des éléments biologiques de la fibromyalgie qui ont fait tant défaut au cours de ce siècle, comme la pathologie structurelle musculaire, ont été récemment identifiés et partiellement caractérisés. Il s'agit notamment du sexe, des gènes, des mécanismes centraux et périphériques de l'amplification de la douleur, des troubles du sommeil et des dérèglements du système de réponse au stress. Le sexe féminin est un modificateur probable de l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux qui influent sur la vulnérabilité à l'amplification de la douleur et sur la détresse psychologique. Par exemple, comparativement aux hommes, les femmes sont plus sensibles à la douleur et sont, en effet, dépourvues de certains mécanismes d'inhibition de la douleur. Soumises à un stress ou à une aversion, elles montrent des réactions psychologiques et neuroendocrines plus prononcées et impliquant davantage le système nerveux sympathique ; de manière générale, elles sont plus susceptibles de souffrir de douleur chronique. Le nombre de variantes génétiques spécifiques qui influencent la vulnérabilité à l'amplification de la douleur et à la détresse psychologique grandit de manière exponentielle à la suite des analyses génétiques à haut débit. Les bases neurophysiologiques et neuroendocrines de l'amplification de la douleur impliquent de multiples anomalies dans les voies pronociceptives et antinociceptives dans le système nerveux central. Il s'agit notamment de l'activation gliale ; d'une augmentation du taux des cytokines inflammatoires et des acides aminés excitateurs ; d'une disponibilité moindre de sérotonine, de noradrénaline et d'enképhalines ; d'un déficit en amines biogènes qui régulent habituellement la libération de la substance P. Le sommeil non réparateur est lié à l'intrusion d'ondes α dans le champ électrique du cerveau au

Figure 145.1 Les manifestations de la fibromyalgie.



cours des phases 3 et 4 réparatrices du sommeil lent, ainsi qu'à plusieurs autres anomalies bien caractérisées. Le dérèglement du système de réponse au stress se manifeste par une réaction réflexe sympathique plus faible et par des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ainsi que d'autres axes neuroendocrines, notamment la sécrétion d'hormone de croissance, en réponse à l'exercice.

Variables psychologiques (cognitivocomportementales)

Dans la fibromyalgie et d'autres SSC, des troubles de la personnalité et une détresse psychologique, associée en particulier à la dépression, à l'anxiété et à un stress post-traumatique, prévalent. Quand des individus vulnérables, qui expriment diverses combinaisons d'haplotypes de susceptibilité généti-

Encadré 145.1 Membres actuellement proposés des syndromes de sensibilité centrale

- Fibromyalgie (fort chevauchement avec le syndrome de fatigue chronique)
- Syndrome du côlon irritable (comprend la dyspepsie fonctionnelle)
- Troubles temporomandibulaires
- Syndrome de douleur myofasciale, syndrome de douleur régionale des tissus mous
- Mouvements périodiques des membres pendant le sommeil
- Intolérance chimique multiple
- Syndrome urétral chez la femme, cystite interstitielle (pourrait inclure la vulvodynie)
- Syndrome de stress post-traumatique
- Dépression

que, sont confrontés, en l'absence de soutien, à des situations environnementales d'agression et de détresse, des altérations fonctionnelles du système de réaction au stress peuvent survenir. D'autres variables psychologiques qui jouent un rôle dans la symptomatologie générale et l'impact clinique de la fibromyalgie sont notamment les croyances à propos de la douleur et de la causalité de la maladie attribuée à l'environnement, les comportements face à la douleur, l'hypervigilance, les stratégies d'adaptation et le degré de perception de sa propre efficacité dans le contrôle de la douleur.

Variables sociologiques (environnementales et socioculturelles)

Les variables sociologiques consistent en expériences influencées par la vie et la culture qui interagissent avec le sexe et les vulnérabilités génétiques dans l'expression clinique de la fibromyalgie, comme le vécu psychosocial de l'enfance, le soutien familial, l'environnement de travail, la satisfaction professionnelle et des facteurs ethniques. Des expériences pénibles durant l'enfance, telles qu'un environnement familial délétère ou des abus sexuels, jouent un rôle particulièrement important dans le développement de la douleur chronique chez l'adulte, comme cela a été particulièrement bien étudié en cas de SCI.

Tableau clinique

Les patients atteints de fibromyalgie se plaignent de douleurs diffuses, de fatigue, de sensation de faiblesse, d'insomnie; ils peuvent être déprimés et anxieux, et certains se sentent dans un état grippal permanent. La douleur irradie de manière diffuse à partir du squelette axial et se localise dans les muscles et dans les jonctions musculotendineuses du cou, des épaules, des hanches et des membres. La douleur peut être décrite comme «épuisante», «accablante» ou «insupportable», et certains rapportent que même le simple toucher est désagréable (allodynie). La fatigue peut dominer le tableau clinique. Des plaintes cognitives, comme des difficultés de concentration et de mémoire, peuvent occuper une place importante. De nombreux patients expriment diverses plaintes somatiques qu'un examen clinique approfondi ne peut expliquer. Les activités de la vie quotidienne sont en général fortement perturbées, et le manque d'exercice altère la condition physique. En effet, les patients craignent souvent les effets des efforts physiques en raison de l'exacerbation des symptômes après une activité excessive durant des jours où ils se sentaient mieux. La fibromyalgie coexiste souvent avec des maladies inflammatoires dont la pathologie structurelle est bien définie, comme le lupus érythémateux disséminé (LED), la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Pour obtenir les meilleurs résultats thérapeutiques, il est nécessaire de reconnaître et de traiter la fibromyalgie et la maladie associée.

Comme dans le SCI, les patients atteints d'une forme grave de fibromyalgie peuvent avoir été victimes de faits de violence pendant l'enfance, avoir vécu dans un environnement psychosocial stressant, avoir souffert de troubles post-traumatiques, de troubles de la personnalité ou d'un trouble dépressif majeur. Ces patients nécessitent des conseils et un suivi psychiatriques. Le pronostic varie entre trois sous-groupes assez distincts de patients. Les premiers parviennent à s'adapter et, parmi eux, beaucoup ne recherchent pas de traitement de leur fibromyalgie; ils supportent la douleur, les perturbations du sommeil et la fatigue qu'ils rapportent. D'autres, qui souffrent de relations interpersonnelles, peuvent répondre, comme les précédents, à une prise en charge globale et pluridisciplinaire thérapeutique. Les patients dysfonctionnels, qui se plaignent de symptômes graves de douleur, d'anxiété et de déficience fonctionnelle et qui ont des antécédents de dépendance aux opiacés, répondent mal à une intervention thérapeutique, tout comme les patients confrontés à un litige.

Diagnostic différentiel

Bien que le diagnostic différentiel de la fibromyalgie soit vaste (tableau 145.1), des tests de diagnostic extensifs ne sont

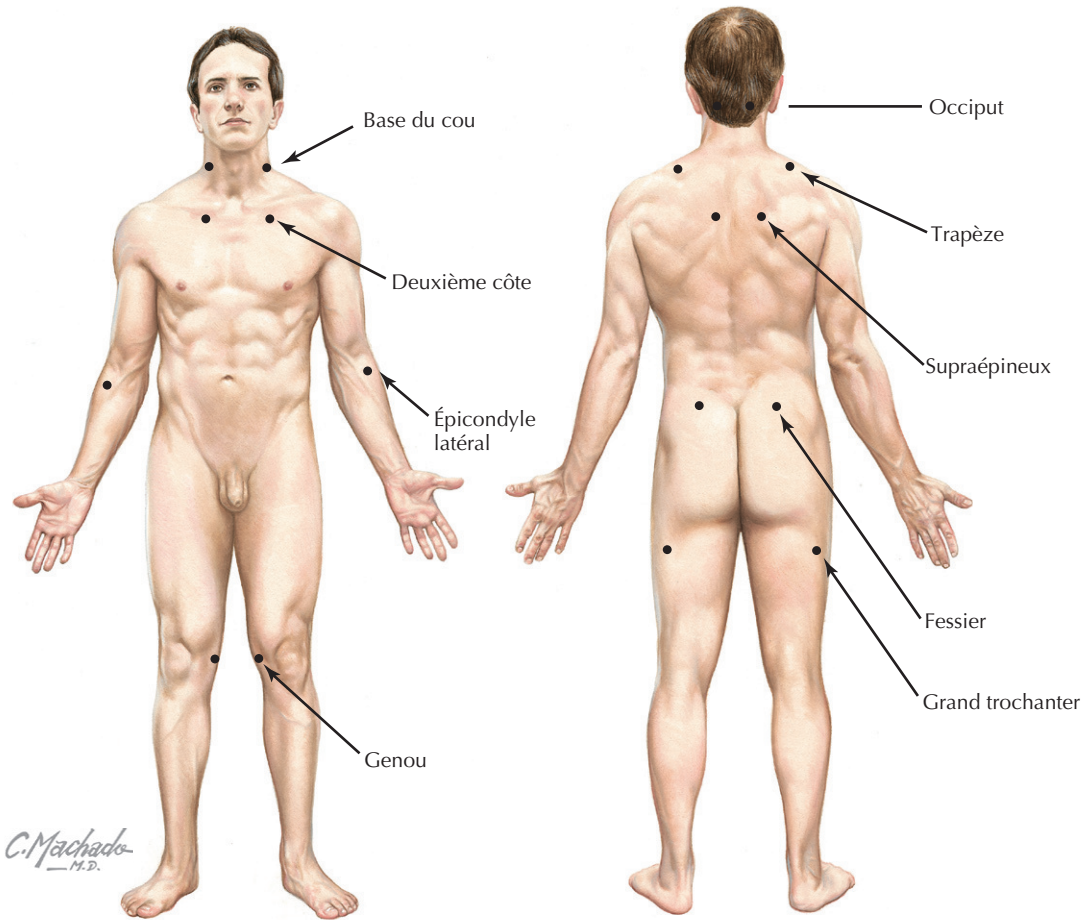
Tableau 145.1 Diagnostic différentiel de la fibromyalgie

Type de maladies	Maladies particulières
Rhumatologique	Lupus érythémateux disséminé* Polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren* Arthrose polyarticulaire, spondylose dégénérative Polymyalgia rheumatica* Polymyosite, myopathie par statines Syndromes douloureux régionaux* Ostéomalacie Syndromes d'hypermobilité
Neurologique	Syndrome du canal carpien* Radiculopathie cervicale* Myopathies métaboliques Sclérose en plaques* Compression de la moelle cervicale
Infection chronique	Endocardite bactérienne subaiguë Brucellose Hépatite VIH
Endocrine	Hypothyroïdie* Diabète de type 2 Hyperparathyroïdie
Néoplasique	Métastatique (par exemple mammaire, pulmonaire, prostatique) Myélome
Psychiatrique	Douleurs associées à des facteurs psychologiques* (anciennement, douleurs somatoformes) Troubles de somatisation (hystérie, syndrome de Briquet)

* Diagnostics différentiels fréquents.

D'après Winfield JB. La fibromyalgie. In : Dale DC, éd. ACP medicine. New York : WebMD Professional Publishing; 2006. p. 1412–8.

Figure 145.2 Points douloureux dans la fibromyalgie.



pas indiqués, à moins que le patient ne présente des signes objectifs de maladie structurelle à l'examen physique ou neurologique. Il n'est pas utile de distinguer cliniquement la fibromyalgie du syndrome de fatigue chronique (voir le chapitre 6) ou des nombreux syndromes douloureux régionaux. Toutefois, offrir aux patients un nom pour leur maladie a une valeur thérapeutique, en ce sens que cela leur permet de se concentrer sur leur rétablissement, plutôt que sur la recherche permanente d'une cause et d'un traitement.

Démarche diagnostique

Pour la fibromyalgie, on ne dispose pas de critères diagnostiques généralement admis, mais l'ACR a conçu et validé, à des fins expérimentales, un système de classification des patients et rappelle, à ce propos, deux éléments clés : la douleur diffuse et les points sensibles à la pression (figure 145.2). En pratique, il faut penser à la fibromyalgie quand un patient se plaint d'une douleur diffuse depuis plus de 3 mois, de fatigue associée aux activités habituelles, de sommeil non réparateur et de symptômes multiples qui ne peuvent pas être facilement expliqués. À l'exception des points sensibles à la pression (cinq sont peut-être suffisants), les examens physique et neurologique seront sans particularité, à moins qu'une autre maladie ne coexiste. Les tests diagnostiques de routine devraient être limités à un petit nombre de tests de dépistage afin d'exclure ou de confirmer la présence de maladies pouvant être confondues avec la fibromyalgie ou qui coexistent souvent avec ce syndrome (encadré 145.2).

Éléments clés dans les antécédents

- Évaluez le début, la localisation et la nature de la douleur, ainsi que les facteurs améliorants et aggravants.
- Informez-vous sur les points suivants : qualité du sommeil, activités de la vie quotidienne, facteurs de stress actuels et passés, anxiété ou dépression, harmonie conjugale et perception de soutien social. La reconnaissance des difficultés dans ces domaines est indispensable dans la prise en charge globale de la fibromyalgie.
- Demandez : « Comment s'est passée votre enfance ? » Cette question révèle fréquemment des expériences malheureuses, comme la maltraitance, qui ont accru la vulnérabilité du patient à la douleur chronique. La violence n'est pas limitée aux enfants, elle peut aussi être conjugale, comme on le constate souvent au cours de l'anamnèse.

Encadré 145.2 Tests diagnostiques de routine

- Hémogramme complet
- Créatine kinase
- Thyréostimuline (TSH)
- Vitesse de sédimentation (VS)
- Anticorps antinucléaires (ANA)
- Facteur rhumatoïde
- Autres tests envisageables :
  - évaluation dans un centre du sommeil, si le sommeil ne s'améliore pas avec les mesures conservatrices habituelles
  - test de saturation de la transferrine sérique et dosage de la ferritine sérique chez les patients âgés de 40–60 ans, car des arthralgies et myalgies diffuses ont été décrites chez des patients atteints d'hémochromatose
  - l'algométrie (dolorimétrie), qui évalue les seuils de douleur à la pression à hauteur de quatre points sensibles associés à la fibromyalgie (deux épicondyles latéraux, milieux des muscles trapèzes), est utile à la fois comme aide au diagnostic et comme guide semi-quantitatif de la thérapie; les valeurs normales sont ≥ 4 kg/cm^2

- L'anamnèse doit aussi porter sur d'éventuels syndromes douloureux régionaux, qui se superposent souvent à la fibromyalgie chez le même patient, par exemple la douleur articulation temporomandibulaire, le SCI et des douleurs pelviennes chroniques.
- Interrogez le patient sur les traitements antérieurs contre la douleur ou l'insomnie, ce qui peut vous guider dans l'élaboration d'un plan thérapeutique. Une dépendance aux opiacés et l'échec d'une prise en charge par un centre multidisciplinaire de la douleur sont de mauvais pronostic.
- Renseignez-vous sur le recours à la médecine complémentaire et alternative (*complementary and alternative medicine* [CAM]). Certains agents utilisés en CAM ne sont pas sûrs, et plusieurs peuvent interagir avec des médicaments conventionnels.

Il peut être utile de faire remplir un questionnaire simple par le patient, qui pourra y répondre dans la salle d'attente. Ce document devrait contenir des échelles validées d'évaluation de l'état de santé physique et psychologique; des échelles analogiques visuelles d'évaluation de la douleur, de la fatigue, des performances cognitives et de la conscience de ses propres capacités; une liste de symptômes courants. Facilement adaptable à une pratique chargée, un tel formulaire s'avère très utile dans l'évaluation approfondie d'un cas suspect de fibromyalgie.

Signes physiques

À l'exception des points sensibles à la pression, les examens physique et neurologique sont normaux en l'absence de maladies concomitantes. L'algométrie par pression sur plusieurs points sensibles évalue les seuils de détection de la douleur (la norme est d'environ 4 kg/cm^2). Appliquée lors de la visite initiale et des visites de contrôle, elle permet d'évaluer la réponse thérapeutique. En outre, l'algométrie peut servir de point de départ utile aux explications à fournir aux patients sur la nature de leur maladie.

Tests diagnostiques

Aucune anomalie spécifique de la fibromyalgie ne peut être détectée par les analyses de laboratoire. Cependant, un dépistage limité de troubles fréquemment associés et d'autres maladies qui peuvent causer de la douleur et de la fatigue est utile. Voici les tests recommandés : la recherche des anticorps antinucléaires, un hémogramme complet, une vitesse de sédimentation, les dosages de la protéine C réactive, de la TSH, de la créatine kinase, de l'aspartate aminotransférase et de l'alanine aminotransférase. Les tests d'infection virale, de dysautonomie (test d'inclinaison), la vitesse de conduction nerveuse et l'électromyographie ainsi que les études d'imagerie sont généralement inutiles.

Pièges diagnostiques

- *Ne pas diagnostiquer une maladie coexistante*. N'attribuez pas automatiquement tous les symptômes à la fibromyalgie, et souvenez-vous que ces patients peuvent souffrir d'une maladie intercurrente. La fibromyalgie coexiste souvent avec des pathologies structurelles définies, comme le LED ou la polyarthrite rhumatoïde, et la thérapie optimale requiert la distinction entre la fibromyalgie et la maladie concomitante.
- *Demander des tests diagnostiques inutiles*. À l'inverse, ne demandez pas un nombre excessif de tests sur la seule base de plaintes; c'est improductif et peut même interférer dans le traitement.
- *Ne pas reconnaître la coexistence de douleur nociceptive ou neuropathique*. Il faut identifier la cause de la douleur, comme celle de l'arthrose ou d'une sciatique liée à une discopathie dégénérative; elle aggrave la fibromyalgie et doit être traitée séparément.
- *Ne pas réaliser que le patient exagère la gravité de ses symptômes ou même les simule*. Dans des situations de bénéfices secondaires potentiels, en cas de litige à propos d'un préjudice personnel, le médecin peut être confronté à une exagération des symptômes et à une simulation manifeste. Par exemple, certains demandeurs, par ailleurs en bonne santé, sont bien informés sur l'emplacement des points sensibles. Dans ces cas, presser fermement sur les trapèzes ou le thorax postérieur avec un stéthoscope, plutôt qu'avec le doigt, peut être révélateur.

Soins et traitement

Considérations générales

Quatre principes régissent le traitement de la fibromyalgie :

1. la validation de la détresse;
2. le conservatisme diagnostique et thérapeutique;

3. une combinaison personnalisée de mesures pharmacologiques et non pharmacologiques ;
4. chercher à *soigner* plutôt qu'à guérir.

La validation des symptômes du patient et de sa détresse commence avec l'anamnèse initiale et l'examen physique. Des commentaires comme : « Tout est dans votre tête » ou « Vous n'avez rien de grave » ne servent qu'à perpétuer la maladie et peuvent constituer un obstacle thérapeutique insurmontable. Un objectif de la thérapie est de faire prendre conscience au patient de ses propres capacités, c'est-à-dire qu'il faut le convaincre fermement qu'il peut contrôler sa douleur et sa fatigue.

Bien que le traitement actuel soit surtout empirique, de nombreuses données provenant d'essais contrôlés et randomisés suggèrent que la douleur, la fatigue, le sommeil non réparateur, la dépression et l'anxiété répondent à une approche thérapeutique multiple combinant la pharmacothérapie avec des traitements physiques, psychologiques et comportementaux. Faire appel à un rhumatologue familier de la fibromyalgie est indiqué lorsque le diagnostic n'est pas clair, quand ce syndrome complique une maladie auto-immune ou une comorbidité musculosquelettique ou lorsque la réponse au traitement est médiocre. L'intervention d'un psychiatre est indispensable en cas de comorbidité psychotique et de dépression grave avec un risque de suicide.

Traitement optimal

Médicaments

Pour les douleurs diffuses de la fibromyalgie, un traitement initial avec de faibles doses d'un agent tricyclique (TCA), par exemple l'amitriptyline 10 à 50 mg au coucher, soulage la douleur, améliore le sommeil et le sentiment général de bien-être chez environ un tiers des patients, mais l'acceptation du patient peut être limitée par des effets anticholinergiques et sédatifs. En absence de dépression concomitante, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, comme la fluoxétine ou le citalopram, et les inhibiteurs à double action de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, comme la venlafaxine et la duloxétine, sont d'une efficacité prouvée pour le contrôle des douleurs, et peuvent être utilisés en combinaison avec un TCA. Au début du traitement, il faut être attentif à toute aggravation possible d'une dépression ou de pensées suicidaires. L'ajout d'un médicament antiépileptique, comme la gabapentine, le topiramate, la tiagabine ou la prégabaline, est indiqué chez les patients souffrant d'hyperalgésie et d'allodynie grave. Les relaxants des muscles squelettiques agissant centralement (par exemple la cyclobenzaprine, le baclofène, la tizanidine) sont généralement moins efficaces. L'usage topique de capsaïcine est utile lorsque celle-ci est appliquée par un massage doux des zones douloureuses, 2 fois par jour. Les opioïdes devraient généralement être évités, mais un sous-groupe de patients ne peut atteindre une qualité de vie et poursuivre leurs activités quotidiennes d'aucune autre manière. La douleur causée par une comorbidité est traitée d'une manière progressive avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens, avec ou sans analgésiques de type opioïde ou non.

La fatigue s'améliore généralement avec un traitement efficace de la douleur, de la dépression et des troubles du sommeil en combinaison avec un programme graduel d'exercices aérobies. Le modafinil peut être bénéfique pour les patients chez qui une fatigue harassante est une plainte persistante. Les troubles du sommeil doivent être traités activement ; il faut commencer par communiquer les règles d'une bonne hygiène du sommeil. La plupart des patients ont besoin de médicaments, comme l'alprazolam, la cyclobenzaprine, le témazépam, le trazodone ou la doxépine, isolément ou en combinaison avec un hypnotique non benzodiazépine, comme le zolpidem, le zaleplon ou l'ésopiclone. Le clonazépam ou le ropinirole au coucher sont efficaces pour le syndrome des jambes sans repos, qui est une comorbidité fréquente. Une étude formelle du sommeil est indiquée lorsque les mesures simples décrites précédemment s'avèrent inefficaces. Une dépression concomitante requiert également un traitement pharmacologique énergique, peut-être en liaison avec une psychothérapie formelle ou informelle.

Traitement non pharmacologique

De nombreux traitements non pharmacologiques se sont avérés utiles en restaurant la capacité physique, en soulageant la douleur et en améliorant le bien-être global ; ils devraient être combinés à un traitement médicamenteux. Des procédés efficaces sont des exercices aérobies gradués, la méditation, le yoga, un entraînement à la rétroaction biologique, seul ou en combinaison avec un apprentissage à la relaxation et avec des exercices aérobies, des conseils psychothérapeutiques et la participation à des groupes de soutien. Cependant, l'efficacité peut être limitée par le manque de motivation. Les programmes de conditionnement physique de haute intensité, les injections dans les points gâchettes, les ultrasons, la thérapie au laser, le bloc sphénopalatin, les régimes végétariens, la magnétothérapie, les manipulations et l'orientation vers une clinique de la douleur n'ont pas leur place dans le traitement de la fibromyalgie ou ne procurent qu'un bénéfice incertain.

Traitement chez les personnes âgées et des enfants

Le traitement des douleurs diffuses chez les personnes âgées et chez les enfants nécessite des approches particulières. Une évaluation précise de la douleur et un traitement efficace sont difficiles chez les personnes âgées ; elles craignent les tests diagnostiques, peuvent hésiter à signaler la douleur, ont peu confiance dans leurs capacités, et utilisent moins les méthodes d'adaptation cognitive. Dans la population pédiatrique, une douleur localisée ou diffuse inexpliquée est plus fréquente chez les filles adolescentes

ou préadolescentes, souvent en association avec des affects incompatibles, une diminution disproportionnée des performances scolaires et une détresse psychologique chez la malade, sa famille ou les deux. Les médicaments doivent être abandonnés, et un programme d'exercice aérobie doit être instauré. Une évaluation psychologique et une psychothérapie peuvent être nécessaires dans certains cas. Heureusement, la plupart des enfants s'en sortent bien.

Éviter les erreurs de traitement

- *Ne pas reconnaître une pseudo-toxicomanie*. Soyez conscient que le besoin de drogue peut être un signe de contrôle insuffisant des symptômes (pseudo-toxicomanie) plutôt qu'une dépendance à une drogue.
- *L'aggravation iatrogène*. Un médecin non averti, peu attentionné, qui fait peu de cas de la fibromyalgie comme entité diagnostique ou montre de l'indifférence à la souffrance ; peut contribuer à la prolongation de cette maladie.
- *La conversion d'une lésion aiguë en un état de douleur chronique*. Dans le traitement d'une lésion aiguë, par exemple une contracture cervicale à la suite d'un accident mineur, il faut éviter les atermoiements diagnostiques, une orientation floue en physiothérapie, une absence prolongée au travail, la prescription d'une minerve et l'utilisation de l'expression « fibromyalgie post-traumatique ».

Futures directions

Les orientations futures sont rapidement définies par l'énorme progrès accompli dans quatre domaines. Premièrement, il est maintenant reconnu que les caractéristiques physiopathologiques de la fibromyalgie et de plusieurs autres troubles douloureux régionaux, tels que le SCI et les maux de tête chroniques, coexistent souvent, partagent des caractéristiques pathophysiologiques communes et peuvent toutes être classées comme SSC. Deuxièmement, l'amplification de la douleur et la détresse psychologique ont été identifiées comme les deux voies principales de la vulnérabilité propre à ces troubles. Troisièmement, nous avons une connaissance beaucoup plus profonde des mécanismes et des voies neurophysiologiques qui sous-tendent l'amplification de la douleur. Enfin, les méthodes de génotypage à haut débit nous permettent de comprendre en profondeur les contributions génétiques à la douleur chronique et aux troubles psychologiques ainsi que les bases des différences individuelles dans l'expression clinique de la maladie. Le progrès dans ces domaines poussera les cliniciens à accepter la fibromyalgie et les syndromes apparentés comme des maladies « réelles », et fournira un guide rationnel pour une thérapie plus efficace et le développement de médicaments.

Ressources supplémentaires

American College of Rheumatology. Accessible à http://www.rheumatology.org/patients/factsheets/fibromya.html. Consulté le 2 décembre 2006.

Ceci est une excellente source d'information basée sur le point de vue d'un rhumatologue.

Arthritis Foundation. Accessible à http://www.arthritis.org/conditions/DiseaseCenter/Fibromyalgia/fibromyalgia.asp. Consulté le 2 décembre 2006.

Ceci est une excellente source d'informations pratiques pour les patients et leur famille.

Medlineplus Health Information. Accessible à http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/fibromyalgia.html. Consulté le 2 décembre 2006.

Ce site donne un aperçu de la façon dont le gouvernement fédéral aborde le problème de la fibromyalgie.

National Fibromyalgia Association. Accessible à http://www.fmaware.org/. Consulté le 2 décembre 2006.

Ce site web fournit des informations très pratiques provenant de la principale organisation d'aide aux patients atteints de fibromyalgie.

Données probantes

1. Burckhardt CS, Goldenberg D, Crofford L, et al. Guideline for the management of fibromyalgia pain in adults and children. APS Clinical Practice Guidelines Series n° 4. Glenview : American Pain Society ; 2005.

   Ce guide complet représente le consensus de l'American Pain Society concernant le traitement actuel de la fibromyalgie.
2. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, et al. Idiopathic pain disorders : pathways of vulnerability. Pain 2006 ; 123 (3) : 226-30. PMID : 16777329.

   Cette revue brève et perspicace résume les progrès récents de la génétique des troubles de douleur chronique, et conceptualise la façon dont les gènes et les influences environnementales interagissent dans la fibromyalgie et d'autres syndromes de sensibilité centrale.
3. Winfield JB. Fibromyalgia. In : Dale DC, éd. ACP medicine. New York : WebMD Professional Publishing ; 2006. p. 1412-8.

   L'auteur fournit une approche détaillée et pratique de la fibromyalgie, de son diagnostic et de sa prise en charge.
4. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders : the unifying concept of central sensitivity syndromes. Semin Arthritis Rheum 2007 ; 36 (6) : 339-56. PMID : 17350675.

   Le Dr Yunus passe en revue de manière exhaustive les caractéristiques cliniques ainsi que la neurobiologie de la fibromyalgie et des syndromes de douleur chronique apparentés. La littérature dans ce domaine est examinée de manière critique et combinée avec la vaste expérience de l'auteur.

Robert G. Berger

146

Goutte

Introduction

Les arthropathies microcristallines sont des maladies causées par la précipitation de cristaux pro-inflammatoires dans les espaces synoviaux ou ténosynoviaux. Ce caractère *pro-inflammatoire* tient à la nature particulière de certains cristaux. Dans le système musculosquelettique, le cristal pro-inflammatoire le plus commun est l'urate de sodium, responsable de la goutte. Ce chapitre traite de la physiopathologie de la formation de cristaux d'acide urique dans les espaces synoviaux, des différents tableaux cliniques de la goutte et des traitements respectifs de ces entités nosologiques.

Étiologie et pathogénie

L'incidence cumulée de la goutte sur une période de 20 ans est d'environ 8 %, avec une prédominance masculine. Le risque d'une attaque de goutte aiguë augmente avec la concentration sérique d'acide urique. À un taux sérique d'urate de 9 mg/dl, le risque de développer la goutte est environ 5 fois plus élevé que chez une personne avec un taux normal. Bien que le taux sérique soit élevé chez la plupart des patients, il peut être faussement bas, en particulier lors d'une exacerbation aiguë de la maladie, lorsque l'acide urique est consommé dans les espaces synoviaux par le processus de cristallisation.

L'acide urique est un catabolite provenant de la dégradation biochimique des purines; il est éliminé et sécrété principalement par voie rénale. Une élévation de la concentration sérique d'acide urique et la goutte qui en résulte passent par l'un des trois mécanismes suivants : une excrétion rénale insuffisante, un défaut génétique causant une surproduction ou un renouvellement cellulaire élevé.

Une excrétion rénale insuffisante est responsable de 85 à 90 % des cas de goutte clinique. Dans certains cas, ce défaut est dû à une anomalie génétique présumée dans le traitement de l'acide urique par le rein. Cette diminution d'excrétion peut également faire suite à une atteinte tubulaire (avec une clairance de la créatinine normale) ou à une maladie entraînant une diminution de la fonction rénale globale. Des médicaments et diverses substances diminuent l'excrétion rénale de l'acide urique, comme les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse, la ciclosporine, l'éthambutol, l'alcool, le plomb et l'aspirine à faible dose; tous peuvent entraîner une excrétion insuffisante et une hyperuricémie.

Les anomalies génétiques dans la voie biochimique d'élimination des purines aboutissant à la surproduction d'acide urique causent 5 % des cas de goutte clinique (figure 146.1). Une activité accrue de la PRPP synthétase (la consommation d'alcool se traduit également par une activité accrue de cette enzyme) et un déficit partiel ou complet de l'enzyme HGPRT de la voie de récupération des purines sont les anomalies enzymatiques les plus fréquentes impliquées dans ce mécanisme de l'hyperuricémie. Un déficit complet de l'enzyme HGPRT est responsable du syndrome de Lesch-Nyhan avec ses séquelles neurologiques. Ce syndrome s'observe presque exclusivement chez l'enfant.

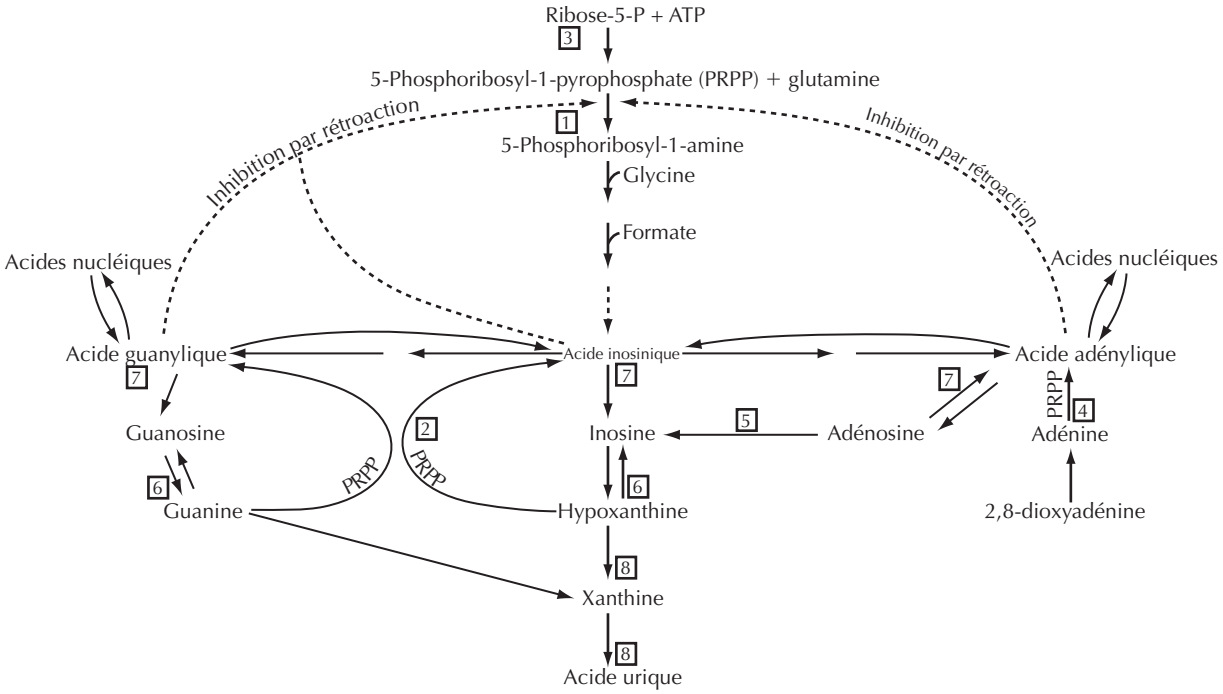
Des renouvellements cellulaires accélérés causent une surproduction d'acide urique chez des patients dont la voie biochimique des purines est normale (goutte secondaire). Cela peut survenir, notamment, dans les cancers hématologiques, en particulier le myélome multiple chez les patients âgés, durant une chimiothérapie contre un cancer hématologique ou métastatique, au début du traitement d'une anémie pernicieuse et dans certaines affections cutanées exfoliatives comme le psoriasis (voir la figure 146.1).

Tableau clinique

Goutte aiguë

La goutte aiguë classique touche généralement l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil. Cette monoarthrite aiguë, connue sous le nom de « podagre », survient de

Figure 146.1 Voie biochimique d'élimination des purines.



manière soudaine, habituellement dans les premières heures de la matinée. Érythème, chaleur et douleur aiguë se développent sur la face dorsale de l'articulation et peuvent impliquer les tendons extenseurs ainsi que les tissus environnants. La douleur est habituellement violente et disproportionnée par rapport à l'aspect clinique; les patients décrivent fréquemment la podagre comme la pire douleur qu'ils aient jamais éprouvée. Ils disent ne pas pouvoir tolérer le contact de l'articulation concernée avec un mince drap de lit ou avec l'air froid. Sans traitement, l'attaque peut durer 5 à 7 j; lorsqu'elle disparaît, la peau couvrant l'articulation concernée tend à desquamer. Les attaques récurrentes sont fréquentes, pouvant survenir tous les mois, ou sont sporadiques, les crises ne se reproduisant qu'à intervalles de quelques années.

La goutte aiguë peut toucher n'importe quelle articulation, mais elle affecte le plus souvent les genoux, les poignets, les épaules, les articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales ou distales des doigts ou des orteils. Le squelette axial, notamment les hanches, est moins souvent en cause, mais des cas de goutte aiguë des articulations sacro-iliaques et sternoclaviculaires ont été rapportés. Les crises peuvent se limiter à des gaines ténosynoviales et être confondues avec d'autres causes de tendinite, en particulier avec des syndromes de surmenage musculosquelettique. Des attaques polyarticulaires impliquant au moins deux articulations ou tendons ne sont pas rares et peuvent imiter d'autres maladies rhumatismales systémiques. La fièvre et les malaises sont fréquents dans la goutte aiguë polyarticulaire, mais moins dans les poussées monoarticulaires.

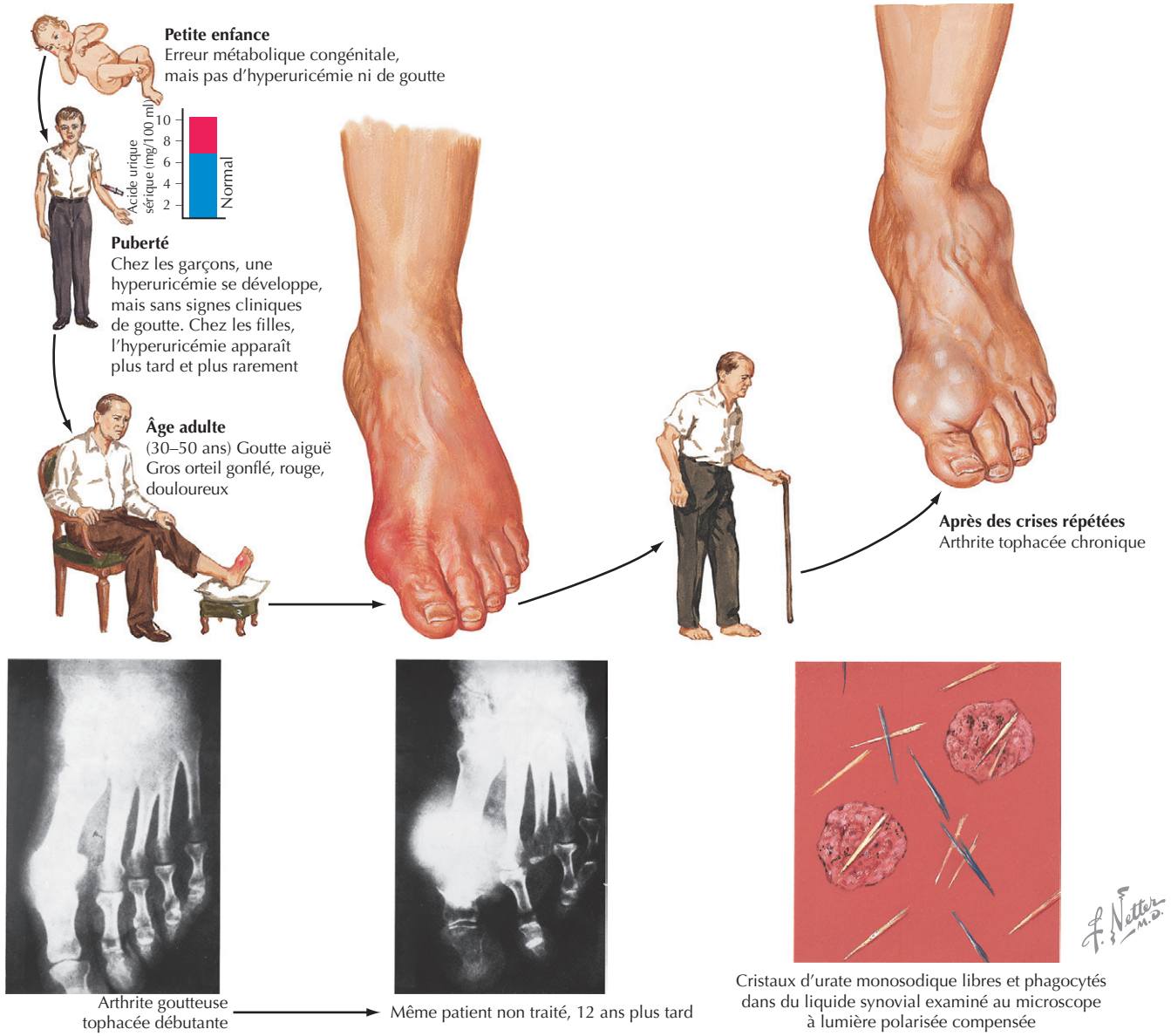
À l'examen physique, le patient ne peut généralement pas bouger l'articulation ou le tendon atteint sans douleur intense. Sans mobilisation de l'articulation sous-jacente, la douleur tendineuse peut être déclenchée par l'étirement du muscle correspondant. Dans les genoux, les épaules ou les chevilles, au cours d'une crise de goutte aiguë, des effusions articulaires, abondantes et tendues sont fréquentes. Occasionnellement, un kyste poplité postérieur (kyste de Baker) peut se former à la suite d'une goutte aiguë du genou; dans certains cas, il se rompt et l'écoulement du liquide dans le mollet provoque des signes cliniques semblables à ceux d'une thrombose veineuse profonde.

Les résultats de laboratoire lors d'une crise peuvent montrer une hyperleucocytose avec augmentation des formes jeunes, une accélération de la vitesse de sédimentation (parfois supérieure à 100 mm/h, à la méthode Westergren) et un accroissement des taux de protéines de phase aiguë comme la ferritine et la protéine C réactive. Le liquide synovial contient un grand nombre de leucocytes polynucléaires et peut sembler macroscopiquement purulent. Le taux d'acide urique sérique peut être normal; il n'a aucune valeur pour le diagnostic de la goutte. Si ce n'est le gonflement des tissus mous et un épanchement dans les grosses articulations, les radiographies sont presque toujours normales, à moins que l'articulation concernée n'ait été endommagée par des crises récurrentes ou que le patient ait une goutte chronique.

Goutte chronique

Les patients se présentent avec une arthrite chronique, parfois déformante, affectant les poignets, les pieds, les

Figure 146.2 Arthrite goutteuse : évolution spontanée.



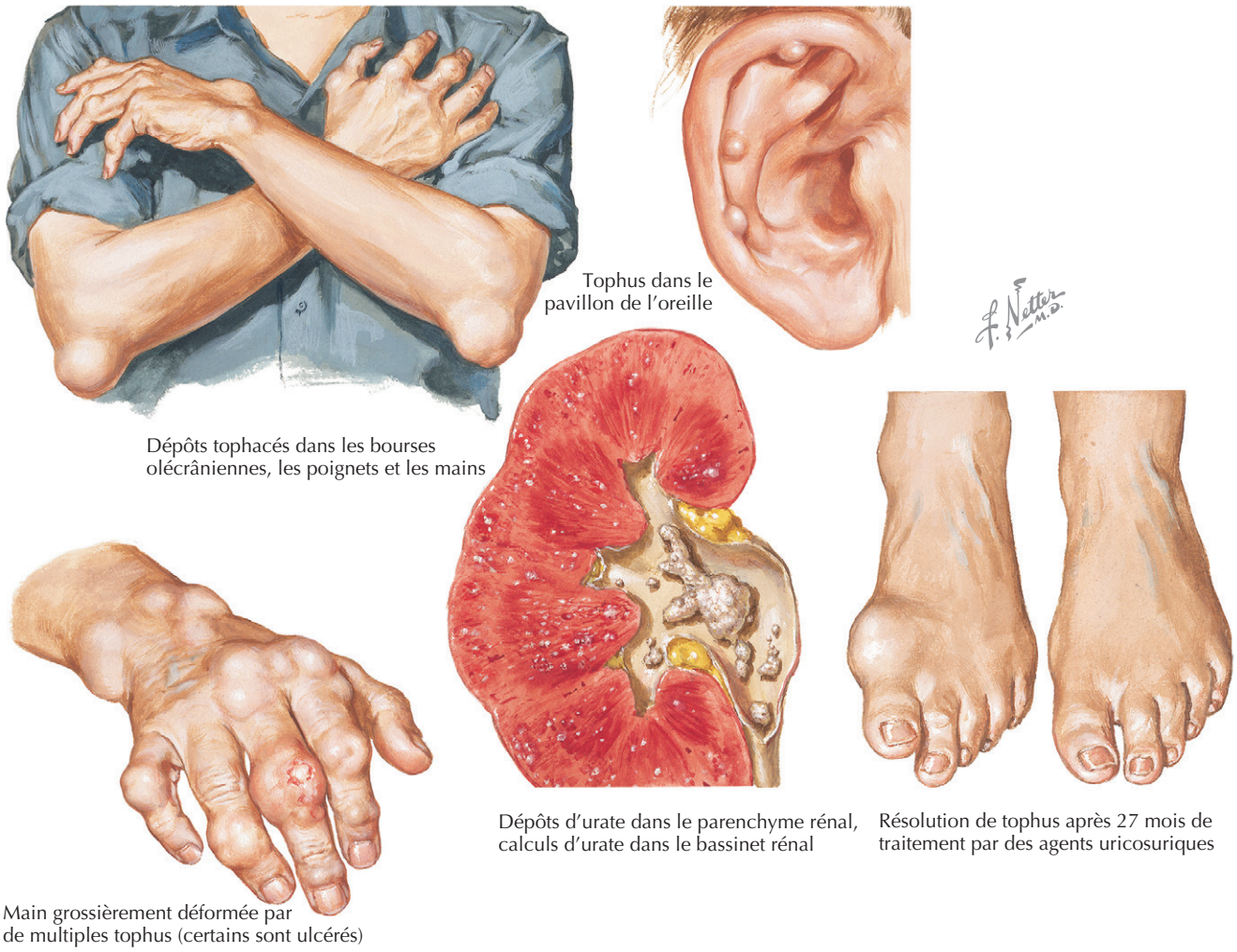
genoux et les épaules (figure 146.2). Elle peut causer une déviation cubitale des doigts et leur déformation en col de cygne ainsi que d'autres déformations des mains et des pieds ; par conséquent, elle peut souvent être diagnostiquée à tort comme polyarthrite rhumatoïde. Les patients décrivent soit des crises aiguës épisodiques de gonflement, de rougeur et de douleurs dans les articulations concernées, soit une histoire plus indolente d'enflure et de douleur chronique. L'examen physique montre souvent des signes de synovite chronique, surtout des mains et des pieds, en général asymétrique (contrairement à la polyarthrite rhumatoïde). Outre les déformations articulaires, l'amplitude des mouvements peut être réduite.

Les analyses de laboratoire peuvent aggraver la confusion avec la polyarthrite rhumatoïde, car 20 à 25 % des patients souffrant de goutte chronique produisent du facteur rhumatoïde. Le taux sérique d'acide urique est habituellement élevé, mais peut être normal. La vitesse de sédimentation est habituellement modérément accélérée. Les radiographies montrent des érosions semblables à celles de la polyarthrite rhumatoïde, mais un spécialiste en radiologie osseuse expérimenté peut reconnaître les érosions périarticulaires, plus kystiques, avec formation d'os nouveau, qui contribuent à la distinction entre images de goutte chronique et de polyarthrite rhumatoïde.

Goutte tophacée

Certains patients, presque toujours atteints de la forme chronique de la goutte, développent des dépôts sous-cutanés

Figure 146.3 Goutte tophacée.



d'acide urique appelés *tophus*, qui forment des nodules, généralement dans les extenseurs du coude, les tendons d'Achille, les extenseurs des mains et des pieds ainsi que dans le pavillon de l'oreille (figure 146.3). Leur aspect à l'examen physique est identique à celui des nodules rhumatoïdes, et ils ne se distinguent que par la présence de cristaux d'acide urique que l'on peut reconnaître au microscope à lumière polarisée compensée à l'examen du liquide d'aspiration du liquide articulaire ou d'une biopsie d'un nodule. Les patients qui abusent d'alcool fait maison ou de contrebande, produit à l'aide d'anciens modèles de batteries d'automobile contenant du plomb, peuvent développer une forme grave de la goutte tophacée appelée «goutte saturnine».

Diagnostic différentiel

L'erreur la plus commune dans la goutte aiguë est de ne pas diagnostiquer une infection articulaire, ce que l'on peut éviter en recourant immédiatement à une arthrocentèse dès que l'on est confronté à une inflammation aiguë. Si des cristaux d'acide urique sont détectés, le diagnostic de goutte sera confirmé, car il est extrêmement rare que des bactéries et des cristaux d'acide urique soient présents simultanément dans la même articulation. Parfois, des maladies associées à HLA-B27, en particulier le syndrome de Reiter, peuvent se présenter comme une goutte aiguë. La goutte tophacée a très souvent été diagnostiquée comme polyarthrite rhumatoïde, car, comme mentionné précédemment, les nodules apparaissent cliniquement identiques aux nodules rhumatoïdes et 20 % des patients souffrant de goutte chronique produisent du facteur rhumatoïde. Cette erreur peut être évitée en aspirant un nodule qui, en cas de goutte, contiendra de l'acide urique pur.

Démarche diagnostique

Le diagnostic de l'une des formes de goutte peut être posé sur la base de la présence de cristaux d'acide urique en forme d'aiguille et de biréfringence négative dans le liquide synovial, ténosynovial ou dans le liquide aspiré d'un nodule

articulaire, tendineux ou sous-cutané. Dans la goutte aiguë, ces cristaux sont présents hors des cellules ou dans des leucocytes polynucléaires. Dans la goutte chronique et tophacée, des cristaux libres d'acide urique peuvent être présents en l'absence de réaction des cellules inflammatoires. La plupart des laboratoires commerciaux sont en mesure d'examiner le liquide synovial en microscopie polarisée compensée, les cristaux d'acide urique demeurant observables dans les échantillons de liquide synovial jusqu'à 7 j. Une radiographie osseuse planaire peut être utile pour le diagnostic de la goutte.

Soins et traitement

Goutte aiguë

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) restent la base du traitement de la crise aiguë. L'indométhacine a été le premier de ce groupe à être utilisé contre la goutte aiguë. La dose initiale moyenne se situe entre 100 mg et 200 mg/j par voie orale en doses fractionnées, selon la gravité de l'attaque et le poids du patient. Un certain soulagement des symptômes devrait survenir dans les 2 h. La posologie doit être réduite de façon progressive en 3 à 4 j, au fur et à mesure de l'amélioration. D'autres AINS, tels que le naproxène (500 mg, 2 à 3 fois par jour) ou l'ibuprofène (800 mg, 4 fois par jour), sont également efficaces. L'aspirine est contre-indiquée, car elle augmente la concentration sérique d'acide urique au début de son utilisation. Les AINS à action prolongée, dont les concentrations stables ne sont atteintes qu'avec retard (par exemple piroxicam et nabumétone), devraient être évités. Les AINS sont contre-indiqués chez les patients atteints de maladie rénale préexistante avec une hémodynamique rénale altérée; ils peuvent, en effet, précipiter une hyperkaliémie et altérer la fonction rénale. Les nouveaux AINS sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 sont aussi efficaces que les AINS non spécifiques contre la goutte aiguë.

Si les AINS sont contre-indiqués, les patients peuvent prendre de la colchicine par voie orale, mais l'administration intraveineuse de ce médicament n'a pas sa place actuellement dans l'arsenal thérapeutique de la goutte aiguë. Étant donné son efficacité dans la goutte aiguë, une réponse évidente à ce médicament peut être utile pour soutenir le diagnostic. Toutefois, des doses proches du seuil de toxicité sont nécessaires. Pour cette raison, la posologie suivante est habituellement recommandée : 1,2 mg d'abord, suivie par 0,6 mg toutes les 2 h jusqu'au soulagement de la douleur, ou la manifestation d'effets secondaires comme de la diarrhée ou des vomissements. La dose totale nécessaire est habituellement comprise entre 4 et 8 mg. Le soulagement peut ne pas survenir pendant les quelques heures après les réactions toxiques et peut ne pas être complet.

Si la colchicine et les AINS sont contre-indiqués, des corticoïdes peuvent être injectés dans l'articulation et, si un trop grand nombre d'articulations sont touchées, on peut envisager une corticothérapie par voie orale.

Goutte chronique et goutte aiguë récurrente

Les patients atteints de goutte chronique ou de goutte aiguë récidivante devraient recevoir un traitement prophylactique avec des agents qui réduisent les concentrations sériques d'acide urique. La décision d'utiliser ces médicaments dans la goutte aiguë épisodique doit être fondée sur les souhaits de chaque patient, parce que certains patients tolèrent quatre à cinq crises par an et n'utilisent que des AINS pendant chaque attaque, tandis que d'autres préfèrent une prophylaxie à long terme. Les régimes pauvres en purine sont désagréables et rarement tolérés comme méthode de réduction de l'acide urique sérique. Les agents réducteurs d'uricémie ne devraient jamais être pris pendant une crise aiguë, car ils ne feront qu'empirer et prolonger le cours de l'attaque. Les patients souffrant de goutte aiguë épisodique devraient être asymptomatiques pendant au moins 4 à 6 semaines avant la première prise d'un agent diminuant l'uricémie. Les patients souffrant de goutte chronique devraient prendre un AINS ou de la colchicine, 0,6 mg 2 fois par jour, au début du traitement prophylactique.

Le choix de l'agent prophylactique est basé sur le mécanisme responsable : soit le patient excrète trop peu d'acide urique soit il en produit trop. Les patients souffrant de goutte appartiennent surtout au premier groupe (90 %) et devraient recevoir les agents uricosuriques les moins toxiques. L'allopurinol est réservé à ceux qui produisent trop d'acide urique. Un dosage d'acide urique dans l'urine de 24 h permet d'établir à quel groupe le patient appartient. Le traitement doit être fondé sur le taux d'excrétion urinaire d'acide urique. L'uricémie doit être déterminée au début de la prophylaxie et utilisée comme guide pour l'ajustement de la posologie du médicament choisi, avec un objectif d'abaisser le taux sérique d'acide urique jusqu'à 5–7 mg/dl. Historiquement, la colchicine (0,6 mg, 2 fois par jour) a été ajoutée à tout traitement prophylactique pour prévenir les poussées.

Le probénécide, le premier agent uricosurique, est utilisé comme traitement initial chez les patients dont l'excrétion d'acide urique est déficiente. Il agit en inhibant la réabsorption de l'urate par les tubules rénaux et augmente ainsi son excrétion. Il est contre-indiqué chez les patients souffrant de lithiase rénale et n'est pas efficace chez les personnes dont la fonction rénale est altérée. Son effet est diminué par l'administration concomitante d'aspirine. La dose initiale est de 500 mg 2 fois par jour, et le médicament est disponible sous une forme associée à 0,6 mg de colchicine. Le sulfinpyrazone (200 mg, 2 fois par jour) est un autre uricosurique efficace, qui peut être utilisé en lieu et place du probénécide. Les antihypertenseurs antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, comme le losartan, agissent également comme uricosuriques et sont un moyen commode de traiter l'hypertension artérielle et la goutte avec un seul agent.

L'allopurinol, qui est rapidement métabolisé en oxypurinol, agit par inhibition de la xanthine oxydase, réduisant ainsi la production d'acide urique. Il ne devrait être utilisé qu'en cas de surproduction ou lorsque les agents uricosuriques sont contre-indiqués ou inefficaces. La dose initiale devrait être de 100 mg/j, et selon le risque de déclenchement d'une goutte aiguë, la dose peut ensuite être augmentée chaque semaine de 100 mg/j jusqu'à une dose de 300 mg/j. Parfois, une posologie approchant 600 mg/j est nécessaire chez les patients qui ont des causes génétiques de surproduction d'acide urique. Les principaux effets secondaires de l'allopurinol sont des réactions allergiques, qui vont d'une éruption cutanée mineure à une maladie grave, potentiellement mortelle, une épidermolyse toxique avec néphrite interstitielle. Environ 30 % des patients qui commencent un traitement à l'allopurinol développent une éruption cutanée. Dans ce cas-là, l'allopurinol devrait être immédiatement interrompu. La dose doit être réduite en présence d'insuffisance rénale (d'environ 100 mg/j pour une diminution de la clairance de la créatinine de 30 ml/min).

Goutte tophacée

L'objectif du traitement de la goutte tophacée est de réduire l'uricémie et de mobiliser et dissoudre les dépôts nodulaires d'acide urique. Ce que l'on peut obtenir au moyen d'agents uricosuriques avec l'allopurinol chez les patients qui peuvent tolérer ce traitement. Ces patients ne nécessitent pas de prélèvement d'urine de 24 h pour l'acide urique, car les deux classes de médicaments sont utilisées en association. On commence par l'allopurinol et l'agent uricosurique suit après un intervalle de 6 semaines. Après disparition des tophus (cela peut prendre des années), l'agent uricosurique peut être arrêté.

Futures directions

Des inhibiteurs non puriniques de la xanthine oxydase, sans les effets secondaires cutanés de l'allopurinol, sont en essai clinique. On étudie également des uricases, qui convertissent l'acide urique en eau, dioxyde de carbone et peroxyde d'hydrogène, mais en raison des radicaux peroxyde, ces agents sont encore trop toxiques pour un usage clinique. Il est à espérer qu'à l'avenir, des traitements seront développés qui augmentent le métabolisme de l'acide urique et améliorent le sort des patients prédisposés à la goutte.

Ressources supplémentaires

National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease. Questions and answers about gout. Accessible à http://www.niams.nih.gov/hi/topics/gout/gout.htm. Consulté le 11 octobre 2006.

Cette excellente revue destinée aux patients traite de la pathogénie et du traitement de la goutte.

National Library of Medicine. Gout and pseudogout. Accessible à http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/goutandpseudogout.html. Consulté le 11 octobre 2006.

Ce tour d'horizon de ces deux maladies microcristallines comprend un résumé des causes, symptômes et traitement. La discussion s'adresse davantage aux médecins, mais les patients comprendront aussi la plupart des informations.

Données probantes

1. Lee SJ, Terkeltaub RA. New developments in clinically relevant mechanisms and treatment of hyperuricemia. Curr Rheumatol Rep 2006; 8 (3) : 224-30. PMID : 16901081.

Les auteurs discutent des nouveaux traitements de l'hyperuricémie par des inhibiteurs non puriniques de la xanthine oxydase et des uricases.

2. Nuki G. Treatment of crystal arthropathy : history and advances. Rheum Dis Clin North Am 2006; 32 (2) : 333-57. PMID : 16716883.

Les auteurs proposent un excellent aperçu de l'histoire et des traitements antérieurs et actuels d'une maladie ancienne.

Robert G. Berger

147

Maladies microcristallines

Introduction

Une arthropathie microcristalline, en dehors de la goutte, peut être causée par la précipitation des cristaux phlogistiques de pyrophosphate de calcium et de phosphate de calcium basique (PCB) dans les espaces synoviaux ou ténosynoviaux. Bien que chacun de ces types de cristaux produise un syndrome clinique distinct, ils partagent la propriété commune de déclencher une inflammation articulaire. Ce chapitre concerne essentiellement les maladies dues au pyrophosphate de calcium et au PCB, mais il faut savoir que beaucoup d'autres types de cristaux ont été trouvés dans les espaces synoviaux par cristallographie et microscopie polarisée compensée. Il s'agit d'oxalate de calcium chez les patients atteints d'oxalose primaire ou en hémodialyse, de cristaux liquides de cholestérol et de lipides, de cryoglobulines, d'hémoglobine, de cystine et de cristaux de Charcot-Leyden. Dans certains cas, ces cristaux rares déclenchent très probablement une réaction inflammatoire, mais dans d'autres, ils peuvent n'être que des épiphénomènes à d'autres processus pathogéniques.

Maladie liée au dépôt de pyrophosphate de calcium

Étiologie et pathogénie

Une inflammation articulaire peut être causée par la précipitation de cristaux de pyrophosphate dihydrate de calcium (PPDC) dans les espaces synoviaux, ténosynoviaux ou cartilagineux. Contrairement aux cristaux d'acide urique, qui déclenchent presque toujours une inflammation clinique, les cristaux de PPDC peuvent se déposer dans les tissus cartilagineux, particulièrement chez les personnes âgées, et ne susciter aucun symptôme clinique apparent. Ces dépôts sont visibles dans les espaces articulaires sur les radiographies ordinaires des genoux ou des poignets chez environ 30 % des patients âgés de plus de 80 ans et chez 10 % des patients de 60 à 75 ans, mais des conséquences cliniques des dépôts de PPDC ne se manifesteront que chez quelques-uns. On ignore encore le mécanisme biochimique et quelles sont les anomalies responsables des dépôts articulaires de pyrophosphate de calcium. Malgré cette méconnaissance, on sait que cinq maladies prédisposent à ce syndrome. Leur liste est facile à retenir ; le nom de chacune commence par un h : hyperparathyroïdie, hémochromatose, hypothyroïdie, hypomagnésémie et hypophosphatasie. Des dépôts précoces de PPDC (avant l'âge de 40 ans) peuvent se former dans chacune de ces maladies, mais dans certains cas, ils sont la conséquence d'une maladie héréditaire rare.

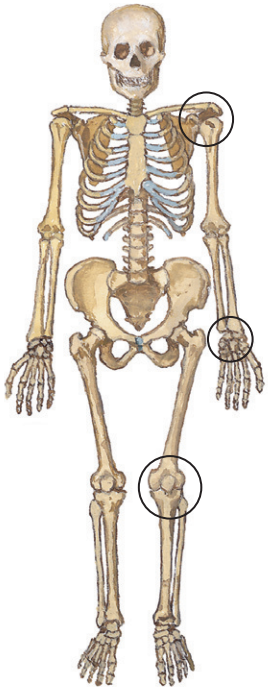
Tableau clinique

Pseudogoutte aiguë

Les dépôts de PPDC peuvent causer un syndrome que l'on appelle « pseudogoutte », car les manifestations de cette monoarthrite ou oligoarthrite aiguë ressemblent à celles de la goutte. La pseudogoutte affecte surtout les femmes âgées et touche surtout les genoux, les épaules et les poignets (figure 147.1). Elle imite non seulement la goutte mais aussi une arthrite septique. Cependant, au contraire de la goutte, les orteils et les doigts sont rarement atteints.

À l'examen physique, comme dans la goutte, le patient ne peut généralement pas mouvoir l'articulation atteinte sans déclencher une douleur violente. Pendant la crise, des épanchements synoviaux copieux se forment fréquemment dans les genoux ou les épaules. Les articulations touchées sont rouges et chaudes et le patient peut être légèrement fiévreux. Lors de la crise, les examens de laboratoire peuvent montrer de la leucocytose avec une proportion élevée de formes jeunes, une vitesse de sédimentation accélérée et une augmentation des protéines de phase aiguë, comme la ferritine et la protéine C réactive. Habituellement, le liquide synovial contient surtout des leucocytes polynucléaires, signe d'inflammation légère à modérée, et peut

Figure 147.1 Pseudogoutte.



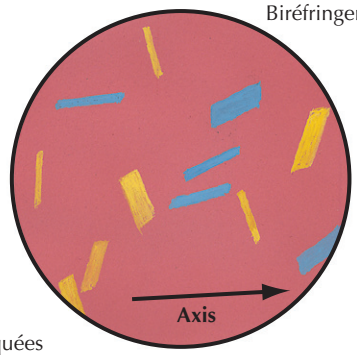
Pseudogoutte aiguë
Crise soudaine sous forme de mono- ou oligoarthrite touchant les genoux, les épaules ou les poignets, surtout chez la femme âgée

Forme ostéoarthritique :
arthrite déformante chronique touchant le plus souvent les genoux, les épaules et les poignets. Les articulations métacarpo-phalangiennes peuvent également être impliquées

Forme pseudorhumatoïde :
forme rare de polyarthrite aiguë ou chronique, particulièrement des mains et des poignets ; elle imite la polyarthrite rhumatoïde

Chez de nombreux patients, la radiographie montre des dépôts de PPDC cliniquement asymptomatiques

Articulations fréquemment touchées

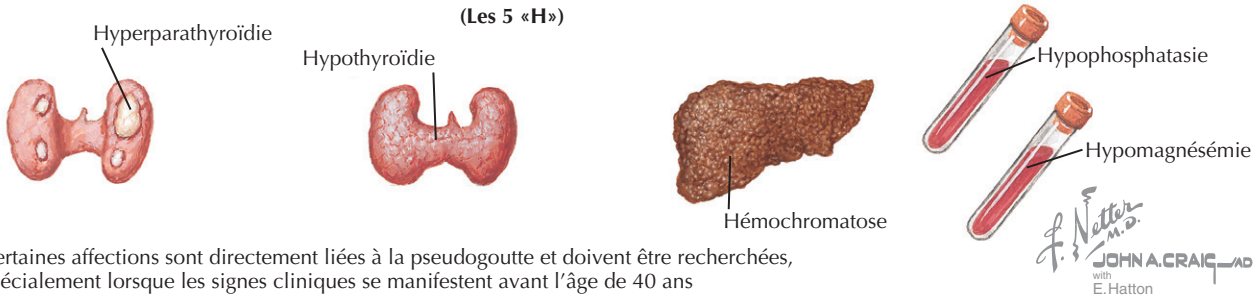


Le diagnostic repose sur la mise en évidence de cristaux de PPDC, de forme rhomboïde, de faible biréfringence, dans le liquide synovial des articulations touchées



L'implication du poignet est fréquente dans la pseudogoutte mais rare dans l'arthrose, et contribue à différencier les deux affections

Affections associées (Les 5 «H»)



Certaines affections sont directement liées à la pseudogoutte et doivent être recherchées, spécialement lorsque les signes cliniques se manifestent avant l'âge de 40 ans

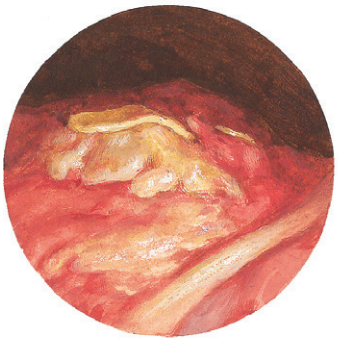
prendre macroscopiquement un aspect purulent. Des radiographies peuvent montrer de la chondrocalcinose au sein de l'articulation concernée (figure 147.2).

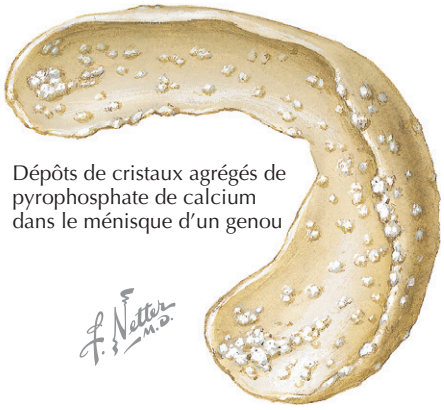
Forme arthrosique de la pseudogoutte

Le tableau clinique de la forme arthrosique de la pseudogoutte est celui d'une arthrite chronique, parfois déformante, qui affecte principalement les genoux, les poignets, les épaules et les articulations métacarpophalangiennes. Les patients peuvent décrire des crises de gonflement, avec rougeur et douleur dans les articulations touchées, ou une évolution plus indolente de douleur chronique non inflammatoire. L'examen physique révèle des changements semblables à ceux de l'arthrose, avec des crépitations articulaires, des déformations et une diminution de l'amplitude des mouvements des articulations concernées. Le genou peut être déformé en valgus («en coup de vent»), alors qu'une déformation en varus est plus fréquente dans l'arthrose vraie. Puisque le poignet n'est presque jamais impliqué dans l'arthrose vraie, si sa déformation accompagne d'autres lésions de type arthrosique, le diagnostic de pseudogoutte devrait être envisagé. Les examens de laboratoire ne sont généralement pas utiles. La vitesse de sédimentation est habituellement normale. Les radiographies des articulations touchées montrent en général de l'arthrose, bien que la présence de chondrocalcinose, en particulier dans le fibrocartilage triangulaire cubital du poignet, puisse être utile à la discrimination de cette forme de pseudogoutte et de l'arthrose ordinaire.

Figure 147.2 Chondrocalcinose articulaire (pseudogoutte).

Synovite cristalline : cristaux de pyrophosphate de calcium mis en évidence dans une biopsie par microscopie en lumière polarisée



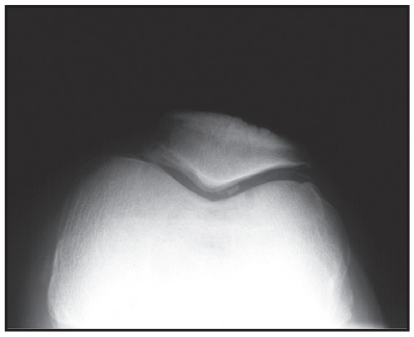




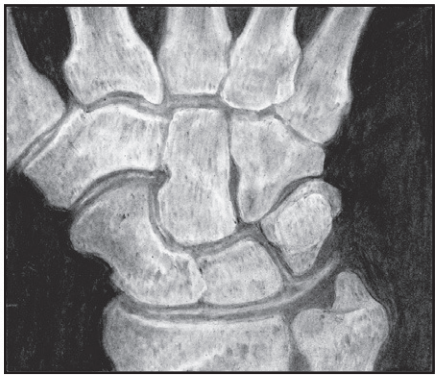
Une radiographie de face du genou révèle des densités dues à des dépôts calciques dans les ménisques



Sur une radiographie de profil, des dépôts calciques dans le cartilage articulaire du fémur et de la rotule apparaissent comme des opacités blanches pelucheuses



Vue axiale (plongeante) du genou en flexion montrant la calcinose des cartilages articulaires de la rotule et du fémur



Dessin d'une radiographie montrant des dépôts calciques dans les cartilages articulaires du carpe comme de fines lignes entre les os carpiens et dans l'articulation radiocarpienne

Forme rhumatoïde de la pseudogoutte

Cette forme rare de pseudogoutte peut imiter l'arthrite rhumatoïde. Le tableau clinique est une polyarthrite symétrique aiguë ou chronique, particulièrement des mains et des poignets. Le test sérique du facteur rhumatoïde peut parfois être positif. Parfois, les patients avec cette forme de pseudogoutte peuvent être très malades, avec de la fièvre, une inflammation polyarticulaire et une vitesse de sédimentation supérieure à 100 mm/h (méthode Westergren). Des radiographies (surtout des mains) peuvent discriminer cette affection de l'arthrite rhumatoïde classique.

Diagnostic différentiel et démarche diagnostique

Le diagnostic d'une des formes de pseudogoutte ne peut être posé que par la mise en évidence de cristaux

rhomboïdes, faiblement biréfringents, de pyrophosphate dihydrate de calcium dans le liquide synovial aspiré d'une articulation concernée. La plupart des laboratoires commerciaux peuvent examiner le liquide synovial en microscopie à polarisation compensée. Cependant, contrairement aux cristaux d'acide urique, les cristaux de pyrophosphate de calcium ne restent visibles dans les échantillons de liquide synovial que durant 48 à 72 h avant leur dissolution, ce qui signifie que l'examen doit être effectué peu après le prélèvement. Ces cristaux sont beaucoup plus petits que les cristaux d'acide urique (environ un quart du diamètre d'un neutrophile) et peuvent être présents dans le liquide synovial à la suite d'un autre processus principalement responsable de l'inflammation articulaire. Pour cette raison, la présence de cristaux de pyrophosphate de calcium (même intracellulaire) dans le liquide synovial n'exclut pas totalement la possibilité d'une arthrite infectieuse coexistante. Et si le délai entre la ponction et l'examen du liquide synovial est long, l'absence de cristaux de calcium pyrophosphate n'exclut pas le diagnostic de pseudogoutte. Si plusieurs indices cliniques font suspecter une arthrite infectieuse, le patient doit être traité pour l'arthrite bactérienne jusqu'à ce que les résultats des cultures soient connus. Dès les premières manifestations de pseudogoutte, il faut demander des dosages sériques du calcium, du phosphate et de la thyréostimuline ; dans un contexte clinique approprié, en d'autres termes, si d'autres signes suggestifs d'hémochromatose sont présents, des marqueurs génétiques de l'hémochromatose devraient être recherchés.

Soins et traitement

Pseudogoutte aiguë

Le traitement le plus efficace et le moins toxique de la pseudogoutte aiguë limitée à une ou deux articulations est l'injection intra-articulaire de corticostéroïdes. Une préparation de stéroïde à longue durée d'action, comme l'hexacétonide de triamcinolone, devrait être utilisée. Ces esters de cortisol à chaîne ramifiée, sous forme cristalline, resteront dans l'espace synovial et y exerceront leur activité anti-inflammatoire durant 2 à 3 mois. Le patient en crise de pseudogoutte polyarticulaire doit être traité avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à action rapide. Il faut éviter les AINS retard, dont la concentration efficace n'est atteinte qu'après un long délai (piroxicam et namebutone). L'efficacité des nouveaux AINS sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 dans la pseudogoutte aiguë n'a pas encore été étudiée. Chez les patients pour lesquels les AINS sont contre-indiqués, on peut recourir à la prednisone par voie orale, à dose modérée et rapidement régressive. La colchine orale a un effet bénéfique dans la pseudogoutte aiguë, mais doit être réservée aux rares patients qui ne peuvent recevoir aucune des autres traitements proposés.

Forme arthrosique de pseudogoutte

Les patients atteints de la forme arthrosique de la maladie chronique doivent être pris en charge comme tout patient arthrosique. En raison de la base inflammatoire de l'arthropathie, les AINS, mais pas l'acétaminophène, devraient être utilisés comme agents de première ligne. Les corticostéroïdes oraux ne sont généralement pas efficaces, et un remplacement articulaire chirurgical peut être nécessaire si l'articulation est fortement altérée.

Forme rhumatoïde de pseudogoutte

Chez les patients atteints de la forme rhumatoïde, on peut essayer un AINS, mais souvent la maladie ne pourra être contrôlée que par des doses modérées de corticostéroïdes par voie orale. Contrairement à la polyarthrite rhumatoïde classique, cette forme de pseudogoutte a tendance à se manifester par des crises qui disparaissent spontanément après quelques semaines ou mois, ce qui permet une utilisation temporaire de corticostéroïdes.

Futures directions

Les traitements de la pseudogoutte ne sont pas optimaux. Puisque les défauts biochimiques qui aboutissent à la formation de cristaux de PPDC sont inconnus, aucun agent pharmacologique préventif n'est disponible pour cette affection. Les recherches biochimiques et physicochimiques en cours devraient aboutir au contrôle efficace de cette maladie, comme ce qui a été réalisé pour le traitement de la goutte.

Cristaux de phosphate de calcium basique

Étiologie et pathogénie

Des cristaux de PCB (on considérait jadis qu'il s'agissait uniquement d'hydroxyapatite de calcium) ont été isolés chez des patients atteints de périarthrite calcifiée, de tendinite, de bursite et, parfois, de monoarthrite aiguë. En de rares occasions, ils ont été associés à une arthrite, ou périarthrite, chronique, mais dans ces cas, il n'est pas établi clairement si leur présence est une cause ou un épiphénomène. Les cristaux de PCB ne sont pas biréfringents et ne peuvent être identifiés de façon fiable que par microscopie électronique à transmission ou à balayage. Ils sont beaucoup plus petits que ceux d'urate de sodium ou de PPDC. Leur forme cristalline et leur formule chimique dépendent du rapport entre le phosphate de calcium et l'eau (tableau 147.1).

On se demande encore si ces cristaux provoquent la réaction inflammatoire et, s'ils le font, comment ils agissent.

Tableau 147.1 Cristaux de phosphate de calcium basique

Cristal	Formule chimique	Rapport Ca/P
Hydroxyapatite	$Ca_5(PO_4)_3OH2H_2O$	1,67
Phosphate d'octacalcium	$Ca_8H_2(PO_4)_65H_2O$	1,33
Phosphate tricalcique (whitlockite)	$Ca_3(PO_4)_2$	1,50

Dans certains cas (voir plus loin), comme le rhumatisme apatitique et le syndrome de Milwaukee de l'épaule, on constate, par microscopie électronique, que de nombreux neutrophiles intrasynoviaux ont ingéré des cristaux, ce qui suggère fortement que ces cristaux de PCB puissent causer une inflammation aiguë primaire. Par ailleurs, 30 à 60 % des liquides synoviaux de genoux arthrosiques se sont avérés contenir des cristaux de PCB avec un faible nombre de neutrophiles, ce qui suggère que ces cristaux sont des « compagnons de route » de la perte chronique de cartilage de cette maladie.

Tableau clinique

Les trois tableaux cliniques les plus fréquents des arthropathies à PCB sont la périarthrite calcifiée, le rhumatisme apatitique et d'autres monoarthropathies aiguës ainsi que le syndrome de Milwaukee de l'épaule. Des calcifications autour de la coiffe des rotateurs de l'épaule sont vues fréquemment en radiographie et sont presque toujours constituées de cristaux coalescents de PCB. Des attaques de douleur aiguë, avec rougeur, gonflement et chaleur autour de ces zones sont les signes typiques de la périarthrite calcifiante. La plupart des patients ont une limitation marquée de l'amplitude du mouvement de l'épaule, en particulier dans l'abduction, et un point sensible situé juste au-dessous de la courbe latérale de l'acromion. La crise de pseudopodagre apatitique se manifeste comme une attaque de goutte de l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil. Contrairement à la goutte, la crise de pseudopodagre est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Des épanchements inflammatoires aigus dans d'autres articulations où des cristaux de PCB ont été trouvés sont moins communs, mais peuvent se produire dans le genou, la hanche, la cheville, le poignet ou le coude. Des cristaux de PCB ont également été impliqués dans la pathogénie du syndrome de Milwaukee de l'épaule, une arthropathie chronique destructrice de la coiffe de la femme âgée. Cette affection se manifeste par une rupture chronique ou aiguë (parfois avec hémarthrose) de la coiffe des rotateurs avec son signe classique à l'examen physique : le patient est incapable de garder le bras en abduction active à 70°.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des maladies à cristaux de PCB est le même que celui de la goutte aiguë par rapport aux arthropathies aiguës causées par ces cristaux. Comme dans la goutte, il est important d'éliminer une septicémie comme cause d'arthropathie. En pratique, les cristaux de PCB n'étant pas biréfringents, on traitera le patient par des antibiotiques en attendant les résultats des cultures. Le choix d'une antibiothérapie intraveineuse en milieu hospitalier ou d'un traitement par voie orale dépendra du jugement clinique. En cas de fièvre et d'hyperleucocytose ou de tout autre signe de toxicité, une admission en milieu hospitalier est justifiée.

Démarche diagnostique

L'examen du liquide synovial peut être normal. En effet, les cristaux de PCB ne sont pas visibles sous lumière polarisée et le nombre de cellules dans le liquide synovial peut être normal. Puisque l'implication peut être périarticulaire et non intra-articulaire, la technique diagnostique de choix est la radiographie planaire ; pour le syndrome de l'épaule de Milwaukee, c'est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la coiffe des rotateurs qui est la plus utile. Une calcification visible dans la zone douloureuse et compatible avec les résultats de l'examen physique confortera le diagnostic. La mise en évidence par IRM d'une déchirure complète de la coiffe des rotateurs avec une calcification dans la coiffe, chez une femme âgée, est un solide argument pour le diagnostic de syndrome de l'épaule de Milwaukee.

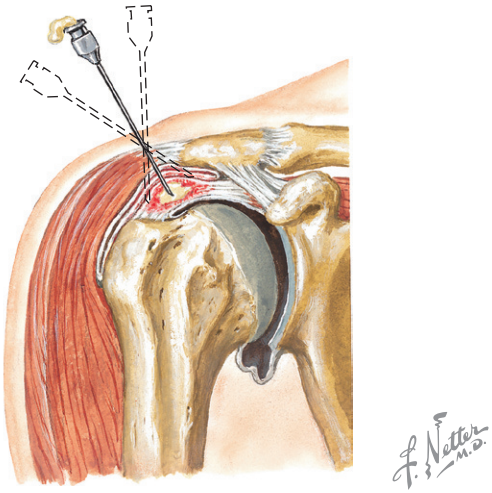
Soins et traitement

La périarthrite calcifiée répond à l'aspiration avec injection de corticoïdes, aux AINS ou, dans les cas réfractaires, à l'ablation chirurgicale (figure 147.3). Malheureusement, il n'existe aucun traitement efficace pour les autres types de maladie à cristaux de PCB. Les stéroïdes intra-articulaires ou des AINS doivent être essayés dans ces autres formes nosologiques, mais les perspectives de soulagement de la douleur sont faibles à modérées. Le syndrome de l'épaule de Milwaukee, dans de nombreux cas, ne peut être traité que par reconstruction chirurgicale de la coiffe des rotateurs.

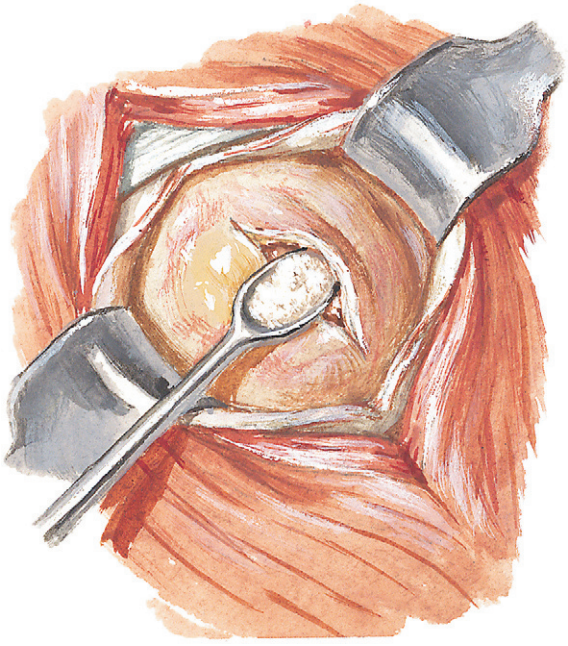
Futures directions

Comme pour la pseudogoutte, les défauts biochimiques qui entraînent la formation de cristaux de PCB sont inconnus, et aucun agent pharmacologique préventif n'est disponible. Afin de prévenir la formation les cristaux de PCB et de PPDC ou de réussir à les dissoudre, il faudrait que l'on comprenne la physicochimie et les effets biologiques de ces cristaux.

Figure 147.3 Maladies microcristallines.



Aspiration du liquide d'une bursite calcifiante de l'épaule



Élimination chirurgicale de dépôts calciques de l'épaule

Ressources supplémentaires

National Library of Medicine. Gout and Pseudogout. Accessible à http ://www.nlm.nih.gov/medlineplus/goutandpseudogout.html. Consulté le 12 octobre 2006.

Ce site Internet propose un résumé des causes, symptômes et traitement de la goutte et de la pseudogoutte. Le texte s'adresse surtout aux médecins, mais les patients comprendront la plupart des informations.

Données probantes

1. Ea HK, Lioté F. Calcium pyrophosphate dihydrate and basic phosphate crystal-induced arthropathies : update on pathogenesis, clinical features, and therapy. Curr Rheumatol Rep 2004; 6 (3) : 221-7.

   Il s'agit de la revue la plus récente consacrée surtout à la pseudogoutte, mais elle traite aussi, en partie, des arthropathies liées aux cristaux de calcium basique.
2. Molloy ES, McCarthy GM. Basic calcium phosphate crystals : pathways to joint degeneration. Curr Opin Rheumatol 2006; 18 (2) : 187-92. PMID : 16462527.

   Cet article de revue se concentre sur les cristaux de calcium basique et discute de leur rôle éventuel dans le développement de l'arthrose. L'article stimule la réflexion sur les mécanismes de l'arthrose primaire.
3. Molloy ES, McCarthy GM. Calcium crystal deposition diseases : update on pathogenesis and manifestations. Rheum Dis Clin North Am 2006; 32 (2) : 383-400. PMID : 16716885.

   Les auteurs discutent des dernières réflexions sur l'étiopathogénie de toutes les maladies microcristallines, avec d'excellentes sections sur les manifestations cliniques et les symptômes.

Hal M. Hoffman ▪ Jenny P. Ting ▪ Dhavalkumar D. Patel

148

Syndromes auto-inflammatoires

Introduction

Les syndromes auto-inflammatoires héréditaires constituent un groupe de maladies génétiques rares caractérisées par des épisodes récurrents d'inflammation systémique en l'absence d'autoanticorps, de cellules T spécifiques d'antigène ou d'une infection. La plupart de ces maladies font partie d'un ensemble regroupant les syndromes de fièvre périodique héréditaire, qui comprennent la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), le syndrome périodique lié à un dysfonctionnement du récepteur de type 1 du facteur de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome* [TRAPS]), le syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D (*hyperimmunoglobulin D syndrome* [HIDS]) et les cryopyrinopathies. Récemment, la base génétique de ces troubles a été élucidée, ce qui a permis une meilleure compréhension de la physiopathologie, un diagnostic plus précis et, plus récemment, des thérapies ciblées.

Des troubles inflammatoires monogéniques rares supplémentaires sont souvent inclus dans la catégorie des syndromes auto-inflammatoires. Il s'agit notamment d'une maladie caractérisée par une arthrite pyogène avec pyoderma gangrenosum et acné, et d'une maladie caractérisée par des granulomes appelée syndrome de Blau. Ces troubles, qui ne sont pas abordés dans ce chapitre, sont caractérisés par une inflammation récurrente et apparentés aux fièvres périodiques par leur pathogénie, mais non par les manifestations cliniques. D'autres maladies inflammatoires plus communes, notamment la maladie de Crohn et la goutte, ont également été classées comme des maladies auto-inflammatoires, et sont discutées ailleurs dans ce livre.

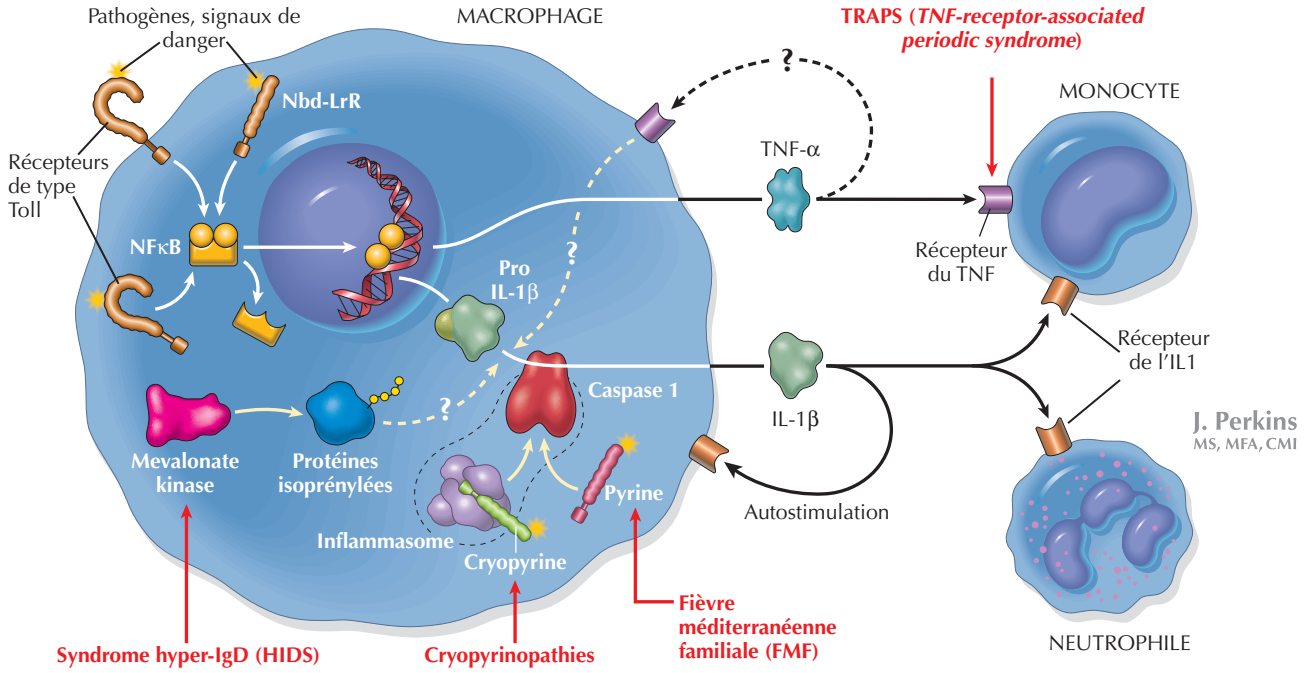
Étiologie et pathogénie

L'identification des gènes responsables des syndromes auto-inflammatoires héréditaires a commencé à élucider l'étiologie de ces troubles. Un élément commun dans la pathogénie de ces maladies est un dysfonctionnement de l'immunité innée. Chaque mutation renforce l'inflammation dépendant de cytokines à divers stades des processus de l'immunité innée (figure 148.1).

Le système immunitaire inné, apparu tôt au cours de l'évolution, permet une réaction rapide et relativement non spécifique à l'infection ou à des signaux de danger, mais ne nécessite pas une exposition antérieure à l'agent en cause. Comme dans le système immunitaire adaptatif, il existe des facteurs cellulaires et humoraux qui contribuent à la réaction immunitaire innée. Au lieu de lymphocytes, les premières cellules qui participent sont celles de la lignée myéloïde, notamment les monocytes-macrophages et les granulocytes. Ces cellules migrent vers le site de l'infection sous l'effet des chimiokines et sont capables de phagocyter des agents pathogènes. Pour détecter des pathogènes, les monocytes et les macrophages possèdent des récepteurs extracellulaires et intracellulaires, appelés récepteurs de type Toll, et les protéines NLR (*nucleotide-binding domain leucine-rich repeat*), qui détectent les signaux de danger ou des molécules associées aux pathogènes tels que le lipopolysaccharide, l'acide ribonucléique (ARN) bactérien, l'ARN double brin et des produits dérivés du peptidoglycan. L'activation de ces médiateurs de l'immunité innée conduit à la production et à la libération de cytokines comme l'interleukine 1β (IL1β) et le facteur de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor* α [TNFα]). Ces facteurs humoraux ont des effets directs et indirects sur la survie du pathogène et attirent d'autres cellules inflammatoires dans le foyer inflammatoire.

Alors que des mutations touchant des gènes impliqués dans le système immunitaire adaptatif aboutissent souvent

Figure 148.1 Système immunitaire inné impliqué dans les syndromes auto-inflammatoires.



à une immunodéficience, des mutations de plusieurs gènes qui régulent la réponse immunitaire innée provoquent une inflammation incontrôlée dépendant de cytokines, accompagnée de fièvre et de symptômes tissulaires spécifiques. Une conséquence commune de l'inflammation chronique non régulée est le développement de l'amylose, une comorbidité observée à des fréquences différentes dans chacun des syndromes auto-inflammatoires. Les mécanismes qui sous-tendent les caractéristiques cliniques de chaque syndrome n'ont pas encore été élucidés.

Bases génétiques et moléculaires

Fièvre méditerranéenne familiale

Le gène muté dans la FMF, *MEFV*, code la protéine pyrine, qui est principalement exprimée comme protéine cytoplasmique dans les polynucléaires neutrophiles et les monocytes. Son rôle exact dans les manifestations cliniques de la FMF n'a pas été complètement élucidé, mais la pyrine a été associée à la régulation de la caspase 1 et donc à l'apprêtement de l'IL1β. Des mutations dans *MEFV* ont également été associées à d'autres maladies inflammatoires, telles que la maladie de Behçet, et pourraient également exercer une influence sur la gravité de la polyarthrite rhumatoïde.

TRAPS

Ce sont des mutations dans le gène *TNFRSF1A*, qui code TNFRSF1A, le récepteur de 55 kD du facteur de nécrose tumorale (TNF) qui sont responsables du TRAPS. Dans certains cas, les mutations provoquent une diminution de la libération des récepteurs, ce qui augmente ou prolonge la signalisation par le récepteur du TNF, et entraîne une réduction du récepteur soluble du TNF (sTNFRSF1A), l'antagoniste naturel du TNFα. Cependant, tous les patients ne présentent pas un défaut dans la libération des récepteurs, ce qui suggère que des mécanismes supplémentaires interviennent dans les poussées de fièvre du TRAPS. Des mutations avec une faible pénétrance peuvent conduire à des troubles inflammatoires plus généraux.

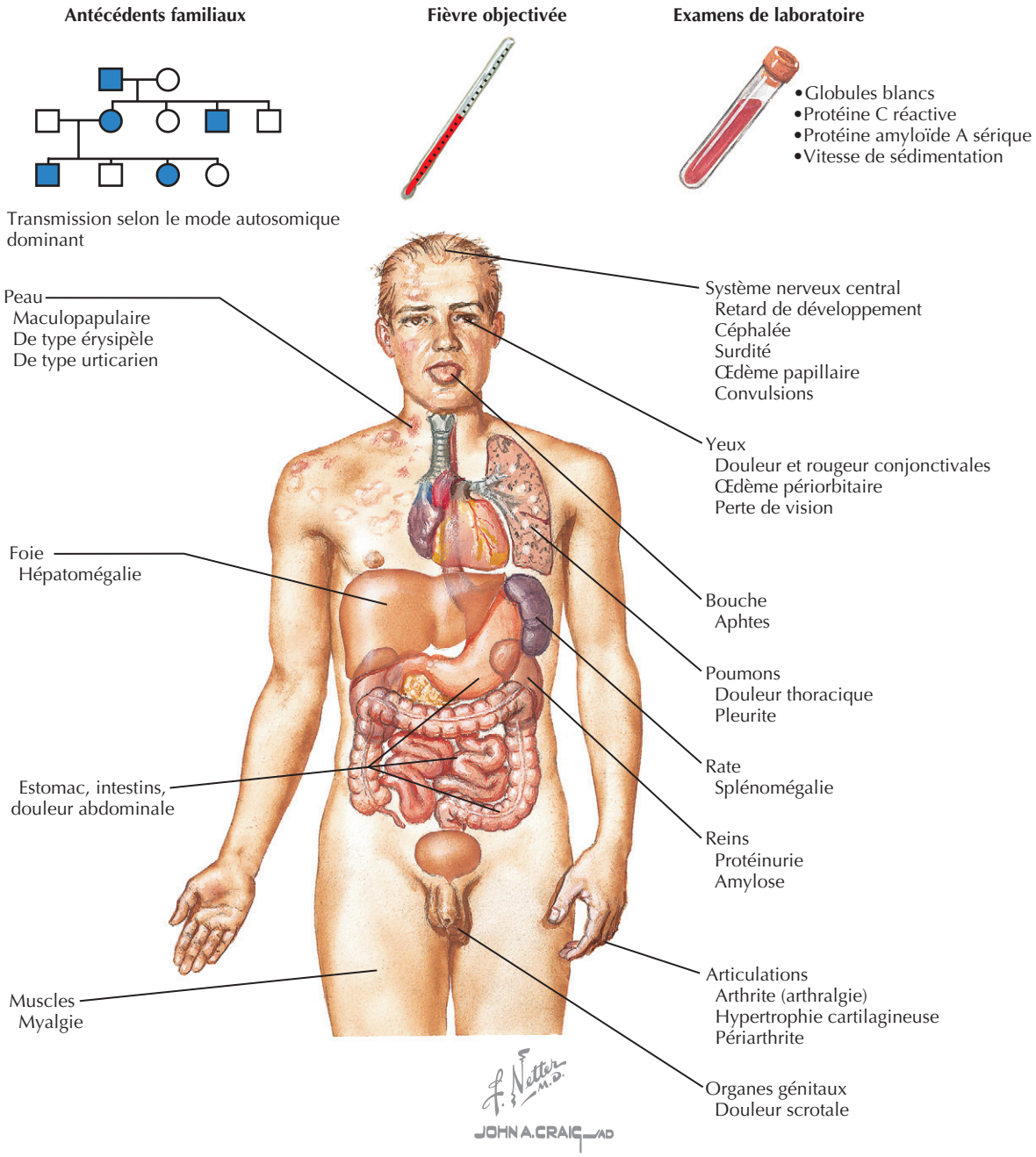
Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D

Des mutations dans le gène de la mévalonate kinase (MVK) se sont avérées être la cause du HIDS. Auparavant, des mutations du même gène ont été associées à un phénotype plus sévère du déficit en MVK appelé «acidurie mévalonique». La MVK est une enzyme intervenant dans la biosynthèse du cholestérol. On ignore comment le trouble métabolique conduit aux manifestations cliniques du HIDS, mais il semble que la pénurie de protéines isoprénylées spécifiques pourrait induire l'inflammation dépendant de l'IL1β.

Cryopyrinopathies

La cryopyrine, codée par le gène *NLRP3* (*CIAS1*), est une protéine NLR intracellulaire exprimée dans les monocytes et les neutrophiles. Partageant certaines caractéristiques structurelles avec la pyrine, elle a également été impliquée dans la régulation de la production de cytokines, notamment l'IL1β, en activant la caspase 1. La cryopyrine et d'autres protéines adaptatrices intercellulaires forment un complexe protéique connu sous le nom d'«inflammasome», qui est impliqué dans les réactions aux molécules associées aux pathogènes et aux signaux de danger tels que les cristaux

Figure 148.2 Examen du patient et tableau clinique.



de la goutte. Les mutations semblent amplifier la fonction, et donc l'inflammation dépendant des cytokines.

Tableau clinique

Les patients atteints d'un syndrome auto-inflammatoire souffrent d'épisodes de fièvre en alternance avec des périodes normales. Des symptômes inflammatoires systémiques impliquant des articulations, la peau, les yeux ou l'abdomen sont aussi caractéristiques de ces épisodes. Chacun de ces troubles a des caractéristiques cliniques uniques qui, lorsqu'elles sont combinées à un test génétique approprié, peuvent contribuer à poser le diagnostic correct et orienter le choix d'un traitement spécifique (figures 148.2 à 148.4).

Tableaux cliniques des syndromes individuels

Fièvre méditerranéenne familiale

La FMF est la plus répandue et la mieux connue des maladies auto-inflammatoires héréditaires. Elle affecte plus de 10 000 patients à travers le monde, principalement de la région méditerranéenne, y compris les Arméniens, Arabes, Turcs,

Figure 148.3 Manifestations cutanées.
FMF : fièvre méditerranéenne familiale ; HIDS : syndrome hyper-IgD ; NOMID : maladie inflammatoire multisystémique à début néonatal ; TRAPS : syndrome périodique associé à un dysfonctionnement du récepteur de facteur de nécrose tumorale.



Éruption classique du TRAPS : elle migre de manière centrifuge



L'éruption du HIDS peut varier et prendre un aspect maculopapulaire et urticarien



Aspect typique d'une éruption de type urticarien dans les cryopyrinopathies



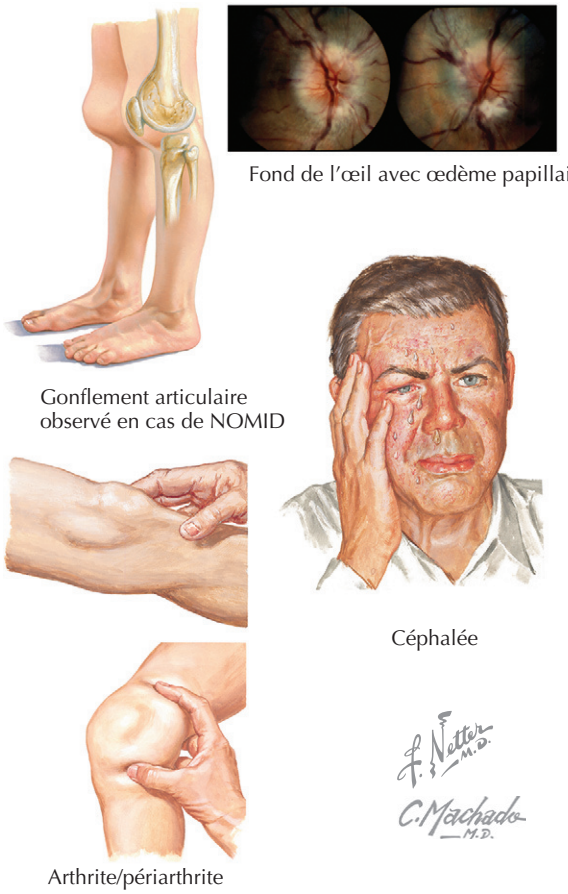
Aspect typique d'une éruption de type érysipèle dans la FMF ; elle est souvent localisée dans les membres inférieurs

Juifs séfarades. Elle est presque toujours transmise selon un mode autosomique récessif. Les patients atteints de FMF souffrent de poussées de fièvre récurrente avec monoarthrite aiguë, douleur abdominale et sérite, comme une péritonite, une pleurésie ou une péricardite. Certains patients présentent une éruption de type érysipèle, et quelques-uns développent une arthrite érosive chronique. Habituellement, les symptômes se manifestent dans l'enfance, 80 % des patients ayant leur première poussée avant l'âge de 20 ans. Les crises durent habituellement 1 à 3 j ; entre deux crises, les patients sont exempts de tout symptôme et ces intervalles durent parfois plusieurs mois ou même des années. Le pronostic à long terme dépend du développement de l'amylose, qui peut entraîner une insuffisance rénale.

TRAPS

À l'origine, le TRAPS (MIM # 142680) a été appelé *familial Hibernian fever* quand il a été décrit en 1982 dans une grande famille d'origine irlandaise et écossaise. Depuis lors, il a été observé dans plus de 20 familles appartenant à de multiples groupes ethniques. Le TRAPS est transmis de façon autosomique dominante, et la plupart des patients

Figure 148.4 Atteintes articulaires et du système nerveux central.



présentent leurs premiers symptômes dans l'enfance, l'âge de début pouvant se situer entre quelques semaines et 50 ans. Les épisodes se caractérisent par de la fièvre, une conjonctivite, un gonflement périorbitaire, une éruption migratrice, des douleurs abdominales, des myalgies et une monoarthrite ; ces poussées durent plusieurs jours à plusieurs semaines et récidivent quelques fois par année. Les crises peuvent être déclenchées par un stress émotionnel, une infection mineure ou des exercices vigoureux, mais elles sont souvent non provoquées. Le principal facteur de pronostic défavorable est le développement de l'amylose.

Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D

Le HIDS est une maladie autosomique récessive affectant environ 200 patients dans le monde. Il est relativement courant aux Pays-Bas en raison d'un effet fondateur. Les attaques de fièvre récurrente du HIDS durent de 3 à 5 j et récidivent en général avec une certaine périodicité toutes les 3 à 6 semaines. Les épisodes sont presque toujours caractérisés par des adénopathies cervicales douloureuses ainsi que des douleurs abdominales, des vomissements et des diarrhées. D'autres symptômes sont des éruptions cutanées, des ulcères des muqueuses, des myalgies, des arthralgies et des céphalées. La plupart des patients (90 %) connaîtront leur première attaque dans leur première année de vie, mais les épisodes de fièvre ont tendance à devenir moins fréquents et moins graves avec l'âge. Habituellement, il n'y a pas de facteur déclenchant évident, mais les épisodes sont parfois provoqués par une infection, un vaccin ou un traumatisme mineur. La fièvre peut disparaître après quelques jours, mais le malaise et l'arthrite peuvent durer plus longtemps. Entre les crises, les patients se portent bien.

Cryopyrinopathies

Les cryopyrinopathies comprennent :

1. le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (SFAF) [*familial cold autoinflammatory syndrome* (FCAS)], aussi appelé « urticaire familiale au froid » ;
2. le syndrome de Muckle-Wells (SMW) [*Muckle-Wells syndrome* (MWS)] ;
3. la maladie inflammatoire néonatale multisystémique (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease* [NOMID]).

Ces maladies étaient auparavant considérées comme des affections distinctes ; elles sont aujourd'hui considérées comme faisant partie du spectre d'une maladie inflammatoire systémique avec plus ou moins de gravité. La prévalence exacte de ces maladies héréditaires rares de transmission autosomique dominante est inconnue ; cependant, plus de 300 patients atteints de FCAS, de SMW ou de NOMID ont été rapportés dans le monde.

Chez les patients atteints de FCAS, une exposition généralisée au froid déclenche des poussées récurrentes d'éruption cutanée de type urticaire, de fièvre, de frissons et douleurs articulaires. Les attaques sont aussi caractérisées par une conjonctivite, de la transpiration, de la somnolence, des maux de tête, une soif extrême et des nausées. Les symptômes apparaissent habituellement 1 à 2 h après l'exposition, passent par un maximum environ 6 à 8 h plus tard et se résolvent en moins de 24 h. Outre l'exposition au froid, la climatisation est un facteur précipitant fréquent des épisodes. Indépendamment de l'exposition au froid, de nombreux patients ont une éruption cutanée quotidienne et ressentent de la fatigue qui commence dans l'après-midi, passe par un maximum le soir et disparaît au matin. Des symptômes se manifestent dès l'âge de 6 mois chez 85 % des patients et la plupart ont une éruption néonatale.

Les attaques liées au SMW sont très similaires à celles du FCAS, sauf que, souvent, les facteurs déclenchants ne sont pas évidents. Parfois, elles peuvent être précipitées par la chaleur, le froid, l'exercice ou le stress. Les épisodes aigus durent moins de 24 à 48 h, mais des symptômes quotidiens d'éruption cutanée, de fatigue et de douleurs articulaires sont fréquents. La maladie commence dès la petite enfance, mais une surdité neurosensorielle, caractéristique du SMW, affecte près des deux tiers des patients tard dans l'enfance et s'aggrave jusqu'à l'âge adulte. Une amylose systémique se développe chez près de 25 % des patients et aboutit souvent à une insuffisance rénale à l'âge adulte.

Le syndrome NOMID, appelé aussi CINCA (syndrome chronique, infantile, neurologique, cutané, articulaire), est

le plus sévère des phénotypes associés à la cryopyrine. Dès la période néonatale apparaissent des symptômes comme une éruption de type urticaire, mais aussi des manifestations inflammatoires chroniques multisystémiques, notamment une fièvre persistante, une méningite chronique se compliquant de troubles neurologiques et des anomalies cartilagineuses et articulaires progressives. Une constatation caractéristique est la prolifération du cartilage autour du genou. Les patients présentent des signes d'inflammation chronique, mais aussi des poussées aiguës intermittentes. La plupart des cas sont sporadiques, mais des cas de transmission autosomique dominante ont été rapportés. L'amylose a été décrite chez des patients âgés.

Diagnostic différentiel

De rares affections apparemment non héréditaires se manifestent par de la fièvre récurrente et de l'inflammation, comme la maladie de Behçet et le syndrome de Marshall ou PFAPA (*periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis* ou fièvre périodique avec stomatite aphteuse, pharyngite et adénite). La maladie de Behçet est caractérisée par des ulcères récidivants des muqueuses orale et génitale, une uvéite et d'autres maladies oculaires inflammatoires, un érythème noueux, ainsi que d'autres éruptions. Elle prévaut dans les mêmes groupes ethniques que ceux qui sont touchés par la FMF. Ces troubles apparaissent habituellement au cours de l'enfance ou chez l'adulte jeune, et bien qu'il existe un faible lien avec certains types HLA (*human leukocyte antigen*, antigène leucocytaire humain), il n'existe pas d'association génétique évidente. La physiopathologie de la maladie de Behçet reste inconnue.

Le syndrome PFAPA est la cause la plus fréquente de fièvre périodique chez les enfants. C'est une maladie auto-inflammatoire non héréditaire caractérisée par des épisodes récurrents de fièvre avec un ou plusieurs foyers inflammatoires tels que pharyngite, adénite cervicale ou adénopathies et stomatite aphteuse. D'autres symptômes sont semblables à ceux observés dans plusieurs des maladies héréditaires, notamment des céphalées, des malaises, des douleurs abdominales, des arthralgies et des myalgies. Le début se situe généralement entre 2 et 5 ans, et les crises durent entre 3 et 6 j. Les épisodes sont souvent très prévisibles, survenant tous les 3 à 8 semaines, et sont séparés par des périodes totalement asymptomatiques avec une croissance et un développement normaux. Contrairement aux maladies héréditaires, cette affection disparaît spontanément, et la plupart des enfants atteints de PFAPA ont une rémission complète au bout de 2 à 6 ans sans morbidité à long terme. Les symptômes sont généralement sensibles à une corticothérapie systémique.

Démarche diagnostique

Les syndromes de fièvre périodique sont tous caractérisés par une inflammation récurrente. La première étape diagnostique, par conséquent, est d'examiner le patient lors d'une attaque, de prendre sa température, de rechercher les symptômes systémiques et les signes de réaction de phase aiguë, comme une hyperleucocytose, une accélération de la vitesse de sédimentation, une augmentation de la protéine C réactive ou de la protéine amyloïde A sérique (ce test n'est malheureusement pas commercialement disponible aux États-Unis). Il faut rechercher attentivement une infection occulte. Une autre caractéristique des syndromes de fièvre périodique (sauf NOMID) est la récupération entre les attaques. Si le patient ne se rétablit pas complètement, une infection chronique ou récidivante, une maladie auto-immune ou une tumeur maligne occulte doivent être exclues.

Dans certains cas, les données cliniques, telles que l'âge d'apparition, la durée des attaques, les facteurs déclenchants, des symptômes associés et les antécédents familiaux, sont suffisantes pour l'identification d'un syndrome de fièvre périodique connu. Chez les patients dont les signes cliniques sont compatibles avec le HIDS, les dosages de l'immunoglobuline D dans le sérum et du mévalonate dans l'urine peuvent confirmer le diagnostic. Cependant, chez de nombreux patients, le diagnostic peut être difficile, aussi la combinaison de l'épidémiologie, des signes, des symptômes et du cours de la maladie peut-elle conduire à un diagnostic provisoire, à confirmer par des tests génétiques. Ceux-ci sont disponibles dans plusieurs laboratoires commerciaux à l'échelle internationale, mais dans certains cas, des tests complets de certains gènes ne peuvent être effectués que dans des laboratoires de recherche spécialisés. Malheureusement, certains patients ont une symptomatologie classique propre à chacun des syndromes auto-inflammatoires, mais sans mutation identifiable.

Soins et traitement

Éviter les erreurs de traitement

Le diagnostic d'un syndrome auto-inflammatoire doit être confirmé, si possible par des tests génétiques. Il est recommandé de consulter un spécialiste. Une réponse adéquate à la thérapie comprend une réduction de la fréquence ou de la gravité des épisodes et une diminution des marqueurs biologiques de l'inflammation chronique, comme la protéine C réactive et la protéine amyloïde A sérique, qui peut conduire à une amylose.

Traitement optimal

En raison de la rareté relative des maladies décrites dans ce chapitre, pour la plupart d'entre elles, on ne dispose d'aucun traitement approuvé par des organismes de réglementation ; nos connaissances thérapeutiques proviennent de rapports de cas anecdotiques et de petites séries de cas.

Fièvre méditerranéenne familiale

Le traitement ordinaire et approuvé de la FMF est la colchicine, qui prévient les crises inflammatoires chez environ 60 % des patients et réduit sensiblement le nombre d'attaques chez 20 à 30 %. On a montré que la colchicine

réduisait l'incidence de l'amylose de plus de 60 % à moins de 5 %. Son mode d'action dans la FMF reste inconnu, mais elle agit peut-être par ses effets sur la motricité des neutrophiles. Des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont souvent utilisés contre la douleur.

TRAPS

Les patients atteints de TRAPS peuvent être traités par un AINS et un glucocorticoïde, qui soulagent les symptômes associés à la poussée de la maladie, mais ces médicaments ne réduisent pas la fréquence des crises ou le développement de l'amylose. Des expériences anecdotiques avec l'étanercept et l'antagoniste recombinant du récepteur de l'interleukine 1 (IL1) ont eu plus de succès ; ils ont diminué la fréquence, la durée et la gravité des crises chez de nombreux patients et inversé l'amylose chez certains.

Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D

Le HIDS résiste au traitement par la colchicine, la thalidomide et les agents immunosuppresseurs. La simvastatine peut procurer une faible amélioration ; des succès de traitement par l'étanercept ont été rapportés. Récemment, des études ont commencé avec l'antagoniste recombinant du récepteur l'IL1.

Cryopyrinopathies

Jusque récemment, on ne pouvait que recommander au patient atteint de FCAS (SFAF) d'éviter le froid et lui prescrire un AINS, et des stéroïdes à haute dose pour les patients atteints d'une cryopyrinopathie plus grave. Récemment, de nombreux rapports de cas et quelques études contrôlées ont démontré l'efficacité des thérapies antagonistes de l'IL1 dans les trois maladies, confirmant ainsi le rôle essentiel de l'IL1 dans ces troubles.

Futures directions

Durant la dernière décennie, des progrès significatifs ont été accomplis dans le diagnostic et le traitement des syndromes de fièvre périodique. L'identification des gènes responsables de ces troubles a permis une meilleure caractérisation des signes cliniques, une amélioration du diagnostic et des traitements. Les thérapies visant les cytokines sont porteuses d'espoir pour ces patients. Des études supplémentaires dans ce domaine permettront probablement de découvrir d'autres maladies, d'autres gènes et des voies inflammatoires qui pourraient être associées à des maladies inflammatoires plus communes, comme la goutte.

Ressources supplémentaires

Brydges S, Kastner DL. The systemic autoinflammatory diseases : inborn errors of the innate immune system. Curr Top Microbiol Immunol 2006 ; 305 : 127-60. PMID : 16724804.

Les auteurs fournissent une excellente revue des maladies auto-inflammatoires et de leur pathogénie.

Church LD, Churchman SM, Hawkins PN, et al. Hereditary auto-inflammatory disorders and biologics. Springer Seminars in Immunopathology 2006 ; 27 : 494-508. PMID : 16738958.

L'article passe en revue les syndromes auto-inflammatoires héréditaires en mettant l'accent sur les nouvelles thérapies biologiques.

Infevers Mutation Database for Autoinflammatory Syndromes. Accessible à http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers. Consulté le 5 mars 2007.

Cette base de données exhaustive catalogue les mutations responsables des maladies auto-inflammatoires.

Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu Rev Immunol 2002 ; 20 : 197-216. PMID : 11861602.

Il s'agit d'une excellente revue de l'immunité innée.

Martinon F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. Trends Immunol 2005 ; 26 : 447-54. PMID : 15967716.

Cette revue exhaustive est consacrée aux nouvelles protéines impliquées dans la reconnaissance des agents pathogènes.

Données probantes

1. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, et al. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial. N Engl J Med 1974 ; 31 ; 291 (18) : 934-7.

   Les auteurs rapportent les résultats du premier essai clinique à double insu de la colchicine dans la FMF.

2. Drewe E, McDermott EM, Powell PT, et al. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS) : clinical and laboratory findings in a series of seven patients. Rheumatology (Oxford) 2003 ; 42 (2) : 235-9. PMID : 12595616.

   Les auteurs rapportent les résultats d'un essai clinique de l'étanercept dans le TRAPS.

3. Federici L, Rittore-Domingo C, Kone-Paut I, et al. A decision tree for genetic diagnosis of hereditary periodic fever in unselected patients. Ann Rheum Dis 2006 ; 65 (11) : 1427-32. PMID : 16707534.

   Les auteurs proposent une démarche diagnostique génétique rationnelle dans les cas de fièvre périodique.

4. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. N Engl J Med 2006 ; 355 (6) : 581-92.

   Les auteurs rapportent les résultats d'une vaste étude clinique de l'antagoniste du récepteur de l'IL1 en cas de NOMID.

5. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever : literature review and consensus statement. Pediatrics 2007 ; 119 (2) : e474-483.

   Cet article présente une analyse complète du traitement à la colchicine de la FMF.

6. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. Arch Dermatol 2006 ; 142 (12) : 1591-7. PMID : 17178985.

   Les auteurs rapportent les résultats du plus grand essai thérapeutique de l'antagoniste du récepteur de l'IL1 chez les patients atteints de cryopyrinopathie.

7. Simon A, van der Meer JW, Vesely R, et al. International HIDS Study Group. Approach to genetic analysis in the diagnosis of hereditary autoinflammatory syndromes. Rheumatology (Oxford) 2006 ; 45 (3) : 269-73. PMID : 16234278.

   Cet article décrit une démarche diagnostique logique des syndromes auto-inflammatoires.

8. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases : genetics, pathogenesis and treatment. Curr Opin Rheumatol 2005 ; 17 : 586-99. PMID : 16093838.

   Cet article est une revue complète des syndromes auto-inflammatoires héréditaires.

Carla M. Nester ▪ Ronald J. Falk

149

Vasculite

Introduction

Les vasculites forment un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une infiltration leucocytaire, de l'inflammation et la destruction des parois des vaisseaux sanguins. Les événements responsables de l'inflammation varient selon les groupes nosologiques et, le plus souvent, sont inconnus (encadré 149.1). En général, des anomalies infectieuses et immunologiques sont mises en cause. Une prédisposition génétique à la maladie est probable dans certaines formes de vasculite. Des vaisseaux sanguins de toute taille sont concernés, depuis les gros vaisseaux (aorte) jusqu'à la plus minuscule des veines (veinules postcapillaires). Par conséquent, de multiples tableaux cliniques et pathologiques ont été décrits. Bien que des maladies spécifiques puissent avoir une prédilection pour certains organes (par exemple les vaisseaux coronariens dans la maladie de Kawasaki), la plupart des vasculites systémiques, en particulier celles des petits vaisseaux, peuvent affecter pratiquement n'importe quel lit vasculaire. Le diagnostic clinique comprend un examen clinique attentif, des tests spécifiques de laboratoire et radiographiques et des biopsies des organes atteints. La Chapel Hill Consensus Conference a proposé des définitions, acceptées internationalement, pour les diverses vasculites systémiques (tableau 149.1).

Les avancées récentes les plus significatives en matière de vasculite sont, d'une part, l'usage d'agents immunobiologiques pour le traitement (rituximab et infliximab) et, d'autre part, la lutte continue afin de minimiser les toxicités des traitements ordinaires. Les progrès de la recherche fondamentale et clinique ont permis de mieux comprendre des mécanismes pathogéniques des vasculites systémiques, ce qui a conduit à une amélioration des taux de rémission, à d'autres thérapies pour les maladies résistantes, à une réduction de la toxicité des traitements, à la prédiction des rechutes et à l'identification des marqueurs de pronostic à long terme.

Étiologie et pathogénie

Le trait commun à toutes les vasculites est l'activation de médiateurs inflammatoires dans les parois vasculaires. Pratiquement tous les composants du bras effecteur du système immunitaire peuvent être impliqués. Par exemple, une inflammation dépendant des lymphocytes T a été incriminée comme étant responsable de l'artérite à cellules géantes et de la maladie de Takayasu. Dans les vasculites à complexes immuns, des complexes antigène-anticorps se déposent dans la paroi vasculaire ou se forment dans la paroi vasculaire elle-même (formation in situ des complexes immuns). Des anticorps peuvent se lier directement à des antigènes appartenant à la paroi vasculaire; dans le syndrome de Goodpasture, ils réagissent avec la membrane basale glomérulaire; dans la maladie de Kawasaki, ils sont dirigés contre des constituants de l'endothélium. Quel que soit le processus de dépôt des anticorps dans le système vasculaire, les complexes immuns et les systèmes du complément, de la coagulation et des kinines sont des stimulants inflammatoires qui activent les neutrophiles et les monocytes. Ces cellules libèrent alors des métabolites toxiques de l'oxygène et des enzymes qui endommagent les vaisseaux.

Les vasculites pauci-immunes sont caractérisées par l'absence soit de complexes immuns, soit d'anticorps se liant directement à la paroi vasculaire. Elles sont étroitement associées à des anticorps dirigés contre des antigènes cytoplasmiques des neutrophiles (*antineutrophil cytoplasmic antibodies* [ANCA]). Bien que la responsabilité des ANCA ne soit pas certaine, de nombreuses observations suggèrent que ces anticorps sont des agents pathogènes (figure 149.1). En présence de cytokines activatrices, les antigènes reconnus par les ANCA (myéloperoxydase et protéinase 3) sont transportés à la surface des neutrophiles et des monocytes, permettant une liaison des ANCA à leurs antigènes. Alternativement, ces antigènes libérés par des leucocytes et des cellules endothéliales pourraient former des

Tableau 149.1 Noms et définitions des vasculites adoptés par la Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis

Nom	Vasculite des grands vaisseaux*
Cellules géantes (artérite temporale)	Artérite granulomateuse de l'aorte et ses branches principales, avec une prédilection pour les branches extracrâniennes de l'artère carotide. Implique souvent l'artère temporale. Survient habituellement chez des patients âgés de plus de 50 ans et est souvent associée à la pseudopolyarthrite rhizomélique.
Maladie de Takayasu	Inflammation granulomateuse de l'aorte et de ses branches principales. Apparaît généralement chez les patients de moins de 50 ans.
	Vasculite des vaisseaux moyens*
Périartérite noueuse (périartérite noueuse classique)	Inflammation nécrosante des artères moyennes ou petites sans glomérulonéphrite ni atteinte des artérioles, des capillaires ou veinules. L'artérite de la maladie de Kawasaki implique des artères de taille grande, moyenne et petite ; elle est associée à un syndrome ganglionnaire et mucocutané. Les artères coronaires sont souvent impliquées. L'aorte et les veines peuvent être touchées. Affecte généralement les enfants.
	Vasculite des petits vaisseaux*
Granulomatose de Wegener†,‡	Inflammation granulomateuse touchant les voies respiratoires et vasculite nécrosante touchant les petits et moyens vaisseaux, par ex. les capillaires, les veinules, les artérioles et les artères. Une glomérulonéphrite nécrosante est fréquente.
Syndrome de Churg-Strauss†,‡	Inflammation granulomateuse riche en éosinophiles touchant les voies respiratoires et vasculite nécrosante touchant les petits et moyens vaisseaux, associée à l'asthme et à une éosinophilie sanguine.
Polyangéite microscopique (polyartérite microscopique)†,‡	Vasculite nécrosante avec peu ou sans dépôts de complexes immuns, touchant les petits vaisseaux, à savoir les capillaires, veinules ou artérioles. Une artérite nécrosante impliquant des petites et moyennes artères peut être présente. Une glomérulonéphrite nécrosante est très fréquente. Une capillarite pulmonaire survient souvent.
Purpura rhumatoïde‡	Vasculite avec des dépôts immuns contenant surtout l'immunoglobuline A touchant les petits vaisseaux, à savoir capillaires, veinules ou artérioles. Implique typiquement la peau, l'intestin et les glomérules, et est associée à des arthralgies ou arthrites.
Vasculite cryoglobulinémique essentielle‡	Vasculite avec des dépôts immuns de cryoglobulines affectant de petits vaisseaux, à savoir capillaires, veinules ou artérioles, et associée à des cryoglobulines sériques. La peau et les glomérules sont souvent impliqués.
Angéite cutanée leucocytoclasique	Angéite leucocytoclasique cutanée isolée sans vasculite systémique ou glomérulonéphrite.

* *Grosse artère* se réfère à l'aorte et à ses plus grosses branches dirigées vers les régions principales du corps (par ex. les membres, la tête et le cou) ; *artère de taille moyenne* se réfère aux principales artères viscérales (par ex. artère rénale, hépatique, coronaire et mésentérique) et *petite artère* se réfère aux artères distales qui se connectent aux artérioles (par ex. artères rénales arquées et interlobulaires). Notez que certaines vasculites des petits et grands vaisseaux peuvent impliquer des artères de taille moyenne ; mais des vasculites des grands et moyens vaisseaux ne concernent pas les vaisseaux plus petits que les artères.
† Fortement associé à des autoanticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA).
‡ Peut être accompagné d'une glomérulonéphrite et peut se manifester par une néphrite ou un syndrome vasculaire rénal et pulmonaire.
Adapté de Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994 ; 37 (2) : 187–92.

Encadré 149.1 Causes de vasculite

- Infection directe des vaisseaux
- Lésion immunologique :
  - induite par des complexes immuns
  - due à une attaque directe par des anticorps
  - associée à des autoanticorps anticytoplasme des neutrophiles et, peut-être, due à ce type d'anticorps
  - liée à une réaction de type cellulaire
- Inconnue

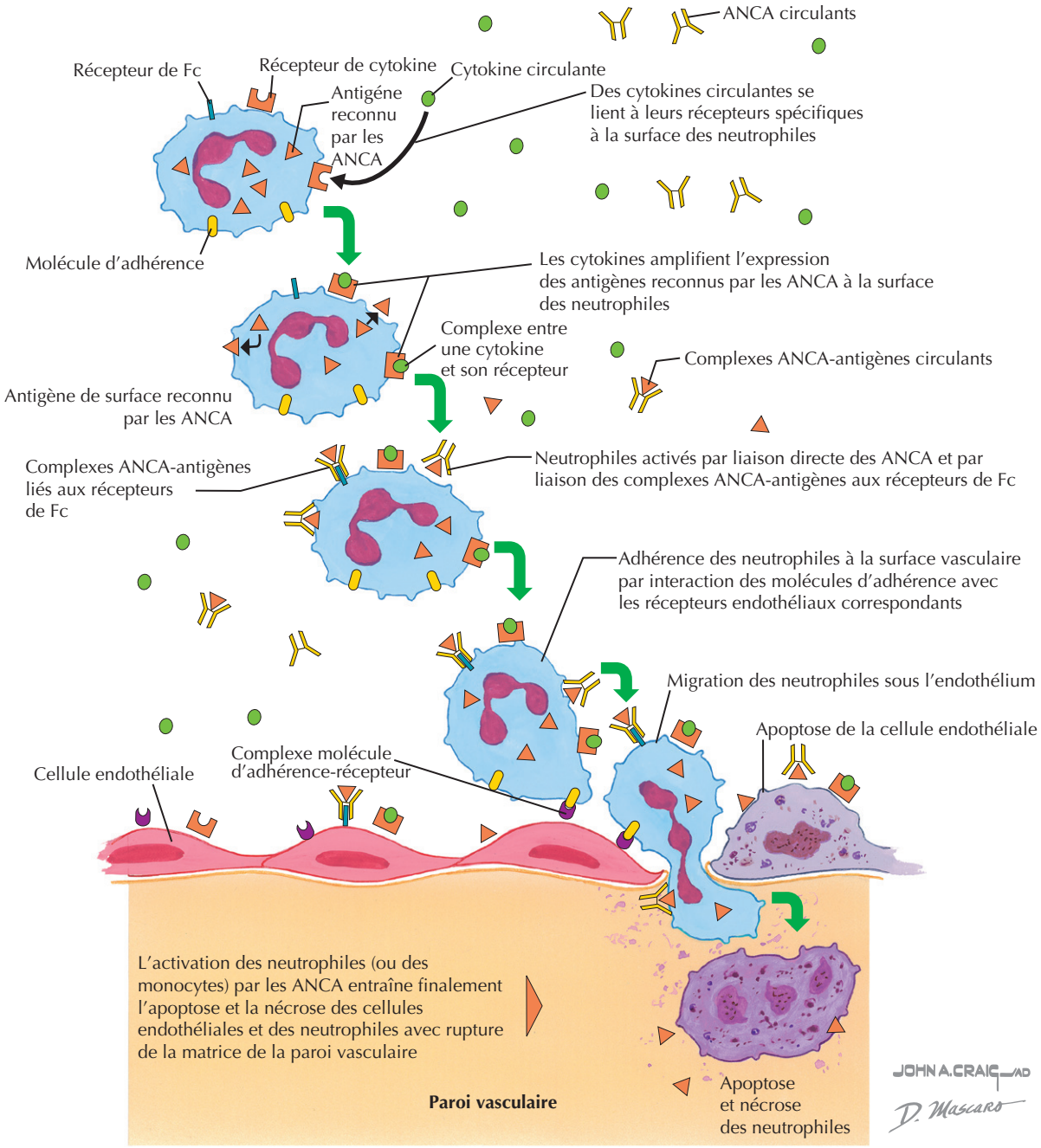
complexes immuns avec les ANCA et causer ainsi des dommages, à moins que la mort des cellules endothéliales ne soit due à un effet direct des protéases à sérine libérées par les leucocytes.

Tableau clinique

La plupart des patients présentent des symptômes généraux, notamment fièvre, anorexie, fatigue, perte de poids et arthralgies. Des manifestations spécifiques d'organe peuvent évoquer fortement une vasculite, mais elles peuvent survenir des semaines après les plaintes systémiques. Les signes cliniques sont très variables et dépendent du type de vasculite, de la taille des vaisseaux concernés et des organes touchés.

Les vasculites des grands vaisseaux se manifestent généralement par l'ischémie des tissus concernés. Le symptôme le plus couramment observé dans la maladie de Takayasu est la claudication, en particulier des membres

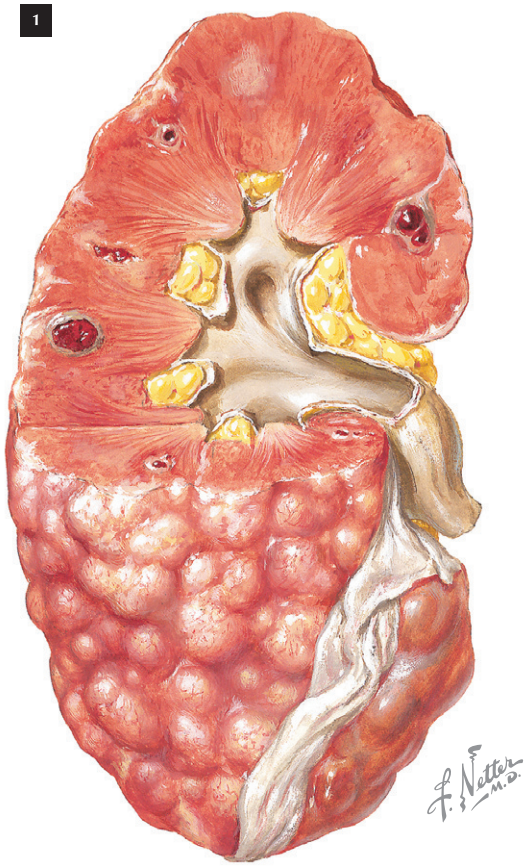
Figure 149.1 Vasculite.



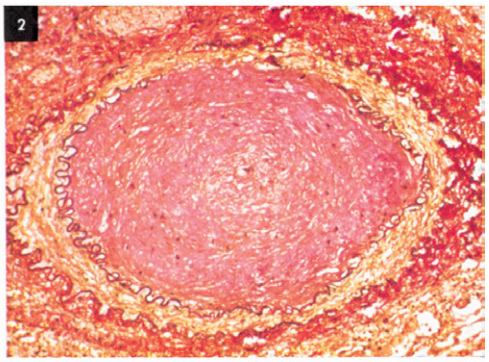
supérieurs, avec absence ou asymétrie des pouls et des souffles. Une hypertension rénovasculaire se développe chez 40 % des patients. Deux importantes caractéristiques épidémiologiques sont la prédominance de la maladie de Takayasu chez les femmes et avant l'âge de 50 ans. Une artérite à cellules géantes, par ailleurs, est généralement observée chez les patients âgés de plus de 50 ans, qui ont des maux de tête, une claudication de la mâchoire, des artères temporales enflées et douloureuses avec perte de vision. Environ la moitié des patients atteints d'artérite à cellules géantes ont une pseudopolyarthrite rhizomélique (polymyalgia rheumatica).

Des vasculites des vaisseaux moyens se manifestent souvent par des infarctus des organes touchés. La périartérite noueuse cause une ischémie impliquant les vasa nervosum et entraînant des mononeuropathies et polyneuropathies. Des anévrismes et infarctus de la circulation rénale aboutissent à une insuffisance rénale avec hypertension; la maladie peut aussi toucher d'autres lits vasculaires, par exemple celui du mésentère, et causer des symptômes

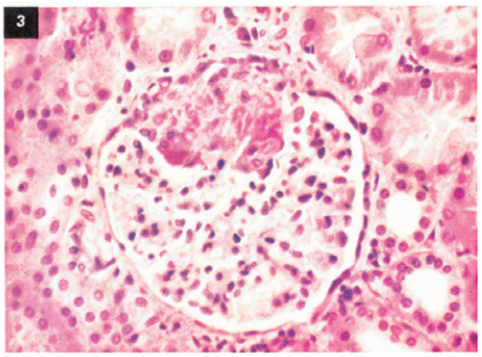
Figure 149.2 Implication rénale dans la forme classique de périartérite noueuse.



Rein cicatriciel irrégulier, grossièrement nodulaire : la coupe supérieure révèle des infarctus organisés et des anévrismes thrombosés dans la région corticomédullaire



Oblitération quasi complète de la lumière de l'artère rénale arquée par fibrose de l'intima ; fragmentation de la membrane élastique interne et fibrose de la media (coloration du tissu élastique selon van Gieson, ×100)



Lésion glomérulaire focale : un segment de la touffe glomérulaire est détruit par un processus nécrotique avec un dépôt abondant de fibrine et une certaine réaction cellulaire ; le patient est mort d'une perforation intestinale (coloration H&E, ×200)

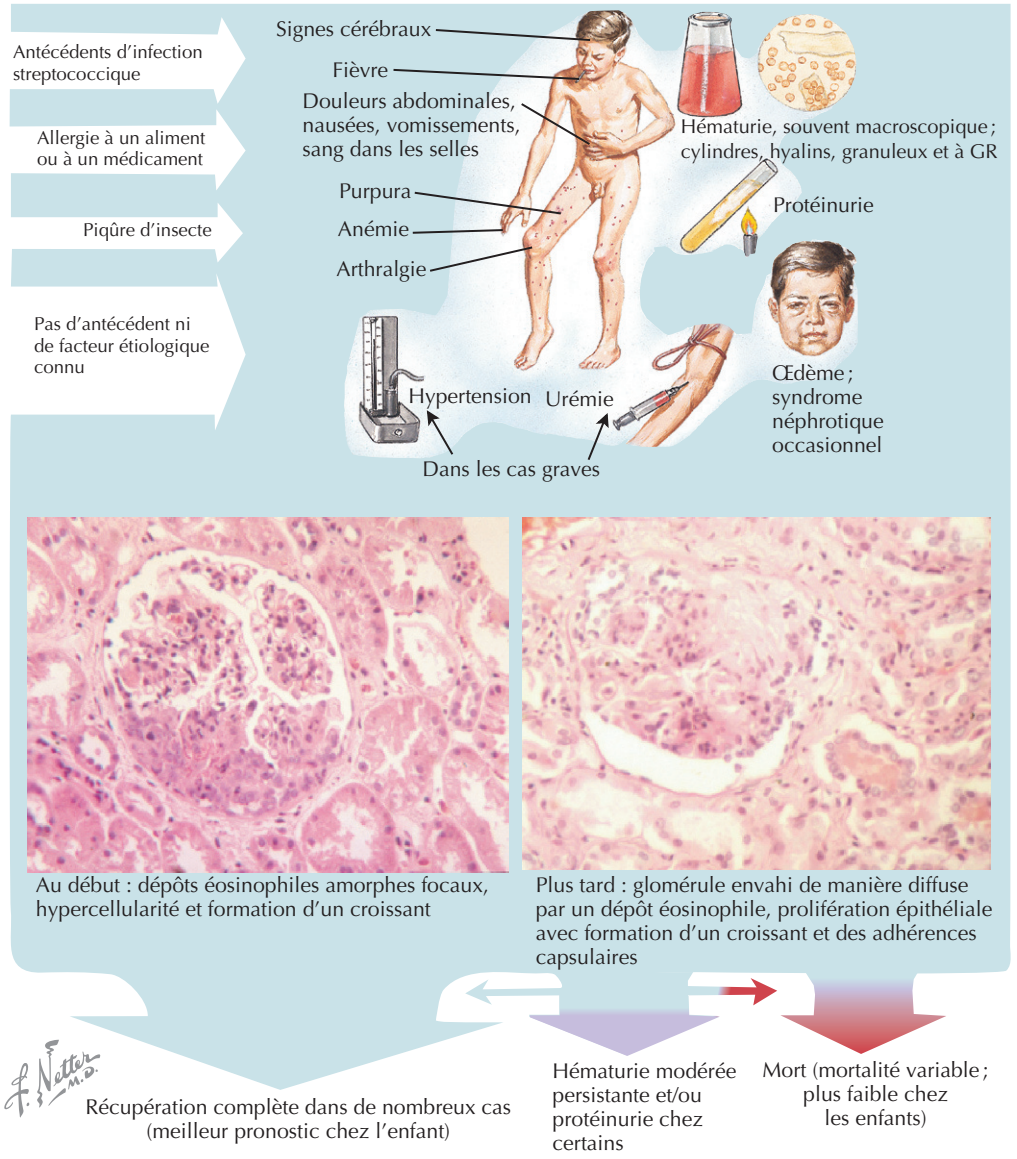
d'ischémie intestinale (figure 149.2). De nombreux cas de périartérite noueuse sont associés à l'hépatite B, et cette maladie est considérée comme une maladie d'adultes d'âge moyen ou plus avancé, avec un pic dans la soixantaine. Il semble y avoir une prédominance masculine de 1,5 : 1 pour la périartérite noueuse. Quant à la maladie de Kawasaki, elle se manifeste presque exclusivement chez les enfants et se caractérise par une atteinte des vaisseaux axillaires, iliaques et coronaires. Auparavant dénommée « syndrome adéno-cutanéo-muqueux », cette affection se manifeste par de la fièvre, une conjonctivite, des adénopathies, des lésions des muqueuses et une éruption desquamante.

Les vasculites des petits vaisseaux sont les plus fréquentes ; elles peuvent être dues au dépôt de complexes immuns, par exemple, au cours du lupus érythémateux disséminé ou du purpura rhumatoïde, aussi appelé purpura d'Henoch-Schönlein (PHS), ou elles peuvent être classées comme pauci-immunes, c'est-à-dire sans ou avec peu de dépôts de complexes immuns visualisés en immunofluorescence indirecte des tissus affectés.

Ces maladies sont généralement associées aux ANCA et comprennent la granulomatose de Wegener, le syndrome de Churg-Strauss et la polyangéite microscopique. L'inflammation peut atteindre un organe ou plusieurs. Les lésions cutanées, causées par une vasculite leucocytoclasique, sont fréquentes ; il s'agit de purpura, de livido reticularis, de nodules, d'ulcères et d'urticaire. De même, de nombreux patients sont atteints de glomérulonéphrite en raison de l'implication des capillaires sanguins formant les glomérules. Les conséquences sont : hématurie, protéinurie, hypertension et, dans certains cas, insuffisance rénale rapidement progressive (encadré 149.2).

Chez les adultes, la cause la plus commune du syndrome de vasculite rénocutanée est une vasculite des petits vaisseaux associée à des ANCA, en particulier la micropolyangéite (MPA). Chez les enfants, la vasculite systémique la plus fréquente qui provoque un syndrome de vasculite rénocutanée est le PHS, survenant souvent après une infection des voies respiratoires. Le PHS se manifeste par des crampes abdominales, du purpura et

Figure 149.3 Néphropathie dans le purpura anaphylactoïde (maladie de Henoch-Schönlein).



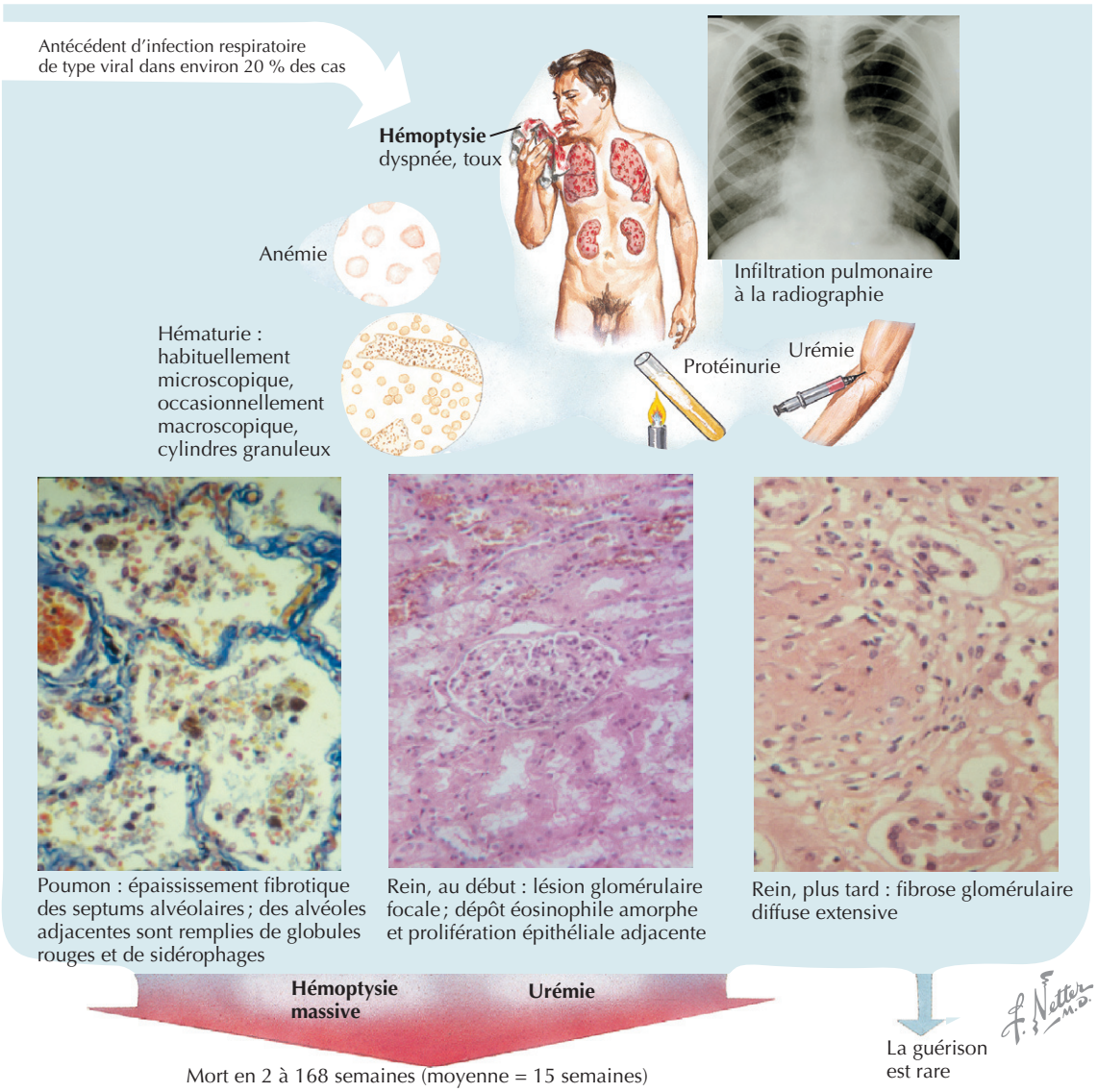
Encadré 149.2 Signes et symptômes de vasculite nécrosante des petits vaisseaux

- Purpura, nodules et ulcérations de la peau
- Neuropathie périphérique (mononévrite multiplex)
- Douleurs abdominales et sang dans les selles
- Hématurie, protéinurie, insuffisance rénale
- Hémoptysie, infiltrats ou nodules pulmonaires
- Sinusite nécrosante (hémorragique)
- Myalgies et arthralgies
- Enzymes musculaires et pancréatiques dans le sang
- Iritis et uvéite

des arthralgies (figure 149.3). Une cryoglobulinémie, autre cause de syndrome de vasculite rénocutanée, a un lien étroit avec l'hépatite C.

Une glomérulonéphrite et une maladie pulmonaire peuvent être observées dans le syndrome de Goodpasture (figure 149.4), la granulomatose de Wegener, le syndrome de Churg-Strauss et la MPA. Les symptômes respiratoires vont d'infiltrats pulmonaires fugaces à une grave hémoptysie. De nombreux patients avec une vasculite des petits vaisseaux ont des symptômes des voies respiratoires supérieures, notamment des douleurs dans les sinus, des épistaxis et un stridor occasionnel lié à l'implication de la trachée. L'atteinte pulmonaire dans la granulomatose de Wegener se caractérise par la formation de nodules et de cavités. Le syndrome de Churg-Strauss se complique moins fréquemment d'atteinte rénale. L'asthme est l'une de ses manifestations caractéristiques, la rhinite allergique étant également fréquente.

Figure 149.4 Purpura pulmonaire avec néphrite (syndrome de Goodpasture).



Diagnostic différentiel

La nature inflammatoire systémique du processus de vasculite et les éléments communs des vasculites en général constituent souvent un dilemme diagnostique. Les maladies faisant partie du diagnostic différentiel incluent des infections systémiques telles que l'endocardite, la bactériémie avec sepsis, et d'autres maladies vasculaires liées à des connectivites.

Cette situation est aggravée par le fait que bon nombre de caractéristiques des vasculites ne sont pas spécifiques. Le purpura, considéré comme un signe classique, peut être observé en cas de méningococcémie, de maladie virale et de thrombopénie. Il peut être difficile de distinguer les anomalies pulmonaires des infections respiratoires. La glomérulonéphrite peut être due à une maladie rénale primaire comme la glomérulonéphrite membranoproliférative et la néphropathie à immunoglobuline A (IgA). La mononévrite multiplex est une des pathologies les plus précises en cas de vasculite, et ce n'est que rarement qu'elle peut être imitée par des manifestations asymétriques des autres neuropathies comme la neuropathie diabétique.

Démarche diagnostique

L'anamnèse et l'examen restent utiles au diagnostic, mais des tests sérologiques, l'imagerie et une biopsie sont souvent nécessaires pour le diagnostic définitif. La sérologie ANCA (à la fois par immunofluorescence et par ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) est essentielle pour confirmer ou exclure une vasculite pauci-immune des petits vaisseaux. D'autres tests sérologiques peuvent être utiles ; citons ceux de l'hépatite B et C, des anticorps antinucléaires, des anticorps antimembrane basale

glomérulaire, des cryoglobulines, et le dosage des composants du complément, C3 et C4. Une analyse d'urine à la recherche d'une hématurie est cruciale.

Les examens radiographiques sont également très utiles au diagnostic des vasculites. Des radiographies pulmonaires peuvent montrer des infiltrats ou une hémorragie. La tomodensitométrie est souvent nécessaire pour une meilleure évaluation des nodules et des cavités. Pour les vasculites des grands et moyens vaisseaux, l'angiographie peut être utile; un diagnostic non invasif est possible grâce à l'angiographie par résonance magnétique. La mise en évidence des anévrismes est essentielle pour confirmer le diagnostic de périartérite noueuse quand aucune preuve spécifique de vasculite des petits vaisseaux ne peut être trouvée.

La biopsie des organes affectés est l'un des tests les plus importants. Les prélèvements des lésions cutanées purpuriques montrent généralement une vasculite leucocytoclasique. Bien que cela confirme la présence d'une vasculite, cette constatation ne distingue pas les maladies. Une biopsie des poumons ou des reins peut être très utile, surtout en association avec l'immunohistologie. Celle-ci, en cas de vasculite immune, montre soit des dépôts granuleux d'immunoglobulines, comme en cas de néphropathie à IgA ou dans le PHS, soit une coloration linéaire, comme dans le syndrome de Goodpasture. Les maladies associées aux ANCA se caractérisent, en général, par une nécrose vasculaire en absence de complexes immuns.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement doit être conçu pour chaque patient sur la base de la gravité de la maladie et du diagnostic précis. L'histoire naturelle de chaque vasculite varie considérablement. Certaines vasculites sont bénignes et ne causent aucune lésion organique importante. En revanche, le traitement ordinaire des patients avec une vasculite des petits vaisseaux associée à des ANCA requiert une corticothérapie et des agents cytotoxiques pour prévenir la morbidité ou la mortalité.

Les vasculites des gros vaisseaux, l'artérite de Takayasu et à cellules géantes répondent généralement à de fortes doses de corticostéroïdes. La prednisone, à 1 mg/kg par jour (maximum : 60 mg), est utilisée pour la phase aiguë, puis réduite progressivement en plusieurs mois. Certains patients peuvent nécessiter une faible dose d'entretien de prednisone. Les maladies résistant aux stéroïdes peuvent être traitées par le méthotrexate.

Le purpura rhumatoïde (PHS) ne requiert souvent que des soins de soutien. Des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisés pour les arthralgies associées. Les stéroïdes ont montré une certaine efficacité contre les fortes douleurs abdominales et la glomérulonéphrite rapidement progressive. Contrairement à la plupart des vasculites, la maladie de Kawasaki n'est pas traitée par des stéroïdes parce qu'ils peuvent aggraver la maladie coronarienne. Au lieu de cela, les immunoglobulines intraveineuses et l'aspirine sont les piliers du traitement de cette maladie.

La vasculite des petits vaisseaux avec ANCA est traitée par des stéroïdes à haute dose et généralement avec un agent cytotoxique comme le cyclophosphamide. Le traitement d'induction comporte un bolus intraveineux de méthylprednisolone, 7 mg/kg (maximum : 500 mg) chaque jour pendant 3 j. En cas d'hémorragie pulmonaire, la plasmaphérèse doit être ajoutée au traitement d'induction (grade A). Elle doit également faire partie du plan thérapeutique lorsque les patients sont en insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse. La prednisone est alors donnée par voie orale à 1 mg/kg/j (maximum : 60 mg) durant le premier mois et ramenée à une dose tous les deux jours à la fin du deuxième mois. Les glucocorticoïdes sont progressivement réduits au fil des 3 ou 4 mois suivants. Le cyclophosphamide peut également être administré en perfusion intraveineuse chaque mois (grade A) à une dose de départ de 0,5 g/m^2 de surface corporelle. La dose est augmentée à 1 g/m^2, basée sur le nadir des globules blancs totaux. Ceux-ci sont comptés 2 semaines après chaque dose, l'objectif étant le maintien du nombre de globules blancs au-dessus de 3000/mm^3. Une autre option est le cyclophosphamide oral utilisé à 2 mg/kg par jour. Ce schéma expose le patient à une dose cumulative supérieure de cyclophosphamide et une augmentation des effets secondaires peut en résulter. La durée du traitement par le cyclophosphamide varie quelque peu d'un patient à l'autre, mais des données récentes (grade A) suggèrent que, si le patient est en rémission, l'azathioprine peut remplacer le cyclophosphamide 3 mois après l'induction. Les indicateurs de rechute qui justifient un traitement plus agressif ou son prolongement sont les anticorps anti-protéinase 3, la persistance de titres élevés d'ANCA au moment du passage au traitement d'entretien et la présence de maladies des voies respiratoires supérieures ou inférieures.

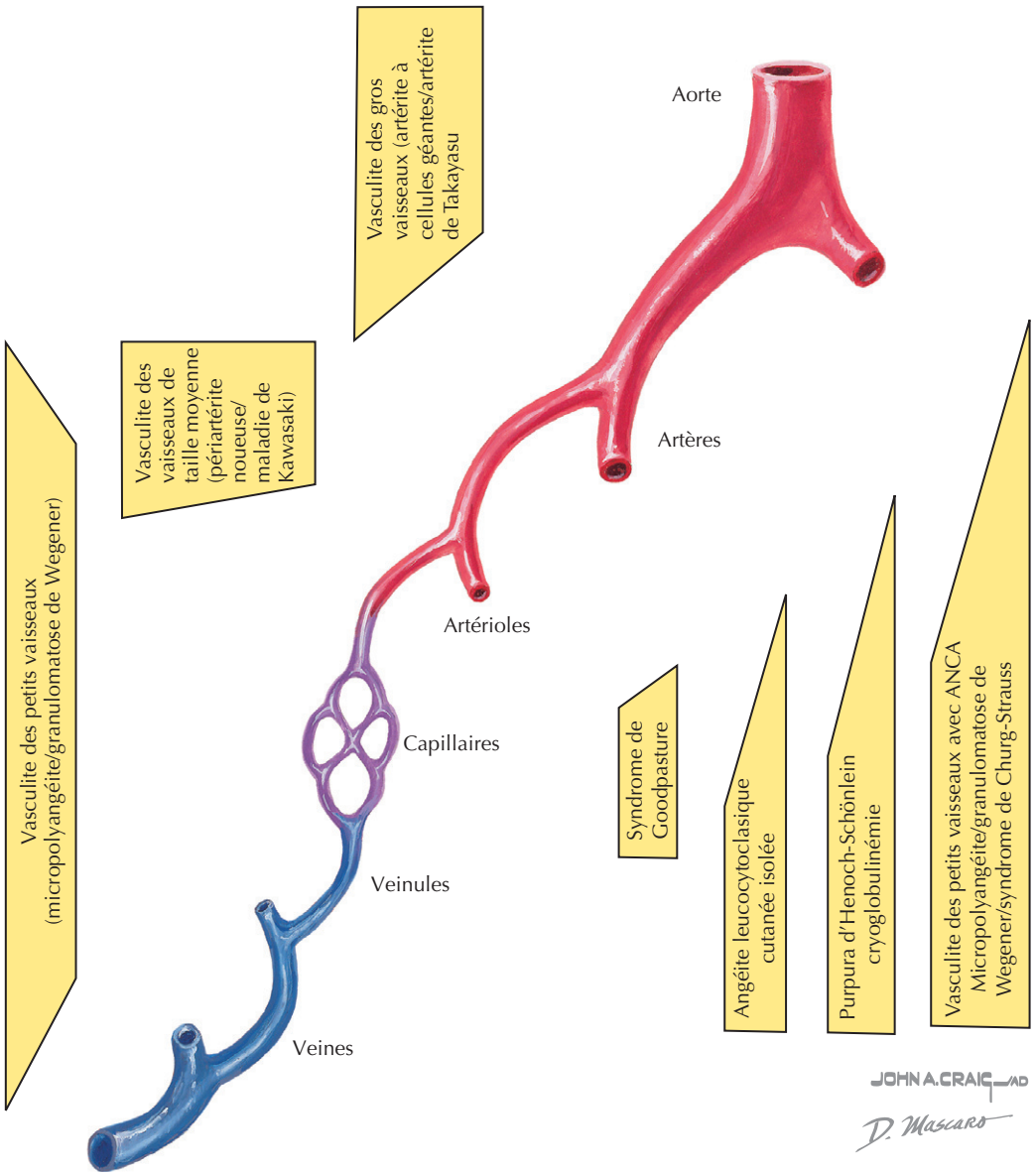
On a montré qu'un traitement à base de triméthoprime-sulfaméthoxazole, un comprimé simple dose par jour, réduisait la fréquence des atteintes des voies aériennes supérieures et protégeait les patients atteints de vasculite contre les infections opportunistes. Comme les vasculites associées aux ANCA, le syndrome de Goodpasture est traité par plasmaphérèse durant la phase d'induction thérapeutique.

En cas de cryoglobulinémie causée par l'hépatite C, le traitement de la vasculite cryoglobulinémique devrait comporter de l'interféron α et de la ribavirine, à condition que la clairance de la créatinine du patient soit supérieure à 50 ml/min. De hautes doses de corticostéroïdes, des agents cytotoxiques et la plasmaphérèse ont été utilisés pour les formes les plus graves. Le traitement des vasculites jugées secondaires à d'autres maladies systémiques devrait être centré sur celui de la maladie sous-jacente.

Éviter les erreurs de traitement

En cas de vasculite, les deux erreurs les plus fréquentes sont le diagnostic incorrect et la réticence à utiliser les thérapies

Figure 149.5 Distribution de certains syndromes de vasculite.



toxiques parfois nécessaires pour une réponse adéquate. Avant de lancer le traitement, on doit d'abord poser un diagnostic aussi précis que possible sur la base des analyses de laboratoire, des signes radiologiques et de l'examen des biopsies par des histopathologistes expérimentés, familiers de ces maladies. La nature diffuse des vasculites fait de l'expérience du praticien dans la reconnaissance des signes et symptômes un facteur important. Puisque le risque de rechute est souvent présent, le médecin doit être constamment attentif à cette éventualité et prêt à rétablir un traitement agressif, au besoin dès le premier signe de recrudescence. Malgré la toxicité potentielle de la plupart des traitements actuels, ce serait une erreur d'être trop prudent en choisissant un plan pharmacologique qui ne serait pas suffisamment agressif ou en retardant trop longtemps le traitement dans l'espoir que l'état du patient s'améliore spontanément. On prêtera une attention particulière à la posologie et l'on surveillera étroitement le patient afin de suivre les effets bénéfiques et de détecter les effets secondaires.

Futures directions

Des études sont en cours pour déterminer si des agents de substitution, comme le mycophénolate mofétil (Cellcept®), sont efficaces comme traitement d'induction. Cet immunosuppresseur pourrait s'avérer moins toxique que le cyclophosphamide. L'infliximab, un anticorps monoclonal inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF), est également testé comme traitement d'induction. Des résultats récents obtenus par le rituximab, un anticorps monoclonal

anti-CD20[1], dans le traitement des vasculites résistant aux médicaments habituels ont été encourageants. Pour l'infliximab et le rituximab, des essais contrôlés randomisés seront nécessaires pour objectiver clairement leur efficacité ou l'équivalence de ces modes de traitement.

Idéalement, les recherches devraient être axées sur la prévention de l'inflammation vasculaire, afin d'éviter des lésions menant à la décompensation de l'organe. À cette fin, les sciences de base doivent continuer à identifier les agents pathogènes. La détection des populations à risque par marqueurs génétiques devrait permettre un dépistage et une détection plus précoce des individus à risque. Toutefois, en attendant que des outils de détection soient disponibles, le diagnostic précoce de la maladie avant que l'organe touché ne décompense devrait être l'objectif primordial. Il est important que les médecins apprennent à distinguer les divers types de vasculite et à choisir les tests de laboratoire appropriés, les patients devant à leur tour être préparés à ces éventualités (figure 149.5). Une fois le diagnostic posé, un traitement précoce par des médicaments qui visent spécifiquement les facteurs pathogéniques sans supprimer complètement le système immunitaire devrait être le but. La recherche clinique doit continuer à se concentrer sur le perfectionnement des traitements existants afin de réduire leur toxicité, tout en testant de nouvelles thérapies qui présentent de meilleurs profils de toxicité.

1 CD20 est une molécule de surface des lymphocytes B. *(N.d.T.)*

Ressources supplémentaires

European Vasculitis Study Group. Accessible à http://www.vasculitis.org/. Consulté le 26 novembre 2006.

L'objectif de l'European Vasculitis Study group est de réaliser des études multicentriques de traitement des vasculites. Il s'agit essentiellement d'essais organisés avec le soutien financier de l'Union européenne.

National Library of Medicine and the National Institutes of Health. Vasculitis. Accessible à http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/vasculitis.html. Consulté le 26 novembre 2006.

Ce site d'informations sur les vasculites s'adresse à la fois aux professionnels de la santé et aux patients.

National Organization for Rare Disorders. Vasculitis. Accessible à http://www.rarediseases.org/search/rdbdetail_abstract.html disname= Vasculitis. Consulté le 26 novembre 2006.

Ce site fournit à la fois des rapports sur les vasculites, énumère les organismes associés ainsi que les groupes de soutien pour chaque maladie.

UNC Kidney Center. Accessible à http://www.unckidneycenter.org/patients.htm. Consulté le 26 novembre 2006.

Ce site est une source d'informations pour les patients et les pourvoyeurs de soins.

Données probantes

1. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. J Am Soc Nephrol 2004; 15 (3) : 717-21. PMID : 14978174.

Les auteurs rapportent que le blocage du TNFα par l'infliximab s'est avéré à même d'induire une rémission dans une vasculite systémique associée à des anticorps.

2. de Groot K, Adu D, Savage CO ; EUVAS (European Vasculitis Study Group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis : meta-analysis and critical review. Nephrol Dial Transplant 2001 ; 16 (10) : 2018-27. PMID : 11572891.

Cette méta-analyse portant sur trois essais contrôlés randomisés et prospectifs montre que le cyclophosphamide en bolus est moins toxique qu'une administration continue et induit ainsi efficacement une rémission des vasculites avec ANCA.

3. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. Ann Intern Med 2005 ; 143 (9) : 621-31. PMID : 16263884.

Cette évaluation d'une cohorte de 350 patients avec ANCA montre que le risque accru de rechute semble lié à la présence d'un cancer du poumon ou d'une maladie des voies aériennes supérieures et à des anticorps anti-PR3.

4. Huber AM, King J, McLaine P, et al. A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schonlein purpura. BMC Med 2004 ; 2 : 7.

Cet article rapporte que les femmes et les Noirs, ainsi que les insuffisants rénaux, peuvent résister au traitement initial plus souvent que les autres patients atteints de vasculite des petits vaisseaux avec ANCA, le risque accru de rechute semblant être lié à la présence d'un cancer du poumon, d'une maladie des voies respiratoires supérieures et d'anticorps anti-PR3.

5. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med 2003 ; 349 (1) : 36-44. PMID : 12840090.

Cet article rapporte que le retrait de la cyclophosphamide et son remplacement par l'azathioprine après la rémission n'ont pas augmenté le taux de rechute.

6. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994 ; 37 (2) : 187-92. PMID : 8129773.

Les auteurs proposent des définitions des vasculites systémiques.

7. Leib ES, Restivo C, Paulus HE. Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. Am J Med 1979 ; 67 (6) : 941-7. PMID : 42314.

Ce rapport montre l'amélioration des résultats quand un agent immunosuppresseur est ajouté à un corticoïde dans le traitement de la périartérite noueuse.

8. Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. Arthritis Rheum 2001 ; 44 (12) : 2836-40. PMID : 11762944.

Cet article rapporte un cas de rémission obtenue par le rituximab chez un patient atteint de granulomatose de Wegener chronique et récurrente associée à des anticorps antiantigènes cytoplasmiques de neutrophiles.

9. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. N Engl J Med 1996 ; 335 (1) : 16-20. PMID : 8637536.

Cet article présente des données, non contrôlées, indiquant la capacité de la cotrimoxazole à réduire la fréquence des poussées chez les patients atteints de granulomatose de Wegener en rémission.

10. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease : a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 2004 ; 110 (17) : 2747-71. PMID : 15505111.

Ce document rapporte les recommandations d'un comité multidisciplinaire d'experts pour le diagnostic, le traitement et la prise en charge à long terme de la maladie de Kawasaki.

Toby Bates ▪ Mary Anne Dooley

150

Pseudopolyarthrite rhizomélique et artérite à cellules géantes

Introduction

La pseudopolyarthrite rhizomélique, ou polymyalgia rheumatica (PMR), et l'artérite à cellules géantes (ACG) sont des affections apparentées. La PMR se développe chez près de la moitié des patients atteints d'ACG, mais l'ACG ne se développe que chez 15 % des patients atteints de PMR. Ces deux affections peuvent se présenter simultanément ou se développer de façon séquentielle, la seconde pouvant survenir 10 ans après la première. La PMR et l'ACG touchent les personnes âgées de plus de 50 ans, et plus souvent les femmes que les hommes. La prévalence augmente avec l'âge. L'incidence varie en fonction de l'origine ethnique. Dans les populations à haut risque, comme les personnes d'ascendance nord-européenne de plus de 50 ans, l'incidence de PMR et d'ACG est, respectivement, de 20 à 53 pour 100 000 et de 15 à 25 pour 100 000. En revanche, les populations afro-américaines et hispaniques ont une incidence de PMR de 1 à 2 pour 100 000 habitants. Dans les deux cas, les marqueurs de l'inflammation, comme la vitesse de sédimentation (VS), sont généralement élevés. Une augmentation du taux d'interleukine 6 et une association avec l'HLA (*human leukocyte antigen*) DR4 ont également été trouvées.

Étiologie et pathogénie

L'étiologie de la PMR et de l'ACG est inconnue. Plusieurs mécanismes potentiels, notamment des infections, des processus dégénératifs locaux, une susceptibilité génétique et des endocrinopathies ont été proposés comme facteurs favorisant un processus auto-immun cellulaire. L'immunité cellulaire paraît prédominante, car on ne trouve ni auto-anticorps spécifiques, ni hypergammaglobulinémie, ni lymphocytes B dans les lésions vasculaires. L'ACG est une vasculite des moyens et grands vaisseaux qui implique souvent des branches artérielles crâniennes originaires de la crosse aortique. La vasculite est transmurale, la paroi est infiltrée par des cellules mononucléaires, les limitantes élastiques interne et externe sont détruites et l'intima est épaissie. Des cellules géantes polynucléées et des granulomes ne sont pas nécessairement présents.

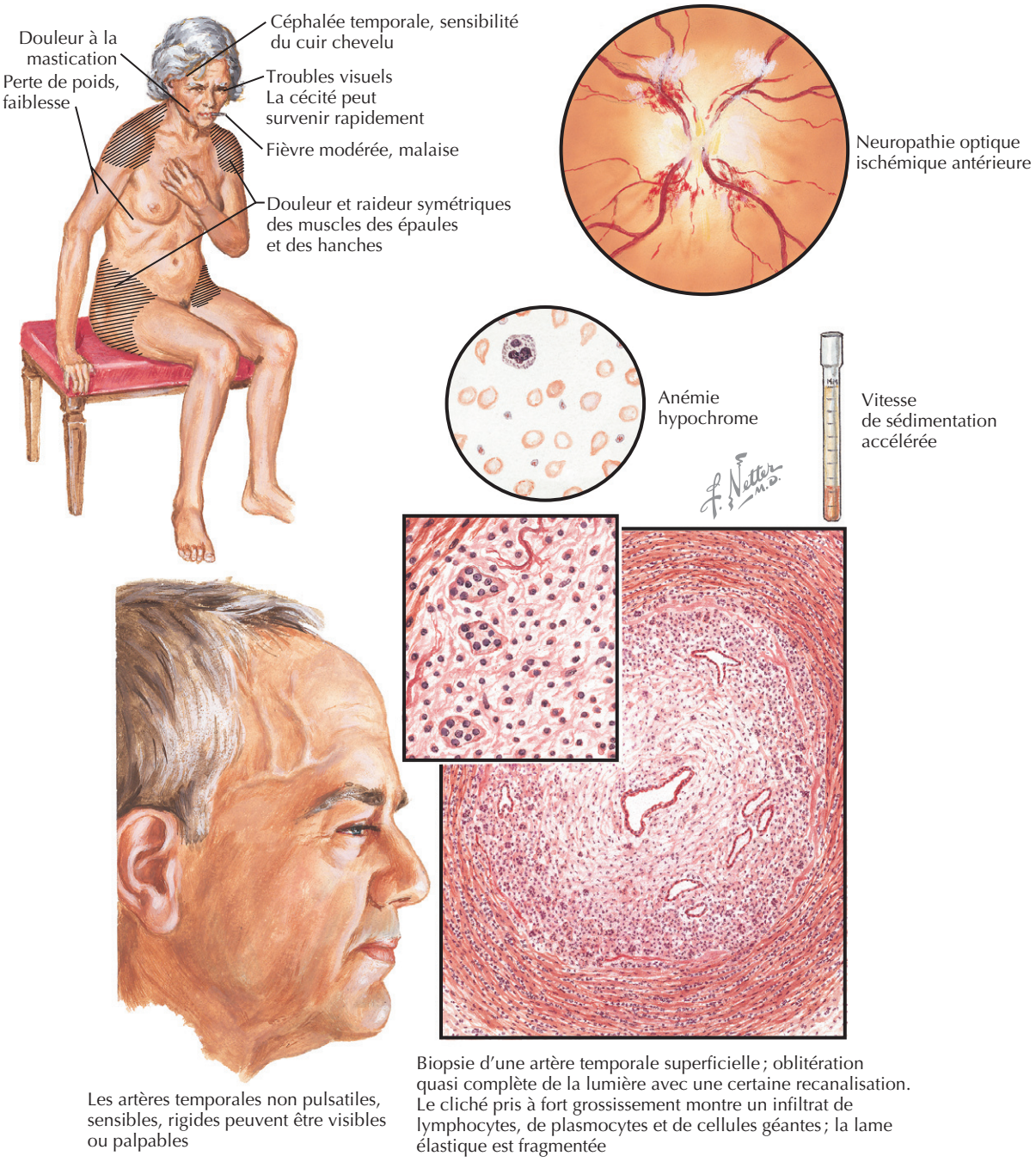
Les taux de mortalité de l'ACG sont similaires à ceux de la population générale, mais il semble que les événements ischémiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral [AVC]) augmentent au début de l'évolution de la maladie. Chez les patients atteints d'ACG, la fréquence des tumeurs malignes ne paraît pas augmentée.

Tableau clinique

Pseudopolyarthrite rhizomélique

Les symptômes sont de graves myalgies ainsi qu'une raideur de la nuque, des épaules et des hanches. La douleur est symétrique, en commençant souvent dans les épaules, et peut se manifester brusquement. Une synovite oligoarticulaire peut être présente. Des symptômes généraux, comme perte de poids, malaise et dépression, peuvent survenir; toutefois, les poussées de fièvre sont rares. La force musculaire est normale, mais peut paraître diminuée à cause de la douleur, qui limite les mouvements actifs, plutôt que les passifs, et dont l'intensité contraste souvent avec le peu de signes cliniques.

Figure 150.1 Artérite à cellules géantes (temporale), pseudopolyarthrite rhizomélique.



Artérite à cellules géantes

Dans les divers sous-groupes de patients atteints d'ACG, ce sont les conséquences de l'insuffisance vasculaire ou de l'inflammation systémique qui prédominent. L'artérite crânienne se manifeste par des maux de tête d'intensité variable, localisés dans la région temporale ou occipitale chez deux tiers des patients. L'artère temporale peut être sensible ou moins pulsatile ; le cuir chevelu est également souvent sensible, mais pas toujours (figure 150.1). Une artère temporale anormale à l'examen clinique est un facteur prédictif de complications ischémiques. En revanche, l'anémie est un facteur prédictif négatif d'événements graves ischémiques. Une claudication de la mâchoire est spécifique de l'ACG, mais elle ne se manifeste que chez la moitié des patients. Ceux-ci peuvent se plaindre de trismus plutôt que de fatigue des muscles de la mastication. Une claudication linguale et de la douleur à la déglutition (odynophagie) ont été rapportées.

Les symptômes généraux sont observés plus fréquemment dans l'ACG que dans la PMR et sont présents chez 50 % des patients à l'apparition de la maladie. Une fièvre d'origine inconnue, avec des pics de température élevée, survient chez 15 % des patients atteints d'ACG. Le malade peut consulter en raison d'anorexie, de perte de poids, de sueurs nocturnes, de frissons et de dépression.

Les symptômes oculaires sont variés et comprennent de la diplopie, des douleurs oculaires, des hallucinations visuelles, une perte de vision partielle et une amaurose transitoire. Une cécité bilatérale ou unilatérale, souvent sans aucun symptôme visuel prodromique, survient chez 15 à 20 % des patients. Une maladie oculaire unilatérale, si elle n'est pas traitée, peut s'étendre à l'œil controlatéral. Une inflammation des artères ciliaires ophtalmiques postérieures peut aboutir à une neuropathie optique ischémique qui peut être visualisée à l'examen du fond d'œil. Une VS élevée est associée à une incidence réduite d'événements visuels ischémiques.

Des manifestations neurologiques surviennent chez 30 % des patients et sont soit des attaques ischémiques transitoires, soit des AVC, soit des neuropathies. Une vasculite des gros vaisseaux peut causer une claudication du bras, la disparition des pulsations ou un phénomène de Raynaud. Des anévrismes de l'aorte thoracique sont les complications d'une longue maladie et peuvent être jusqu'à 17 fois plus fréquents chez les patients atteints d'ACG. La mort peut survenir, bien que rarement, par infarctus du myocarde (artérite coronaire) ou par rupture d'un anévrisme aortique.

Diagnostic différentiel

Une infection ou un cancer sous-jacent doivent être exclus chez tous les patients pour lesquels le diagnostic de PMR ou d'ACG est envisagé. Des infections, telles qu'une hépatite C, une endocardite bactérienne subaiguë, la maladie de Lyme, la tuberculose et la brucellose, peuvent brouiller les pistes diagnostiques. Le myélome multiple peut se manifester de manière similaire, mais chez les patients avec PMR, l'électrophorèse du sérum et de l'urine ne montre pas de paraprotéine. Une amylose peut imiter une ACG avec claudication de la mâchoire ou du bras.

Une hypothyroïdie, une spondylarthropathie, une polymyosite, une polyarthrite rhumatoïde (PR) ou, rarement, une sclérose latérale amyotrophique peuvent se manifester par un tableau clinique semblable à celui d'une PMR. Contrairement à une PMR, la polymyosite se caractérise typiquement par une faiblesse musculaire et, moins fréquemment, par des douleurs musculaires. Avant que son tableau clinique typique n'apparaisse, une PR débutante peut être initialement confondue avec une PMR. La synovite dans la PR est habituellement plus prononcée et symétrique. Une résolution complète et rapide de la synovite sous l'effet de stéroïdes à faible dose est suggestive de PMR. Des lésions érosives arthritiques sont fréquentes dans la PR, mais pas dans la PMR.

Démarche diagnostique

La PMR est un diagnostic clinique confirmé par des résultats de laboratoire non spécifiques. Il doit être envisagé chez les patients âgés de 50 ans se plaignant depuis plus de 1 mois de raideur matinale (>30 min) et de douleur bilatérale des épaules et des hanches en présence d'une élévation des marqueurs de l'inflammation. Pour certains médecins, une réponse rapide aux corticostéroïdes à faible dose confirme le diagnostic de PMR.

Le diagnostic d'ACG devrait être envisagé chez les patients âgés de plus de 50 ans qui se plaignent de céphalées, nouvelles ou différentes, de perte de vision, de PMR ou d'occlusion artérielle dans le territoire vasculaire extracrânien. Le diagnostic d'artérite devrait être confirmé dans un délai minimal. La biopsie de l'artère temporale est le test diagnostique essentiel. Le prélèvement est anormal dans plus de 80 à 90 % des cas d'ACG. Les lésions étant dispersées, une biopsie de 3 à 5 cm est recommandée. Une étude récente a révélé qu'un segment artériel de 1 cm fixé au formol avait un rendement diagnostique d'ACG accru. Si la biopsie est négative, l'artère temporale controlatérale peut être réséquée. La biopsie d'une artère temporale d'ACG révèle la fragmentation des lames élastiques, un rétrécissement de la lumière, un œdème de l'intima, des granulomes avec des cellules géantes multinucléées et un infiltrat monocellulaire.

Il n'existe aucun test de diagnostic unique pour la PMR ou l'ACG. La VS est généralement, mais pas toujours, accélérée à plus de 40 mm/h. Certains auteurs suggèrent que jusqu'à 25 % de patients auraient des résultats positifs à la biopsie de l'artère temporale, mais une VS normale. Des protéines de phase aiguë, comme la protéine C réactive, peuvent être élevées. D'autres constatations sont notamment une anémie normochrome normocytaire, une thrombocytose et des tests de fonction hépatique anormaux, en particulier de la phosphatase alcaline, ainsi qu'une élévation du facteur von Willebrand. Le facteur rhumatoïde, les anticorps antinucléaires et les autres auto-anticorps tels que des anticorps anticytoplasme des neutrophiles sont négatifs. Les taux des composants du complément sont généralement normaux.

L'imagerie par résonance magnétique, en particulier avec angiographie, est utilisée pour évaluer l'implication vasculaire, notamment celle des grands vaisseaux dans l'ACG. Des rapports suggèrent que des altérations restent présentes pendant des semaines après le début de la corticothérapie. L'échographie Doppler couleur (EDC) des artères temporales semble prometteuse pour l'identification des ACG. La mise en évidence d'un halo bilatéral s'est avérée être très spécifique d'une ACG. L'EDC peut être une méthode moins invasive pour confirmer une ACG, mais les résultats dépendent fortement de l'opérateur; aussi, en ce moment, une biopsie reste justifiée. La tomographie par émission de positons (TEP) au 18-fluorodésoxyglucose peut être utile dans le diagnostic de l'ACG

des grosses artères avec une présentation atypique. La TEP est moins précise pour les vaisseaux plus petits comme l'artère temporale. Les résultats de la scintigraphie s'améliorent avec la corticothérapie, ce qui suggère l'utilité de la TEP pour le suivi de la maladie. Ces examens ont montré une activité inflammatoire dans l'aorte chez les patients atteints de PMR sans manifestations cliniques d'ACG. Les implications de ces résultats sont actuellement à l'étude. La scintigraphie TEP doit encore être validée, sa disponibilité et son coût limitant son utilisation.

Soins et traitement

Traitement optimal

Les corticostéroïdes sont les médicaments de choix pour le traitement de l'ACG et de la PMR. Les deux affections répondent de façon spectaculaire et rapide aux corticoïdes. Malheureusement, la thérapie d'épargne des stéroïdes, comme celle au méthotrexate, n'a pas été uniformément efficace. La méthylprednisolone en bolus a été évaluée afin de réduire l'exposition globale aux stéroïdes.

Pour l'ACG, la dose de prednisone initiale est de 1 mg/kg, généralement de 60 mg ou moins par jour. Il n'existe pas de marqueurs indiquant précisément le moment opportun pour commencer à réduire la posologie. Souvent, cette décision repose sur une normalisation combinée des symptômes et des marqueurs de l'inflammation. La prednisone peut être diminuée de 5 mg toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose de 10 mg/j et ensuite diminuée de 1 mg toutes les 2 à 4 semaines. Les patients sont souvent maintenus sous traitement à faible dose pendant au moins 1 à 2 ans. Une rechute ou l'apparition d'une PMR sont fréquentes durant l'adaptation des doses. La VS et la protéine C réactive ne reflètent pas toujours l'activité la maladie, et la récurrence des symptômes doit être traitée sérieusement.

En cas de PMR, la réponse à de faibles doses de prednisone est fréquente. Au début du traitement, un tiers seulement des patients reçoivent des doses supérieures à 20 mg par jour. Typiquement, les patients peuvent diminuer la dose de 5 mg toutes les 2 à 4 semaines. Une fois que la dose de 10 mg/j est atteinte, elle est réduite de 1 mg tous les mois. Bien que la PMR s'arrête généralement spontanément, la prednisone n'est généralement pas interrompue pendant 1 an et peut être poursuivie chez certains patients pendant 2 ans ou plus. Certains patients peuvent nécessiter des doses de 1 à 2 mg à long terme pour éviter une rechute. Les symptômes du patient, et non seulement les résultats de laboratoire, guident la réduction de la posologie. Des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être utilisés en même temps que des stéroïdes dans les formes modérées de PMR, ce qui peut se compliquer d'une intolérance gastro-intestinale et de saignements. Si un patient développe une polyarthrite symétrique, il faut envisager le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde séronégative. Un dosage des anticorps anti-peptide citrulliné et des radiographies des mains et des pieds peuvent être utiles; la synovite de la PMR est non érosive.

Les patients atteints de PMR doivent comprendre l'importance de signaler tout symptôme d'ACG immédiatement. En plus des symptômes, des marqueurs de l'inflammation peuvent aider à déterminer si un patient est en poussée. Un changement de traitement ne repose pas uniquement sur les marqueurs de l'inflammation. Les patients devraient recevoir une prophylaxie de l'ostéoporose induite par les stéroïdes. Cela devrait inclure un supplément de calcium et de vitamine D. Une densitométrie osseuse de départ est utile pour les futures prises de décision. La surveillance du patient pour la détection de complications dues aux stéroïdes, comme le diabète ou l'hypertension artérielle, est également importante. Puisque les patients seront traités par des corticostéroïdes pendant plus de 3 mois, un traitement par biphosphonate doit être envisagé.

Thérapies complémentaires

L'efficacité du méthotrexate et de l'azathioprine en tant qu'agents d'épargne des stéroïdes n'a pas été clairement démontrée dans la PMR ou l'ACG. Plusieurs essais récents de méthotrexate dans l'ACG sont parvenus à des conclusions opposées. Le cyclophosphamide, un agent alkylant, a été utilisé dans la vasculite des grands vaisseaux, et des rapports de cas d'utilisation de ce médicament dans des ACG graves ont été publiés. Selon certaines publications, les antagonistes du facteur de nécrose tumorale α (TNFα) donneraient des résultats encourageants. Cependant, des essais contrôlés sont nécessaires. Dans un rapport de cas, l'utilisation d'un anti-CD20 a été décrite comme traitement d'appoint de l'ACG.

L'utilisation de l'aspirine ou de la warfarine peut avoir des effets bénéfiques dans l'ACG. Une étude rétrospective a constaté une diminution des événements ischémiques crâniens; cependant, cet effet n'a pas été observé dans un autre essai.

Éviter les erreurs de traitement

Une ACG est considérée comme une urgence médicale en raison du risque de cécité. La corticothérapie ne doit pas être reportée après la biopsie de l'artère temporale. Si celle-ci est effectuée même après plusieurs jours de corticothérapie, cela ne devrait pas diminuer substantiellement la probabilité d'obtenir une biopsie positive. Une récupération de la vision par une cure de méthylprednisolone à forte dose a été décrite; cependant, ce mode d'intervention ne réussit généralement pas à empêcher la perte visuelle.

Futures directions

La PMR et l'ACG requièrent souvent au moins 1 an de corticothérapie. À long terme, celle-ci entraîne de

nombreuses complications ; la recherche d'agents d'épargne des stéroïdes demeure donc essentielle pour les patients incapables d'arrêter les stéroïdes et pour ceux qui ont des complications graves ou qui sont réfractaires à la corticothérapie. Les agents anti-TNF semblent prometteurs, mais leur efficacité doit encore être confirmée par plus d'essais cliniques randomisés. Le risque de malignité doit être étudié sur de plus grands groupes de patients. Certains chercheurs prétendent qu'un traitement inhibant l'interféron γ pourrait être utile, car il est produit localement, en corrélation avec des complications ischémiques. Enfin, une étude plus approfondie de l'utilité de l'aspirine est nécessaire.

Ressources supplémentaires

American College of Rheumatology. Accessible à http://www.rheumatology.org. Consulté le 2 décembre 2006.

Il s'agit du site d'accueil de l'American College of Rheumatology. Il fournit des informations actualisées aux patients et aux prestataires sur les maladies rhumatismales et sur les ressources disponibles. Il propose également un répertoire des membres rhumatologues, avec leur localisation et les moyens de les contacter.

Arthritis Foundation. Accessible à http://www.arthritis.org. Consulté le 2 décembre 2006.

Ce site propose des informations constamment mises à jour sur une grande variété de maladies rhumatismales.

Hunder GG. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Med Clin North Am 1997 ; 81 : 195-219. PMID : 9012761.

Il s'agit d'une excellente référence clinique sur les caractéristiques des ACG.

Koopman WJ, éd. Arthritis and allied conditions : a textbook of rheumatology. 14e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins ; 2001.

Ce texte est une référence générale de bonne qualité.

National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Accessible à http://www.niams.nih.gov. Consulté le 2 décembre 2006.

Ce site est la section du NIH qui s'occupe des maladies rhumatismales. Il fournit des informations sur les essais cliniques en cours, sur les recherches et sur l'accès à la recherche PubMed pour de plus amples informations.

Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB, et al. Kelley's textbook of rheumatology. 6e éd. Philadelphie : WB Saunders ; 2001.

Ce texte est une référence générale de bonne qualité.

Weyand CM, Goronzy JJ. Arterial wall injury in giant cell arteritis. Arthritis Rheum 1999 ; 42 (5) : 844-53. PMID : 10323439.

Les auteurs donnent un bon aperçu des caractéristiques immunologiques et cliniques de l'ACG pour le généraliste.

Données probantes

1. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis : a prospective study of 35 patients. Arthritis Rheum 2006 ; 55 : 131-7. PMID : 16463425.

   L'absorption du 18F-fluorodéoxyglucose dans les gros vaisseaux est un marqueur sensible de l'ACG. La capture au niveau de l'épaule au moment du diagnostic est corrélée significativement avec la présence d'une pseudopolyarthrite rhizomélique. Des résultats de scintigraphies TEP préalables ne permettent pas de prédire les rechutes d'ACG.

2. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, et al. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2001 ; 134 : 106-14. PMID : 11177313.

   L'étude montre que la combinaison du méthotrexate à la corticothérapie dans le traitement de l'artérite à cellules géantes ne diminue pas l'exposition du patient aux stéroïdes.

3. Karahaliou M, Vaiopoulos G, Papaspyrou S, et al. Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy : a prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. Arthritis Res Ther 2006 ; 8 (4) : R116.

   L'EDC est une méthode peu coûteuse et non invasive qui permet une biopsie directionnelle avec une probabilité accrue de confirmer le diagnostic clinique d'ACG. Les auteurs signalent que la biopsie n'est pas nécessaire chez un grand nombre de patients chez lesquels des signes bilatéraux de halo peuvent être trouvés par l'EDC, même si la technique est fortement dépendante de l'opérateur.

4. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids : a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. Arthritis Rheum 2006 ; 54 : 3310-8. PMID : 17009270.

   Le traitement initial de l'ACG par un bolus intraveineux de méthylprednisolone permet une réduction plus rapide des doses de prednisone par voie orale ainsi qu'une plus grande proportion de rémissions durables.

5. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (ACG). Clin Exp Rheumatol 2001 ; 19 (5) : 495-501. PMID : 11579707.

   Aucun bénéfice d'épargne des corticostéroïdes n'a été obtenu par l'ajout de méthotrexate au traitement des patients atteints d'une artérite à cellules géantes.

6. Torrente SV, Güerri RC, Pérez-García C, et al. Amaurosis in patients with giant cell arteritis : treatment with anti-tumour necrosis factor α. Intern Med J 2007 ; 37 : 280-1.

   Les auteurs rapportent le cas d'un patient atteint de cécité due à une névrite optique ischémique au cours d'une poussée d'ACG qui ne répondait pas à un traitement à haute dose de corticoïdes, mais qui s'est amélioré de façon significative sous l'effet d'un antagoniste du facteur de nécrose tumorale α.

Mary Katherine Farmer-Boatwright ▪ Mary Anne Dooley

151

Lupus érythémateux disséminé

Introduction

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie inflammatoire chronique auto-immune qui peut toucher plusieurs organes et se caractérise par des autoanticorps non spécifiques d'organe; ce sont les anticorps antinucléaires (ANA), anti-ADN double brin (anti-ADNdb), antiphospholipides et les autoanticorps marqueurs, les anti-Smith (anti-Sm). Les conséquences importantes sont : insuffisance rénale, vasculite, arthrite et complications neuropsychiatriques. Les symptômes cliniques et manifestations immunologiques du LED sont variables, et l'évolution clinique comporte des périodes de poussée et de rémission, nécessitant le recours à des doses importantes de corticoïdes et d'autres immunosuppresseurs. Il existe une prédominance féminine frappante (8–9 : 1), avec un pic d'incidence au cours de la période de procréation, mais le LED peut frapper à tout âge. La concordance chez les jumeaux monozygotes est de 25 à 50 %, reflet d'une forte composante génétique. L'incidence est 3 fois plus importante chez les Afro-Américains, chez qui l'affection tend à commencer à un âge plus précoce, et chez qui la mortalité est plus élevée que chez les Blancs. Les personnes d'origine hispanique et asiatique ont une prévalence accrue de LED et de néphrite associée. Malgré des recherches attentives, les différences raciales dans l'expression du lupus restent peu comprises.

En plus du LED, on distingue plusieurs formes de lupus. Le lupus cutané chronique et le lupus cutané subaigu sont limités à la peau. Le lupus induit par un médicament guérit spontanément, si la prise du médicament incriminé est interrompue. Le procaïnamide et l'hydralazine sont généralement mis en cause; des anticorps antihistones sont décelés dans la plupart des cas. Le lupus néonatal est caractérisé par une éruption passagère ou un bloc cardiaque congénital chez le nouveau-né; il est dû à des anticorps maternels anti-Ro qui traversent le placenta. Ces anticorps sont également appelés anti-SSA (*Sjogren's syndrome A*), car on les trouve aussi dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Étiologie et pathogénie

La cause du LED est inconnue; il est probablement la conséquence d'interactions entre les gènes de susceptibilité et des déclencheurs environnementaux. Ces déclencheurs peuvent comprendre des facteurs endogènes, comme les hormones sexuelles, le stress et l'alimentation, ainsi que des facteurs exogènes, comme l'exposition à la silice ou au soleil. Des infections ou des toxines environnementales, qui doivent encore être identifiées, sont également des facteurs déclencheurs. Une hyperactivité des lymphocytes B, une reconnaissance anormale des antigènes du soi, la formation d'autoanticorps et l'échec de la tolérance normale sont quelques-unes des anomalies signalées dans le fonctionnement du système immunitaire. Des défauts fonctionnels des lymphocytes T peuvent aussi se produire, y compris une fonction auxiliaire excessive des lymphocytes T et des défauts de l'immunité cellulaire.

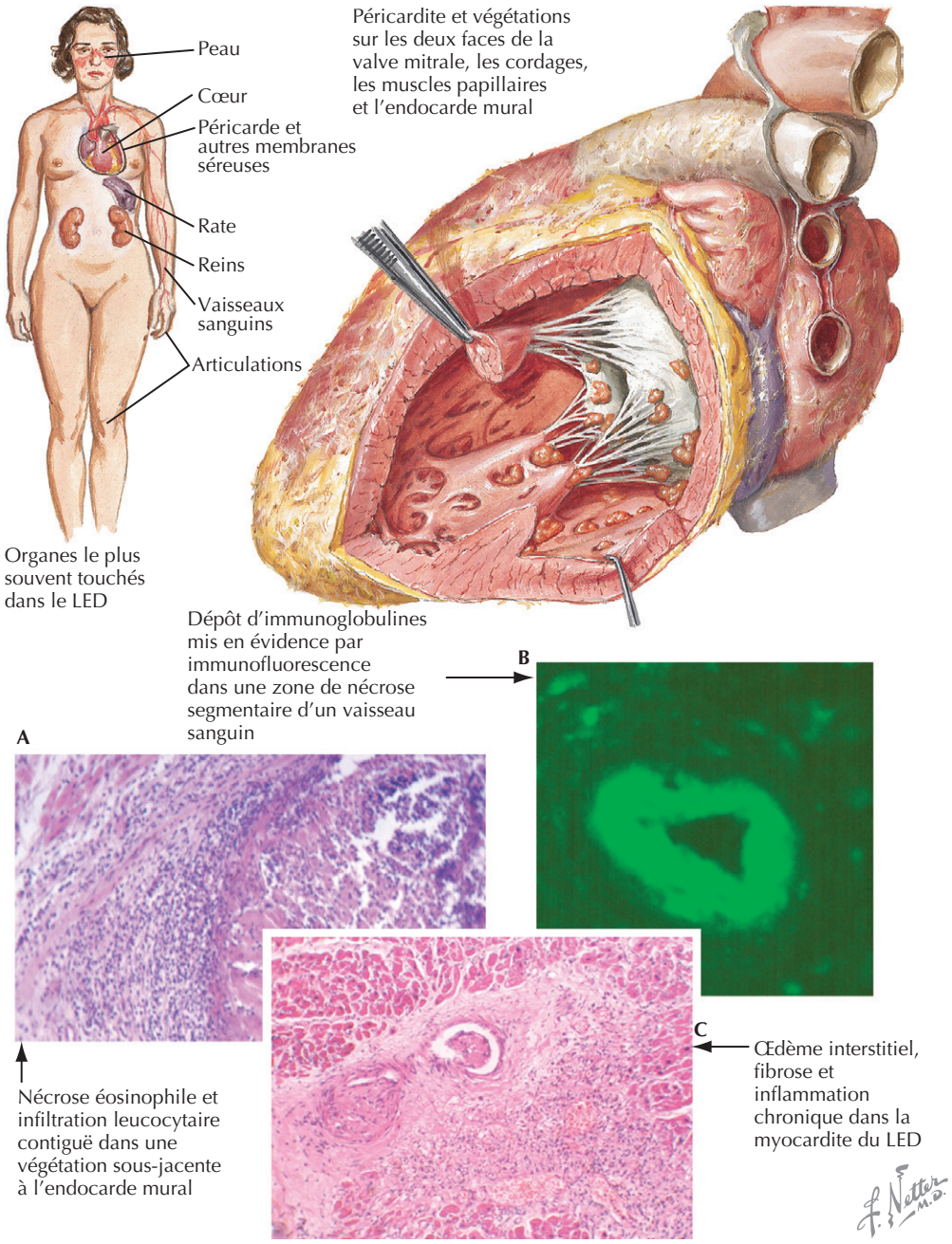
Tableau clinique

Les manifestations du LED sont protéiformes et peuvent affecter n'importe quel système d'organes (figure 151.1).

Pathologie musculosquelettique

L'implication musculosquelettiques est une des manifestations les plus précoces et les plus fréquentes du LED, les

Figure 151.1 Atteinte cardiaque dans le lupus érythémateux disséminé.



arthralgies et les tendinites prédominant sur les synovites. L'arthrite de Jaccoud, une arthropathie non érosive, mais déformante en raison d'une plus grande laxité ligamentaire, peut se développer. Une myosite est peu fréquente (< 15 %) et d'intensité légère à modérée. Une myopathie peut être une conséquence du traitement par les corticostéroïdes ou, rarement, par des antipaludiques. Une ostéonécrose ou une nécrose avasculaire s'observent chez, au plus, 5 à 10 % des patients atteints de LED et affectent souvent les deux têtes fémorales. Cette complication est souvent liée à la durée et au pic d'exposition aux corticostéroïdes.

Pathologie cutanée

Le système cutanéomuqueux est touché chez 80 à 90 % des patients atteints de LED ; les lésions sont des ulcérations buccales et nasales, ainsi que des manifestations cutanées comme le lupus discoïde, la manifestation cutanée la plus fréquente, touchant 15 à 30 % des patients. Les lésions cutanées spécifiques du lupus érythémateux (LE) dans le LED comprennent le LE cutané aigu (avec érythème malaire ou éruption bulleuse généralisée ou photosensible). Les manifestations non spécifiques sont protéiformes

et vont d'une vasculite cutanée floride des petits vaisseaux à une panniculite ou même à un livedo reticularis.

Pathologie cardiopulmonaire

Une pleurésie (sérosite) est la complication cardiopulmonaire du LED la plus fréquemment rencontrée. Un syndrome de perte progressive du volume pulmonaire ou « poumon rétracté » dû à un dysfonctionnement diaphragmatique est de plus en plus souvent rapporté. Chez les patients atteints de LED, le diagnostic différentiel des douleurs thoraciques et de la dyspnée est vaste ; il comprend : une embolie pulmonaire, une ischémie myocardique, un épanchement péricardique et un épanchement pleural. Le traitement immunosuppresseur augmente le risque de pneumonie bactérienne. Une athérosclérose accélérée est responsable du deuxième pic de la courbe bimodale de la mortalité du LED. Fait intéressant, le processus inflammatoire en cours semble être un facteur indépendant de risque cardiovasculaire, distinct de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie, de la corticothérapie et du diabète. Des taux sériques élevés d'homocystéine constituent un autre facteur de risque chez les patients atteints de LED.

Pathologie rénale

Cliniquement, la néphrite lupique peut aller d'une protéinurie asymptomatique légère à une glomérulonéphrite évolutive, aboutissant rapidement au stade terminal. Les lésions rénales dans le LED ont des aspects histologiques très variés (figure 151.2). L'apparition précoce de la maladie rénale est un indicateur de mauvais pronostic. La jeunesse du patient, le genre masculin, une urémie persistante et des biopsies rénales révélant des scores élevés d'activité et de chronicité sont d'autres éléments pronostiques défavorables. Le LED n'est pas une contre-indication à la transplantation rénale, car la fréquence de rejet dans cette affection ne diffère pas de celle observée dans les autres indications. Le risque de récidive de la néphropathie lupique dans le rein transplanté est inférieur à 10 %.

L'incidence du LED est 3 fois plus élevée chez les Afro-Américains ; par rapport aux autres races, ceux-ci développent plus souvent une néphrite, et chez eux, la morbidité et la mortalité sont plus importantes. Bien que, depuis les années 1970, la mortalité du LED soit restée relativement stable chez les Blancs, elle a augmenté chez les Afro-Américains au cours de cette période. L'évolution de la néphropathie proliférative diffuse vers l'insuffisance rénale est beaucoup plus rapide chez eux que chez les Blancs, même avec un traitement cytotoxique comparable. L'aggravation est indépendante de l'âge, de la durée du lupus, des antécédents d'hypertension ou du contrôle de l'hypertension et des scores d'activité ou de chronicité fournis par la biopsie rénale.

Pathologie neuropsychiatrique

Les manifestations neuropsychiatriques du lupus sont protéiformes et comprennent des formes aiguës et chroniques de vasculite et de cérébrite. Tous les niveaux du système nerveux central et périphérique peuvent être impliqués. Maux de tête, crises d'épilepsie (focales et diffuses), diverses perturbations psychiques (troubles affectifs, psychoses) et pathologies organiques cérébrales sont les manifestations les plus fréquentes de l'implication du système nerveux central. Des mécanismes secondaires physiopathologiques liés à une infection, à l'urémie et à des médicaments (en particulier les corticoïdes) doivent être exclus.

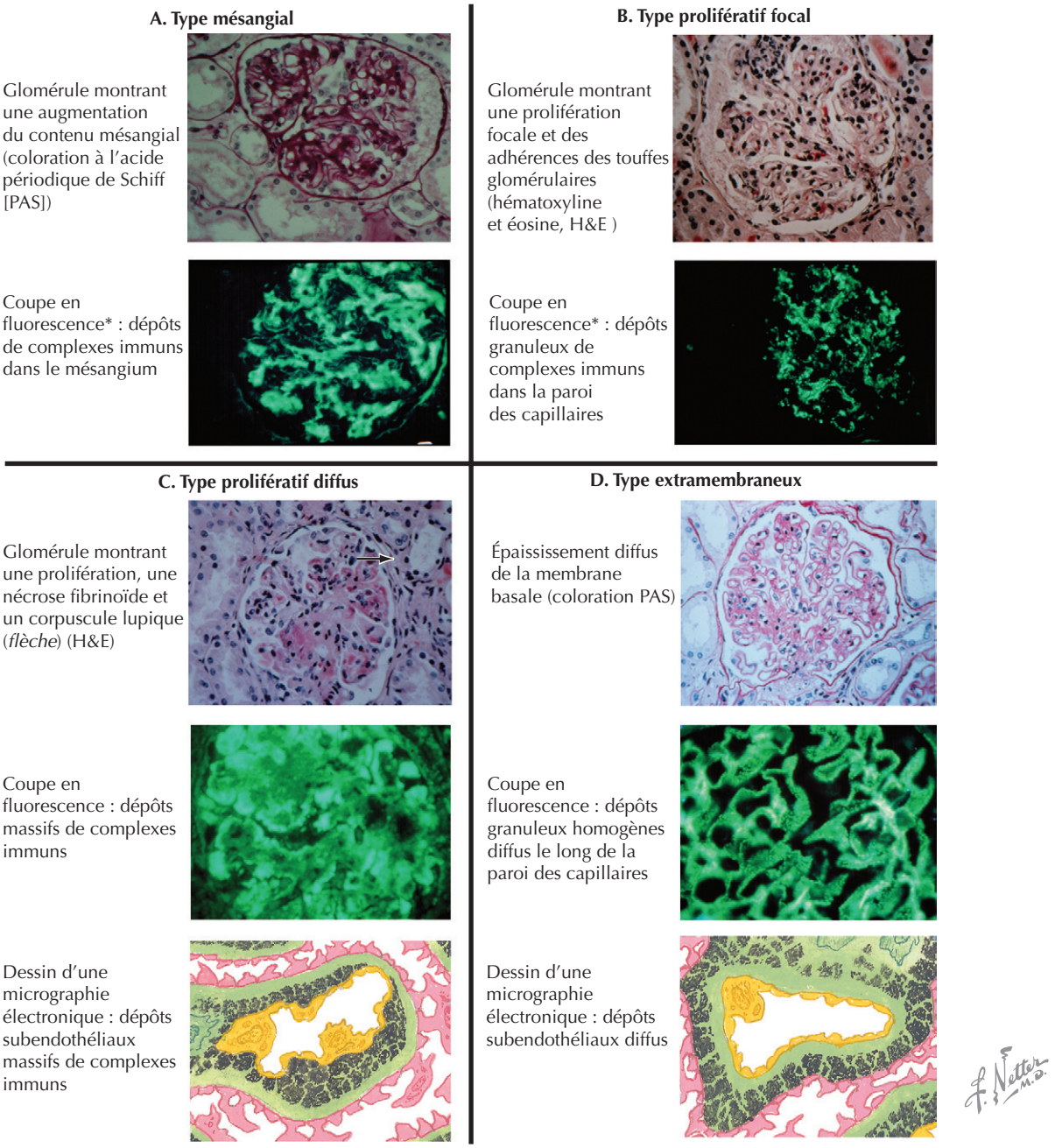
Grossesse et lupus érythémateux disséminé

Étonnamment, la fécondité dans le LED sans complication est normale. La fréquence des poussées lupiques durant la grossesse demeure controversée, car on n'a pas trouvé que les exacerbations lupiques étaient, uniformément, plus fréquentes ou plus graves pendant la grossesse. On a noté, cependant, une fréquence accrue d'avortements spontanés durant le deuxième trimestre (15 %), de prématurité (20 %) et de mortinatalité (5 %). L'activité lupique au moment de la conception est un facteur prédictif de l'issue de la grossesse. Le syndrome lupique néonatal peut se manifester par une éruption cutanée, une thrombopénie transitoire et un bloc auriculoventriculaire complet, souvent irréversible. Les contraceptifs contenant des estrogènes et des antagonistes de synthèse des récepteurs des estrogènes ne doivent pas être utilisés chez les patientes ayant des anticorps antiphospholipides en raison d'un risque accru de thrombose. L'essai clinique SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment), publié en 2005, a montré que les contraceptifs oraux n'ont pas augmenté le risque de poussées lupiques chez des patientes dont l'état était stable, bien que le traitement hormonal substitutif après la ménopause ait été associé à un risque accru de poussées, mais d'intensité légère à modérée.

Diagnostic différentiel et démarche diagnostique

Le tableau 151.1 énumère les critères de classification du LED, qui ont été révisés, la dernière fois, en 1997 par l'American College of Rheumatology (ACR). Il est important de se rappeler que ces critères permettent de comparer les patients dans les études cliniques et ne sont pas destinés à être utilisés comme critères diagnostiques. Les patients peuvent se présenter avec moins de quatre caractéristiques, alors qu'ils ont clairement un LED sans développer d'autres caractéristiques cliniques ou sérologiques ; des patients atteints du syndrome primaire des anticorps antiphospholipides peuvent répondre à quatre critères ou plus et ne pas avoir de LED. Notez que les critères de l'ACR ne comprennent pas

Figure 151.2 Lésions rénales dans le lupus érythémateux disséminé (LED).



* Toutes les coupes en fluorescence sont colorées par des anticorps de lapin anti-γ-globulines humaines marqués à la fluorescéine

l'hypocomplémentémie ou les aspects pathologiques de la biopsie rénale, alors que ces deux tests sont utiles pour évaluer l'activité de la maladie et orienter le traitement. Actuellement, plusieurs groupes réexaminent ces critères afin de proposer de nouveaux algorithmes diagnostiques.

Le dosage des ANA est le test le plus sensible de dépistage du LED ; plus de 95 % des patients sont ANA positifs lorsque le test est réalisé avec un substrat contenant des noyaux humains comme les cellules HEP2. Un test positif pour ANA n'est pas spécifique du LED, et l'on peut trouver des ANA chez des sujets normaux. En fait, environ 15 % des personnes de plus de 65 ans ont des ANA, souvent en titre faible (par exemple 1 : 80). La présence d'ANA est également associée à d'autres maladies auto-immunes qui peuvent être confondues avec un LED, comme la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodermie et le syndrome de Raynaud isolé. On peut également trouver des ANA en cas de maladies auto-immunes spécifiques d'organe, comme le purpura thrombopénique idiopathique, une thyroïdite auto-immune et une anémie hémolytique. On trouve souvent des ANA chez les membres de la famille des patients atteints de

Tableau 151.1 Critères de lupus érythémateux disséminé révisés en 1997 par l'American College of Rheumatology

Critère	Définition
1. Éruption malaire	Érythème malaire fixe, plat ou surélevé
2. Éruption discoïde	Plaques érythémateuses surélevées avec des squames kératosiques et des bouchons folliculaires ; des cicatrices atrophiques peuvent se former dans des lésions plus anciennes
3. Photosensibilité	Éruptions cutanées inhabituelles au soleil signalées dans les antécédents ou constatées par le médecin
4. Ulcérations buccales	Ulcérations buccales ou nasopharyngées, généralement indolores, observées par le médecin
5. Arthrite	Non érosive, impliquant deux ou plusieurs articulations périphériques, caractérisées par de la sensibilité, un gonflement ou un épanchement
6. Sérosite	a. Pleurésie (antécédents convaincants de douleur pleurale, frottement entendu par le médecin ou épanchement pleural confirmé), *ou* b. Péricardite (objectivée par l'électrocardiogramme, frottement à l'auscultation ou épanchement péricardique confirmé)
7. Troubles rénaux	a. Protéinurie persistante : > 0,5 g/j ou > 3+, *ou* b. Cylindres cellulaires de tout type
8. Troubles neurologiques	a. Convulsions (en l'absence d'autres causes) b. Psychose (en l'absence d'autres causes)
9. Troubles hématologiques	a. Anémie hémolytique b. Leucopénie (<4000/mm^3 à deux ou plusieurs occasions) c. Lymphopénie (<1500/mm^3 à deux ou plusieurs occasions) d. Thrombopénie (<100 000/mm^3 en l'absence de médicaments thrombopéniants)
10. Troubles immunologiques	a. Anti-ADNdb, *ou* b. Anti-Sm ou c. Présence d'anticorps antiphospholipides objectivée par : (1) Taux sérique anormal d'anticorps IgG ou IgM anticardiolipine, *ou* (2) Anticoagulant lupique mis en évidence par une méthode ordinaire, *ou* (3) Test sérologique faussement positif pour la syphilis, connu pour être positif durant 6 mois et confirmé par l'immobilisation de *Treponema pallidum* ou un test d'absorption d'anticorps fluorescents antitréponèmes
11. Anticorps antinucléaires	Titre anormal d'ANA dosés par immunofluorescence ou par un test équivalent, en tout temps, et en l'absence de médicament connu pour sa capacité d'induire un syndrome lupique

D'après Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE). Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 1271–7. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). Arthritis Rheum 1997 ; 40 : 1725. Reproduit avec la permission de Wiley-Liss, Inc., filiale de John Wiley & Sons, Inc.

LED, sans qu'ils ne développent de signes cliniques de LED. De nombreuses maladies auto-immunes peuvent avoir des caractéristiques qui se chevauchent, ce qui rend difficile une classification rigoureuse. La présence d'anticorps anti-Sm est pathognomonique du LED, mais on ne les trouve que chez 30 % des patients.

Un syndrome lupique peut être induit par divers médicaments, notamment le procaïnamide et l'hydralazine. Plus récemment, la minocycline, l'interféron α et les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale ont été associés à la production d'ANA et d'anticorps anti-ADNdb ainsi qu'au développement du LED.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le lupus est une maladie cliniquement hétérogène ; certains patients se plaignent de lésions cutanées gênantes ou de douleurs articulaires, tandis que d'autres sont touchés par des altérations rénales ou neurologiques qui mettent leur vie en danger. Le traitement est fonction des manifestations cliniques individuelles. Déterminer l'activité de la maladie (active ou quiescente), sa gravité et l'implication potentielle des organes vitaux est essentiel pour le choix d'un traitement approprié. Un processus inflammatoire pourra requérir un traitement immunosuppresseur, alors qu'il faudra recourir à un anticoagulant en cas d'événements thrombotiques ou emboliques. L'éducation du patient est une partie essentielle du traitement du LED, en particulier en vue des résultats à long terme ; il doit apprendre à reconnaître les changements cliniques et comprendre les risques auxquels il est exposé.

Les patients devraient comprendre l'importance d'éviter les expositions excessives aux ultraviolets (UV) et recourir à un écran solaire avec un facteur de protection solaire élevé (FPS de 30 ou plus). Le Mexoril®, un agent

protecteur contre les UVA et UVB, a récemment été approuvé par la Food and Drug Administration. Pour les patients photosensibles, les sources de lumière fluorescente devraient être occultées. Les patients atteints de LED courent un risque accru d'infection, même en l'absence de corticothérapie ; toute fièvre devrait faire l'objet d'une évaluation complète, plutôt que d'être attribuée d'emblée au lupus. La fatigue est fréquente dans le LED et peut être grave. Il importe de rechercher d'autres causes, notamment une maladie de la thyroïde, une fibromyalgie concomitante, une dépression et une insuffisance surrénalienne liée à la réduction des doses de stéroïdes. Un suivi régulier à long terme est essentiel et devrait inclure des analyses urinaires régulières, car avant d'être définitivement établie, l'atteinte rénale peut être asymptomatique. Le risque accru de pathologie cardiovasculaire prématurée secondaire au processus inflammatoire sous-jacent justifie un traitement vigoureux de l'hypertension et de l'hyperlipidémie. L'abstinence de tabac doit être recommandée aux patients. Le lupus prédisposant à l'ostéoporose, même en l'absence de corticothérapie, il importe de prévenir ou de traiter la perte osseuse.

Les points clés dans la prise en charge du LED sont les suivants.

1. LED est une maladie évoluant par exacerbations et rémissions ; les patients en rémission clinique ne doivent donc pas être traités.
2. Le cyclophosphamide ne doit pas être utilisé dans des situations où la vie n'est pas menacée ; en effet, ce médicament a de graves effets secondaires, comme l'aménorrhée ou l'azoospermie, l'alopécie, des hémorragies vésicales et le cancer.
3. L'échange plasmatique ou la plasmaphérèse ne se sont pas avérés utiles en cas de néphrite lupique grave, mais des réponses favorables ont été rapportées de manière anecdotique ; il s'agissait de situations aiguës mettant la vie en danger comme une vasculite systémique ou un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) compliquant un LED.
4. Un écran solaire avec un FPS supérieur à 30 devrait être recommandé.
5. Comme souligné précédemment, il faut désamorcer les facteurs de risque d'athérosclérose, notamment l'hypertension, l'hyperlipidémie et le tabagisme.

Agents pharmacologiques disponibles

Médicaments anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont utiles pour contrôler les symptômes articulaires, l'inflammation des séreuses (pleurésie et péricardite) et les céphalées. Les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX) 2 n'ont pas été étudiés spécifiquement dans le LED, mais ils sont susceptibles de présenter la même diminution de toxicité gastro-intestinale démontrée dans d'autres populations de patients. Les effets indésirables des inhibiteurs de la COX2 et des inhibiteurs de COX non sélectifs sont leur toxicité sur les reins, le foie et le fonctionnement du système nerveux central, altérations qui imitent une augmentation de l'activité du LED.

Corticostéroïdes

Bon nombre de manifestations cliniques du LED répondent aux corticostéroïdes. La posologie dépend des organes touchés, les doses étant plus élevées en cas de maladie rénale aiguë et de myosite, et plus faibles en cas d'arthralgies et de fatigue. Plusieurs voies d'administration et de formulation sont disponibles. On peut obtenir des résultats favorables par des injections dans les lésions cutanées ou intra-articulaires en cas d'arthrite. Les voies orale et intraveineuse sont également utilisées. Les risques d'utilisation à long terme sont : infection, cataracte, hypertension, diabète, ostéoporose et nécrose osseuse avasculaire.

Médicaments antipaludiques

Ces agents sont particulièrement utiles lorsque les manifestations cutanées, articulaires, pleurales ou péricardiques prédominent, et quand les patients souffrent d'une fatigue sévère associée au LED. L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est le médicament le plus couramment prescrit dans cette indication, mais la chloroquine et la quinacrine semblent parfois convenir aussi bien. Des examens ophtalmologiques réguliers pour contrôler la toxicité éventuelle sont essentiels. Le risque de toxicité oculaire avec l'hydroxychloroquine est faible, si les doses recommandées sont respectées. Les effets bénéfiques sont leur activité hypolipémiante et, peut-être, antithrombotique.

Immunosuppresseurs

Des agents immunosuppresseurs supplémentaires sont fréquemment utilisés lorsque la maladie est plus grave, ainsi que dans un but d'épargne des stéroïdes. Les médicaments de ce groupe comprennent l'azathioprine, le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil et la ciclosporine. Le méthotrexate a été de plus en plus utilisé pour l'arthrite grave ou une pathologie cutanée. Les toxicités potentielles rendent obligatoire un suivi étroit et propre à chaque immunosuppresseur. La contraception est nécessaire pendant le traitement à cause du risque de tératogénicité de la plupart de ces médicaments.

Éviter les erreurs de traitement

Étant donné la variété de tableaux cliniques du LED, il faut absolument considérer tout nouveau symptôme comme une manifestation possible du lupus, la recherche d'autres étiologies médicales devant suivre. Avant le lancement d'un traitement immunosuppresseur, des tests de laboratoire appropriés et des biopsies sont nécessaires pour confirmer l'implication de tel ou tel organe. C'est au cours des premières années d'apparition que les patients atteints

de LED sont le plus susceptibles de développer de nouvelles complications de la maladie ; aussi, un suivi étroit est important. De récentes études confirment les avantages de l'hydroxychloroquine dans la prévention des poussées de la maladie et la réduction des risques cardiovasculaires et thrombotiques. Le patient doit poursuivre à long terme la cure à l'hydroxychloroquine, même pendant les périodes de traitement aux immunosuppresseurs. La dose ne doit pas dépasser 6,5 mg/kg, et doit être réduite de moitié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une intolérance gastro-intestinale peut survenir avec les génériques, qui ne sont pas entérosolubles.

Futures directions

D'anciennes enquêtes ont montré que la morbidité et la mortalité du LED étaient plus importantes dans les milieux défavorisés sur le plan socioéconomique. Cette relation est complexe et fait l'objet d'une évaluation à long terme dans le cadre de l'étude de cohortes Lumina. Les risques environnementaux de développement du lupus ont été abordés dans l'étude Lupus Caroline, une étude cas-témoins de patients atteints de lupus dans le sud-est des États-Unis. L'exposition à la silice est un risque important dans cette population.

Plusieurs nouveaux agents sont à l'étude pour la thérapie du LED. Le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide intraveineux par intermittence sont comparés en tant que traitement initial de la glomérulonéphrite proliférative. Des cures de cyclophosphamide de plus courte durée sont évaluées dans l'essai EuroLupus. Des anticorps monoclonaux pour inhiber les voies de costimulation pour l'activation des lymphocytes T et B sont en cours d'essais cliniques. Plusieurs médicaments approuvés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ont également été évalués dans des essais cliniques pour leur utilisation potentielle dans le lupus. Un tolérogène oral, le LJP 394, s'est montré prometteur ; il a retardé la poussée rénale initiale chez des patients ayant de hauts titres d'anticorps anti-ADNdb en atténuant la production de ceux-ci[1]. Une transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques a été réalisée chez des patients atteints de LED ; sept patients sont restés indemnes de maladie pour une durée médiane de 25 mois, mais la durabilité de la réponse demeure inconnue. Un traitement immunoablatif au cyclophosphamide à haute dose sans greffe de cellules souches (ce qui diminue le risque de réaction du greffon contre l'hôte) est en cours d'évaluation pour le traitement du LED grave et réfractaire.

Ressources supplémentaires

American College of Rheumatology. Accessible à http://www.rheumatology.org.

Ce site comprend un répertoire géographique des rhumatologues, des renseignements pour les patients et des liens supplémentaires.

Arthritis Foundation. Accessible à http://www.arthritis.org.

Ce site propose des informations constamment mises à jour sur une grande variété de maladies rhumatismales, y compris du matériel éducatif pour les patients.

Lupus Foundation of America. Accessible à http://www.lfa.org.

Ce site contient des renseignements précieux pour les patients ainsi que des références à des groupes de soutien aux patients et à des centres nationaux de lupus.

National Institutes of Health. Accessible à http://www.nih.gov/institutes/niams.

Le site Internet de la division des NIH consacrée aux maladies rhumatismales fournit des liens utiles vers de multiples sites, notamment d'autres organisations, de littérature, de recherches actuelles et d'essais cliniques.

Données probantes

1. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus : a randomized trial. Ann Intern Med 2005 ; 142 : 953-62. PMID : 15968009.

   Cette étude randomisée, contrôlée par placebo, a évalué l'effet d'un traitement hormonal substitutif sur l'activité du LED. Les auteurs concluent qu'une brève cure de remplacement hormonal est associée à une augmentation de 10 % du risque d'activité légère à modérée de la maladie chez les femmes ménopausées atteintes de lupus. La plupart des poussées qui se sont produites étaient bénignes.

2. Koopman WJ, éd. Arthritis and allied conditions. 15e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins ; 2005.

   Ce texte fournit une revue approfondie des thérapies récentes et de la pathogénie du LED.

3. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2005 ; 353 (24) : 2550-58. PMID : 16354891.

   Cet essai clinique important a montré que les contraceptifs oraux n'augmentaient pas la fréquence des poussées de LED chez les femmes jeunes atteintes de SLE sans anticorps antiphospholipides.

4. Wallace D, Hahn B, éds. Dubois' lupus erythematosus. 7e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins ; 2006.

   Cette excellente revue détaillée des informations passées et actuelles sur les causes et traitements des manifestations lupiques comprend une liste utile de références annotées.

1 Le LJP 394 est un tétramère d'oligonucléotides bicaténaires qui interconnecte les récepteurs d'antigène des lymphocytes B spécifiques de l'ADN ; en absence d'aide des lymphocytes T, il contribue à induire une anergie ou une apoptose des lymphocytes B spécifiques. *(N.d.T.)*

Robert A.S. Roubey

152

Syndrome des antiphospholipides

Introduction

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est l'association de thromboses, de morbidité de la grossesse ou d'avortement à des autoanticorps ayant une spécificité apparente pour les phospholipides anioniques. D'autres manifestations cliniques comprennent une thrombopénie, un livedo réticulaire, une forme de cardiopathie valvulaire (endocardite de Libman-Sacks), des ulcères cutanés et certains problèmes neurologiques non liés à un accident vasculaire cérébral (AVC). Des anticorps antiphospholipides (aPL) sont produits par environ un tiers des patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED), et environ un tiers de ceux-ci (10 à 15 % des patients atteints de LED) ont une ou plusieurs manifestations cliniques du SAPL. Celui-ci peut également se manifester comme un syndrome primaire en l'absence de lupus ou d'autres maladies auto-immunes. Le SAPL primaire est une forme relativement fréquente de thrombophilie acquise dans la population générale, responsable de 15 à 20 % des cas de thromboembolie veineuse, de près d'un tiers d'AVC chez des sujets de moins de 50 ans et de 10 à 15 % d'avortements récurrents.

Étiologie et pathogénie

Les événements qui conduisent à la production d'aPL ne sont pas connus. Il est probable que des facteurs génétiques jouent un rôle. Un certain nombre de cas familiaux de SAPL ont été signalés; cependant, des gènes spécifiques qui contribuent à la production d'aPL et au SAPL n'ont pas encore été identifiés.

Bien que l'on ait cru initialement que les aPL étaient dirigés contre des phospholipides anioniques, comme la cardiolipine et la phosphatidylsérine, les principales cibles de ces autoanticorps sont maintenant considérées comme étant certaines protéines plasmatiques liant des phospholipides. Les deux principaux antigènes semblent être la β_2 glycoprotéine I (β_2-GPI) et la prothrombine. La β_2-GPI est une glycoprotéine plasmatique normale de fonction physiologique inconnue. Le déficit constitutionnel de β_2-GPI n'est pas associé à un phénotype de la maladie. Cette protéine peut interagir avec certaines autres molécules (par exemple le facteur de coagulation XI, des lipoprotéines de basse densité oxydées) et des cellules (par exemple les cellules endothéliales vasculaires, des monocytes, des cellules apoptotiques). La prothrombine, bien sûr, joue un rôle clé dans la coagulation du sang.

La recherche suggère que les aPL ne sont pas simplement des marqueurs de cette affection, mais jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'hypercoagulabilité et de l'avortement. Par exemple, on a montré qu'un certain nombre d'anticorps monoclonaux et polyclonaux dirigés contre la β_2-GPI agissaient comme des facteurs procoagulants et provoquaient des avortements dans des modèles animaux. De nombreux mécanismes ont été proposés. Certains aPL inhibent les voies normales de l'anticoagulation, en particulier celle de la protéine C. En outre, les aPL peuvent se lier aux cellules endothéliales vasculaires ou aux monocytes du sang et les activer, leur donnant un phénotype procoagulant, notamment l'expression du facteur tissulaire et des molécules d'adhérence intercellulaire. Les modèles animaux suggèrent également que les effets pathologiques des aPL nécessitent l'activation du système du complément.

Il est probable que les aPL sont des facteurs de risque de thrombose, c'est-à-dire qu'ils causent ou contribuent à un état d'hypercoagulabilité, mais ne sont pas eux-mêmes le déclencheur immédiat d'un événement thrombotique.

Figure 152.1 Livedo réticulaire.

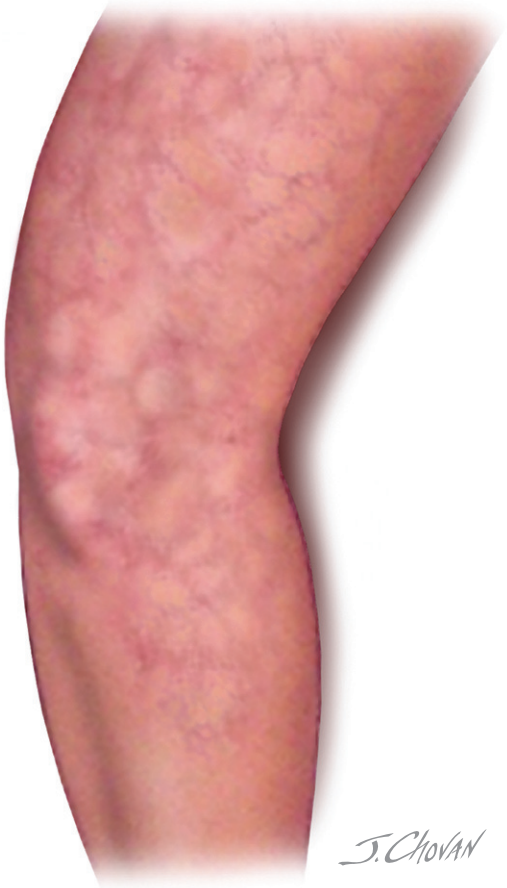
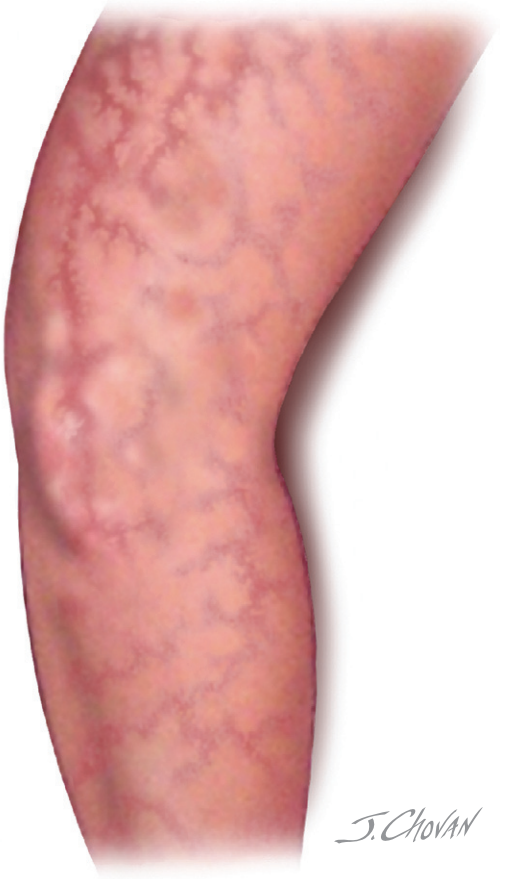


Figure 152.2 Livedo racémeux.



Chez les individus avec aPL, les anticorps sont présents en permanence dans la circulation, mais un événement thrombotique ne se produit que rarement, voire jamais, et dans un site vasculaire particulier.

Tableau clinique

Les tableaux cliniques du SAPL sont variés et dépendent de manifestations cliniques particulières.

Thrombose

La thrombose, manifestation clinique majeure du SAPL, a été trouvée dans presque tous les sites vasculaires. Les sites les plus courants de thrombose veineuse sont les veines profondes et superficielles des membres inférieurs. L'embolie pulmonaire survient dans près de la moitié des cas de thrombose veineuse profonde. L'AVC est la forme la plus courante de thrombose artérielle dans le SAPL. La thrombose est probablement le processus physiopathologique responsable d'un certain nombre d'autres manifestations cliniques du SAPL (par exemple la thrombose et l'infarctus placentaire entraînant une fausse couche, et une thrombose des vaisseaux sanguins dermiques aboutissant à des ulcères cutanés).

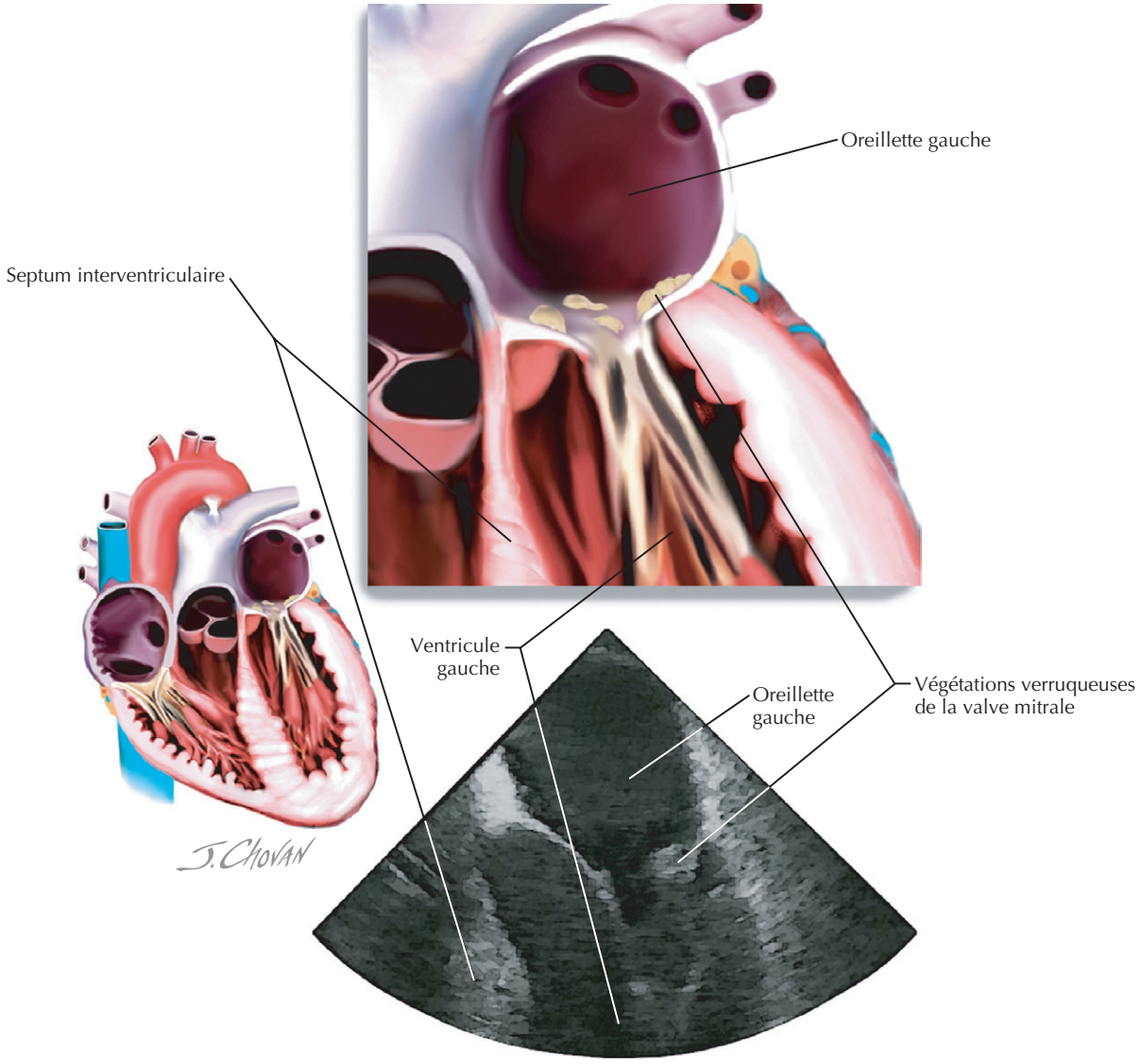
Fausse couche et morbidité

Le type d'avortement le plus étroitement associé aux aPL est la mort fœtale survenant à partir de la fin du premier trimestre. Des pertes plus précoces (gestation de moins de 10 semaines) surviennent également; toutefois, l'association statistique est faible en raison de la forte incidence de ces pertes précoces dans la population générale. Différents types de morbidité de la grossesse sont également associés aux aPL. Il s'agit notamment d'un retard de croissance fœtale, d'oligoamnios, de prééclampsie et d'éclampsie, de détresse fœtale, d'accouchement prématuré et d'événements thrombotiques maternels durant la période postpartum.

Manifestations cutanées

Les patients avec aPL ont souvent un livedo réticulaire, un réseau de marbrures sous-cutanées de coloration bleu-rouge. Certains auteurs distinguent le livedo réticulaire (figure 152.1) et le livedo racémeux (figure 152.2). Ce dernier est plus ouvert, a un aspect de stries et pourrait avoir une signification pathologique plus importante. Le syndrome de Sneddon, l'association de livedo et d'AVC, s'accompagne d'aPL dans de nombreux cas.

Figure 152.3 Endocardite de Libman-Sacks.



Des ulcères et des nécroses de la peau associés à des aPL ont également été décrits.

Thrombopénie

Chez les patients lupiques, une thrombopénie survient chez environ 40 % des patients avec aPL et chez seulement 10 % des patients sans aPL. Les aPL sont également détectés chez environ un tiers des patients atteints de thrombopénie auto-immune chronique. La diminution des plaquettes en cas de SAPL est généralement modérée, n'entraînant pas d'hémorragie. Fait intéressant, le petit nombre de plaquettes ne semble pas protéger les patients atteints du SAPL contre les thromboses.

Valvulopathie

Les végétations verruqueuses non infectieuses de l'endocardite de Libman-Sacks sont associées à des aPL chez des patients avec et sans LED (figure 152.3). Ces végétations peuvent emboliser, provoquant des événements ischémiques tels que des AVC.

Manifestations neurologiques

Comme indiqué, l'AVC est la manifestation neurologique majeure du SAPL et sa répétition peut aboutir à une démence due à de multiples infarctus. Des accidents ischémiques transitoires peuvent également se produire. Certaines manifestations neurologiques qui ne sont pas clairement liées à un AVC peuvent également accompagner des aPL, bien que les données factuelles soient moins convaincantes que pour les AVC. Il s'agit notamment de myélite transverse, de syndromes de type sclérose en plaques, de chorée et de dysfonctionnement cognitif.

Maladie « catastrophique »

Le SAPL « catastrophique » est caractérisé par des thromboses multiples survenant en quelques jours ou semaines,

Encadré 152.1 Causes de thrombophilie

Héréditaires

Mutation de Leiden du facteur V
Mutation du gène de la prothrombine
Déficit en protéine C
Déficit en protéine S
Déficit en antithrombine
Hyperhomocystéinémie

Acquises

Malignité, syndromes myéloprolifératifs
Traumatisme, chirurgie, cathéters vasculaires
Grossesse
Immobilisation
Contraceptifs oraux, hormonothérapie substitutive, tamoxifène
Insuffisance cardiaque congestive
Maladies inflammatoires de l'intestin
Maladie de Behçet
Syndrome néphrotique
Syndromes d'hyperviscosité

généralement dans de petits vaisseaux qui approvisionnent plusieurs organes importants (cœur, poumons, reins, cerveau, foie), aboutissant à un dysfonctionnement grave ou à l'insuffisance d'un système d'organes. Des thromboses des gros vaisseaux, comme une thrombose veineuse profonde, sont moins fréquentes. Plusieurs centaines de cas de SAPL catastrophique ont été rapportés. Environ la moitié des patients ont des antécédents de LED, de SAPL ou des deux; dans l'autre moitié, le syndrome catastrophique est la première manifestation du SAPL. Le SAPL catastrophique est mortel dans près de 50 % des cas. Les principales causes de décès sont cardiaques (infarctus du myocarde, microthrombus du myocarde, bloc cardiaque) et pulmonaires (syndrome de détresse respiratoire aiguë, embolie). Des événements déclenchants (par exemple infection, intervention chirurgicale, traumatisme ou retrait d'un médicament anticoagulant) sont identifiables dans de nombreux cas.

Diagnostic différentiel

Lorsque l'on envisage le diagnostic du SAPL chez un patient atteint de thrombose, il est important de considérer d'autres causes de thrombophilie (résumées dans l'encadré 152.1).

Des fausses couches à répétition devraient être évaluées par un obstétricien spécialisé dans les risques élevés ou par un endocrinologue de la reproduction et par un expert en stérilité pour que des causes anatomiques, hormonales, métaboliques et chromosomiques puissent être exclues. Des troubles thromboemboliques héréditaires (voir l'encadré 152.1) peuvent également se compliquer de fausses couches récurrentes.

Le SAPL catastrophique peut imiter plusieurs affections, notamment le purpura thrombotique thrombocytopénique et une vasculite lupique.

Démarche diagnostique

Le diagnostic de SAPL repose sur la démonstration d'une production persistante d'un ou plusieurs aPL chez un patient ayant des antécédents de thrombose ou de fausses couches à répétition. Le diagnostic de SAPL fondé sur d'autres manifestations cliniques (en l'absence de thrombose ou de perte de grossesse) est plus controversé. Les critères de consensus international pour la classification définitive du SAPL sont utiles pour les essais cliniques, mais ont peu d'utilité pratique dans les soins aux patients individuels.

Tests de laboratoire pour les aPL

Anticorps anticardiolipine

Le test ordinaire des anticorps anticardiolipine convient encore pour la détection en première ligne des aPL. La persistance d'anticorps anticardiolipine de classe IgG (immunoglobuline G) ou IgM, à titre moyen ou élevé, est étroitement associée à des manifestations cliniques de SAPL. Des résultats de tests positifs de manière transitoire et des titres faibles d'anticorps sont plus difficiles à interpréter. Des anticorps anticardiolipine de classe IgA peuvent également accompagner un SAPL, mais c'est relativement rare.

Lupus anticoagulant

Les anticoagulants lupiques sont des anticorps détectés sur la base de leur activité inhibitrice sur la coagulation induite par des phospholipides. La détection implique un ou plusieurs tests de dépistage. Les plus courants comprennent le test de temps de céphaline activée, optimisé pour la détection des anticoagulants lupiques (TCA lupus) et le temps de venin de vipère Russell dilué (dRVVT, *dilute Russell viper venom time*). Si l'un de ces tests est prolongé, deux types de tests de dépistage sont effectués. Une étude de mélange permet d'exclure un déficit en facteur de coagulation. Le mélange du plasma du patient avec un plasma normal corrige une carence en facteur, mais pas un anticoagulant lupique. Le deuxième type de test de confirmation est la démonstration de la dépendance des phospholipides, c'est-à-dire qu'un excès de phospholipides corrige la prolongation du test de coagulation.

Dosage immunologique des anticorps dirigés contre des protéines

Comme nous l'avons vu, la plupart des aPL sont dirigés contre la β_2-GPI et la prothrombine, et non contre les phospholipides chargés négativement. Chez les patients atteints du SAPL, la plupart des anticorps détectés dans les tests anticardiolipine sont spécifiques de la β_2-GPI. Les dosages des anticoagulants lupiques détectent certains anticorps anti-β_2-GPI et des anticorps contre la prothrombine. Des trousses d'immunoessais pour le dosage des anticorps anti-β_2-GPI sont disponibles et semblent être plus

Encadré 152.2 Recommandations quant aux dosages des aPL

Tests de première ligne
Anticorps anticardiolipine (IgG, IgM)
Anticoagulant lupique
Tests de dépistage (par ex., TCA lupus, dRVVT)
Tests de confirmation
Mélange de plasmas
Démonstration de la dépendance aux phospholipides

Tests de deuxième ligne
Anticorps anticardiolipine (IgA)
Anticorps anti-β_2-GPI (IgG, IgM, IgA)

Tests expérimentaux
Antiprothrombine, antiprothrombine-phosphatidylsérine

Non recommandé
Anticorps dirigés contre d'autres phospholipides

spécifiques des manifestations cliniques du SAPL que les tests anticardiolipine classiques. À l'heure actuelle, les dosages des anticorps anti-β_2-GPI sont considérés comme des tests de deuxième ligne qui doivent être utilisés si le test anticardiolipine initial et les tests des anticoagulants lupiques sont négatifs ou non concluants. Des techniques de dosage des anticorps antiprothrombine (certains utilisant une combinaison de prothrombine et de phosphatidylsérine) sont en cours d'élaboration.

Anticorps contre d'autres phospholipides

La recherche d'anticorps dirigés contre divers phospholipides (par exemple le phosphatidylinositol, l'acide phosphatidique, la phosphatidylcholine) est controversée. En général, ces tests sont peu standardisés, et la signification clinique de leurs résultats n'a pas été établie chez des patients sans anticorps anticardiolipine, sans anticoagulant lupique, et sans anti-β_2 GPI.

Les recommandations pour les dosages d'aPL sont résumées dans l'encadré 152.2.

Soins et traitement

Traitement optimal

Prévention de la récurrence de thromboses

Une anticoagulation à long terme, plutôt qu'une immunosuppression, est le pilier de la thérapie. L'usage de warfarine avec une cible INR (*international normalized ratio*) élevée de 3,0 à 4,0 a été recommandé précédemment. Plus récemment, un essai randomisé a suggéré qu'un INR cible de 2,0 à 3,0 était adéquat, et de nombreux experts dans le domaine ont adopté cette recommandation. Une anticoagulation à de l'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire peut être appliquée à certains cas. En général, l'anticoagulation se poursuit pour une période de temps indéfinie. Bien sûr, à long terme, l'anticoagulation générale comporte un risque important de complications hémorragiques, et la décision de lancer un tel traitement doit être prise sur des bases individuelles; il faut tenir compte de l'âge du patient, de sa capacité d'observance thérapeutique et des comorbidités. Chez certains patients, les tests de détection des aPL peuvent devenir négatifs après des mois ou des années. Dans ces cas, on ignore s'il est prudent de mettre fin à l'anticoagulation.

Prévention des fausses couches

Chez les femmes ayant eu une fausse couche liée à des aPL, les chances de succès d'une grossesse ultérieure non traitée ne sont que d'environ 20 %. Un traitement par aspirine à faible dose, seul, augmente le taux de réussite de manière significative, à environ 40 %. Le traitement par l'héparine et l'aspirine à faible dose est encore plus efficace, augmentant les chances à environ 80 %.

Les candidates au traitement sont les femmes dont les titres d'aPL sont moyens ou élevés et persistants avec des antécédents d'une ou plusieurs fausses couches (gestation de > 10 semaines) ou des antécédents de thrombose. Les femmes ayant connu des fausses couches précoces (gestation de < 10 semaines) ou ayant de faibles titres d'aPL risquent moins un avortement subséquent, et la décision de traitement est plus difficile.

Pour les femmes avec un SAPL obstétrical sans antécédents de thrombose, les traitements typiques sont des minidoses ou de faibles doses d'héparine non fractionnée (5000 à 10000 unités toutes les 12 h) ou des doses prophylactiques d'héparine de bas poids moléculaire. L'anticoagulation est appliquée autour du moment de l'accouchement, mais est aussi recommandée durant la période postpartum (6 semaines) pour prévenir la thrombose maternelle.

aPL asymptomatiques

Sauf contre-indication, l'aspirine à faible dose est recommandée pour les personnes asymptomatiques produisant des aPL, notamment les femmes ayant des antécédents obstétricaux de SAPL et qui ne sont pas enceintes. Cette recommandation n'est pas solidement basée sur des données probantes, mais l'aspirine à faible dose est de nature à diminuer le risque de thrombose, a une faible incidence d'effets indésirables et coûte peu.

Autres agents thérapeutiques

Chez les patients atteints de LED et produisant des aPL, l'hydroxychloroquine semble réduire le risque de thrombose. Le rôle d'agents antiplaquettaires, tels que le clopidogrel, est inconnu dans le SAPL. Le traitement au rituximab dans un petit nombre de cas de SAPL a donné des résultats mitigés. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ont été utilisées dans plusieurs cas de fausse couche, réfractaires à l'héparine et l'aspirine. Cependant, dans un petit essai randomisé, les IgIV ne se sont pas avérées bénéfiques. En plus d'abaisser la cholestérolémie, les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) ont un

certain nombre d'effets vasculaires bénéfiques. Dans des modèles animaux de SAPL, les statines ont montré une certaine efficacité.

Éviter les erreurs de traitement

Compte tenu des risques considérables de l'anticoagulation à long terme, il est particulièrement important d'identifier soigneusement les patients qui produisent clairement des aPL et qui requièrent un tel traitement. Idéalement, la présence des aPL, soit l'anticoagulant lupique ou un titre moyen ou élevé d'anticardiolipine ou d'anticorps anti-β_2-GPI, devrait être confirmée à deux reprises ou plus, au moins à 2–3 mois d'intervalle. Des précautions doivent également être prises pour assurer que la recherche des anticoagulants lupiques soit complète et comprenne aussi les tests de confirmation nécessaires. Un TCA de routine prolongé seul n'est pas une preuve suffisante pour établir la présence d'un anticoagulant lupique. Enfin, les dosages d'anticorps dirigés contre des phospholipides multiples ne sont pas recommandés et, s'ils sont effectués, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence. Comme dit plus haut, la plupart de ces tests ne sont pas bien standardisés et leur utilité, si les tests ordinaires antiphospholipides sont négatifs, est discutable.

Futures directions

La recherche est en train d'éclairer rapidement les mécanismes immunologiques des aPL et la physiopathologie de l'hypercoagulabilité associée. L'élucidation de ces mécanismes pourrait suggérer des approches thérapeutiques efficaces, mais surtout beaucoup plus sûres qu'une anticoagulation totale. Par exemple, un agent tolérogène des lymphocytes B spécifiques de la β_2-GPI a été développé et sera peut-être en mesure de diminuer spécifiquement les taux d'autoanticorps anti-β_2-GPI.

Ressources supplémentaires

SAPL Foundation of America. Accessible à http : //apsfa.org. Consulté le 17 mars 2007.
Cette organisation à but non lucratif fournit des informations et un soutien aux patients.

Antiphospholipid Syndrome Collaborative Registry (APSCORE). Accessible à http://www.apscore.org. Consulté le 17 mars 2007.
APSCORE est un registre national lancé par les National Institutes of Health. Le site web contient des informations pour les médecins et les patients.

Hughes Syndrome Website. Accessible à http://www.hughes-syndrome.org/overview.htm. Consulté le 17 mars 2007.
Ce site est une source d'intérêt général fournissant des renseignements sur le syndrome des antiphospholipides.

Rare Thrombotic Disease Consortium. Accessible à http://www.rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/rtdc/index.htm. Consulté le 21 mai 2007.
La section « Information pour les médecins » contient des commentaires pertinents sur le syndrome des antiphospholipides en général et sur le type dit « catastrophique ».

Données probantes

1. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med 2003 ; 349 : 1133-8. PMID : 13679527.
Les auteurs décrivent un essai randomisé important de la warfarine dans la prévention de la thrombose en cas de SAPL.
2. Derksen RHWM, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum 2004 ; 50 : 1028-39. PMID : 15077285.
Il s'agit d'une excellente revue basée sur des données probantes.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006 ; 4 : 295-306. PMID : 16420554.
Bien que les critères eux-mêmes soient d'une utilité clinique limitée, cette déclaration de consensus résume un vaste corpus de données factuelles sur les manifestations cliniques du SAPL.

Beth L. Jonas ▪ Robert A.S. Roubey

153

Polyarthrite rhumatoïde

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire multisystémique avec une prévalence mondiale d'environ 1 %. L'âge maximal d'apparition se situe entre 40 et 50 ans, les femmes étant nettement plus souvent touchées que les hommes, mais avec l'âge, le rapport entre les deux sexes s'équilibre.

Étiologie et pathogénie

L'étiologie de la PR n'est pas complètement établie ; elle est probablement multifactorielle. Il est clair que le terrain génétique, les réponses immunitaires de l'individu et un agent inducteur, peut-être d'origine bactérienne ou virale, jouent tous un rôle. La PR est associée à une séquence conservée que l'on appelle « l'épitope partagé » et qui se trouve dans la région polymorphe de l'antigène leucocytaire humain (HLA)-DR. La présence de l'épitope partagé est associée à la fois à la susceptibilité et à la gravité de la PR dans certaines populations. Un antigène arthrogénique putatif n'a pas été trouvé, mais il est probable que de nombreux antigènes exogènes ou endogènes peuvent déclencher la maladie.

Pathologiquement, la synovite est caractéristique de la maladie. La formation de nouveaux vaisseaux sanguins est prépondérante au début de la maladie, et la membrane synoviale normalement mince devient hypertrophique. L'inflammation synoviale est caractérisée par l'afflux de cellules $CD4^+$. La libération locale de cytokines contribue à la destruction des tissus, à la dégradation du cartilage et, finalement, à l'érosion osseuse.

Tableau clinique

Le diagnostic de la PR est important, d'autant qu'actuellement, le traitement précoce avec des agents antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) et des agents biologiques plus récents a permis d'améliorer les résultats. Les critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology sont repris dans l'encadré 153.1. Finalement, une polyarthrite inflammatoire symétrique avec la participation des petites articulations se développe chez tous les patients. La plupart se présentent avec un début insidieux s'étalant sur plusieurs semaines ou plusieurs mois, mais chez certains patients (environ 10 %), l'affection se manifeste brutalement, en quelques jours. Les petites articulations de la main et du poignet sont le plus souvent associées aux premiers stades, mais certains patients peuvent n'avoir qu'une articulation touchée. Le diagnostic peut être difficile dans les premiers stades, et les patients souffrant de douleurs articulaires chroniques doivent être régulièrement réévalués.

Les signes et les symptômes sont : des douleurs articulaires ; un gonflement des articulations avec synovite (épaississement synovial et hydarthrose) ; une raideur des articulations, surtout le matin ; la chaleur fréquente des articulations parfois accompagnée d'érythème ; une limitation

Encadré 153.1 Critères diagnostiques de la polyarthrite rhumatoïde* (révisés en 1987)

1. Raideur matinale durant au moins 1 h
2. Arthrite touchant au moins trois articulations
3. Arthrite touchant les articulations de la main
4. Arthrite symétrique
5. Nodules rhumatoïdes
6. Facteur rhumatoïde sérique
7. Changements radiographiques typiques : érosions ou ostéopénie périarticulaire non équivoque

* Les patients sont considérés comme atteints de PR s'ils remplissent quatre des sept critères.

Adapté de Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988 ; 31 : 315–24. Reproduit avec l'autorisation de Wiley-Liss, une filiale de John Wiley & Sons.

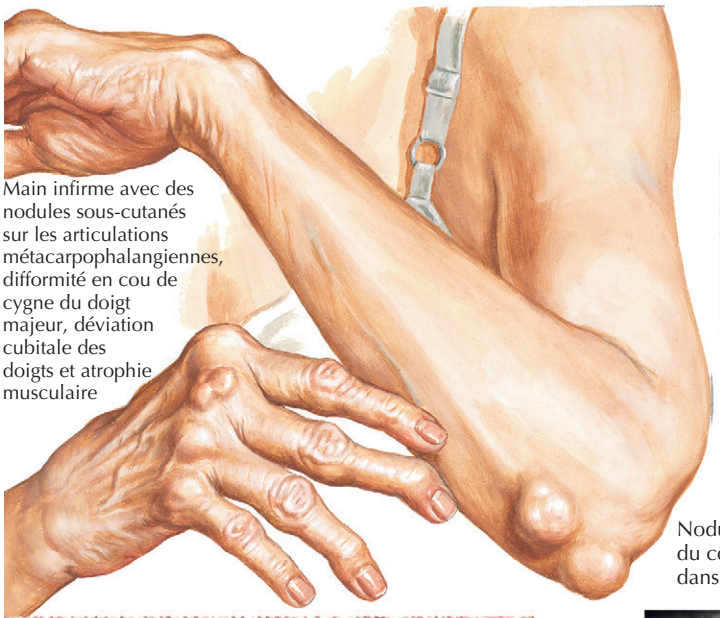
Figure 153.1 Atteinte précoce et modérée de la main dans la polyarthrite rhumatoïde.



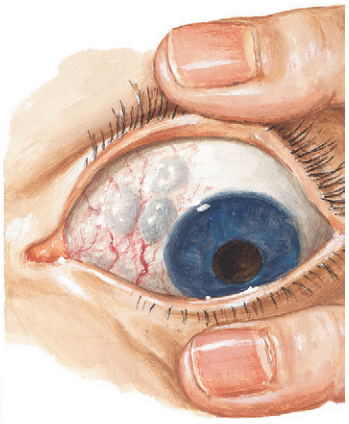
des mouvements ; une formation de nodules à la face dorsale de l'avant-bras ; une fièvre modérée dans certains cas ; un malaise et de la fatigue (figure 153.1). Des manifestations extra-articulaires surviennent chez les patients atteints d'une forme grave ; elles comprennent le syndrome de Gougerot-Sjögren, une épisclérite ou sclérite, une pleurésie, des nodules pulmonaires, une fibrose pulmonaire, une péricardite, la vasculite rhumatoïde et le syndrome de Felty (figure 153.2).

Les résultats des premiers tests de laboratoire peuvent être normaux ou peuvent montrer une thrombocytose, une hyperleucocytose, une légère anémie (normochrome, normocytaire ou microcytaire), une élévation de la vitesse de sédimentation avec un taux élevé de protéine C réactive. Le facteur rhumatoïde IgM (immunoglobuline M) est présent dans environ 50 % des cas au début et dans 70–75 % des cas plus tard. Les anticorps contre les peptides cycliques citrullinés (PCC) constituent un marqueur plus sensible et apparaissant à un stade précoce. L'examen du liquide inflammatoire de l'articulation révèle souvent un nombre élevé de globules blancs avec prédominance de polynucléaires. L'analyse du liquide synovial est particulièrement importante au début de la maladie pour exclure les arthropathies cristallines ou, dans le cas d'une monoarthrite, pour exclure une infection.

Figure 153.2 Manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde.

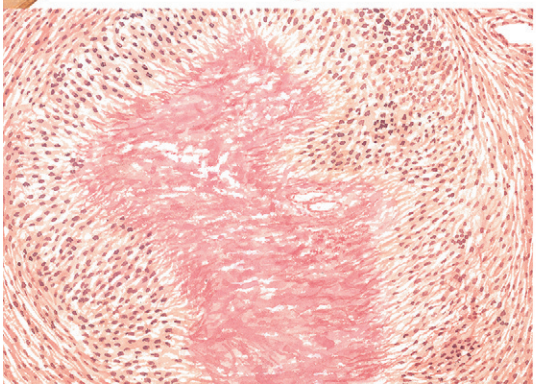


Main infirme avec des nodules sous-cutanés sur les articulations métacarpophalangiennes, difformité en cou de cygne du doigt majeur, déviation cubitale des doigts et atrophie musculaire

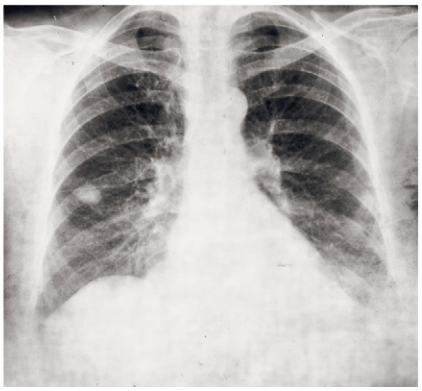


Épisclérite nodulaire avec scléromalacie

Nodules sous-cutanés : l'un se trouve du côté distal de l'olécrâne et l'autre dans la bourse olécranienne



Coupe d'un nodule rhumatoïde : zone centrale de nécrose fibrinoïde entourée par une palissade de cellules mésenchymateuses et d'une capsule périphérique de tissu fibreux contenant des cellules d'inflammation chronique



Cette radiographie montre un nodule rhumatoïde dans le poumon droit. La lésion peut être confondue avec un carcinome jusqu'à l'identification par biopsie ou analyse histologique postchirurgicale

Diagnostic différentiel

L'encadré 153.2 reprend la liste des différentes affections dont il faut tenir compte pour le diagnostic différentiel de la PR.

Démarche diagnostique

Les patients avec apparition récente de polyarthralgie inflammatoire (polyarthrite) doivent être soumis à une anamnèse soigneuse et à un examen physique complet. La PR étant fréquente, il ne faut pas négliger des éléments qui, dans les antécédents ou à l'examen physique, pourraient suggérer une autre cause d'arthropathie. Il faut évaluer la gravité de la synovite sur la base du gonflement et de la sensibilité articulaires afin de disposer de points de référence qui serviront au suivi de l'évolution de l'affection. Les radiographies sont souvent normales au début de la maladie. La présence d'une ostéopénie périarticulaire est parfois utile, car elle permet de distinguer une cause inflammatoire ou non inflammatoire de douleur articulaire. Des radiographies des mains (et des pieds, si cela paraît cliniquement indiqué) peuvent être utiles afin d'établir une base de référence. La présence d'érosions sur le cliché de base est un facteur de mauvais pronostic; un traitement agressif sera donc nécessaire. On procédera à une analyse du liquide synovial afin de documenter la nature inflammatoire de la maladie articulaire et d'éliminer les autres causes de synovite, notamment la goutte, la chondrocalcinose et l'arthrite septique. Les tests de laboratoire comprendront la recherche du facteur rhumatoïde, des anticorps anti-PCC, une analyse sanguine complète (numération et formule), le profil chimique ainsi qu'une évaluation du taux des réactifs de phase aiguë par mesure

Encadré 153.2 Diagnostic différentiel de la polyarthrite rhumatoïde

- Spondyloarthropathies séronégatives : l'arthrite psoriasique en particulier, mais aussi la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite réactive et l'arthrite de la maladie inflammatoire de l'intestin
- Goutte polyarticulaire ou maladie de dépôt de cristaux de pyrophosphate de calcium (chondrocalcinose articulaire)
- Les premiers stades des connectivites, telles que le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie ou la polymyosite
- Hémochromatose
- Arthrite associée à des hémoglobinopathies ou à l'hémophilie
- Arthrites infectieuses, en particulier celles liées au parvovirus B19 et à d'autres agents pathogènes viraux
- Endocardite bactérienne
- Arthrite associée à une maladie de la thyroïde (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie)
- Arthrose
- Maladie de Horton (artérite gigantocellulaire)
- Rhumatisme articulaire aigu
- Sarcoïdose

de la vitesse de sédimentation ou dosage de la protéine C réactive. En cas de début aigu, des tests sérologiques pour le parvovirus ou d'autres maladies virales peuvent être indiqués.

Soins et traitement

Médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie

Les ARMM, dits aussi « inducteurs de rémission », les plus couramment utilisés sont l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine, le méthotrexate et le léflunomide. Le mécanisme d'action de ces médicaments est complexe, mais ils inhibent tous les réponses inflammatoires et atténuent la synovite. L'hydroxychloroquine est utile au tout début de la maladie et lorsqu'elle est modérée. Puisque ce médicament se dépose dans les tissus pigmentés, un bilan ophtalmologique est recommandé lors de la prise en charge du patient et doit être répété annuellement. Le risque de séquelles oculaires à long terme est faible ou nul si les doses adéquates sont respectées (200 à 400 mg par jour) et si la surveillance de routine est assurée. La sulfasalazine est administrée par voie orale, la posologie devant être augmentée progressivement, de 500 mg à 2 g par jour. Certains patients, en cas de non-réponse, peuvent nécessiter une dose maximale de 4 g par jour pendant 4 à 6 semaines. Les effets secondaires peuvent être des troubles digestifs, des anomalies des tests hépatiques, une leucopénie, une anémie et des éruptions cutanées. Ces risques requièrent un suivi comprenant une analyse sanguine complète et la répétition des tests hépatiques sur une base régulière, au moins pendant les 3 premiers mois de traitement, puis périodiquement.

Le méthotrexate, le membre le plus couramment utilisé de ce groupe, est donné par voie orale à une dose de 10 à 25 mg 1 fois par semaine. Les effets secondaires sont des troubles digestifs, des ulcères buccaux, une perte de cheveux, des perturbations hématologiques occasionnelles et des anomalies de la fonction hépatique. Le risque de fibrose hépatique lors d'une administration à long terme semble désormais suffisamment faible pour qu'une biopsie hépatique de routine ne paraisse plus nécessaire, sauf chez les patients atteints de maladie hépatique préexistante. Une vigilance accrue est requise lorsque le traitement s'adresse à des patients qui consomment régulièrement de l'alcool, même de manière modérée, qui ont des antécédents de maladie du foie, de diabète ou qui sont obèses. Avant de commencer un traitement au méthotrexate, il faut exclure une infection chronique par le virus de l'hépatite B ou C. Le médicament est contre-indiqué pendant la grossesse. L'ajout d'acide folique, 1 mg par jour, est recommandé pour réduire la toxicité. Il est recommandé de procéder à des analyses sanguines et aux tests de fonction hépatique toutes les 8 semaines, bien que ces contrôles puissent être moins fréquents chez les patients qui ont pris une dose stable durant une longue période sans antécédents de toxicité.

Le léflunomide est administré par voie orale à la dose de 20 mg par jour après une dose de charge de 100 mg par jour pendant 3 j. On a montré qu'il ralentissait la progression radiographique de la maladie. Les effets indésirables fréquents sont la diarrhée, une élévation des transaminases, une alopécie réversible et une éruption cutanée. Le léflunomide est tératogène chez l'animal. Les femmes qui souhaitent devenir enceintes et les hommes qui veulent avoir un enfant doivent d'abord arrêter le médicament et prendre la cholestyramine (8 g 3 fois par jour pendant 11 j) afin d'éliminer la drogue. L'utilisation du léflunomide à petite dose (10 mg par jour) associé au méthotrexate est une alternative, mais la sécurité à long terme n'a pas été établie. Un contrôle toutes les 8 semaines de la formule sanguine et de la fonction hépatique est recommandé.

Agents biologiques

L'étanercept est une forme soluble du récepteur humain du TNF (*tumor necrosis factor*). C'est une protéine recombinante et dimérique fusionnée à la partie Fc d'une IgG. L'étanercept à raison de 50 mg par voie sous-cutanée chaque semaine s'est révélé efficace dans la PR quand la réponse aux autres inducteurs de rémission était inadéquate. Les réactions au site d'injection sont fréquentes, mais limitent rarement le traitement. L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique[1] qui se lie au TNF et neutralise son activité. Comme l'étanercept, il est indiqué

1 Le site de liaison à l'antigène est d'origine murine, alors que les parties constantes sont d'origine humaine. *(N.d.T.)*

dans les cas de PR qui ne répondent pas aux ARMM traditionnels. Il est administré par perfusion intraveineuse aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines. Des réactions à la perfusion peuvent se produire, mais sont habituellement légères. Un agent anti-TNF plus récent, l'adalimumab, est un anticorps monoclonal totalement humain, administré par voie sous-cutanée, à raison de 40 mg toutes les 2 semaines. Au cours des traitements par les inhibiteurs du TNF, des infections, certaines mortelles, sont survenues et la prudence s'impose chez les patients affaiblis; il faut craindre surtout la tuberculose et c'est pourquoi on recommande d'effectuer un test cutané à la tuberculine chez tout patient soumis à un traitement anti-TNF. Aux États-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé l'anakinra, un antagoniste du récepteur de l'interleukine 1, pour le traitement de la PR. On l'administre par voie sous-cutanée à la dose de 100 mg par jour. L'efficacité semble modeste, mais elle peut être une option pour les patients qui n'ont pas répondu à d'autres thérapies plus efficaces. Les réactions au site d'injection peuvent être graves, mais s'atténuent généralement après 4 à 6 semaines de traitement.

Chez les patients qui répondent mal aux ARMM ou aux inhibiteurs du TNFα, deux nouveaux médicaments, agissant de manière particulière, peuvent s'avérer efficaces. Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 qui diminue le nombre de lymphocytes B. Il est administré par perfusion intraveineuse, deux doses séparées par 2 semaines. En raison du risque d'un épuisement des cellules B pour une longue période, on ne peut l'administrer que tous les 6 mois. L'abatacept est un modulateur sélectif de la costimulation, ce qui se traduit par une activité inhibitrice sur les cellules T. Le médicament est administré tous les mois par voie intraveineuse.

Corticostéroïdes

Les corticoïdes systémiques sont efficaces dans le traitement de la PR, mais leur importante toxicité à court et à long terme limite leur utilisation. Les doses de prednisone devraient être maintenues, si possible, en dessous de 10 mg par jour, avec la majorité de la dose prise dans la matinée. Les corticostéroïdes doivent être drastiquement réduits si possible une fois qu'un traitement avec des ARMM efficaces ont été mis en place. À certains moments, des injections intra-articulaires sont extrêmement utiles pour contrôler l'inflammation dans les articulations individuelles. Toutefois, ils ne devraient pas être administrés à des intervalles de moins de 3 mois et sont contre-indiqués en présence d'une infection locale.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) interfèrent avec la production des prostaglandines et réduisent donc la douleur et l'inflammation. Les AINS produisent une pléthore d'effets indésirables, le plus courant étant une ulcération gastroduodénale. Les nouveaux inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 peuvent avoir certains avantages sur les AINS traditionnels, car le risque relatif d'ulcération gastro-intestinale est plus faible. Toutefois, les préoccupations récentes concernant la toxicité cardiovasculaire potentielle exigent un examen attentif lors du choix d'un agent. Tous les AINS exercent des effets néfastes importants sur les reins, en particulier chez les patients âgés; ils peuvent causer une insuffisance rénale aiguë et une rétention hydrique. En règle générale, les AINS doivent être utilisés en complément d'un traitement inducteur de rémission et jamais en monothérapie chez les patients atteints de PR établie, parce qu'ils n'ont pas de propriétés modificatrices de la maladie.

Traitement médicamenteux

Les AINS sont appropriés comme agents de première ligne pour le traitement de la maladie active. Il faut envisager la prednisone à faible dose (10 mg par jour) chez les patients qui ne sont pas suffisamment améliorés par les AINS, au moins jusqu'à ce qu'une thérapie efficace aux ARMM ait pu être instaurée. La plupart des patients atteints de PR auront besoin d'un traitement inducteur de rémission, et le traitement par ces médicaments devrait débuter dès que le diagnostic de la PR a été posé. Tout retard aboutira à la destruction irréversible de l'articulation chez la plupart des patients dont la maladie est modérément ou gravement active. Les effets bénéfiques des ARMM peuvent être longs à se manifester, parfois plus de 3 mois après que la dose thérapeutique a été atteinte. L'évaluation de l'efficacité exige un contrôle fréquent de l'activité de la maladie. S'il n'y a aucune preuve d'amélioration, il faut changer de médicament. Une évaluation radiographique périodique est recommandée, même chez les patients répondant de manière adéquate, car une progression de la maladie érosive justifie une intensification de la thérapie. Lorsque la réponse au méthotrexate est incomplète, le patient peut bénéficier d'une combinaison de méthotrexate avec d'autres agents comme la sulfasalazine, le léflunomide ou un inhibiteur du TNF. Si un contrôle général est atteint, mais que certaines articulations restent enflammées, des injections intra-articulaires de corticostéroïdes peuvent être envisagées. Il faudra peut-être les répéter à l'occasion, mais de préférence pas plus de 3 fois par an dans une seule articulation. Si celle-ci nécessitait des injections plus fréquentes, il pourra être nécessaire de recourir à un traitement systémique plus agressif ou, éventuellement, à une intervention chirurgicale.

Traitement chirurgical

L'indication principale de la chirurgie est le soulagement de la douleur ou la restauration de la fonction. Les options chirurgicales comprennent la synovectomie

(de l'articulation ou des tendons), l'arthroplastie et l'arthrodèse. La synovectomie peut être appliquée aux genoux, aux poignets, aux articulations métacarpophalangiennes ou à d'autres articulations ne répondant pas aux traitements médicaux. La membrane synoviale peut repousser dans l'articulation si la maladie reste active. Cependant, on peut ainsi soulager la douleur des patients pour un certain nombre d'années. L'arthroplastie avec remplacement de l'articulation est couramment utilisée pour les hanches, les genoux et les articulations métacarpo- et interphalangiennes. Les remplacements de l'épaule et du coude commencent à se répandre ; ceux du poignet et de la cheville sont encore en phase de développement. L'utilisation de nouveaux matériaux prothétiques et des prothèses sans ciment est susceptible d'améliorer la morbidité à long terme. Bien que le remplacement d'une articulation doive être reporté aussi longtemps que possible, il peut grandement soulager certains patients bien sélectionnés. L'arthrodèse reste une option pour une maladie réfractaire du poignet ou de la cheville.

Éviter les erreurs de traitement

Le diagnostic de la maladie articulaire inflammatoire doit être confirmé. On doit déterminer si la douleur est due à une synovite active ou à des changements dégénératifs secondaires, ce qui est particulièrement important chez les patients atteints de maladie chronique lorsque la question du traitement de fond est soulevée. Il est extrêmement important de rester conscient des interactions médicamenteuses potentielles, de réévaluer en permanence les patients et de changer de médicaments ou d'envisager d'autres traitements si la réponse thérapeutique est insuffisante. Le diagnostic étant posé, il est souhaitable d'adresser le patient à un rhumatologue, notamment à des fins éducatives. Il faut également l'envisager en cas de détérioration de la fonction, lorsque l'état général du patient se détériore et si on envisage un traitement systémique aux corticoïdes, si une inflammation persiste dans une articulation (cela peut conduire à des déformations) ou si une intervention chirurgicale paraît nécessaire.

Traitement optimal

Les facteurs psychologiques sont importants chez les patients qui souffrent de douleur chronique et de maladie articulaire inflammatoire. Ces questions doivent être abordées et requièrent une approche combinée avec les professionnels paramédicaux dont le physiothérapeute, l'ergothérapeute, le travailleur social, l'infirmière et aussi la famille du patient. L'éducation du patient et la gestion de soi sont extrêmement importantes.

Futures directions

La recherche en RA a fait des progrès importants avec la compréhension du rôle des facteurs génétiques dans l'apparition et la progression de la maladie, le profil des cytokines dans la maladie active et l'introduction de thérapies ciblées en fonction de ces découvertes. Les inhibiteurs du TNF, les thérapies ciblées sur les cellules B, la modulation de la costimulation ont apporté une contribution importante à notre arsenal thérapeutique antirhumatismal. Une explosion de nouveaux composés biologiques s'annonce à l'horizon. Il s'agit notamment de nouveaux inhibiteurs du TNF, des inhibiteurs de l'interleukine 6, de nouveaux agents dirigés contre l'interleukine 1 et bien davantage. De nouveaux objectifs pour la thérapie sont recherchés et trouvés. Les travaux de la prochaine décennie devraient éclairer les mécanismes de l'inflammation qui contribuent à l'activité de la maladie et permettre la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques.

Ressources supplémentaires

The Arthritis Foundation. Disponible à http://www.arthritis.org.

Ce site contient de nombreuses informations sur la PR et propose d'excellentes ressources pour les patients.

Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. Ann Rheum Dis 2008 ; 67 Suppl 3 : iii2-25. PMID : 19022808.

Ce document de consensus est basé sur une réunion de 143 rhumatologues et scientifiques qui ont examiné les indications, l'efficacité et la sécurité des agents biologiques pour toutes les maladies rhumatismales. Une section informative émet des recommandations pour de futures recherches.

Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In : Kelly's textbook of rheumatology. 7e éd. Philadelphie : Elsevier Saunders ; 2005.

Ce chapitre est une bonne source d'informations sur le tableau clinique de la PR.

Données probantes

1. Choy EHS, Panayi GS. Mechanisms of disease : cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001 ; 344 : 907-16. PMID : 11259725.

   Les auteurs fournissent une revue complète de ce que l'on connaissait en 2001 de l'étiologie et de la pathogénie de la PR.

2. Machold KP, Nel V, Stamm T, et al. Early rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheum 2006 ; 18 (3) : 282-8.

   Ce document passe en revue quelques-unes des informations les plus à jour sur l'importance d'une intervention rapide et agressive au début de la PR.

3. O'Dell JR. Drug therapy : therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2591-602.

   Il s'agit d'une excellente revue des principes thérapeutiques pour le traitement de la PR. L'article comprend des algorithmes clairs et concis et des lignes directrices pour la surveillance des traitements médicamenteux.

Anne-Marie Dooley

154

Sclérodermie

Introduction

La sclérodermie englobe un groupe hétérogène de syndromes auto-immuns chroniques caractérisés par de l'inflammation et de la fibrose cutanée (figure 154.1). Les retombées systémiques et la réponse au traitement peuvent être corrélées au degré d'implication de la peau. La sclérodermie systémique (ScS) comporte trois types cliniques principaux : la sclérodermie cutanée limitée (Scl), la sclérodermie cutanée diffuse (Scd) et le type mixte. Ces types se distinguent les uns des autres essentiellement sur la base de l'étendue et du degré d'implication de la peau. La sclérodermie localisée ou limitée consiste principalement en placards circonscrits (morphées), en bandes scléreuses linéaires, en lésions de sclérose cutanée sans atteinte viscérale. Une sclérose systémique sans sclérodermie est caractérisée par la seule atteinte viscérale. La sclérodermie diffuse comprend deux syndromes : le syndrome CREST pour calcinose cutanée, phénomène de Raynaud (PR), troubles de la motilité œsophagienne (*esophageal dysmotility*), sclérodactylie et télangiectasies et une sclérose systémique diffuse. En plus de la peau, la sclérose systémique implique les vaisseaux sanguins, les articulations, les muscles squelettiques et, souvent, des organes internes tels que le tube digestif, le cœur, les reins et les poumons. Aux États-Unis, l'incidence est d'environ 20 à 30 nouveaux cas par million de personnes par an, avec une prévalence de 105 à 138 pour 1 million. Le rapport d'incidence entre femmes et hommes est de 3 : 1, et l'âge d'apparition se situe le plus souvent entre 40 et 60 ans. Aucune différence raciale significative du début ou de l'expression de la maladie n'a été trouvée.

Étiologie la pathogénie

L'étiologie de la sclérodermie demeure inconnue. Le taux de concordance entre jumeaux monozygotes est inférieur à celui d'autres maladies rhumatismales comme l'arthrite rhumatoïde et le lupus, ce qui suggère un rôle important de l'exposition environnementale dans la pathogénie. Des recherches antérieures suggéraient que la sclérodermie était une affection complexe multigénique. Un individu avec un terrain génétique prédisposant rencontrerait un facteur déclenchant comme une infection, certains solvants organiques, des médicaments ou des agents de l'environnement. Les agents environnementaux impliqués comprennent les poussières de silice, certains solvants, des médicaments et des agents chimiothérapeutiques. Plusieurs études rétrospectives n'ont pas montré de risque accru chez les femmes ayant des implants mammaires en silicone.

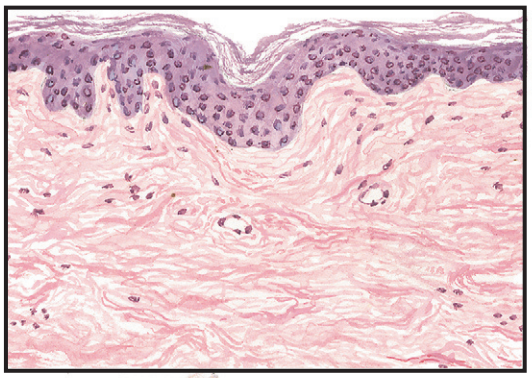
L'expression clinique comprend des manifestations vasculaires, fibreuses et immunologiques. Parmi les événements impliqués dans la pathogénie figurent des lésions des cellules endothéliales avec oblitération vasculaire, augmentation des dépôts de matrice par les fibroblastes dermiques et viscéraux ainsi que l'activation des réactions immunitaires cellulaires et humorales. Les facteurs génétiques jouent un rôle dans la susceptibilité à la maladie, mais pas un seul allèle du complexe majeur d'histocompatibilité n'est associé à un risque accru de sclérodermie dans tous les groupes ethniques. Le microchimérisme (la persistance de cellules fœtales dans la circulation maternelle) pourrait contribuer à l'activation immunitaire dans cette affection auto-immune. Une rémission complète dans la sclérodermie diffuse est rare.

Tableau clinique

Sclérodermie cutané limitée

Une fibrose cutanée limitée affecte les extrémités distales et le visage ; elle peut s'accompagner d'un développement tardif occasionnel d'hypertension artérielle pulmonaire, de fibrose pulmonaire ou de malabsorption dans l'intestin

Figure 154.1 Sclérose systémique progressive (sclérodermie).



Changements cutanés typiques dans la sclérodermie : dépôts étendus de collagène avec une certaine atrophie cutanée



Sclérodactylie : doigts partiellement figés en position semi-fléchie ; extrémités des phalanges atrophiées ; pointes des doigts amincies et ulcérées

grêle. Le syndrome CREST, dont les manifestations sont : calcinose, PR, dysfonctionnement œsophagien, sclérodactylie et télangiectasie, est très proche de la Slc. La survie à 10 ans est supérieure à 70 %.

Sclérodermie cutanée diffuse

Une fibrose cutanée généralisée affecte les extrémités distales et proximales (en amont du coude), le tronc et le visage. L'épaississement de la peau tend à s'aggraver rapidement et de la maladie viscérale touchant le tube digestif, les poumons, le cœur et les reins survient de manière précoce. Des frottements tendineux palpables et des contractures en flexion sont fréquemment associés. La survie à 10 ans est généralement inférieure à 70 %.

Sclérodermie sans sclérodactylie

Certains patients atteints de sclérodermie peuvent ne pas avoir d'épaississement cutané détectable et sont atteints de fibrose pulmonaire ou rénale, cardiaque ou d'une maladie gastro-intestinale. Ils peuvent souffrir du PR.

Type mixte

Cette forme de sclérodermie inclut une fibrose cutanée diffuse ou limitée et des manifestations typiques d'une ou de plusieurs connectivites, telles que l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la polymyosite, la dermatomyosite ou le syndrome de Sjögren.

Phénomène de Raynaud

Le PR, un spasme momentané et réversible, est déclenché par l'exposition au froid ou à un stress émotionnel ; il survient chez environ 95 % des patients atteints de sclérodermie à un certain moment au cours de la maladie. Il est accompagné par des changements de couleur, pâleur (blanc), acrocyanose (bleu) et hyperémie à la reperfusion (rouge). En règle générale, il affecte les doigts, les orteils, le nez et les oreilles, mais peut aussi affecter le cœur, les poumons et les reins. Une nécrose ischémique peut se produire, conduisant à une ulcération de la pulpe des doigts chez près de15 à 25 % des patients. Ces tissus nécrotiques sont exposés à la gangrène ou à une surinfection.

Lésions cutanées

Dans la Scl, l'épaississement de la peau est minime durant plusieurs années et n'est pas corrélé au développement de la maladie viscérale. Une calcinose provenant des dépôts intradermiques ou sous-cutanés d'hydroxyapatite est souvent présente sur la pulpe des doigts et à la surface des

extenseurs des avant-bras, des coudes et des genoux. Parfois, elle est encore plus étendue. Les télangiectasies, très typiques de la Scl, sont généralement présentes sur les doigts, le visage, les lèvres et sur la face antérieure du thorax. L'examen microscopique des capillaires du lit unguéal montre des capillaires dilatés dans les deux types, diffus et limité, de sclérodermie. Dans la Scd, on peut constater une raréfaction capillaire dans le lit unguéal.

En cas de Scd, au début de la maladie, les patients peuvent se plaindre de bouffissures œdémateuses des mains (phase œdémateuse). Au fil des semaines ou des mois, la peau s'épaissit et rétrécit (phase d'induration); elle peut alors devenir hypo- ou hyperpigmentée. Après plusieurs années, l'épaisseur de la peau peut redevenir normale ou s'amincir (phase atrophique). Autour de la bouche, la peau se plisse et les lèvres rétrécissent, réduisant l'ouverture buccale. Au début d'une Scd, la sclérose cutanée progresse rapidement, atteignant un sommet au cours des 2 premières années. Elle est étroitement associée à la progression de la maladie viscérale et au développement des contractures articulaires. Les scores cutanés sont utilisés dans les essais cliniques pour l'évaluation de ces changements. Il faut noter que l'évolution naturelle de l'atteinte cutanée est de diminuer au fil du temps, même sans traitement.

Atteintes musculosquelettiques

Les petites et grandes articulations peuvent être douloureuses et raides. Les crissements tendineux, souvent palpés à la surface des tendons fléchisseurs ou extenseurs en raison d'une tendinite et d'une ténosynovite fibrineuses, sont spécifiques de la Scd. Ils sont associés à une épaisseur accrue de la peau, à une atteinte rénale et à une survie réduite. En raison de la progression de la fibrose cutanée ou d'une calcinose confluente, l'amplitude des mouvements articulaires peut être fortement réduite. On peut également observer des érosions articulaires et constater une faiblesse musculaire proximale avec des signes électromyographiques et anatomopathologiques de myosite.

Lésions gastro-intestinales

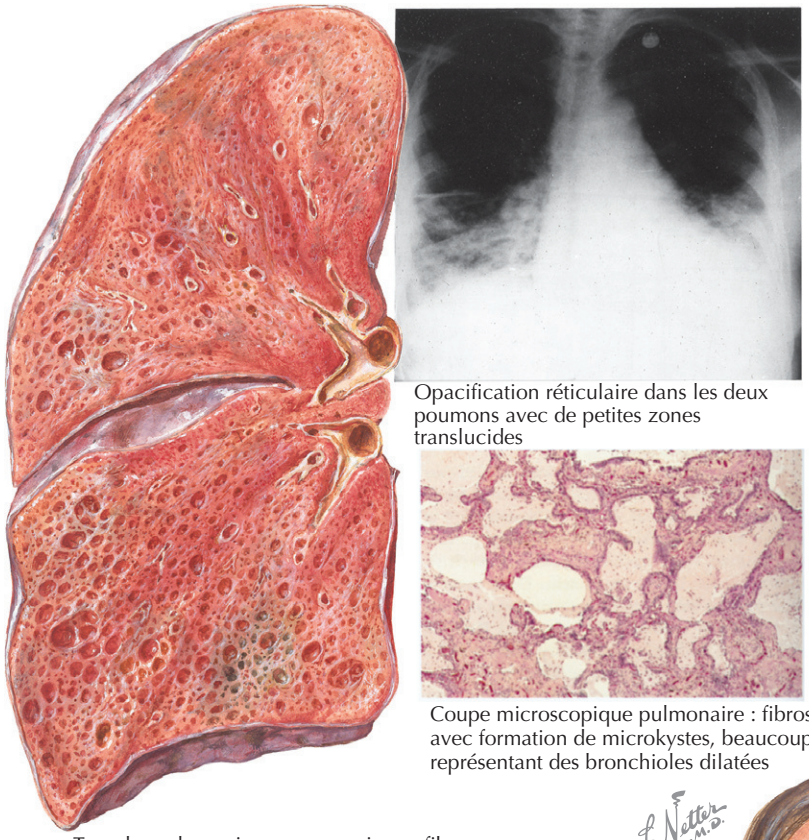
Environ 80 % des patients finiront par se plaindre de troubles œsophagiens. Les symptômes les plus fréquents sont des brûlures d'estomac, de la dysphagie et des douleurs sous le sternum. Un repas baryté ordinaire montre une motilité réduite de la portion distale de l'œsophage. La manométrie classique montre une incompétence du sphincter œsophagien inférieur et des contractions de faible amplitude dans la partie musculaire lisse distale de l'œsophage. Un dysfonctionnement de l'intestin grêle a été signalé chez 20 à 60 % des patients. L'atténuation du péristaltisme aboutit à une stase et à une dilatation intestinale, ce qui favorise la prolifération bactérienne, causant une malabsorption des graisses et, finalement, de la malnutrition. Une pseudo-obstruction est une complication rare qui se manifeste par des ballonnements et des crampes sévères postprandiales. L'atonie de l'intestin grêle aboutit à un iléus fonctionnel avec des symptômes simulant une obstruction mécanique. De la constipation, seule ou en alternance avec de la diarrhée, complique souvent l'affaiblissement du péristaltisme colique. L'atrophie de certaines zones de la paroi musculaire conduit au développement de diverticules à ouverture large, au bord antimésentérique du côlon transverse et descendant. Le foie, les voies biliaires et le pancréas sont rarement impliqués. L'affection hépatique qui s'accompagne le plus souvent de Scl est la cirrhose biliaire primitive, diagnostiquée par la présence d'anticorps antimitochondries (AAM).

Lésions pulmonaires

Une atteinte pulmonaire survient chez plus de 70 % des patients atteints de sclérodermie (Scd); elle est la cause la plus fréquente de mortalité liée à cette maladie (figure 154.2). Une maladie pulmonaire interstitielle (MPI) et une maladie vasculaire pulmonaire compliquée d'hypertension pulmonaire sont les principales manifestations cliniques. Les symptômes les plus communs de la MPI sont la dyspnée d'effort et une toux sèche. L'auscultation des bases révèle habituellement des râles secs à la fin de l'inspiration, et les radiographies montrent des altérations réticulaires interstitielles ou de la fibrose, prédominant dans les champs pulmonaires inférieurs. La spirométrie révèle un trouble ventilatoire restrictif. La tomodensitométrie (TDM) montre un aspect de verre dépoli correspondant à une alvéolite active. Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) peut s'avérer utile en révélant une inflammation active (alvéolite), caractérisée par une augmentation globale des macrophages alvéolaires et des granulocytes dans le LBA, ainsi qu'une augmentation du pourcentage de granulocytes (neutrophiles > 3 % ou éosinophiles > 2,2 % du nombre total de cellules). Une alvéolite interstitielle peut évoluer vers une fibrose avec des séquelles irréversibles, une hypertension pulmonaire secondaire et une hypoxie. Les facteurs associés à un risque plus élevé de maladie restrictive grave sont la race noire, le sexe masculin, un âge plus jeune chez des patients atteints d'une maladie cutanée diffuse et la présence d'anticorps anti-topo-isomérase I.

L'hypertension pulmonaire caractérisée par une dyspnée rapidement progressive et une accentuation de la composante pulmonaire du deuxième bruit cardiaque survient chez environ 5 % des patients atteints de Scl, généralement 10 à 30 ans après l'apparition des PR. Parfois, elle est observée chez des patients qui produisent des anticorps contre la ribonucléoprotéine U3 (anti-U3RNP). La capacité de diffusion est sévèrement réduite, et l'électrocardiogramme (ECG) montre des signes d'insuffisance cardiaque droite. Le pronostic est défavorable; une survie médiane de moins de 2 ans peut être améliorée par l'administration intraveineuse ou sous-cutanée de prostacycline, la prise orale de sildénafil 3 fois par jour, l'inhalation d'iloprostacycline ou la prise d'un antagoniste des récepteurs de

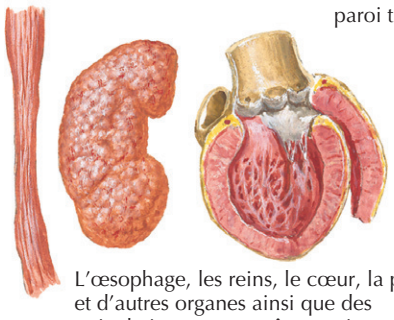
Figure 154.2 Sclérose systémique progressive (SSP ; sclérodermie) ; atteinte pulmonaire.



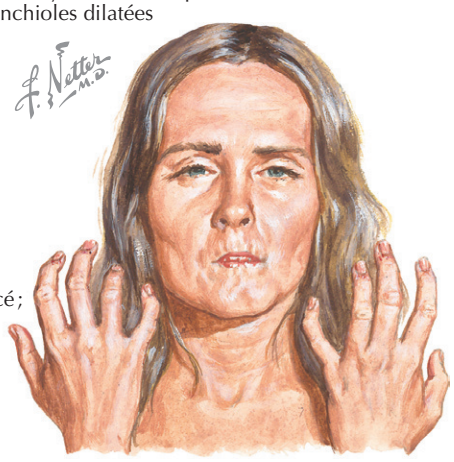
Opacification réticulaire dans les deux poumons avec de petites zones translucides

Coupe microscopique pulmonaire : fibrose avec formation de microkystes, beaucoup représentant des bronchioles dilatées

Tranche pulmonaire macroscopique : fibrose extrême et multiples petits kystes ; plèvre viscérale épaissie mais n'adhérant pas à la paroi thoracique



L'œsophage, les reins, le cœur, la peau et d'autres organes ainsi que des articulations peuvent être atteints



Faciès rigide et pincé ; sclérodactylie

l'endothéline. De nombreux patients reçoivent une combinaison de ces thérapies.

Lésions cardiaques

Cliniquement, la maladie péricardique symptomatique est rare (5 à 16 %). Chez près de 41 % des patients asymptomatiques atteints de sclérodermie, l'échocardiogramme détecte de petits épanchements. Un épanchement plus volumineux (> 200 ml) peut provoquer une tamponnade cardiaque ; c'est un marqueur de mauvais pronostic avec un risque accru de crise rénale subséquente. Une myocardite est rare, mais survient chez des patients atteints de ScS et de myosite squelettique concomitante. Dans ce cadre, des troubles systoliques ou diastoliques peuvent survenir en raison d'une fibrose myocardique. Chez environ 37 % des patients (quel que soit le type, cutané limité ou cutané diffus), l'ECG au repos est anormal. Des arythmies supraventriculaire et ventriculaire s'observent plus fréquemment chez les patients atteints de Scd ; elles sont associées à une plus forte mortalité ainsi qu'à la gravité de l'atteinte cardiorespiratoire et rénale.

Lésions rénales

Une crise rénale survient chez 25 % des patients atteints de Scd, mais chez 1 % seulement en cas de Scl. Une crise

de sclérodermie rénale (CSR) est définie comme un développement accéléré d'une insuffisance rénale avec hypertension et oligurie. Chez ces patients, l'activité de la rénine plasmatique est élevée et le sédiment urinaire peut être actif (hématurie microscopique, protéinurie) ou avoir des caractéristiques compatibles avec une lésion rénale ischémique (nécrose tubulaire aiguë) avec des cylindres colorés brun sale ou un sédiment urinaire inactif. Une anémie hémolytique microangiopathique et une thrombopénie sont les caractéristiques hématologiques principales. Certains patients sont en insuffisance cardiaque congestive, en arythmie ventriculaire ou sont atteints d'un volumineux épanchement péricardique. Le risque de CSR, chez les patients souffrant d'une Scd, grandit dans les circonstances suivantes : aggravation rapide de l'épaississement cutané, durée de la maladie inférieure à 4 ans, anticorps anti-ARN polymérase III, antécédents d'utilisation de fortes doses de stéroïdes (> 20 mg/j), taux de créatinine sérique supérieur à 3 mg/dl. Tous ces facteurs sont des indicateurs de mauvais pronostic.

Données cliniques

Selon les statistiques récentes, les taux de survie à 5 et 10 ans sont respectivement de 80 à 85 % et de 60 à 65 %. Le pronostic est plus défavorable pour la sclérodermie diffuse (taux de survie à 10 ans, 40 à 60 %) que pour la sclérodermie limitée (> 70 %), principalement en raison d'un plus grand risque d'atteinte viscérale précoce. D'autres indicateurs de mauvais pronostic sont un début de la maladie à un âge avancé, l'appartenance à une race afro-américaine ou américaine autochtone, l'absence de PR et la présence de crissements tendineux. Une sclérodermie limitée peut être relativement bénigne au début, mais en général, avec le temps, la maladie s'étend aux systèmes d'organes aboutissant, en particulier, à une hypertension pulmonaire.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel porte sur plusieurs affections ressemblant à la sclérodermie. Il s'agit notamment de la sclérodermie localisée avec une fibrose impliquant des zones distinctes, différents niveaux cutanés et parfois des tissus mous sous-jacents, les muscles ou l'os. Les femmes et les enfants sont plus fréquemment touchés. Les différents types comprennent la sclérodermie en plaques (morphée) isolée ou généralisée, la forme linéaire, le type nodulaire (chéloïde) et, plus rarement, des lésions localisées bulleuses. La sclérodermie diffuse avec éosinophilie (fasciite à éosinophiles) est associée à un gonflement, à de la raideur ainsi qu'à une réduction de l'amplitude des mouvements, mais elle épargne généralement les mains et le visage. On a parfois relevé une association avec des traumatismes antérieurs.

D'autres affections peuvent imiter la ScS. La sclérodactylie et une fibrose de l'aponévrose palmaire peuvent se développer en cas de diabète insulinodépendant, notamment s'il est de type juvénile, un syndrome appelé *cheiroarthropathie diabétique* (ou main pseudosclérodermique du diabétique). Une affection nouvellement décrite, la dermopathie fibrosante néphrogénique, peut se développer chez les patients atteints d'insuffisance rénale après exposition au gadolinium, un produit de contraste administré lors d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ce syndrome n'est pas auto-immun, mais peut survenir chez des patients dialysés ou en insuffisance rénale, toutes causes confondues. Il peut s'atténuer ou disparaître chez certains patients, mais pas tous, si la fonction rénale s'améliore après un traitement médical ou une transplantation rénale. Ce syndrome est associé à une atteinte systémique importante et souvent très rapide et est généralement mortel en raison de complications infectieuses de l'atteinte cutanée ou d'un dysfonctionnement d'organe. Le processus de la maladie est souvent très douloureux et provoque rapidement une invalidité due à des contractures articulaires qui peuvent s'aggraver en quelques jours. Une maladie chronique du greffon contre l'hôte, en particulier après une greffe de moelle osseuse, peut produire plusieurs perturbations cliniques, biochimiques et histologiques semblables à celles d'une ScS.

Des agents environnementaux peuvent reproduire des caractéristiques de la ScS : l'inhalation de résines époxy, de chlorure de vinyle, de poussières de silice, des solvants organiques et des pesticides ; l'ingestion d'huile de cuisson de graines de colza toxiques ; l'injection de paraffine ou de bléomycine. Diverses affections rares peuvent conduire à une confusion diagnostique : syndrome de Sézary, sclérœdème, syndrome carcinoïde, syndrome de Werner, porphyrie cutanée tardive, progérie, phénylcétonurie, lipodystrophies locales et syndrome POEMS, acronyme de polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, dysglobulinémie (*monoclonal spikes*) et anomalies cutanées (*skin changes*).

Démarche diagnostique

Le diagnostic de ScS commence par la détection des autoanticorps et se poursuit par la recherche des atteintes éventuelles des principaux organes cibles. Une attention particulière doit être portée aux manifestations d'autres connectivites telles que le lupus ou la dermatomyosite.

Les autoanticorps associés à la Scd sont dirigés contre la topo-isomérase I (Scl 70) ou les ARN polymérases I et III. Des anticorps anticentromère sont trouvés chez 90 % des patients atteints de Scl et 5 % de ceux atteints de Scd. Des tests supplémentaires utiles sont des radiographies des mains (ostéolyse et calcification des extrémités), du thorax (fibrose pulmonaire des bases) et de l'œsophage (transit baryté montrant une motilité réduite). Les épreuves fonctionnelles respiratoires révélant une diminution de la capacité de diffusion avec un syndrome restrictif et une TDM

thoracique montrant des images de verre dépoli sont des indicateurs sensibles de maladie pulmonaire précoce. Une biopsie cutanée dans une zone affectée qui montre une augmentation progressive du collagène dermique avec une perte d'annexes peut confirmer le diagnostic.

Soins et traitement

Il n'existe aucun traitement éprouvé de la sclérodermie. L'objectif principal est la prévention de la décompensation des organes afin de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie. Un traitement antihypertenseur agressif par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) a amélioré le taux de survie après une crise rénale à plus de 2 ans. Des altérations cutanées dans la sclérodermie diffuse sont habituellement maximales après 3 à 5 ans, puis se stabilisent; les symptômes musculosquelettiques et le bien-être s'améliorent en général après cette période initiale. Les altérations cutanées dans la sclérodermie limitée sont généralement très progressives et irréversibles, mais peuvent débuter comme des taches cutanées généralisées, qui se restreignent alors au visage et aux mains. Une sclérodermie localisée s'estompe en général en 3 à 5 ans, mais des plaques noires et une faiblesse musculaire peuvent persister. Après de nombreuses années, la peau dans la sclérodermie diffuse s'améliore habituellement et reprend une épaisseur normale, ou s'amincit et s'atrophie, les poils et les glandes sudoripares restant absents.

Peau

Aux premiers stades, le prurit peut être traité par des antihistaminiques, par la doxépine topique, par une crème à 1 % d'hydrocortisone ou par du psoralène plus des rayons ultraviolets A (*psoralen plus ultraviolet A* [PUVA]). Plus tard, des émollients topiques aident à lubrifier la peau sclérosée. Une étude récente, contrôlée par placebo, de doses thérapeutiques de D-pénicillamine comparées à de faibles doses de D-pénicillamine n'a pas montré de différence dans le score cutané ou la mortalité. Vu la toxicité de ce produit, le retard de ses effets thérapeutiques éventuels et le manque de preuve d'efficacité, l'enthousiasme pour le traitement à la D-pénicillamine de la sclérodermie est fortement retombé.

Phénomène de Raynaud

La méthode la plus efficace de prévenir le PR est d'éviter l'exposition au froid. Les patients doivent porter des vêtements chauds et s'abstenir de fumer. Les inhibiteurs des canaux calciques à longue durée d'action (nifédipine, amlodipine, félodipine) sont des vasodilatateurs sûrs et efficaces. D'autres vasodilatateurs comme les nitrates et la prazosine sont utilisés seuls ou en combinaison avec des inhibiteurs calciques. Une aspirine entérique (81 mg par jour) est recommandée pour inhiber l'activation plaquettaire et prévenir une occlusion. Des prostaglandines par voie intraveineuse (époprosténol, iloprost), qui réduisent la gravité des PR et peuvent prévenir les ulcérations digitales, sont efficaces lorsqu'elles sont administrées d'urgence en cas d'ischémie digitale critique. L'antagoniste du récepteur de l'endothéline, le bosentan, s'est également avéré efficace comme traitement de sauvetage. De nouveaux inhibiteurs plus sélectifs sont en cours de développement. Une sympathectomie digitale sélective a été bénéfique dans les cas qui ne répondaient pas au traitement médical. Des antibiotiques oraux avec une bonne couverture antistaphylococcique sont indiqués si les lésions deviennent infectées. Des infections plus profondes des tissus mous ou une ostéomyélite requièrent un traitement avec des antibiotiques par voie intraveineuse, un débridement des tissus dévitalisés et, si nécessaire, une amputation.

Calcinose

Aucun traitement de cette atteinte cutanée rare et souvent grave ne s'est avéré bénéfique de manière répétée. La colchicine en cure de 7–10 j peut être utile en supprimant l'inflammation entourant les zones de calcinose. Une série d'études pilotes ont rapporté qu'une anticoagulation avec la warfarine, l'usage de biphosphonates et un drainage local auraient une certaine efficacité.

Maladie gastro-intestinale

Les symptômes de dysfonction œsophagienne peuvent être atténués par des petits repas fréquents, l'élévation de la tête du lit et l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Les patients avec des symptômes persistants requièrent une endoscopie digestive haute pour exclure une sténose et une métaplasie de Barrett. Des troubles de la motilité de l'intestin grêle peuvent être soulagés par l'augmentation des fibres alimentaires; il faut éviter les médicaments qui affectent la motilité (opiacés), et prescrire une antibiothérapie empirique contre la prolifération bactérienne. L'octréotide a été utilisé pour favoriser le péristaltisme avec des résultats variables. En cas de maladie réfractaire, une hyperalimentation parentérale peut être nécessaire pour améliorer la nutrition.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des traitements conventionnels, tels que des vasodilatateurs, des diurétiques et une anticoagulation, sont recommandés. On a montré que l'époprosténol (prostacycline), administré par perfusion continue sous-cutanée ou intraveineuse, améliorait l'état clinique et hémodynamique des patients atteints de sclérodermie. L'inhibiteur du récepteur de l'endothéline 1 (bosentan) et le sildénafil ont été approuvés pour le traitement de l'hypertension pulmonaire.

Maladie pulmonaire interstitielle

Des patients atteints d'alvéolite active ont connu une amélioration ou une stabilisation de la fonction pulmonaire

lors d'un traitement par le cyclophosphamide par voie intraveineuse ou par voie orale pendant 12 à 18 mois. L'utilité du LBA pour diagnostiquer une alvéolite est moins évidente. Une hypoxie au repos ou à l'effort est une indication d'oxygénothérapie. Chez les patients atteints de sclérodermie et à qui l'on a greffé un poumon, la survie à 2 ans est la même que chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique ou d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ayant subi la même intervention. La transplantation pulmonaire peut représenter une option thérapeutique pour les patients souffrant d'une maladie pulmonaire terminale en raison d'une sclérodermie.

Maladie rénale

La CSR est une urgence médicale. Un inhibiteur de l'ECA à action rapide doit être administré afin de normaliser rapidement la pression artérielle. Certains patients peuvent ne pas répondre et évoluer vers une insuffisance rénale nécessitant une dialyse qui, appliquée pendant 12 à 18 mois avec la poursuite de l'administration d'un inhibiteur de l'ECA, peut sauver la fonction rénale.

Maladie cardiaque

L'antagoniste des deux récepteurs de l'endothéline, le bosentan, diminue les effets vasoconstricteurs et profibrotiques de l'endothéline. Des rapports ont montré que le bosentan diminue la résistance vasculaire et réduit la progression de la sclérose chez les patients traités pour l'hypertension pulmonaire. Durant le traitement par le bosentan, l'IRM et l'échographie Doppler tissulaire ont montré une augmentation de la perfusion du myocarde et une amélioration de sa fonction.

Maladies musculosquelettiques

Les anti-inflammatoires peuvent soulager les arthralgies associées. Un programme d'exercice régulier peut améliorer l'amplitude de mouvement des articulations. Une myosite active est traitée par le méthotrexate, l'azathioprine ou d'autres agents immunosuppresseurs. La corticothérapie doit être évitée ou utilisée, si nécessaire, à faible dose en raison de l'augmentation du risque de CSR.

Éviter les erreurs de traitement

Le risque accru de CSR chez les patients recevant des stéroïdes à haute dose ne peut pas être surestimé. L'évaluation du patient doit exclure la sclérodermie diffuse ou la sclérodermie mixte avant toute corticothérapie. Si celle-ci s'avère indispensable, en particulier pendant la phase œdémateuse, il faut prescrire la plus faible dose capable de contrôler efficacement les symptômes, de préférence moins de 20 mg de prednisone par jour. Pour réduire les risques de CSR, un traitement par inhibiteur de l'ECA est essentiel, à condition que le patient tolère ce type de médicament.

Futures directions

Il n'existe aucun traitement prouvé efficace pour la ScS. Les essais randomisés contrôlés (ERC) dans la fibrose pulmonaire de la ScS sont peu nombreux. Un ERC publié récemment a étudié les effets du cyclophosphamide intraveineux suivi d'azathioprine dans la fibrose pulmonaire de ScS. Les principaux résultats étaient les changements de pourcentage de la capacité vitale forcée prédite et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone mesurée par la méthode en apnée. Les critères secondaires comprenaient les changements révélés par la TDM et les scores de dyspnée. L'essai n'a pas montré d'amélioration significative sur la base des critères de jugement principal et secondaire. Des essais récents du méthotrexate et de la ciclosporine n'ont pas montré une efficacité convaincante. La relaxine est une protéine de type insuline sécrétée par le corps jaune pendant la grossesse ; elle diminue la synthèse de collagène par les fibroblastes. Elle a été testée dans un essai multicentrique, qui n'a montré aucune amélioration du score cutané. Les nouvelles thérapies à l'étude comprennent un inhibiteur oral de l'endothéline 1 (bosentan), la perfusion sous-cutanée de prostacycline et la perfusion intraveineuse d'interféron γ.

Des propriétés promotrices de fibrose et des données provenant de recherche translationnelle attribuent régulièrement au TGFβ (*transforming growth factor* β) un rôle de médiateur central dans la ScS. Une étude pilote d'un agent systémique anti-TGFβ_1, CAT-192, n'a montré aucun signe d'efficacité. L'interleukine 4 et l'interleukine 13, autres médiateurs inducteurs de fibrose produits lors de l'activation immunitaire, pourraient être des cibles d'un traitement de la ScS, et des agents visant ces interleukines sont développés. Un dérèglement immunitaire entraînant une surproduction de ces cytokines ou d'autres médiateurs de fibrose pourrait répondre à des agents immunosuppresseurs actuellement disponibles, notamment le mycophénolate mofétil, la ciclosporine, le tacrolimus ou le sirolimus, seul ou en combinaison.

Ressources supplémentaires

Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma : demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. Arthritis Rheum 2000 ; 43 : 444-51. PMID : 10693887.

Cet article intéressant traite de ces patients qui souffrent d'une atteinte viscérale alors qu'ils n'ont pas de manifestations cutanées.

Yu BD, Eisen AZ. Scleroderma. In : Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, éds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6e éd. New York : McGraw-Hill Medical ; 2003.

Ce chapitre comprend une revue générale utile des lésions cutanées de la sclérodermie.

Données probantes

1. American College of Rheumatology. Accessible à http://www.rheumatology.org. Consulté le 2 mars 2007.
   Ce site fournit un répertoire géographique des rhumatologues, des renseignements pour les patients et des liens supplémentaires.
2. Arthritis Foundation. Accessible à http://www.arthritis.org. Consulté le 21 mars 2007.
   Ce site est une excellente source de formation pour les patients et d'informations sur les ressources locales.
3. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, et al. Scleroderma Lung Study (SLS) : differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2007 ; 66 (12) : 1641-7.
   Cet article fournit une mise à jour des sous-groupes de la sclérodermie.
4. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulus PG, Haidich AB, et al. Mortality in systemic sclerosis : an international metaanalysis of individual patient data. Am J Med 2005 ; 118 : 2-10. PMID : 15639201.
   Les auteurs fournissent une excellente revue des risques de mortalité des dernières années.
5. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Accessible à http://www.niams.nih.gov. Consulté le 20 mars 2007.
   Ce site fournit des informations actualisées sur les essais cliniques en cours et les activités de recherche en cours sur la sclérodermie.
6. Sanchez-Guerrero J, Colditz GA, Karlson EW, et al. Silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases and symptoms. N Engl J Med 1995 ; 332 : 1666-70.
   Il s'agit d'une revue opportune du sujet, compte tenu de la récente approbation de nouveaux dispositifs par la Food and Drug Administration.

Beth L. Jonas ▪ Robert A.S. Roubey

155

Spondylarthropathies

Introduction

Les spondylarthropathies forment un ensemble de troubles inflammatoires systémiques avec des conséquences similaires musculosquelettiques, des manifestations extra-articulaires et des associations immunogénétiques. Les syndromes principaux sont la spondylarthrite ankylosante (SA), l'arthrite réactive (anciennement, syndrome de Reiter), l'arthrite entéropathique, l'arthrite psoriasique et la spondylarthropathie juvénile. Bien que ces entités diagnostiques soient utiles et importantes, il peut être plus utile de considérer les spondylarthropathies non comme un groupe de quatre ou cinq entités distinctes, mais comme des arthropathies caractérisées par des combinaisons de manifestations, notamment une sacro-iliite, avec ou sans spondylite; une arthrite inflammatoire périphérique, qui est souvent asymétrique et touche principalement les membres inférieurs; une enthésopathie, en particulier aux talons et autour du bassin; certaines inflammations extra-articulaires, notamment une iritis, et certaines lésions cutanéomuqueuses; l'absence de facteur rhumatoïde; le caractère familial et la prévalence accrue de l'HLA- B27 (*human leukocyte antigen*).

Étiologie et pathogénie

La plupart des spondylarthropathies sont liées à l'héritage de l'antigène histocompatibilité, HLA-B27 (tableau 155.1). L'HLA-B27 est particulièrement associé à la spondylite, à la sacro-iliite et à des lésions oculaires. Les données épidémiologiques et des modèles animaux transgéniques soutiennent le rôle de l'HLA-B27 dans la pathogénie de la maladie. Les maladies liées à l'HLA-B27 sont étroitement associées à des bactéries intestinales ou à une inflammation. L'arthrite réactive est associée à des infections gastro-intestinales par *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* spp., ainsi qu'à des infections génito-urinaires à *Chlamydia* spp. Bien que les micro-organismes intacts ne soient pas présents dans les articulations enflammées, des antigènes bactériens ont été identifiés dans les synoviales touchées. Dans la maladie intestinale inflammatoire, une augmentation de la perméabilité intestinale et l'exposition à la flore intestinale normale peuvent jouer un rôle dans le développement de l'arthrite entéropathique. Une inflammation gastro-intestinale microscopique, et le plus souvent asymptomatique, est présente chez les patients souffrant de SA ou d'arthrite réactive associée à une infection.

Tableau clinique

Les altérations musculosquelettiques qui caractérisent les spondylarthropathies en tant que groupe sont des douleurs inflammatoires dorsales, une arthrite axiale et une enthésopathie.

Les maux de dos et l'arthrite inflammatoire axiale débutent typiquement de manière insidieuse; la douleur irradie dans les fesses et les cuisses et alterne parfois de gauche à droite; la raideur prédomine, et le soulagement provient plutôt de l'activité que du repos. Au début, la douleur est particulièrement marquée dans le bas du dos, mais plus tard elle peut s'étendre aux régions thoracique et cervicale, et même parfois à la cage thoracique. Dans la maladie établie, la lordose lombaire normale peut s'effacer, les mouvements lombaires sont restreints dans toutes les directions, l'expansion thoracique est limitée et les articulations sacro-iliaque et sternale deviennent sensibles.

Une enthésopathie est une inflammation au site des attaches ligamentaires à l'os (enthèse). Dans les spondylarthropathies, l'enthésopathie cause en général une fasciite plantaire, une tendinite d'Achille et de la douleur dans d'autres sites, notamment aux points d'attache des adducteurs de la cuisse à hauteur du bassin, aux insertions des

Tableau 155.1 Fréquence de l'HLA-B27 dans les spondylarthropathies

Syndrome	Fréquence de l'HLA-B27
Spondylarthrite ankylosante	90 %
■ avec uvéite ou aortite	Près de 100 %
Arthrite réactionnelles	50–80 %
■ avec sacro-iliite ou uvéite	90 %
Spondylarthropathie juvénile	80 %
Maladies inflammatoires de l'intestin	Pas augmentée
■ avec arthrite périphérique	Pas augmentée
■ avec spondylarthrite	50 %
Psoriasis	Pas augmentée
■ avec arthrite périphérique	Pas augmentée
■ avec spondylarthrite	50 %
Blancs non atteints	6–8 %

muscles intercostaux, aux tubérosités ischiatiques et aux bords du bassin.

Spondylarthrite ankylosante

Le tableau clinique de la SA consiste en général en maux de dos et raideur inflammatoires chez un jeune adulte, bien que 20 % des patients soient atteints d'arthrite périphérique, et plus de 50 % ont d'autres articulations que la colonne vertébrale plus ou moins affectées. La maladie est 3 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (figures 155.1 et 155.2). Comme dit plus haut, l'enthésopathie est fréquente.

Une iritis (uvéite) survient chez 25 à 30 % des patients et peut occasionner des douleurs intenses et lancinantes, généralement unilatérales, associées à du larmoiement, à de la photophobie et à une disparition progressive de la vision (voir la figure 155.2). Une atteinte cardiaque survient chez 1 à 4 % des patients et comprend une insuffisance aortique, des anomalies de la conduction et une péricardite (voir la figure 155.2). L'HLA-B27 est présent chez 90 % des patients (près de 100 % en cas d'uvéite ou d'aortite).

Arthrite réactionnelle

Une arthrite aseptique, souvent une sacro-iliite, se développe après une infection aiguë par certains micro-organismes vénériens ou dysentériques (figure 155.3). L'HLA-B27 est positif dans 60 à 80 % des cas. Le début est souvent brutal, avec une urétrite ou de la diarrhée et une conjonctivite, l'arthrite survenant 1 à 3 semaines plus tard. Les genoux et les chevilles sont généralement touchés, mais une sacro-iliite visible à la radiographie survient dans environ 20 à 40 % des cas, et un petit sous-groupe de patients développe une affection impossible à distinguer d'une SA.

Des lésions cutanéomuqueuses, notamment une kératodermie blennorragique et une balanite circinée, peuvent se former. Une maladie cardiaque se développe dans 5 à 10 % des cas.

Arthrite psoriasique

Une certaine forme d'arthropathie survient chez environ 5 % des patients atteints de psoriasis sous divers aspects cliniques.

Une maladie monoarticulaire ou oligoarticulaire est la plus fréquente (70 à 80 %). La distribution est asymétrique, touchant de grosses articulations, comme les genoux, et quelques articulations interphalangiennes distales dispersées, des articulations interphalangiennes proximales et des articulations métacarpophalangiennes. Un ou plusieurs doigts et orteils peuvent être gonflés de manière diffuse (doigts boudinés).

Certains patients présentent une polyarthrite symétrique qui peut ressembler à une polyarthrite rhumatoïde. Une arthrite mutilante, une forme particulièrement agressive de la maladie avec ostéolyse des articulations touchées, survient chez environ 5 % des patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Une spondylarthropathie survient chez environ 10 % des patients. La sacro-iliite peut être moins symétrique que dans la SA, et des altérations vertébrales unilatérales peuvent être constatées. HLA-B27 est présent chez environ 60 % des patients atteints de spondylarthrite, mais il n'est pas associé au psoriasis ni au rhumatisme psoriasique périphérique (figure 155.4).

Arthrite entéropathique

Une atteinte à la fois axiale et périphérique peut survenir chez des patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (colite ulcéreuse et maladie de Crohn). Une arthrite périphérique survient chez 10 à 20 % d'entre eux. La maladie articulaire peut précéder l'apparition des symptômes intestinaux et le diagnostic de maladie inflammatoire de l'intestin, en particulier dans la maladie de Crohn. L'arthrite peut être aiguë et migratrice. Les genoux, les chevilles et les pieds sont plus fréquemment touchés.

Une spondylarthrite et une sacro-iliite surviennent chez environ 10 % des patients atteints de maladie intestinale inflammatoire. Elles peuvent ressembler à une SA, mais sont parfois asymptomatiques.

HLA-B27 est présent chez 50 % des patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin avec une maladie articulaire axiale, mais pas fréquemment chez les patients atteints de maladie articulaire périphérique.

Spondylarthropathie juvénile

Dans ce sous-groupe de patients, l'arthrite juvénile est, au début, pauciarticulaire, les manifestations axiales apparais-

Figure 155.1 Spondylarthrite ankylosante.



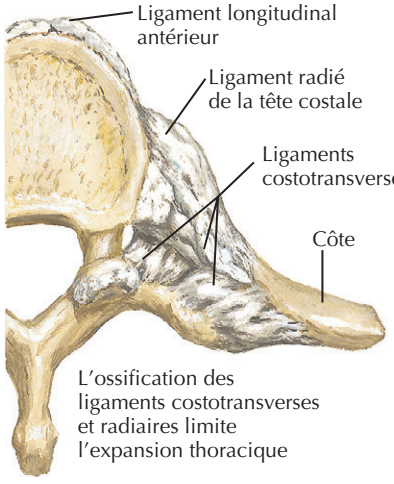
Au début (sacro-iliite seulement), le contour du dos paraît normal, alors que la flexion peut être limitée



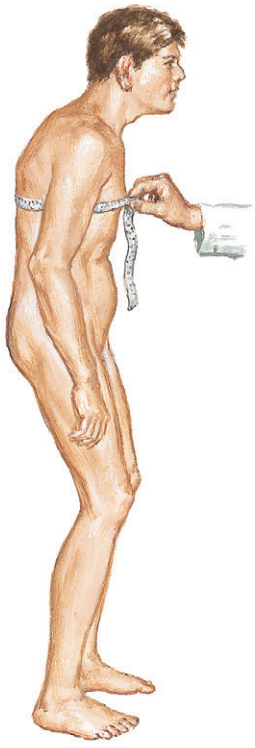
Lors d'une atteinte sacro-iliaque et du bas de la colonne plus grave, le dos est enraidi et perd sa lordose



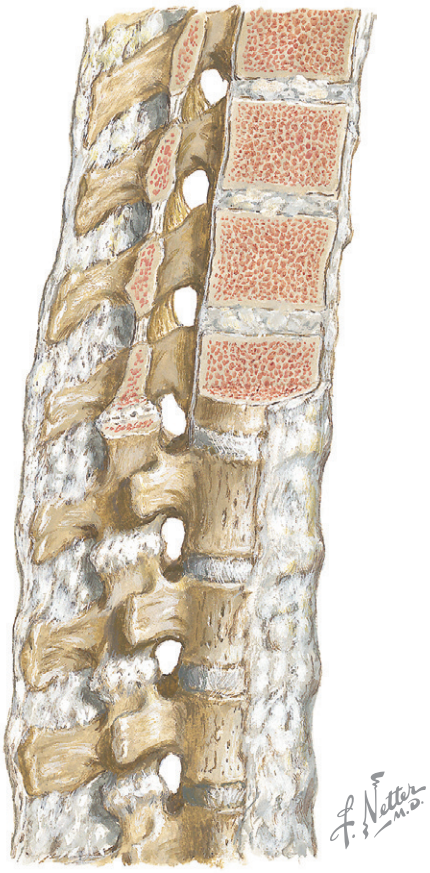
Une sacro-iliite bilatérale est un signe radiographique précoce. Dans les deux articulations sacro-iliaques, le cartilage est aminci et l'os est condensé



L'ossification des ligaments costotransverses et radiaires limite l'expansion thoracique



Posture caractéristique à un stade avancé de la maladie : les mensurations à hauteur des mamelons montrent une expansion thoracique réduite



Ossification de l'anneau fibreux des disques intervertébraux, des articulations apophysaires et des ligaments longitudinaux antérieurs et interépineux

sant souvent plus tard. Elle commence en général au début de l'adolescence, et affecte plus de garçons que de filles, touchant les hanches, les genoux et les chevilles. Une iritis aiguë est fréquente, et l'HLA-B27 est généralement positif. Une arthropathie indiscernables de la SA se développe chez environ la moitié de ces patients au cours de leur vie de jeune adulte.

Diagnostic différentiel

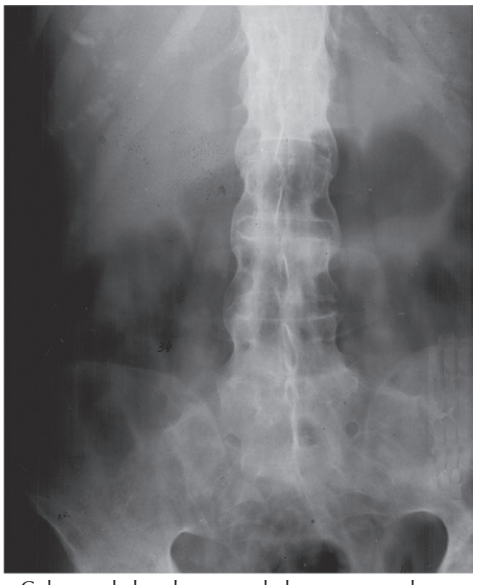
Spondylarthrite et sacro-iliite

Une lombalgie mécanique peut être difficile à différencier. Des caractéristiques suggestives de douleur dorsale inflammatoire et de spondylarthropathie sont : un début insidieux, un âge jeune, une douleur qui dure depuis plus de 3 mois et l'amélio-

Figure 155.2 Spondylarthrite ankylosante.

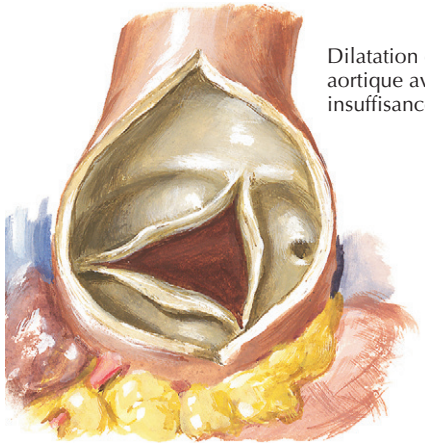


Une radiographie montre une ankylose osseuse complète des deux articulations sacro-iliaques à un stade avancé de la maladie



« Colonne de bambou » : ankylose osseuse des articulations de la colonne lombaire ; l'ossification augmente la protubérance des disques intervertébraux

Complications



Dilatation de l'anneau aortique avec insuffisance valvulaire



Iridocyclite avec pupille irrégulière due à des synéchies

ration avec l'exercice. Une discopathie lombosacrée peut avoir les mêmes caractéristiques cliniques, mais des signes neurologiques de compression des racines nerveuses sont rares dans les spondylarthropathies. L'arthrose affecte des patients plus âgés et peut généralement être différenciée par la radiographie.

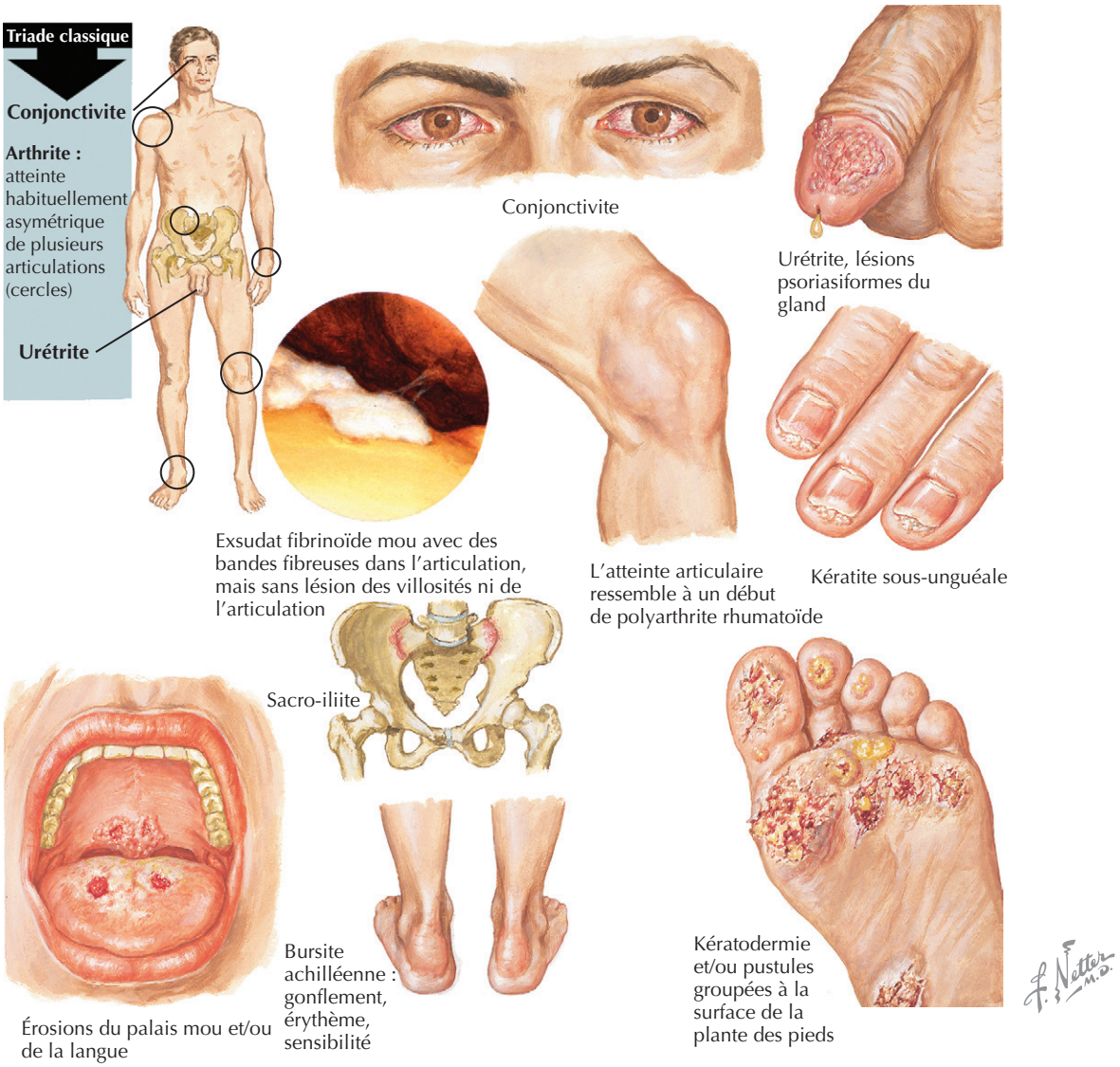
Une hyperostose squelettique idiopathique survient chez les patients plus âgés et peut atteindre tous les niveaux de la colonne vertébrale. Cette maladie est caractérisée par de grands éperons et une ossification le long de la face antéroexterne de plusieurs vertèbres contiguës.

Arthrite périphérique

Une monoarthrite aiguë doit être différenciée d'une arthrite septique, de la goutte ou d'une pseudogoutte par les examens du liquide synovial. L'arthrite psoriasique ressemble à la polyarthrite rhumatoïde, mais s'en distingue par l'implication des articulations interphalangiennes distales et asymétriques, l'absence de facteur rhumatoïde et la présence des lésions psoriasiques de la peau et des ongles.

Distinguer les différents types de spondylarthropathie peut être difficile, surtout au début de la maladie. Par exemple, la spondylarthrite précédant l'apparition des maladies inflammatoires de l'intestin peut être indiscernable d'une SA. Les lésions cutanées de l'arthrite réactionnelle sont parfois impossibles à distinguer d'un psoriasis pustuleux, mais la présence d'autres manifestations extra-articulaires de l'arthrite réactionnelle peut être utile.

Figure 155.3 Arthrite réactionnelle.



Démarche diagnostique

Le diagnostic des spondylarthropathies est largement basé sur les antécédents, l'examen physique et la radiographie. Les tests de laboratoire confirment ou infirment rarement le diagnostic.

Les antécédents du patient sont critiques. Les manifestations caractéristiques incluent des dorsalgies inflammatoires chez des patients jeunes, une arthrite périphérique asymétrique, des douleurs dans une ou plusieurs enthèses, des caractéristiques extra-articulaires, le déclenchement de l'arthrite par une infection entérique ou sexuellement acquise et des antécédents familiaux positifs.

Au début de l'affection ou si celle-ci est modérée, l'examen physique peut ne pas montrer de signes manifestes de spondylite. La flexion antérieure peut être mesurée par le test de Schober; l'examinateur marque 2 points sur le dos du patient, un à la jonction lombosacrée (fossettes sacrées) et un 10 cm au-dessus. La flexion en avant chez les individus normaux augmente la distance entre les 2 points d'au moins 5 cm. Toute perte de la lordose lombaire doit être notée. L'implication costovertébrale se manifeste par une diminution de l'expansion thoracique (< 5 cm d'expansion thoracique à l'inspiration, mesurée à hauteur des mamelons). Toutefois, ces signes ne deviennent souvent positifs que lorsque les dommages sont devenus importants. Une sensibilité des articulations sacro-iliaques et d'autres signes de sacro-iliite, comme la compression pelvienne et le signe de Gaenslen, douleur à la hanche atteinte en hyperextension avec la hanche opposée en flexion, peuvent être utiles, mais ne sont pas toujours fiables. Une enthésite en un ou plusieurs sites, par exemple une fasciite plantaire, une tendinite achilléenne, une épicondylite, peut être présente.

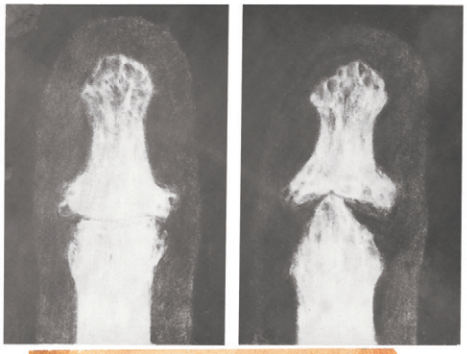
Figure 155.4 Arthrite psoriasique.



Ongles décolorés, avec des creux et des érosions ; gonflement fusiforme des articulations interphalangiennes distales



Plaques psoriasiques sur le dos de la main avec gonflement et distorsion de plusieurs articulations interphalangiennes et raccourcissement des doigts dû à une perte de masse osseuse



Altérations radiographiques dans l'articulation interphalangienne distale. À gauche : au stade débutant, érosions osseuses visibles au bord de l'articulation. À droite : au stade tardif, la perte accrue de la masse osseuse produit un aspect de « pointe de crayon dans une cupule »



Orteils avec des bouffissures, des lésions cutanées et des altérations unguéales



Une radiographie des articulations sacro-iliaques montre l'amincissement du cartilage avec une surface irrégulière et une condensation de l'os adjacent dans le sacrum et les ailes iliaques

Une recherche approfondie des manifestations extra-articulaires est particulièrement importante, y compris l'examen de la peau, des ongles, des organes génitaux, du cœur et des yeux.

Les examens radiographiques peuvent montrer des syndesmophytes suggestifs de sacro-iliite ou de spondylite. Une périostite et la formation d'os nouveau peuvent apparaître dans les sites d'enthésite ou autour des articulations touchées. Les caractéristiques radiologiques de l'arthrite psoriasique sont des érosions asymétriques dans les articulations interphalangiennes, y compris les articulations interphalangiennes distales et l'image en « crayon dans une cupule » des articulations interphalangiennes distales (voir la figure 155.4). L'analyse du liquide synovial est non spécifique mais utile, en excluant une infection et une arthrite microcristalline. Les dosages de facteur rhumatoïde et d'anticorps antinucléaires sont typiquement négatifs. Rechercher l'HLA-B27 n'est généralement pas nécessaire, mais dans certains cas, cela peut être utile pour réduire une incertitude diagnostique. Le test ne permet pas de distinguer la SA d'autres spondylarthropathies. En cas d'arthrite réactionnelle, l'identification d'agents pathogènes persistants par des cultures urétrales et fécales ou par une réaction en chaîne à la polymérase (par exemple chlamydies) est recommandée.

Soins et traitement

Traitement optimal

Il est important d'identifier les éléments actifs dans la maladie (spondylite, arthrite périphérique, enthésopathie) parce que leur activité relative et leur gravité influencent à la fois le traitement et le pronostic. La prise en charge des spondylarthropathies a considérablement progressé au cours des 10 dernières années. Les principaux objectifs du traitement sont de limiter les lésions articulaires et de sauvegarder l'état fonctionnel. Le traitement a deux composantes principales : d'une part, les médicaments pour contrôler la douleur et la raideur tout en limitant les lésions articulaires et, d'autre part, une kinésithérapie pour prévenir la diminution d'amplitude des mouvements et maintenir la puissance musculaire.

Le diagnostic et le pronostic devraient être expliqués au patient; il faut souligner l'importance d'un traitement précoce, agressif, mais approprié. Celui-ci est efficace chez la plupart des patients, mais non curatif. Cependant, le pronostic à long terme est généralement assez favorable.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont importants pour maîtriser les symptômes de spondylite et d'arthrite périphérique. L'indométacine (25 à 50 mg 3 à 4 fois par jour) est habituellement efficace. Une capsule retard ou un suppositoire le soir peuvent soulager la raideur matinale. On peut essayer plusieurs agents afin de trouver celui qui est le mieux toléré.

La sulfasalazine est efficace dans le traitement de l'arthrite périphérique des spondylarthropathies. Les effets secondaires incluent des nausées, une éruption cutanée, une réduction réversible de la numération des spermatozoïdes et, rarement, une agranulocytose. Une surveillance hématologique régulière est nécessaire, du moins aux premiers stades. Malgré les effets secondaires, si les AINS ont échoué, la sulfasalazine est un médicament utile (2 à 3 g par jour en doses fractionnées). Des injections intra-articulaires de corticostéroïdes sont utiles pour les articulations périphériques, mais leur usage par voie systémique n'est pas indiqué.

Le méthotrexate est un traitement efficace des manifestations cutanées et articulaires du psoriasis. Typiquement, le traitement commence par une dose hebdomadaire unique de 10 mg per os. La dose hebdomadaire peut être progressivement augmentée par paliers de 2,5 ou 5,0 mg jusqu'à 25 mg par semaine. Le méthotrexate peut également être utile dans d'autres formes de spondylarthropathies lorsque la maladie articulaire périphérique prédomine. La maladie articulaire axiale n'est généralement pas sensible au méthotrexate.

Les antibiotiques doivent être administrés aux patients souffrant d'urétrite prouvée à *Chlamydia*. Un certain nombre d'études suggèrent également que les antibiotiques peuvent diminuer la durée de la maladie chez les patients souffrant d'une arthrite réactionnelle induite par des chlamydies. L'utilisation d'antibiotiques dans l'arthrite réactionnelle postdysentérique est controversée.

L'inhibition du facteur de nécrose tumorale α (TNFα) est utile chez les patients ne réagissant pas aux autres agents. Les trois inhibiteurs du TNFα, l'étanercept, l'infliximab et l'adalimumab, ont démontré leur efficacité dans le contrôle des symptômes de la maladie dans la SA et l'arthrite psoriasique. En outre, les inhibiteurs du TNF ralentissent la progression des dommages structuraux articulaires dans la maladie psoriasique.

Dans la maladie axiale, les principaux objectifs du traitement précoce sont de soulager la douleur et la raideur et de maintenir la posture normale ainsi que la mobilité. Le patient souffrant d'une dorsalgie inflammatoire peut se sentir plus à l'aise en position fléchie, mais la fusion vertébrale dans cette position peut être fonctionnellement désastreuse. La physiothérapie vise à réduire la rigidité et à éviter, si l'ankylose se produit, que la colonne vertébrale reste dans une position fléchie. Des contrôles réguliers sont habituellement requis, et la participation à des classes de formation peut être utile. Divers procédés, notamment les ultrasons, peuvent soulager la douleur due à une enthésopathie.

Des orthèses peuvent être utiles, par exemple des semelles intérieures contre la fasciite plantaire. En cas d'uvéite, d'atteinte cardiaque, pulmonaire ou cutanée grave, il faut confier le patient à des spécialistes.

Éviter les erreurs de traitement

Le diagnostic d'une spondylarthropathie séronégative active doit être confirmé. Si le diagnostic est en question, ou si un traitement biologique est envisagé, un rhumatologue doit être consulté. Une mise au point approfondie destinée à évaluer l'activité de la maladie avant l'instauration d'une thérapie à base de médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) est essentielle. Un contrôle périodique pour évaluer l'efficacité et détecter la toxicité du médicament est également important. La participation précoce d'autres professionnels de santé comme les physiothérapeutes, les ergothérapeutes et les psychologues peut aider le patient à supporter la maladie chronique et diminuer la morbidité à long terme.

Futures directions

Les recherches en cours dans les spondylarthropathies séronégatives portent sur la physiopathologie des maladies, en particulier sur le rôle des bactéries pathogènes, l'immunogénétique des maladies et le rôle des nouveaux modificateurs biologiques des réactions inflammatoires dans le traitement des maladies graves.

Ressources supplémentaires

The Arthritis Foundation. Accessible à http://www.arthritis.org.

Ce site contient des renseignements détaillés sur tous les types d'arthrite et constitue une excellente source d'information pour les patients.

Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. Ann Rheum Dis 2006; 65 : 2-15. PMID : 16344491.

Ce document de consensus est basé sur une réunion de 143 rhumatologues et scientifiques et passe en revue les indications, l'efficacité et la sécurité des agents biologiques pour toutes les maladies rhumatismales. Il comprend une section consacrée aux recommandations pour de futures recherches.

Données probantes

1. Khan A, éd. Ankylosing spondylitis : burden of the illness, diagnosis and effective treatment. J Rheum Suppl 2006; 78 : 1-31.

Ce supplément de journal très pratique comprend trois documents : sur l'épidémiologie de la maladie, sur son diagnostic et sur le traitement.

2. Mease P. Current treatment for psoriatic arthritis and other spondyloarthritides. Rheum Dis Clin North Am 2006; 32 (Suppl 1) : 11-20.

Cette revue exhaustive de l'arthrite psoriasique reprend les caractéristiques de la maladie, l'immunopathologie, la classification, l'évaluation des actions et le traitement.

3. Smith JA, Marker-Herman E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis : current concepts. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20 (3) : 571-91. PMID : 16777583.

Cette excellente revue des connaissances actuelles sur la physiopathologie de la SA traite entre autres de l'importance de l'antigène HLA-B27, du système immunitaire inné et du rôle de l'inflammation intestinale.

Toby Bates ▪ Teresa K. Tarrant

156

Polymyosite et dermatomyosite

Introduction

La polymyosite (PM) et la dermatomyosite (DM) sont des myopathies idiopathiques inflammatoires. Les deux maladies peuvent commencer de manière insidieuse, par de la faiblesse musculaire proximale et symétrique. La maladie extramusculaire peut se manifester comme une maladie cardiaque, digestive, respiratoire, cutanée ou arthritique. La PM et la DM peuvent survenir en association avec d'autres maladies auto-immunes et des cancers.

L'incidence réelle de ces maladies est difficile à évaluer en raison de leur rareté. L'incidence annuelle serait de 2,18 à 7,7 cas par million et par an; la répartition selon l'âge est bimodale; l'apparition chez l'enfant survient entre 10 et 15 ans et, chez les adultes, entre 45 et 60 ans. La DM est plus fréquente que la PM, en particulier chez les enfants. Comme avec la plupart des maladies auto-immunes, les femmes sont 2 fois plus souvent touchées que les hommes, et l'incidence serait plus forte chez les Afro-Américains que chez les Blancs. Une augmentation globale de l'incidence a été suggérée, mais l'amélioration des critères diagnostiques et une attention plus grande portée à ces affections pourraient expliquer cette tendance.

Étiologie et pathogénie

L'étiologie et la pathogénie de la PM et de la DM demeurent inconnues. Les rapports de maladie musculaire idiopathique inflammatoire dans plusieurs membres d'une même famille et chez des jumeaux monozygotes suggèrent une prédisposition génétique. Des corrélations ont été observées avec l'antigène leucocytaire humain (HLA)-DRB1*0301 chez les Blancs atteints de PM et avec HLA-DQA1*0501 dans la DM juvénile. Des anticorps propres à ces maladies ont été identifiés; toutefois, on ignore encore si ces anticorps jouent un rôle pathogène. Trois groupes d'anticorps spécifiques de myosite ont été bien étudiés, et des profils cliniques ont été décrits pour chaque groupe (tableau 156.1).

Bien que les tableaux cliniques de la PM et de la DM soient similaires, les processus immunologiques sous-jacents aux deux maladies paraissent bien différents. La DM aboutit à une microangiopathie, à la destruction des capillaires de l'endomysium et à une ischémie musculaire due à une réaction immunitaire humorale. Les cellules B prédominent dans l'infiltrat inflammatoire périvasculaire, des immunoglobulines et les produits de dégradation du complément se déposant dans les vaisseaux sanguins. En revanche, l'inflammation de la PM dépend d'un mécanisme cellulaire. Les muscles exprimant le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe I sont infiltrés de lymphocytes cytotoxiques $CD8^+$.

Des myopathies inflammatoires peuvent survenir dans le cadre d'une connectivite hétérogène avec une superposition de caractéristiques de sclérodermie, de lupus érythémateux disséminé (LED), de connectivite mixte ou de syndrome de Sjögren. Moins fréquemment, la PM et la DM sont associées à une polyarthrite rhumatoïde, à la maladie de Still de l'adulte ou à une granulomatose de Wegener. La faiblesse musculaire est souvent un symptôme important dans ces syndromes de chevauchement.

Le risque de malignité est augmenté en cas de PM et de DM, mais le risque relatif est plus élevé dans la DM. Les cancers le plus souvent associés à ces myopathies inflammatoires sont ceux de l'ovaire, du sein, de l'estomac, du côlon et le lymphome non hodgkinien; tout autre type de tumeur peut être observé. Le risque de malignité est le plus élevé

Tableau 156.1 Anticorps spécifiques en cas de myosite

Autoanticorps	Manifestations cliniques	Résultats du traitement
Anti-aminoacyl-ARNt synthétase (Anti-Jo-1, les plus fréquents)	Risque accru de maladie pulmonaire interstitielle *Syndrome antisynthétase :* fièvre, arthrite, maladies pulmonaires interstitielles, phénomène de Raynaud et mains de mécanicien	Variable
Anti-Mi-2	Apparition soudaine d'une dermatomyosite, souvent avec le signe du châle	Favorable
Antiparticule de reconnaissance du signal (SRP)	Polymyosite Maladie grave et aiguë Association possible avec myosite nécrosante	Médiocre

Tableau 156.2 Manifestations cutanées de la dermatomyosite

Manifestation cutanée	Description
Papules de Gottron	Pathognomoniques de la DM. Papules de couleur rouge sombre à violacée, plates ou surélevées, sur la face dorsale des articulations MCP ou IPP. Peuvent survenir sur les poignets, les coudes, les genoux et les malléoles. Le LED diffère en ce que l'éruption se produit entre les articulations MCP et les IPP (voir la figure 156.2).
Éruption héliotrope	Hautement caractéristique de la DM. Éruption de couleur lilas/violet avec souvent un œdème périorbitaire. Peut impliquer le menton, le front et la région malaire. Contrairement au LED, elle n'épargne pas les plis nasogéniens (voir la figure 156.2).
Signe V	Moins spécifique. Lésions maculaires confluentes, érythémateuses, violacées du cou et du thorax antérieur.
Signe du châle	Moins spécifique. Lésions maculaires, érythémateuses, violacées du cou, impliquant la nuque, le haut du dos et l'arrière des épaules.
Signe de l'étui de pistolet (*holster*)	Moins spécifique. Lésions maculaires, érythémateuses, violacées sur les faces latérales des cuisses.
Mains de mécanicien	Hyperkératose, desquamation et fissuration de la portion latérale des doigts et des paumes. Ce signe peut être associé à un syndrome antisynthétase.
Calcifications	Sous-cutanées, dans les fascias et intramusculaires. Principalement dans la DM juvénile. Peuvent être étendues, invalidantes et indépendantes de l'implication inflammatoire musculaire.
Télangiectasies du sillon latéral de l'ongle, érythème périunguéal et prolifération cuticulaire	Signe non spécifique observé dans la DM et la PM, ainsi que dans d'autres connectivites.

DM : dermatomyosite ; IPP : interphalangienne proximale ; LED : lupus érythémateux disséminé ; MCP : métacarpophalangienne ; PM : polymyosite.

au cours de la première année du diagnostic, puis diminue, mais ne rejoint jamais celui de la population normale.

Tableau clinique

La PM et la DM sont définies par la survenue insidieuse de faiblesse symétrique des muscles proximaux en plusieurs semaines ou plusieurs mois, ce qui explique pourquoi les patients consultent leur médecin assez tard et ce qui retarde le diagnostic définitif. Classiquement, une faiblesse musculaire sans douleur est caractéristique de la maladie, mais des myalgies accompagnent la faiblesse dans jusqu'à 30 % des cas.

Les patients peuvent se plaindre de difficultés à se lever, seul ou sans l'utilisation des mains, d'une chaise ou des toilettes (figure 156.1). La faiblesse de la partie proximale des membres inférieurs rend la marche instable, provoquant un dandinement, dite « marche de Duchenne » ou « marche en canard ». Monter des escaliers ou quelques marches relève du défi, surtout si une rampe n'est pas disponible. Si la ceinture scapulaire est atteinte, la faiblesse rend le patient incapable de se laver les cheveux ou de les peigner (voir la figure 156.1). Lorsque les muscles du tronc et du cou sont impliqués, passer de la position couchée à la position debout ou soulever la tête de l'oreiller devient pénible. Au fil du temps, la faiblesse musculaire peut devenir distale, mais la participation des muscles oculaires et faciaux est extrêmement rare.

Comme son nom l'indique, la caractéristique clinique qui distingue la DM de la PM est l'atteinte cutanée (tableau 156.2 ; figure 156.2), qui peut précéder, se développer simultanément ou survenir après des manifestations musculaires. Les éruptions sont souvent photosensibles.

Figure 156.1 Signes de myopathies inflammatoires.



Difficulté de se lever d'un siège, souvent une des premières plaintes



Difficulté de lever le bras pour le brossage des cheveux

Figure 156.2 Manifestations cutanées classiques de la dermatomyosite.



L'œdème et la décoloration héliotrope autour des yeux constituent un signe classique. Une éruption érythémateuse étendue peut aussi être présente



Érythème et/ou éruption papuleuse et squameuse autour des ongles des doigts, et sur le dos des articulations interphalangiennes

Une minorité des patients développent des lésions cutanées classiques, sans atteinte musculaire ; ce syndrome est appelé « dermatomyosite amyopathique » ou « dermatomyosite sans déficit musculaire ».

La PM et la DM sont des maladies systémiques pouvant impliquer plusieurs systèmes d'organes. La prévalence de la maladie pulmonaire interstitielle est très variable, allant de 5 à 65 % ; elle peut survenir à tout moment au cours de l'évolution. Le syndrome peut être asymptomatique (27 %) ou se manifester par des symptômes allant d'une toux sèche à une dyspnée franche. La présence d'anticorps anti-histidyl ARNt synthétase (anti-Jo-1) est associée à un risque accru de maladie pulmonaire interstitielle. Toutefois, la dyspnée en cas de maladie musculaire inflammatoire n'est pas toujours due à une maladie pulmonaire interstitielle ; elle peut résulter d'une faiblesse des muscles thoraciques ou de fausses déglutitions chroniques causées par un dysfonctionnement œsophagien.

L'atteinte cardiaque se manifeste généralement sous forme de modifications du tracé électrocardiographique ; elle est asymptomatique dans 50 % des cas. Une arythmie significative, une myocardite et une insuffisance cardiaque congestive sont rares.

Dans près d'un tiers des cas, le patient se plaint de dysphagie. Elle est due soit à la faiblesse des muscles oropharyngés, soit à une atteinte des muscles striés du tiers supérieur de l'œsophage. Une pneumonie par aspiration, une régurgitation nasale ou une dysphonie peuvent résulter d'une faiblesse musculaire oropharyngée ou œsophagienne. Bien que rares chez l'adulte, les saignements gastro-intestinaux

Encadré 156.1 Diagnostic différentiel d'une faiblesse musculaire

1. Myosite à inclusion
2. Infection
   a. Virale : influenza A, B ; hépatite B, VIH, virus Coxsackie, mononucléose
   b. Bactérienne : *Staphylococcus, Streptococcus*
   c. Parasitaire : *Trichinella, Toxoplasma*
3. Endocrine
   a. Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
   b. Hyperthyroïdie, hypoparathyroïdie
   c. Hypokaliémie, hypocalcémie
4. Médicaments : liste partielle
   a. Inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A réductase (statines)
   b. Corticostéroïdes
   c. Colchicine
   d. Hydroxychloroquine
   e. Cimétidine
   f. Éthanol, cocaïne, héroïne
   g. Zidovudine
   h. Dérivés de l'acide fibrique
5. Dystrophies musculaires génétiques
   a. Dystrophie musculaire des ceintures
   b. De Duchenne/Becker
   c. Facio-scapulo-humérale
6. Myopathies des glycogénoses : déficit en maltase acide de l'adulte, maladie de McArdle
7. Myopathies liées à des anomalies du stockage des lipides : déficit en carnitine, déficit en palmityltransférase
8. Neurologie
   a. Myasthénie
   b. Sclérose latérale amyotrophique
   c. Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC)
9. Amylose
10. Myopathie aiguë des soins intensifs

peuvent survenir dans la DM juvénile, secondaires à des lésions de vasculite.

Une arthrite de type rhumatoïde non déformante peut se développer, mais elle est généralement bénigne. En revanche, les patients produisant des anticorps anti-Jo-1 et ceux qui sont atteints du syndrome antisynthétase peuvent être victimes d'une arthrite destructrice, qui s'attaque aux mains et détruit la première articulation interphalangienne, déformant le pouce en «Z».

Diagnostic différentiel

Les patients atteints de faiblesse musculaire requièrent une anamnèse et un examen physique complets. La PM et la DM sont des maladies rares : il faut donc rechercher des manifestations indicatives d'autres étiologies (encadré 156.1). Différencier la PM de la myosite à inclusions peut être cliniquement difficile (tableau 156.3), d'où la nécessité de recourir à une biopsie musculaire pour poser un diagnostic définitif.

Démarche diagnostique

La PM et la DM peuvent se superposer à d'autres connectivites, particulièrement à la sclérodermie et au LED ; aussi, un examen approfondi des systèmes est indispensable. Tous les médicaments doivent être pris en considération en tant que causes potentielles de faiblesse (voir leencadré 156.1). Il est utile de noter toutes les activités qui ne peuvent pas être exécutées. Par exemple, tester la force des muscles proximaux des membres inférieurs en faisant se lever le patient d'une position assise sans l'utilisation des bras ou en lui faisant faire des flexions de genoux en position debout est un moyen facile d'évaluer la réponse au traitement.

Les premières analyses de laboratoire devraient comprendre un hémogramme complet, les paramètres chimiques et les électrolytes, les enzymes hépatiques, la créatine kinase (CK), l'aldolase, la vitesse de sédimentation (VS), la thyréostimuline, les anticorps antinucléaires (ANA) et une électrophorèse des protéines sériques. L'enzyme musculaire la plus sensible est la CK ; elle s'élève avant que la faiblesse musculaire ne devienne détectable et devrait se normaliser avant qu'une réponse au traitement ne se manifeste. Des augmentations de l'aldolase et des aspartate et alanine aminotransférases peuvent également être observées, et sont généralement des marqueurs de la dégradation musculaire. Généralement, mais pas toujours, les marqueurs de l'inflammation (VS, protéine C réactive) sont augmentés. On trouve des ANA chez 80 % des patients.

L'électromyographie (EMG) est un test sensible des maladies musculaires inflammatoires, mais il est non spécifique. Les infections et les troubles métaboliques peuvent donner des résultats EMG similaires à ceux de la DM et de la PM. Puisque tous les muscles ne sont pas nécessairement impliqués, plusieurs sites devraient être évalués, en particulier parce que l'EMG permet de repérer le site où la biopsie sera effectuée. Les résultats typiques de l'EMG sont des fibrillations spontanées, une irritabilité à l'insertion de l'aiguille, des potentiels d'action polyphasiques de faible amplitude et de courte durée et un recrutement précoce. L'EMG est également utile au cours du traitement de ces patients, car elle peut distinguer la myopathie due aux stéroïdes (des stéroïdes sont utilisés de manière chronique dans le traitement de la DM et de la PM) de la maladie inflammatoire restant active.

Parce que les enzymes musculaires et les résultats de l'EMG peuvent être anormaux dans une variété de troubles musculaires (voir le tableau 156.3), une biopsie du muscle est l'examen de référence pour le diagnostic de la PM et de la DM. Traditionnellement, la biopsie était effectuée de manière chirurgicale, mais actuellement, on recourt surtout aux biopsies percutanées à l'aiguille, car elles sont

Tableau 156.3 Caractéristiques différenciant la polymyosite, la dermatomyosite et la myosite à corps d'inclusion

	Polymyosite	Dermatomyosite	Myosite à corps d'inclusion
Âge	> 2e décennie	Tout âge (bimodal)	>50 ans
Genre	Rapport femme-homme 2 : 1	Femme>homme	Homme>Femme
Faiblesse musculaire	Symétrique et proximale	Symétrique et proximale	Asymétrique, proximale et distale; atrophie musculaire des quadriceps et des fléchisseurs des doigts
ANA	Fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Lésions cutanées	Non	Oui	Non
CK	≤ 50 fois la normale	≤ 50 fois la normale	Souvent ≤ 5 fois la normale
Anticorps anti-Jo-1	Jusqu'à 20 %	Oui	Non
Biopsie musculaire	Immunité cellulaire $CD8^+$, infiltrat endomysial	Immunité humorale $CD4^+$, infiltrat périvasculaire et atrophie interfasciculaire et périfasciculaire	Infiltrat $CD8^+$, fibres musculaires vacuolisées, dépôts amyloïdes intracellulaires
Atteintes de plusieurs systèmes d'organes?	Oui	Oui	Non
Traitement	Sensible	Sensible	Souvent réfractaire

ANA : anticorps antinucléaires; CK : créatine kinase.

moins invasives et de multiples échantillons peuvent être prélevés, ce qui augmente la sensibilité du diagnostic. Pour écarter les dystrophies musculaires liées à des maladies de stockage du glycogène ou des lipides, on doit soumettre le prélèvement à des examens immunohistochimiques, biochimiques et génétiques.

La biopsie du muscle de PM montrera des fibres dispersées, nécrotiques et en voie de régénération. L'inflammation sera localisée autour de fibres musculaires isolées, avec une prédominance de lymphocytes $CD8^+$. Le MHC de classe I n'est normalement pas exprimé sur les muscles. Des colorations immunocytochimiques supplémentaires et des tests génétiques sont importants, car la pathologie décrite dans la PM peut être observée dans les dystrophies musculaires et dans la myosite à inclusions. La DM, qui est un processus dépendant de l'immunité humorale, montre une inflammation périvasculaire et interfasciculaire avec des micro-infarctus associés et une atrophie périfasciculaire.

Après que le diagnostic de la DM ou de la PM a été posé, il importe d'évaluer les atteintes extramusculaires. Une radiographie thoracique et une spirométrie avec mesure de la capacité de diffusion font partie de l'évaluation initiale d'une atteinte pulmonaire. Une tomodensitométrie ou un lavage bronchoalvéolaire peuvent être indiqués si des symptômes ou des anomalies trouvées au dépistage suggèrent une maladie pulmonaire interstitielle. La mise en évidence des anticorps anti-Jo-1 peut prédire le risque de développer une maladie pulmonaire interstitielle, car jusqu'à 70 % des patients produisant des anticorps anti-Jo-1 développent cette complication. Les troubles de la motilité œsophagienne sont fréquents, et il ne faut donc pas hésiter à demander un transit baryté pour la mise au point d'une dysphagie ou d'une dyspnée. Compte tenu des associations à des tumeurs malignes, un dépistage de cancer en fonction de l'âge s'impose.

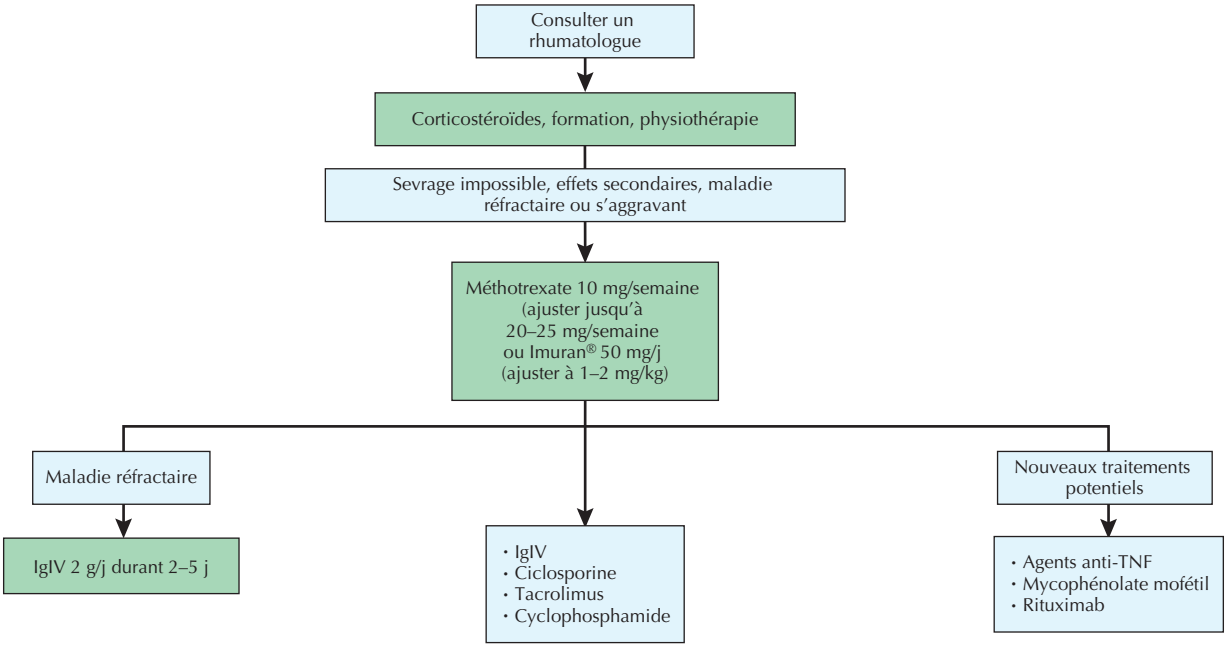
Soins et traitement

Traitement optimal

Les corticoïdes constituent le traitement de première ligne (figure 156.3). Pour les maladies graves, des corticoïdes par bolus intraveineux sont administrés durant 3 j à 1 g/j; on passe ensuite à des stéroïdes par voie orale à 1 mg/kg/j. Plus souvent, on commence le traitement par des stéroïdes oraux à 1 mg/kg/j. L'adaptation de la posologie commence dès la normalisation des examens musculaires et des enzymes, ce qui peut prendre plusieurs mois. Actuellement, cette adaptation n'est pas guidée par des résultats d'essais cliniques, mais l'opinion de consensus recommande une diminution de 20 % toutes les 3 à 4 semaines. Lorsque la dose est ramenée à 10 mg/j, elle est poursuivie pendant environ 1 an. L'American College of Rheumatology recommande un traitement aux biphosphonates chez les patients qui auront besoin de corticostéroïdes pendant plus de 3 mois. Quand un patient souffre de troubles de motilité œsophagienne, le pamidronate par voie intraveineuse est le biphosphonate de choix. Intégrer dès le début la physiothérapie dans le plan thérapeutique des patients atteints d'une myosite inflammatoire est indispensable.

Lorsque les corticostéroïdes ne peuvent être diminués ou ne sont que partiellement efficaces, un agent d'épargne des

Figure 156.3 Arbre de décision thérapeutique de la polymyosite et de la dermatomyosite. IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; TNF : facteur de nécrose tumorale.



stéroïdes peut être ajouté ; il l'est généralement au début de la maladie afin de réduire autant que possible les complications des corticoïdes à forte dose. L'azathioprine ou le méthotrexate sont le plus souvent utilisés pendant la phase active du traitement ou durant le maintien de la rémission. Un essai prospectif contrôlé par placebo de la combinaison de l'azathioprine et des corticoïdes a montré que les résultats fonctionnels et la possibilité de sevrage des corticoïdes étaient améliorés. Une série rétrospective a révélé que, chez 71 à 88 % des patients atteints de DM et PM, l'adjonction de méthotrexate à la prednisone était bénéfique. Toutefois, en raison de l'effet indésirable idiosyncrasique d'atteinte pulmonaire avec le méthotrexate, l'azathioprine est préférée chez les patients souffrant de maladie pulmonaire interstitielle et lorsque les anticorps anti-Jo-1 sont présents.

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont utilisées chez les patients atteints d'une maladie grave pulmonaire ou cardiaque. Elles le sont également comme agents de deuxième intention pour les patients réfractaires à la prednisone, à l'azathioprine ou au méthotrexate. Dans la DM, un essai en double insu contrôlé contre placebo a montré que des IgIV amélioraient la force musculaire et l'état fonctionnel.

D'autres agents immunosuppresseurs utilisés dans les maladies musculaires inflammatoires comprennent la ciclosporine, le tacrolimus et le cyclophosphamide. Leur utilisation est motivée par l'absence de réponse aux autres médicaments, par la gravité de la maladie ou par une atteinte extramusculaire. La ciclosporine et le tacrolimus se sont avérés capables d'améliorer la force musculaire et l'état fonctionnel. Ces deux médicaments, dans des séries de cas, semblent bénéfiques contre la myosite inflammatoire, la pneumopathie interstitielle associée et le syndrome antisynthétase. Plus récemment, des séries de cas ont montré les effets bénéfiques du mycophénolate mofétil, des antagonistes du facteur de nécrose tumorale α, du rituximab et du léflunomide, mais d'autres études contrôlées sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ces médicaments.

Éviter les erreurs de traitement

Comme pour toute maladie, le diagnostic doit être confirmé avant le lancement d'un traitement. Ensuite, la surveillance de la toxicité est essentielle. La plupart des médicaments utilisés contre la DM et la PM provoquent une immunosuppression importante et augmentent le risque d'infection. En conséquence, une aggravation des symptômes, tels que faiblesse et dyspnée, ne reflète pas nécessairement l'activité de la maladie. Plus précisément, la corticothérapie prolongée peut entraîner une faiblesse secondaire à une myopathie aux stéroïdes. Non reconnue, elle peut conduire à une exposition inutile à plus d'immunosuppression et de toxicité. Dans un autre exemple, la dyspnée accrue pourrait résulter de manifestations pulmonaires connues de la DM et de la PM, mais peuvent aussi être la conséquence d'infections secondaires pulmonaires ou de pneumopathie d'hypersensibilité à un médicament (par exemple le méthotrexate).

La créatine kinase et l'aldolase, des marqueurs de la dégradation musculaire, sont souvent utilisés pour la surveillance de l'activité de la maladie chez un patient stable. Souvent, il existe un décalage entre l'augmentation initiale de ces marqueurs et le début détectable de la faiblesse. Bien

que le traitement ne doive pas être modifié en fonction des seuls résultats du laboratoire, leur altération doit accroître la vigilance du patient et du médecin.

Futures directions

En 2000, le groupe IMACS (International Myositis Outcome Assessment Collaboration Study) a été créé pour contribuer à la normalisation de la planification des essais et de l'évaluation des résultats. Le groupe a défini des critères quantitatifs pour l'évaluation de l'activité des maladies et des résultats, a proposé une définition de l'amélioration clinique et des lignes directrices de consensus pour les essais cliniques en cas de myosite. Plusieurs initiatives visant à déterminer l'utilité des nouveaux médicaments sont au stade de l'enrôlement des patients, soit en attente d'approbation. Ces études évaluent la thérapie antilymphocytes B dans la myopathie idiopathique, l'étanercept dans la DM de l'adulte, l'infliximab dans la DM et la PM, le méthotrexate dans la PM et la DM et l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 dans la myopathie inflammatoire chronique. Les résultats de ces essais pourraient élargir les options thérapeutiques de manière significative.

Ressources supplémentaires

American College of Rheumatology. Acessible à http://www.rheumatology.org.

Ce site offre des informations pour la formation du patient.

Klippel JH. Primer on the rheumatic diseases. 12e éd. Atlanta : Arthritis Foundation ; 2001. p. 369-76.

Les auteurs donnent un aperçu de base de l'épidémiologie, de l'anatomopathologie et des données cliniques.

Données probantes

1. Briani C, Doria A, Sarzi-Puttini P, et al. Update on idiopathic inflammatory myopathies. Autoimmunity 2006 ; 39 (3) : 161-70. PMID : 16769649.

   Cette revue approfondie des myopathies inflammatoires s'étend au-delà de la description de la DM et de la PM.

2. Choy EHS, Hoogendijk JE, Lecky B, et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. The Cochrane Database of Systemic Reviews 2005, Issue 3. Art. no CD003643.pub2. DOI : 10.1002/14651858.CD003643.pub2.

   Cet article fournit une revue concise des études disponibles sur le traitement de la DM et de la PM.

3. Choy EHS, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. Rheumatology 2002 ; 41 : 7-13. PMID : 11792873

   Les auteurs proposent une revue concise et une discussion des options thérapeutiques.

4. Christopher-Stine L, Plotz PH. Adult inflammatory myopathies. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004 ; 18 (3) : 331-44.

   Cette revue des myopathies inflammatoires comprend une section sur la myosite à inclusions.

5. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med 1993 ; 329 : 1993-2000. PMID : 8247075.

   Cet essai croisé en double insu contrôlé par placebo sur 15 patients dont la DM était réfractaire à un traitement examine si les IgIV peuvent devenir un traitement important pour les patients atteints d'une grave invalidité.

6. Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, et al. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. Arthritis Rheum 2003 ; 48 : 2285-93. PMID : 12905483.

   Les auteurs examinent si des facteurs géoclimatiques influencent la nature et la fréquence de la DM, de la PM et des autoanticorps.

Thomas S. Devetski

157

Myopie et troubles communs de réfraction

Introduction

Les troubles de réfraction oculaire, ou amétropies, sont définis comme une focalisation aberrante des rayons lumineux, loin du plan optimal de la macula rétinienne. Les amétropies comprennent la myopie, l'hypermétropie, l'astigmatisme et la presbytie. Ces affections représentent un important problème de santé publique aux États-Unis. Selon une enquête de 1980 sur la correction de la vue aux États-Unis, plus de la moitié de la population âgée de plus de 3 ans avait des troubles de réfraction corrigés par des lunettes ou des lentilles de contact. La myopie seule touche environ 70 millions d'Américains, les coûts associés pouvant atteindre 4,6 milliards de dollars par an.

Étiologie et pathogénie

En termes d'optique de base, le système visuel humain est composé de la cornée, du cristallin et de la longueur axiale oculaire. Chacun de ces éléments anatomiques doit, au cours du développement, atteindre un équilibre précis afin de permettre une focalisation optique nette sur la rétine.

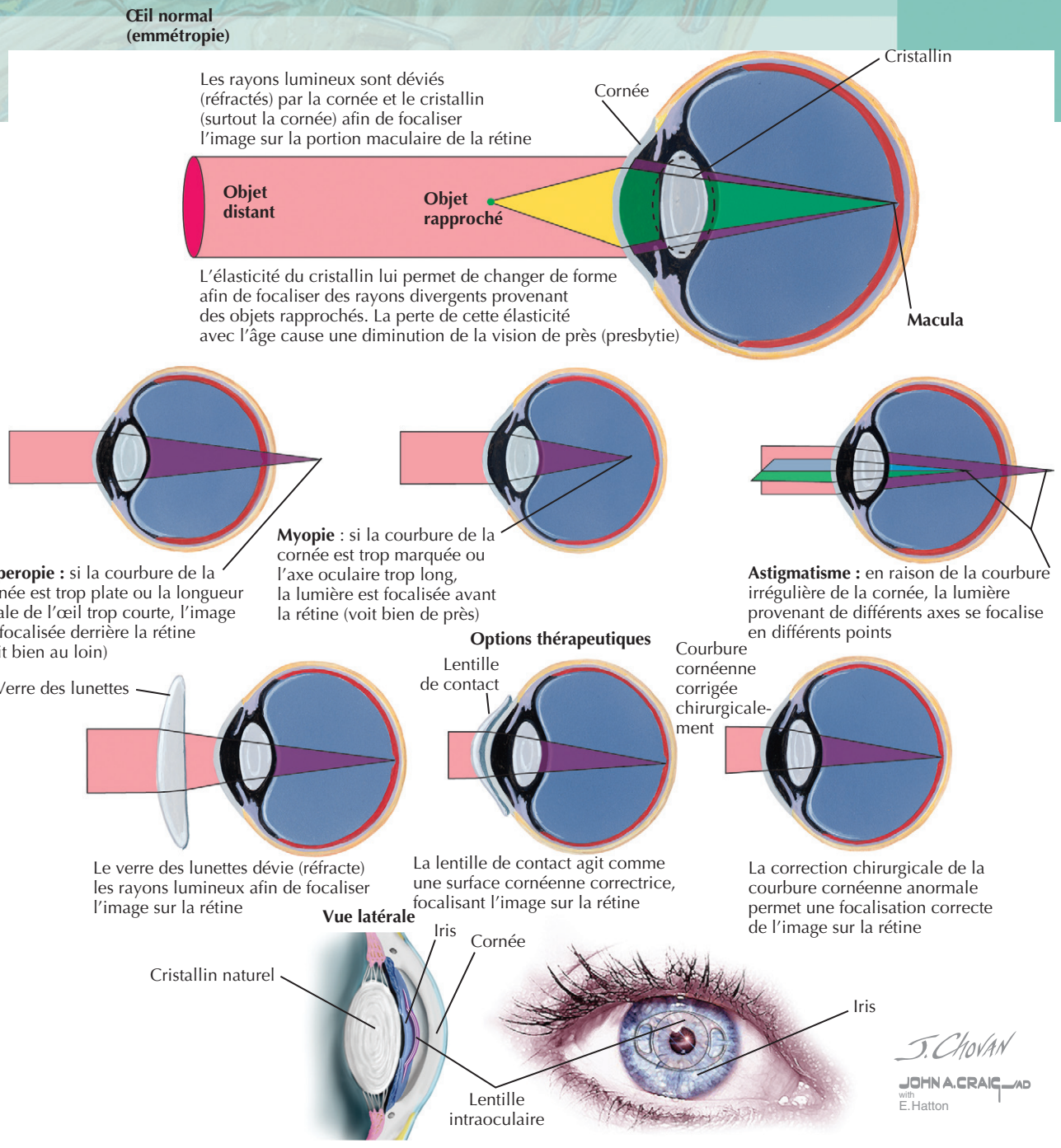
L'emmétropie (figure 157.1) est la vision dénuée de défauts optiques et l'emmétropisation est le processus de croissance et d'intégration des composants oculaires au cours du développement, ce qui conduit de manière optimale à la vision normale. Jusqu'à l'âge de 3 ans, les courbures de la cornée et de la lentille (puissances de réfraction) sont ajustées par un mécanisme mal compris pour s'adapter aux changements de longueur axiale. Le résultat est que plus de 95 % des yeux se retrouvent avec une réfraction proche de l'emmétropie (entre +4 et –4 dioptries d'erreur de réfraction).

La myopie (vision de près) [voir la figure 157.1] est l'erreur de réfraction la plus courante, avec une prévalence de 80 % des amétropies. En termes simples, la myopie se produit lorsque la lumière des objets lointains se concentre avant de la rétine. Le pouvoir de réfraction de l'œil est trop fort pour sa longueur axiale. On distingue trois formes de myopie : la juvénile, l'adulte et la dégénérative.

La forme juvénile, ou simple, compte pour plus de 85 % de toutes les myopies. On estime que 15 à 25 % de la population américaine a, ou aura, une myopie juvénile. Typiquement, elle commence après l'âge de 5 ans avec augmentation progressive de la gravité jusque vers l'âge de 16 ans, où 75 % se stabilisent. D'autres peuvent connaître une aggravation entre 20 et 30 ans ou 30 et 40 ans. Une aggravation de –0,25 à –0,75 par an est fréquente, mais des variations plus fortes ne sont pas inhabituelles.

Généralement, l'apparition précoce de la myopie conduit à un défaut de réfraction plus accusé à la maturité. Chez les femmes, la myopie a tendance à débuter, à s'accentuer puis à se stabiliser 1 à 2 ans avant celle des hommes. Il existe une controverse concernant l'étiologie exacte de la myopie (hérédité contre usage abusif), mais des recherches récentes ont renforcé la théorie selon laquelle les antécédents familiaux constituent le principal facteur de risque de développement de la myopie. Des études indiquent que, chez les enfants dont les deux parents sont myopes, la prévalence de la myopie atteint 30 à 40 % ; quand un seul est myope, la prévalence est de 20 à 25 %. Si aucun des parents n'est myope, le risque de développer une myopie est inférieur à 10 %. Les recherches portant sur la prédiction de la myopie indiquent qu'à l'âge de 8–9 ans, 60 % des individus avec une réfraction cycloplégique

Figure 157.1 Myopie et autres erreurs de réfraction.



de +0,5 (hypermétropie) ou moins deviendront myope à l'âge de 13–14 ans.

La forme adulte de la myopie touche les individus soumis à des activités intensives requérant une vision de près, comme les étudiants des cycles supérieurs ; elle commence généralement autour de 20 ans. Le défaut a un point final imprévisible en termes de temps et de gravité, mais il aboutit habituellement à une myopie faible ou modérée. Il est possible que, chez des personnes dont la myopie était stable, celle-ci s'aggrave, des années plus tard, lorsque des activités nécessitant la vision de près s'intensifient. On a émis l'hypothèse qu'un nouveau processus d'emmétropisation se produisait et déplaçait le foyer optique vers l'avant, accentuant la myopie.

La myopie dégénérative est rare (1 à 2 % de toutes les myopies) ; c'est une forme beaucoup plus grave dans laquelle l'œil s'allonge anormalement vite. Au fur et à mesure que l'œil s'allonge, la rétine s'amincit, ce qui aug-

mente l'incidence de sa dégénérescence et de son détachement. La rétine peut se déchirer au niveau de la lame de Bruch, entraînant des hémorragies et des cicatrices dans la macula, ce qui aboutit à des distorsions visuelles permanentes et à la cécité. La myopie dégénérative est une affection évolutive, qui s'aggrave plus rapidement à la puberté.

Les autres causes de déplacements myopiques temporaires sont des variations de la glycémie, l'évolution d'une cataracte sclérotique nucléaire ou la prise de divers agents pharmaceutiques (pilocarpine, tétracycline, agents adrénergiques, phénothiazines, corticoïdes, contraceptifs oraux). Ces tendances myopiques sont généralement réversibles.

L'hyperopie, ou hypermétropie (vision de loin) [voir la figure 157.1], est caractérisée par un plus faible pouvoir de réfraction ou par une moindre longueur axiale, ce qui focalise la lumière en arrière de la rétine de l'œil non accommodé. Son incidence est directement liée à l'âge. La plupart des nouveau-nés à terme sont légèrement hypermétropes, mais l'emmétropisation corrige rapidement l'anomalie par aplatissement du cristallin et de la cornée, en parallèle avec l'allongement de l'œil lié à la croissance. Le degré d'hypermétropie chez les individus de moins de 30 ans est souvent difficile à mesurer en raison de la capacité du système d'accommodation d'augmenter la réfraction et de corriger ainsi en grande partie l'hypermétropie. Cette utilisation excessive du système d'accommodation peut provoquer des maux de tête, de la fatigue oculaire ainsi que d'autres troubles d'intégration binoculaire et des troubles oculaires généraux. Une hypermétropie modérée à élevée dans l'enfance est associée étroitement au développement du strabisme et d'une amblyopie.

L'astigmatisme (voir la figure 157.1) est un trouble de réfraction dans lequel la cornée a une forme non sphérique, les méridiens ayant des rayons de courbure différents. Aussi, les rayons de lumière ne se concentrent pas en un seul point, mais en plusieurs sites. L'astigmatisme lenticulaire est une variante rare due à une inclinaison anormale du cristallin. L'astigmatisme suit un cours similaire à celui de la myopie, se manifestant à l'âge d'environ 8 ans et se stabilisant au cours de l'adolescence. La fréquence est la même chez les femmes et les hommes ; les visions de près et de loin sont concernées. L'astigmatisme touche environ 25 à 40 % de la population et est généralement associé à la myopie ou à l'hypermétropie.

La presbytie entraîne la perte progressive de la capacité d'accommodation à un âge moyen ; elle rend difficile la vision des objets rapprochés. L'accommodation, la capacité de changer la forme et le pouvoir de réfraction du cristallin par contraction du corps ciliaire, atteint une amplitude maximale dès la petite enfance. Avec l'âge, le durcissement du cristallin réduit la souplesse et diminue l'amplitude de l'accommodation. Bien que l'hypermétropie soit souvent confondue avec la presbytie, l'hypermétropie est relativement rare, alors que la presbytie se manifeste chez tout le monde à l'âge de 45 ans. D'autres troubles visuels comme une insuffisance d'accommodation peuvent provoquer des symptômes identiques à un âge plus précoce.

Tableau clinique

Toutes les amétropies entraînent une vision floue d'objets situés à diverses distances. Dans la myopie, la vision à distance est affectée, alors que la vision de près reste intacte. Souvent, une personne consulte à la suite de difficultés lorsqu'elle conduit la nuit ou lorsqu'elle regarde la télévision. Malheureusement, les enfants tolèrent souvent une vision très faible sans se plaindre ; aussi faut-il prêter une attention particulière à l'enfant qui semble avoir des difficultés à reconnaître certains signes sur le tableau de la classe ou en faisant du sport. Souvent, les individus myopes expliquent qu'en fermant partiellement les paupières (créant ainsi un effet sténopé), ils améliorent leur vision.

L'abord clinique de l'hypermétropie est plus difficile ; en théorie, elle est le contraire de la myopie, c'est-à-dire une vision floue de près et intacte à distance, mais c'est en fait rarement le cas. Le système d'accommodation est en mesure de corriger une faible hypermétropie sans grande difficulté jusqu'à l'âge de 30 à 40 ans. Les plus jeunes sont rarement conscients de leur défaut de réfraction et ne perçoivent pas l'utilité de la corriger. Avec le temps, le système d'accommodation s'affaiblit et l'hypermétrope voit de plus en plus difficilement, quelle que soit la distance, et doit recourir à des lunettes ou à des lentilles de contact.

L'astigmatisme est habituellement moins gênant, à moins qu'il ne se développe en même temps qu'un autre défaut de réfraction. Les personnes atteintes peuvent ainsi se passer de correction pendant des années et, comme les myopes, recourir à l'effet sténopé pour améliorer leur vision. Les plaintes les plus courantes sont des distorsions par halo visuel pendant la conduite de nuit ou une diplopie monoculaire.

La presbytie est facile à reconnaître chez les personnes de 40 ans et plus. Elle se manifeste comme une perte graduelle et progressive de la vision de près, s'aggravant généralement à la fin de la journée. Comme l'accommodation pour le travail de près excède la capacité de réfraction, le patient se plaint de vision brouillée, de maux de tête et de fatigue oculaire. La presbytie survient généralement à un âge plus précoce chez les hypermétropes que chez les myopes, l'astigmatisme pouvant exacerber les symptômes.

Démarche diagnostique

Le diagnostic d'un défaut de réfraction est relativement simple et peut être posé au moyen de l'échelle de Snellen ou d'autres cartes d'acuité visuelle de près et de loin. Dans le système optotype équivalent de Snellen, l'acuité normale de référence, 20/20, équivaut à la capacité de lecture de lettres d'une hauteur de 8,7 mm à une distance de

6,096 m (20 pieds anglais). Les autres tailles de lettres pour divers niveaux d'acuité sont extrapolées à partir de cette norme. Le numérateur de la fraction exprimant l'acuité correspond à la distance d'une lettre type qui peut être vue par l'individu testé (généralement à 6,096 m); le dénominateur correspond à la distance de la même lettre pouvant être vue par un observateur normal. Une acuité inférieure à 20/20 à distance alors qu'elle est normale à proximité indique un certain degré de myopie. Une acuité normale à la vision de loin avec difficulté de focalisation à la vision de près indique une hypermétropie. L'astigmatisme entraîne une diminution généralisée de l'acuité de près et de loin; la presbytie est similaire à l'hypermétropie chez des sujets d'âge moyen ou des individus plus âgés.

La méthode la plus précise pour mesurer le défaut de réfraction est d'effectuer la réfraction cycloplégique avec mise en place de la correction. Ce procédé nécessite l'instillation d'un agent pharmaceutique (par exemple le cyclopentolate) qui paralysie le corps ciliaire et le système d'accommodation. La cycloplégie est particulièrement utile pour l'évaluation les erreurs de réfraction chez les enfants en raison de leur capacité élevée d'accommodation, alors qu'ils y recourent sans effort. Le spécialiste peut utiliser un équipement ophtalmique, comme le phoroptère et un réfracteur automatique, qui permet une mesure rapide et efficace du défaut de réfraction et simule la vision corrigée par des lunettes.

Soins et traitement

Il existe de nombreux traitements (voir la figure 157.1) disponibles pour la correction des amétropies, les options allant du procédé le plus simple à des technologies sophistiquées. Les options correctives sont généralement classées comme non chirurgicales ou chirurgicales.

Traitement optimal

Méthodes non chirurgicales

Les options correctrices non chirurgicales, dont les lunettes et les lentilles de contact, sont les plus largement utilisées et sont réversibles. Les lunettes, l'option la plus commune, permettent une correction économique, sûre et précise de toutes les amétropies. Les limitations comprennent l'inconfort, l'absence de vision périphérique et les considérations esthétiques. Néanmoins, avec l'avènement de matériaux à fort indice, l'amélioration progressive des verres à double foyer et les nouveaux modèles de cadre, les lunettes ont gagné en popularité. Les polymères en plastique sont les matériaux les plus largement utilisés dans la fabrication des lentilles ophtalmiques, car ils sont plus légers et plus sûrs que le verre. Selon des estimations récentes, l'utilisation de lentilles de contact aux États-Unis atteindrait 10 à 15 %. Parmi les porteurs de lentilles de contact, 85 % utilisent les souples, les autres recourant à des rigides perméables au gaz ou produites en polyméthacrylate de méthyle (PMMA). Avec la technologie actuelle, les lentilles de contact peuvent corriger pratiquement tous les types de défaut de réfraction. Les avantages comprennent la qualité esthétique, le maintien de la vision périphérique et la correction des irrégularités de la surface cornéenne qui ne peuvent être corrigées par des lunettes (par exemple le kératocône). Les inconvénients comprennent le coût, les risques d'infection ou d'autre pathologie et la nécessité de soins attentifs.

Méthodes chirurgicales

Les options chirurgicales actuelles sont des procédés de correction au laser et l'implantation d'une lentille intraoculaire (LIO). Ce sont les techniques au laser qui sont les plus largement utilisées. Elles offrent une précision sans cesse croissante dans le modelage des tissus cornéens visant à corriger la réfraction.

La kératectomie photoréfractive (KPR) utilise un laser Excimer (193 nm de longueur d'onde) guidé par ordinateur pour remodeler le stroma cornéen et obtenir la courbure adéquate. La KPR requiert l'élimination de tissu stromal; aussi, les cornées à ce point amincies peuvent limiter l'importance de la correction. Puisque l'épithélium doit être enlevé pour que le rayon puisse accéder au stroma, une lentille de contact servant de pansement est appliquée directement après l'intervention pour réduire la douleur et protéger la cicatrisation de l'épithélium. Pendant les 2 à 3 jours de la réépithélialisation, le patient peut se plaindre d'une gêne légère à modérée. La KPR ne prend généralement que 1 à 2 min et peut actuellement être appliquée pour corriger de 1 à 12 dioptries de myopie, de 1 à 6 dioptries d'hypermétropie et jusqu'à 4 dioptries d'astigmatisme. Approuvée par la Food and Drug Administration américaine en 1995, la KPR s'est avérée des plus précises dans la correction d'une myopie faible ou modérée (jusqu'à –6 dioptries) avec une acuité postopératoire d'au moins 20/40 dans 90 à 95 % des procédés. Les complications majeures, à part l'hypocorrection ou l'hypercorrection, comprennent un trouble visuel transitoire décrit comme une vision embrouillée ou floue, surtout la nuit, et des symptômes de sécheresse oculaire.

La kératomileusis in situ assistée par laser (*Laser-assisted in situ keratomileusis* [LASIK]) est un procédé de correction de la réfraction qui combine la KPR avec la création chirurgicale d'un volet cornéen par un instrument appelé microkératome. Cet instrument précis taille un mince lambeau circulaire dans les couches épithéliales et stromales de la cornée, laissant une charnière sur un côté. Le lambeau est rabattu, laissant le rayon du laser accéder au stroma. Le lambeau est ensuite soigneusement replacé dans sa position initiale. Comme la KPR, le procédé LASIK peut être utilisé pour traiter la myopie, l'hypermétropie et l'astigmatisme. La précision de la correction postopératoire a été grandement améliorée par l'emploi de laser guidé par front d'onde, ce qui peut compenser les aberrations

optiques d'ordre supérieur et assurer une excellente acuité visuelle.

Les avantages du LASIK sur la KPR sont une réadaptation visuelle plus rapide et moins d'inconfort. Les complications de la chirurgie LASIK comprennent les erreurs dans la création du lambeau, la perte de la meilleure acuité visuelle corrigée et une réduction de la sensibilité cornéenne, ce qui peut entraîner une irritation chronique similaire à un syndrome sec. Les deux procédés, KPR et LASIK, peuvent être effectués plusieurs fois sur le même œil pour affiner la correction chirurgicale ou corriger des changements naturels de la réfraction.

Les LIO sont implantées chirurgicalement en avant du cristallin et conviennent pour traiter des myopies de gravité moyenne ou très importante (–5 à –20 D). L'acuité postopératoire est redevenue excellente, en particulier dans les corrections des myopies les plus fortes. Les complications potentielles sont le glaucome, la cataracte et des infections.

Éviter les erreurs de traitement

L'identification des candidats appropriés pour la chirurgie réfractive a évolué et s'est considérablement améliorée à mesure que les techniques chirurgicales sont devenues plus précises. Un examen attentif de la topographie cornéenne et la mesure de l'épaisseur (pachymétrie) sont obligatoires et ont considérablement réduit les complications postopératoires comme une ectasie ou un kératocône. Un traitement de l'œil sec par occlusion des points lacrymaux et par des agents anti-inflammatoires ainsi que le recours à des larmes artificielles avec amélioration de l'hygiène des paupières avant la chirurgie ont également réduit l'inconfort et les distorsions visuelles après l'intervention.

Futures directions

L'avenir de la correction réfractive au laser réside dans la précision accrue de la correction et l'amélioration de la sécurité des techniques chirurgicales. L'objectif de la recherche actuelle est la création d'un lambeau plus sûr dans le procédé LASIK et l'utilisation de nouveaux procédés d'ablation de surface non lamellaire (sans volet stromal), notamment le kératomileusis épithélial au laser (*Laser epithelial keratomileusis* [LASEK]) et l'Epi-LASIK (*Epithelial LASIK*). Alors que, dans le procédé KPR, l'épithélium est enlevé, les nouvelles techniques d'ablation préservent l'épithélium ; elles peuvent ainsi réduire considérablement la fréquence des complications des procédés lamellaires (LASIK).

D'autres options chirurgicales sans laser sont, à l'avenir, l'expansion sclérale et la LIO accommodante pour la correction de la presbytie. De tous les troubles de réfraction, la correction permanente de la presbytie semble être la plus difficile à atteindre.

Ressources supplémentaires

Michaels DD. Visual optics and refraction. 3e éd. Saint Louis : CV Mosby ; 1985.

Cette ressource faisant autorité traite de divers sujets concernant la réfraction ou des erreurs de réfraction.

Ophthalmic hyperguide. Accessible à www.ophthalmic.hyperguides.com. Consulté le 9 décembre 2006.

Ceci est une excellente source interrogeable quant aux recherches actuelles et aux articles les plus récents concernant les maladies des yeux et leur traitement.

Données probantes

1. Goss DA, Jackson TW. Clinical findings before the onset of myopia in youth. 4. Parental history of myopia. Optom Vis Sci 1996 ; 73 (4) : 279-82. PMID : 8728496.

   Les auteurs présentent les recherches visant à prédire la myopie chez les enfants en utilisant, comme donnée, la myopie des parents.

2. Zadnik K. The Glenn A. Fry Award Lecture (1995). Myopia development in childhood. Optom Vis Sci 1997 ; 74 (8) : 603-8. PMID : 9323731.

   L'auteur présente une excellente analyse et compilation des théories actuelles sur l'origine de la myopie.

3. Zadnik K, Mutti DO, Friedman NE, et al. Ocular predictors of the onset of juvenile myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999 ; 40 (9) : 1936-43. PMID : 10440246.

   Cet article passe en revue la recherche actuelle sur la prédiction de la myopie.

W. Craig Fowler ▪ Amy M. Fowler

158

Diagnostic et traitement de l'œil rouge et des troubles fréquents du segment antérieur en soins primaires

Introduction

Les médecins de soins primaires et d'autres non-ophtalmologistes sont souvent confrontés à des patients qui se plaignent d'un œil rouge. L'objectif principal de ce chapitre est de décrire le diagnostic différentiel et la prise en charge des affections qui causent ce syndrome. Un autre objectif est de guider le médecin de soins primaires dans les réponses aux questions suivantes : quelles sont les affections qui nécessitent un traitement immédiat? Quelles sont celles qui permettent de postposer le traitement dans l'attente de l'avis d'un ophtalmologiste? Quelles sont les affections nécessitant un traitement par un ophtalmologiste; quelles sont celles que le médecin de soins primaires peut traiter seul; enfin, quelles sont celles qui ne nécessitent pas de traitement?

Étiologie

Un érythème oculaire et périoculaire peut avoir les origines suivantes : un traumatisme, une irritation chimique, une infection, une réaction allergique, une maladie systémique et une intervention chirurgicale. Une distinction essentielle s'impose entre les causes qui menacent ou ne menacent pas la vision. Les premières sont les infections de la cornée, une plaie perforante, un hyphéma (épanchement de sang dans la chambre antérieure de l'œil), une endophtalmie (infection intraoculaire), une cellulite orbitaire, une sclérite, une iritis et un glaucome aigu. Ces cas nécessitent l'intervention immédiate d'un ophtalmologiste. Les affections qui ne menacent pas la vision sont une hémorragie sous-conjonctivale (HSC), un orgelet, un chalazion, une blépharite, l'œil sec, une conjonctivite et la plupart des abrasions cornéennes. Elles sont communément et adéquatement traitées par des professionnels de soins primaires.

Tableau clinique

Les plaintes oculaires subjectives peuvent être classées par la mnémonique RSVP : Rougeur, Sensibilité à la lumière, baisse de Vision ou douleur (*Pain*). Des symptômes spécifiques peuvent aider à révéler la cause des yeux rouges (tableau 158.1).

Démarche diagnostique

Pour examiner un œil rouge dans des conditions optimales, le médecin de soins primaires a besoin de tableaux d'acuité permettant de tester la vision de loin et de près, de gouttes anesthésiantes, de bandelettes de papier imprégné de fluorescéine et d'une lampe stylo avec filtre bleu. L'examen devrait commencer par l'évaluation de l'acuité visuelle au moyen de l'échelle de Snellen, habituellement disponible dans la plupart des cabinets médicaux. Une carte de proxi-

Tableau 158.1 Causes des plaintes oculaires

Symptôme	Cause
Démangeaison	Allergie
Photophobie	Abrasions cornéennes ou lésions de surface, infiltrats dus à des lentilles de contact, lentilles portées trop longtemps, kératite, iritis, glaucome aigu, ulcération de la cornée
Brûlure, irritation	Souvent œil sec, mais aussi blépharite, corps étranger et trichiasis
Douleur intense et profonde	Abrasions ou ulcérations cornéennes, sclérite, iritis, endophtalmie, kératite grave, grave épithéliopathie de surface, glaucome aigu à angle fermé
Sensibilité localisée de la paupière	Orgelet, chalazion, meibomite, cellulite
Sensation de corps étranger	Lésion de la surface cornéenne, rétention d'un corps étranger ou de débris, trichiasis, filaments de surface dus à une sécheresse oculaire
Vision de halo	Œdème cornéen quelle qu'en soit la cause (en particulier le syndrome de port trop long de lentilles de contact et le glaucome aigu)

Encadré 158.1 Anamnèse : questions importantes et points à considérer

- Les deux yeux sont-ils touchés? Quel est l'état de la vision au moment de l'examen? Est-elle diminuée?
- Vision avant un traumatisme?
- Apparition soudaine ou progressive?
- Quelle est l'évolution des symptômes? Heures ou jours? Intermittents?
- Des membres de la famille ont-ils eu des yeux rouges récemment? Récente infection des voies respiratoires supérieures?
- Chirurgie oculaire récente? (Si oui, il faut consulter immédiatement un spécialiste.)
- Antécédents quant à l'utilisation de lentilles de contact? Sont-elles gardées durant le sommeil? (Si oui, le risque d'ulcère cornéen est 10 fois plus élevé.)
- Douleur? Sensation de corps étranger? Démangeaisons? Sensibilité à la lumière?
- Sécrétions? Rares ou abondantes? Aqueuses ou purulentes? Chroniques ou aiguës?
- Utilisation de tout médicament oculaire, actuellement ou jadis, y compris ceux obtenus sans prescription?
- Tout antécédent de traumatisme? Associations environnementales? Affections systémiques?

mité convient également. Les patients qui portent normalement des lunettes ou des lentilles de contact doivent les garder pour les tests. Les patients âgés de 40 ans sont susceptibles de presbytie, et bien qu'ils puissent avoir une bonne vision de loin, ils ont probablement besoin de lunettes grossissantes pour une bonne vision de près. En l'absence de perte de vision, les troubles oculaires responsables des yeux rouges sont traitables sans l'aide d'un ophtalmologiste. Si l'acuité visuelle est réduite, une maladie oculaire sérieuse est probable, et l'orientation vers un spécialiste est essentielle. À ce propos, il est très peu probable qu'une conjonctivite réduise l'acuité visuelle (encadré 158.1).

Après l'anamnèse et l'évaluation de l'acuité visuelle, un examen anatomique systématique de l'œil et de ses annexes s'impose. Tout d'abord, il faut inspecter le visage, les paupières, les orbites et rechercher d'éventuels ganglions lymphatiques préauriculaires. Ensuite, l'examen portera sur les mouvements oculaires, les champs visuels, les pupilles et le globe, avec une attention particulière pour la conjonctive, la cornée et la sclérotique. Un biomicroscope (ou lampe à fente) est particulièrement utile pour l'examen de la chambre antérieure et pour rechercher une iritis, un hyphéma ou un glaucome à angle fermé. Si une lampe à fente n'est pas disponible, une lampe stylo peut suffire. Le caractère lisse et clair de la surface cornéenne et le réflexe à la lumière sont des éléments particulièrement importants de l'examen. Une goutte de fluorescéine stérile, lorsqu'elle est appliquée sur la conjonctive tarsienne inférieure au moyen d'une bandelette imprégnée de fluorescéine, est particulièrement utile pour révéler les zones dénudées de l'épithélium cornéen. Avec le clignotement, le colorant se répand à la surface de la cornée, mais n'adhère qu'aux endroits ulcérés, qui prennent alors une coloration vert vif sous l'effet de la lumière bleu cobalt de la lampe stylo. À la suite de l'examen à la fluorescéine, on mesure la pression intraoculaire (PIO) au moyen d'un Tono-Pen™ ou d'une tonométrie par aplanation de Goldmann. Une palpation digitale légère permet la détection, peu sensible, d'une pression élevée due à un glaucome aigu, ou peut déclencher une douleur en cas de sclérite, de glaucome aigu, d'iritis, ou d'un autre processus inflammatoire du segment antérieur. La palpation du globe est contre-indiquée s'il existe un antécédent de traumatisme et en cas de suspicion de rupture du globe (figure 158.1).

Diagnostic différentiel

Le tableau 158.2 sert de guide dans la différenciation des manifestations fréquentes liées aux yeux rouges.

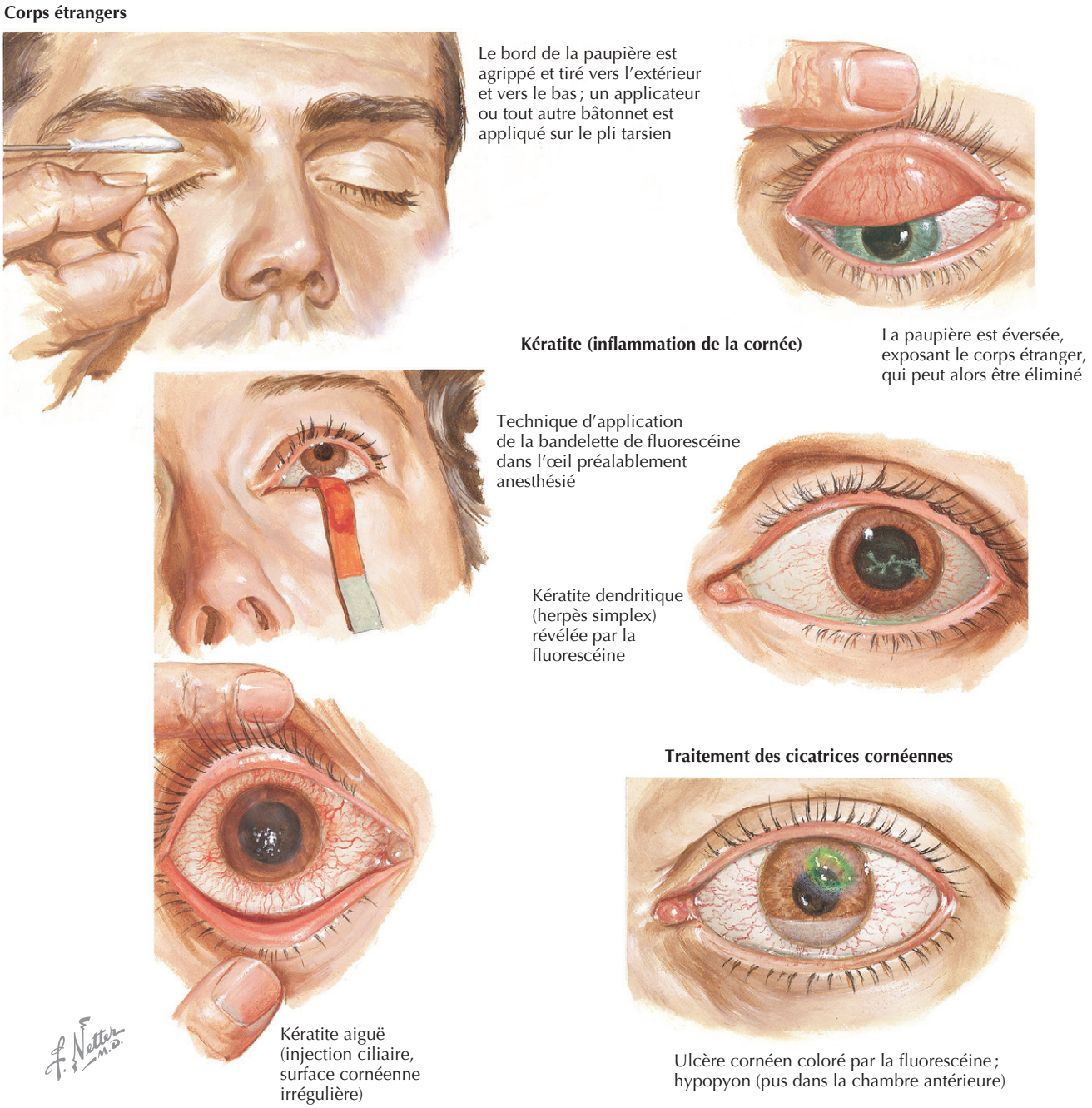
Soins et traitement

Affections des paupières, des cils et de l'appareil lacrymal

Orgelet et chalazion

Des glandes sébacées du bord palpébral peuvent être enflammées ou enkystées, ce qui se manifeste par un

Figure 158.1 Démarche diagnostique.



gonflement nodulaire, rouge et sensible avec une cellulite localisée ou diffuse de la paupière. Un orgelet est une lésion inflammatoire du bord de la paupière, tandis qu'un chalazion se présente comme un nodule dans un site plus central de la paupière. Le traitement comprend des compresses chaudes appliquées sur les paupières 4 fois par jour pendant 3 à 5 min lorsque la lésion est aiguë ou subaiguë. Après chaque application de la compresse chaude, le patient doit masser la paupière ainsi que la ligne des cils afin de favoriser le drainage. Pour être efficace, ce traitement peut prendre plusieurs semaines. Si un écoulement est constaté ou une infection suspectée, un onguent antibiotique topique (par exemple la bacitracine, la gentamicine, la bacitracine-néomycine-polymyxine B) devrait être appliqué sur la ligne des cils et sur la zone affectée 3 à 4 fois par jour. Parfois, des antibiotiques par voie orale sont nécessaires si le dysfonctionnement des glandes de Meibomius révèle un épaississement ou un enkystement marqué. Dans ce cas, le traitement de choix est la doxycycline, 100 mg 2 fois par jour pendant 1 mois, puis 1 fois par jour pendant au moins

Tableau 158.2 Manifestations fréquentes qui différencient les causes de l'œil rouge

	Conjonctivite	Kératite (inflammation de la cornée ou corps étranger)	Iritis	Glaucome aigu à angle fermé
Vision	Normale ou floue, s'éclaircissant avec le clignotement	Un peu floue	Un peu floue	Très floue
Sécrétion	Cils souvent croûteux; purulente = infection bactérienne; claire et aqueuse = infection virale*; filandreuse avec peu de mucus = allergie	Aucune à légère	Aucune	Aucune
Douleur	Aucune ou faible et superficielle	Aiguë, sensation marquée de corps étranger	Modérée; douleur et photophobie	Très grave, souvent avec nausées et vomissements
Distribution de la rougeur	Diffuse	Autour de la cornée	Autour de la cornée, Injection périlimbique	Diffuse, avec forte injection autour de la cornée
Apparence de la cornée	Claire	Terne ou réflexe à la lumière modifié; fluorescéine coloration positive; opacification présente	Claire ou légèrement trouble	Brumeuse, humide, assombrie; réflexe à la lumière modifié
Pression intraoculaire	Normale	Normale	Normale à faible	Très élevée
Taille de la pupille	Normale	Normale ou légèrement rétrécie	Contractée	Fixe, à moitié dilatée
Réponse pupillaire à la lumière	Normale	Normale	Contraction minime	Généralement pas de réaction
Profondeur de la chambre antérieure	Normale	Normale	Normale	Peu profonde
Consultation recommandée	Non, sauf en cas de forte purulence	Oui	Oui	Oui

*Des ganglions lymphatiques préauriculaires sont caractéristiques d'une conjonctivite virale.

2 mois ou plus. Le dysfonctionnement des glandes de Meibomius est particulièrement fréquent chez les hommes blancs d'âge moyen, et accompagne souvent la rosacée.

Si un chalazion ne parvient pas à disparaître et devient chronique (c'est-à-dire non sensible et localisé, ou persiste plus de 3 à 4 semaines), le recours à un ophtalmologiste est indiqué. Une masse palpébrale persistante ou récurrente est une indication de biopsie, car il pourrait s'agir d'un rare carcinome des glandes sébacées ou d'un carcinome épidermoïde de la paupière (figure 158.2).

Blépharite

La blépharite est une inflammation chronique du bord de la paupière qui est associée à une infection à staphylocoques, à la séborrhée ou à la sécheresse oculaire. Ses symptômes peuvent être une sensation de brûlure, de corps étranger ou de granules; le bord des paupières est rouge et épaissi; les cils sont agglutinés et croûteux; les paupières collent au réveil le matin. La blépharite peut aussi être asymptomatique.

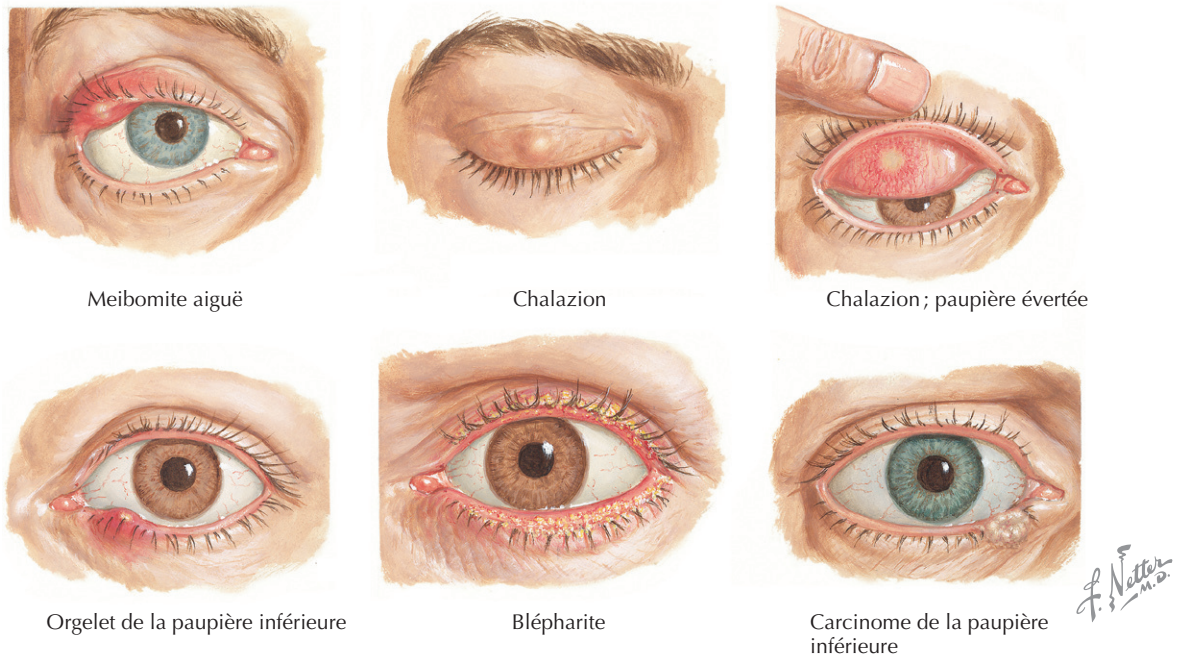
Le traitement consiste en l'application de compresses chaudes pour ramollir les croûtes ainsi qu'en une bonne hygiène des paupières, notamment en nettoyant les paupières au moyen d'un coton-tige pour enlever les squames et les collerettes entourant les cils. Le patient peut utiliser un shampooing dilué pour bébé sur une lingette. Des trousses de nettoyage des paupières, disponibles dans le commerce, fonctionnent particulièrement bien et sont recommandées. Un onguent ophtalmique contenant un antibiotique et appliqué le soir après les soins d'hygiène palpébrale durant 2 à 6 semaines est nécessaire en cas d'infection bactérienne. Les cultures avec test de sensibilité sont rarement justifiées. Un traitement supplémentaire de la sécheresse oculaire peut aussi être essentiel, car celle-ci constitue un facteur favorisant de la blépharite.

Cellulite des structures extraoculaires

Cellulite préseptale (antérieure)

Les symptômes et les signes de la cellulite antérieure sont un érythème de la paupière, un œdème tendu, de la chaleur, de la sensibilité et un lymphœdème fluctuant ou une enflure qui s'étend à la paupière opposée en passant sur l'arête nasale. Le patient est souvent incapable d'ouvrir les

Figure 158.2 Affections des paupières.



paupières à cause de l'œdème important, mais l'œil lui-même est relativement peu touché, avec peu ou pas d'injection conjonctivale. Souvent, le patient a des antécédents de sinusite, de piqûre d'insecte, de dacryocystite, d'abrasion cutanée locale, de lacération ou de plaie perforante. La cellulite préseptale est habituellement accompagnée d'un peu de fièvre et d'une élévation du nombre de globules blancs. La vision, les pupilles et la motilité oculaire sont normales, il n'y a aucune proptose (exophtalmie) et les mouvements oculaires ne déclenchent aucune douleur.

Les examens commencent par un hémogramme complet et des cultures à partir de toute plaie ouverte, d'un écoulement nasal purulent, de sécrétions conjonctivales ou de vésicules suintantes. Dans les cas bénins, sans abcès localisé, l'administration d'un antibiotique à large spectre par voie orale pendant 10 j est indiquée (par exemple l'amoxicilline-acide clavulanique, le céfaclor ou le triméthoprime-sulfaméthoxazole). En cas de conjonctivite secondaire, l'application locale d'un onguent avec antibiotique est indiquée : gentamicine, bacitracine, ciprofloxacine, érythromycine ou néomycine-bacitracine-polymyxine B; il faut déposer 1 cm d'onguent 3 à 4 fois par jour. Une tomodensitométrie (TDM) de l'orbite et des sinus est essentielle dans les cas modérés à sévères chez les enfants de moins de 5 ans et chez ceux qui n'ont pas d'amélioration sensible après quelques jours d'antibiothérapie par voie orale. Ces patients peuvent nécessiter une hospitalisation et des antibiotiques par voie intraveineuse (ceftriaxone, céfuroxime, ampicilline-sulbactam ou vancomycine). En cas de lésion traumatique du visage, les CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recommandent l'injection d'anatoxine tétanique. Si une masse fluctuante ou un abcès est présent, l'exploration de la plaie, un débridement ou un drainage peuvent être nécessaires.

Cellulite orbitaire (postérieure)

Les symptômes et les signes de cellulite orbitaire postérieure sont la douleur oculaire, une vision trouble, des maux de tête, une vision double, de l'œdème des paupières, une inflammation palpébrale (érythème, chaleur, sensibilité) et une exophtalmie. Le chémosis et l'injection de la conjonctive, des restrictions des mouvements oculaires et la douleur à la tentative de mouvement des yeux sont les signes essentiels qui aident à différencier la cellulite orbitaire de la préseptale. La fièvre, un écoulement purulent, une diminution de la sensibilité périorbitaire, une diminution de la vision et une congestion veineuse de la rétine sont des signes inquiétants. Une TDM révèle souvent une sinusite, souvent ethmoïde. La zone périorbitaire peut être relativement peu enflammée. Une atteinte du nerf optique se manifeste par un œdème papillaire, une diminution de la vision et un déficit afférent pupillaire.

Le traitement requiert une hospitalisation avec intervention immédiate d'un ophtalmologiste. On procédera à une hémoculture et à une TDM avec contraste de l'orbite et des sinus, ou à une imagerie par résonance magnétique avec contraste. En cas d'atteinte sinusale, il faut faire appel à un oto-rhino-laryngologiste. Une antibiothérapie à large spectre par voie intraveineuse durant au moins 72 h sera suivie d'une administration orale pendant 1 semaine. *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides* spp. et des bâtonnets à Gram négatif (en

particulier après un traumatisme) sont les micro-organismes les plus fréquemment associés. L'avis d'un infectiologue et d'un pédiatre peut contribuer au choix des antibiotiques et de leur posologie. Pour les adultes, la ceftriaxone, 1 à 2 g toutes les 12 h, plus la vancomycine, 1 g par voie intraveineuse toutes les 12 h, est raisonnable comme traitement initial, la fonction rénale pouvant nécessiter un ajustement de la dose. En cas de cellulite orbitaire chronique ou si une infection anaérobie est soupçonnée, l'ajout de métronidazole, 15 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 6 h, est nécessaire (ne pas dépasser 4 g/j). Chez les patients immunodéprimés, il faut exclure une infection fongique ; si elle est confirmée, un débridement chirurgical par un oto-rhino-laryngologiste est indiqué. *La phycomycose (mucormycose) est une maladie mortelle qui doit être envisagée chez tous les patients diabétiques ou immunodéprimés. Un débridement immédiat est généralement indiqué.*

Si la réponse aux antibiotiques par voie intraveineuse tarde, ou si un abcès sous-périosté s'est formé, une intervention chirurgicale s'impose. Chez tous les patients, une surveillance attentive est nécessaire afin de déceler à temps des complications comme une thrombose du sinus caverneux ou une méningite. Une grave exophtalmie requiert l'application d'une pommade antibiotique 4 fois par jour pour protéger la cornée et prévenir son ulcération.

Obstruction du canal lacrymonasal

Les symptômes et les signes d'obstruction du canal lacrymonasal sont : œil larmoyant, présence de sécrétions mucoïdes humides ou sèches avec formation de croûtes sur les cils, principalement ceux du milieu, reflux de matière à partir des points lacrymaux sous l'effet d'une pression digitale sur le sac lacrymal (la région entre le canthus interne et le nez), érythème palpébral médian inférieur et gonflement de la région du canthus interne. Si du liquide mucopurulent est exprimé par la pression exercée sur le sac lacrymal, le patient est probablement atteint de dacryocystite (infection du sac lacrymal). L'étiologie de l'obstruction du canal lacrymonasal est congénitale ou acquise.

L'*obstruction congénitale* est généralement due à une membrane non perforée (soupape de Hasner) à l'extrémité distale du canal lacrymonasal. Environ 2 à 4 % des nourrissons nés à terme sont atteints, et le diagnostic est posé en général à l'âge de 1 à 2 semaines. Pour le traitement, on invite les parents à masser vers le bas, 2 à 4 fois par jour, le sac lacrymal et le conduit lacrymonasal au moyen de l'index. À la suite de ce traitement, le conduit s'ouvre spontanément dans 90 % des cas à l'âge de 1 an. Si ce n'est pas le cas après 6 à 8 mois, un ophtalmologiste devra juger s'il est indiqué de sonder et d'irriguer. *Si la pression du sac lacrymal ne produit aucun reflux ou si le patient garde les yeux fermés lorsqu'ils sont exposés à la lumière, l'intervention d'un ophtalmologiste pédiatrique est nécessaire.* Il est rare qu'une cellulite préseptale ou une dacryocystite se développe.

L'*obstruction acquise du canal lacrymonasal* est la conséquence d'une maladie nasale ou sinusale chronique, d'une dacryocystite, d'une opération antérieure, d'une tumeur ou d'un traumatisme naso-orbitaire. Une sténose d'involution est la cause la plus fréquente chez les personnes âgées. En cas de dacryocystite, le traitement comprendra des antibiotiques systémiques. Pour un enfant afébrile, dont le cas paraît bénin et dont les parents sont fiables, le traitement par céfaclor, 20 à 40 mg/kg/j par voie orale en trois doses fractionnées, est généralement efficace. Si un enfant a de la fièvre et une obstruction modérée à grave, alors que ses parents sont peu fiables, une hospitalisation est nécessaire ; il sera traité par la céfuroxime intraveineuse, 50 à 100 mg/kg/j en trois doses fractionnées. Chez l'adulte afébrile, avec une maladie bénigne, la céphalexine, 500 mg par voie orale toutes les 8 h, convient. L'adulte fébrile paraissant gravement malade doit être hospitalisé et traité par la céfazoline intraveineuse, 1 g toutes les 8 h. En plus de cela, des collyres d'antibiotiques (moxifloxacine, gatifloxacine, néomycine ou gentamicine), 4 fois par jour, des compresses chaudes et des massages doux de la région du canthus interne, 4 fois par jour, peuvent contribuer à soulager tous les patients. *Le recours aux stéroïdes nécessite une évaluation et une supervision par un ophtalmologiste*. Un abcès arrivant à maturité doit faire envisager l'incision et le drainage du sac lacrymal par un ophtalmologiste. Si l'obstruction est chronique ou récurrente, l'orientation vers un ophtalmologiste est également nécessaire. La correction chirurgicale par dacryocystorhinostomie avec sonde en silicone est généralement nécessaire après résolution de l'épisode aigu.

Affections du segment antérieur : conjonctivite, sclérite, kératite, syndrome de l'œil sec et traumatisme

Conjonctivite

La conjonctivite peut être une affection isolée ou accompagner tout type d'inflammation oculaire. Elle se manifeste par une injection (rougeur) diffuse de la conjonctive bulbaire, palpébrale ou tarsale, sans distribution sectorielle. Elle est généralement indolore, au contraire d'une épisclérite ou d'une sclérite, mais le patient peut ressentir une irritation ou une sensation de corps étranger. Chez les adultes, une inflammation infectieuse et non infectieuse de la conjonctive entraîne généralement un écoulement oculaire, dont les caractéristiques suggèrent une étiologie particulière :

- bactérienne, si l'écoulement est purulent ;
- virale, s'il est séreux et aqueux ;
- allergique, s'il est aqueux avec de rares filaments muqueux grisâtres.

Conjonctivite bactérienne (non gonococcique). Une conjonctivite bactérienne, non gonococcique, se manifeste par un écoulement purulent, léger à modéré, et par une

inflammation papuleuse de la conjonctive tarsienne, unilatérale ou bilatérale. Les micro-organismes communs sont les espèces *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. et *Haemophilus* spp. (chez les enfants). On ne palpe pas d'adénopathie préauriculaire à moins que l'écoulement ne soit particulièrement purulent et causé par *Neisseria gonorrhoeae*.

Le traitement comprend des collyres d'antibiotiques : moxifloxacine, gatifloxacine, lévofloxacine, gentamicine, tobramycine, néomycine-polymyxine B-gramicidine ou sulfacétamide, 4 fois par jour pendant 5 à 7 j. Sinon, des onguents à la bacitracine, à la gentamicine, à la ciprofloxacine, à la néomycine-bacitracine-polymyxine B ou polymyxine B-bacitracine, environ 1 cm, 4 fois par jour pendant 5 à 7 j, peuvent être utilisés.

Le patient requiert un contrôle tous les 2 j, puis tous les 3 à 5 j jusqu'à la résolution. Si aucune amélioration n'est constatée dans les 3 j, ou si la vision se détériore, il faut faire appel à un ophtalmologiste. Un écoulement purulent abondant est une indication de coloration de Gram et de culture pour exclure une infection gonococcique. Dans une telle situation, recourir à un ophtalmologiste est sage. Chez les enfants, en cas de conjonctivite due à *H. influenzae*, étant donné le risque d'otite moyenne, de pneumonie ou de méningite, le traitement recommandé est l'amoxicilline-acide clavulanique, 20 à 40 mg/kg/j, per os, en trois doses fractionnées.

Conjonctivite virale. La conjonctivite virale est très contagieuse, car elle est généralement causée par un adénovirus. Souvent, les symptômes se manifestent 5 à 14 j après une infection des voies respiratoires supérieures ou un contact avec quelqu'un atteint de rhinopharyngite ou de conjonctivite. Les deux yeux sont touchés simultanément ou à la suite l'un de l'autre (jusqu'à 3 j d'intervalle). Les signes et symptômes sont : une irritation ou des démangeaisons oculaires, des ganglions préauriculaires palpables et une réaction de la conjonctive palpébrale inférieure de type folliculaire ou folliculopapillaire. Les follicules correspondent à l'accumulation de lymphocytes, de mastocytes et de plasmocytes dans le stroma de la conjonctive. Des pseudomembranes (débris inflammatoires et fibrine) ou de vraies membranes conjonctives témoignent de l'importance de l'infection. Dans 43 % des cas de conjonctivite adénovirale, on constate de petites HSC. En règle générale, la conjonctivite virale s'aggrave pendant les 4 à 7 premiers jours et l'affection peut durer 2 à 3 semaines. Après 2 à 7 j, une kératite ponctuée peut être détectée. Des opacités sous-épithéliales peuvent se développer au cours des 7 à 14 premiers jours avec, en conséquence, une diminution de la vision, une réduction de la sensibilité au contraste, une photosensibilité et la sensation d'éblouissement ou la perception de halos autour des lumières vives.

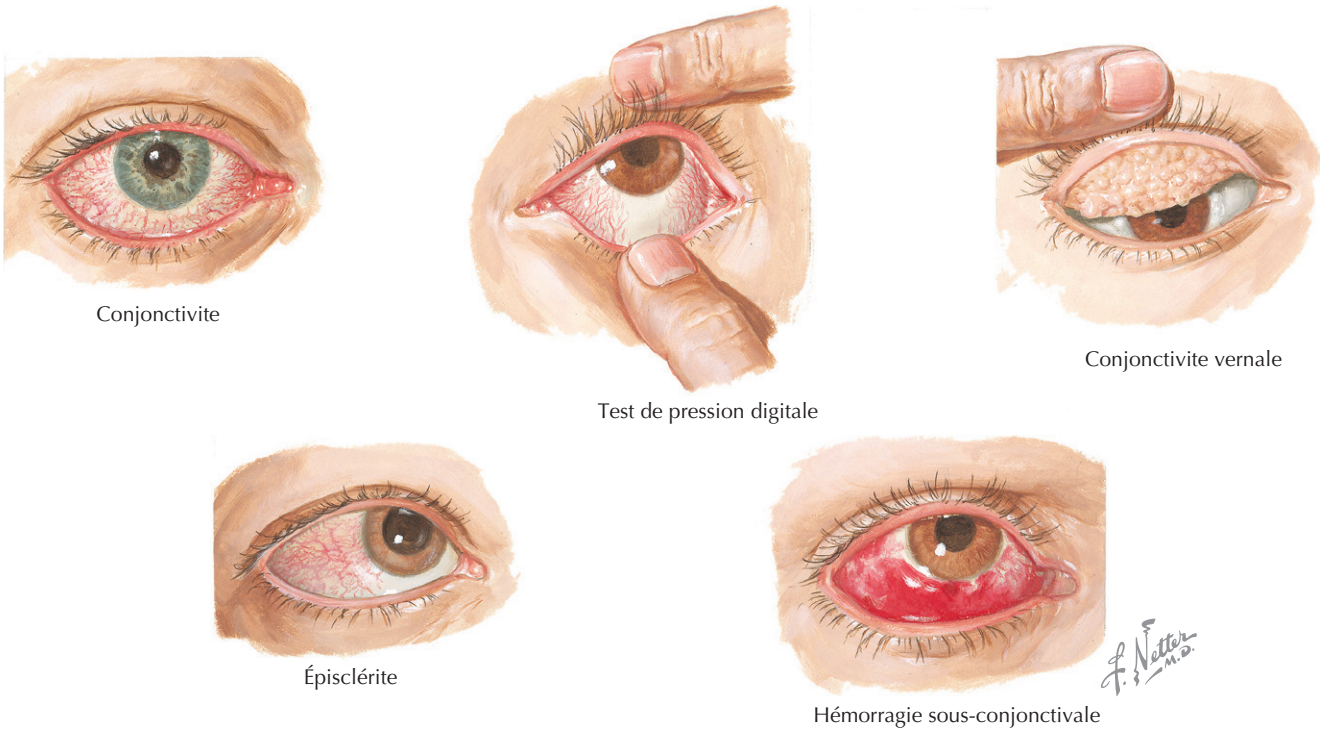
Le traitement consiste à prendre des mesures pour prévenir la transmission et les complications ainsi que pour soulager le patient de manière empirique. Pour éviter la propagation de l'infection à d'autres patients et réduire la contamination des surfaces dans le cabinet médical, on examine le patient suspect de conjonctivite virale dans une zone séparée. Le nettoyage et la désinfection de tous les équipements utilisés au cours de l'examen sont obligatoires. Les poignées de porte et les objets touchés par le patient doivent également être désinfectés. Des solutions libérant du chlore (par exemple une solution d'hypochlorite de sodium à 2 %) et la povidone iodée (Bétadine®) sont efficaces dans l'élimination des virus en cause. Il faut utiliser des solutions de chlore fraîchement préparées, car l'activité se perd rapidement après dilution. L'alcool isopropylique n'est pas efficace pour la désinfection des surfaces contaminées par un adénovirus. Les patients sont priés d'éviter les contacts personnels et le partage de serviettes, oreillers ou tout autre article privé qui pourraient être contaminés par des sécrétions oculaires ; s'ils se touchent les yeux, ils doivent se laver les mains. Le personnel de santé atteint de conjonctivite virale ne devrait pas avoir de contacts directs avec des patients durant au moins 14 j après l'apparition des symptômes. Des larmes artificielles réfrigérées ou des compresses froides peuvent soulager quelque peu les symptômes. En cas de fortes démangeaisons, des collyres antiallergiques ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent apporter un certain soulagement. Des antibiotiques topiques doivent être prescrits aux patients atteints d'érosions épithéliales étendues ou après élimination des membranes ou pseudomembranes.

Les corticostéroïdes topiques ne doivent être utilisés que par des professionnels des soins oculaires chez des patients atteints de conjonctivite membraneuse ou pseudomembraneuse, de kératite grave ou d'infiltrats sous-épithéliaux persistants, avec perte visuelle. *Les corticostéroïdes favorisent la réplication virale et facilitent la surinfection. Leur utilisation retarde l'élimination du virus et peut entraîner l'infection d'un plus grand nombre de patients lors d'une épidémie communautaire.*

Conjonctivite allergique. Les signes et symptômes de conjonctivite allergique sont les démangeaisons, une sensation de brûlure, le caractère bilatéral, une injection conjonctivale modérée, parfois un œdème palpébral ou conjonctival (chémosis), une réaction papillaire de la conjonctive, éventuellement des filaments de mucosités blanchâtres. Les poussées sont souvent associées à des allergies respiratoires, saisonnières (pollens) ou pérennes (poils d'animaux, acariens de la poussière de maison, spores de moisissures).

Le traitement est symptomatique : éliminer ou éviter les allergènes en cause, appliquer des compresses froides ou instiller des larmes artificielles réfrigérées sont des mesures utiles. Pour les cas de gravité moyenne, des collyres efficaces contiennent soit des agents à la fois antihistaminiques et stabilisateurs des mastocytes (olopatadine, épinastine, kétotifène, azélastine), soit de purs antihistaminiques (lévocabastine, émédastine), soit de purs stabilisateurs de mastocytes (cromoglycate, lodoxamide, nédocromil, pemirolast),

Figure 158.3 Conjonctivite, hémorragie sous-conjonctivale, épisclérite.



ou encore des combinaisons décongestionnantes (naphazoline plus phéniramine). L'ajout d'un AINS (népafénac, kétorolac, bromfénac) peut être utile. Les cas graves et réfractaires au traitement requièrent l'intervention d'un ophtalmologiste. *Les stéroïdes topiques sont réservés aux cas graves et ne peuvent être utilisés qu'après examen par un ophtalmologiste* (figure 158.3).

Hémorragie sous-conjonctivale

Des HSC peuvent survenir spontanément, sans cause connue, ou après certains efforts qui ont le même effet qu'une épreuve de Valsalva : toux, éternuements, défécation ou levée d'un objet lourd. Les HSC sont souvent constatées au réveil. Selon une théorie, un frottement des yeux ou un contact avec l'oreiller durant le sommeil provoquerait facilement la rupture de minuscules vaisseaux sanguins irriguant une conjonctive mince et kystique. Il existe un lien possible soit avec la prise d'anticoagulants, d'aspirine, de vitamine E à dose élevée, soit avec une poussée d'hypertension artérielle ou une diathèse hémorragique, en particulier si les hémorragies sont bilatérales ou récurrentes. Typiquement, l'hémorragie survient de manière aiguë et unilatérale dans l'espace sous-conjonctival sans perte visuelle ni douleur ; elle se manifeste sous forme d'une tache rouge sang, dense et plate.

La prise en charge comprend un examen attentif afin d'écarter des causes traumatiques (plaie perforante ou rupture du globe). Si l'on suspecte une plaie perforante, il faut protéger l'œil au moyen d'une coquille dure et non par un tampon, et consulter d'urgence un ophtalmologiste. Sinon, aucun traitement n'est nécessaire ; il faut rassurer le patient quant au pronostic, mais aussi lui expliquer que le sang ne sera complètement résorbé qu'après 2 à 3 semaines. Un contrôle est nécessaire si l'hémorragie n'a pas disparu après 3 semaines ou si elle se reproduit.

Syndrome de l'œil sec

Le syndrome de l'œil sec est une insuffisance de la sécrétion lacrymale (kératoconjonctivite sèche) ; il est extrêmement répandu dans la population vieillissante, en particulier chez les femmes de plus de 40 ans. Les plaintes dépassent souvent les signes trouvés à l'examen physique ; les symptômes peuvent être une sensation de brûlure, d'irritation, de granules, de corps étranger, de légère rougeur conjonctivale, de vision floue intermittente et de larmoiement réflexe. Les patients prétendent souvent qu'ils ne peuvent pas avoir le syndrome de l'œil sec puisque leurs yeux pleurent de manière constante. Cependant, le film lacrymal est riche en mucines et lipides (environ 85 %), la partie aqueuse ne représentant que 15 %. Par conséquent, il est souvent utile d'expliquer au patient la différence entre une lubrification insuffisante (manque de sébum à la surface) et la réaction de larmoiement réflexe pour compenser cette déficience. Typiquement, les symptômes du patient s'aggravent progressivement au cours de la journée.

Lire, regarder la télévision ou travailler à l'ordinateur de manière prolongée exacerbe souvent les symptômes de l'œil sec, car ces activités diminuent la fréquence du

clignotement et augmentent la perte aqueuse par évaporation. Les symptômes sont aggravés par la fumée, les courants d'air (par exemple un climatiseur de voiture ou un ventilateur), un taux faible d'humidité (surtout pendant l'hiver lorsque le chauffage est allumé) et la fatigue due au manque de sommeil.

L'abaissement bilatéral du niveau des larmes (moins de 0,3 mm dans le cul-de-sac conjonctival inférieur), un temps de rupture rapide du film lacrymal cornéen (discontinuité se formant en moins de 10 s) et des érosions épithéliales ponctuelles de la conjonctive ou de la cornée (facilement visualisées à la lampe à fente après coloration à la fluorescéine ou au vert de lissamine) sont caractéristiques de la maladie. On peut également observer un excès de mucus, des débris du film lacrymal, des filaments cornéens et de la mousse au bord palpébral (suggestive de colonisation staphylococcique). Une vision floue ou des éblouissements surviennent lorsque des érosions épithéliales interfèrent dans la transmission optique (c'est-à-dire dans la zone pupillaire), ces symptômes ayant tendance à être intermittents et variables.

Les affections associées sont nombreuses. La sécheresse oculaire est très fréquente après une intervention de type LASIK (*Laser-assisted in situ keratomileusis*, ou kératomileusis in situ assistée par laser). La cause est une dénervation cornéenne relative qui perturbe la sensibilité cornéenne normale et la boucle de rétroaction vers la glande lacrymale avec, en conséquence, une réduction de la production de larmes. La microscopie confocale a montré que le nombre de faisceaux de fibres nerveuses dans le stroma diminuait de 90 % immédiatement après l'opération LASIK. En 1 an, leur nombre remonte, mais reste inférieur de moitié à leur chiffre d'origine.

Des connectivites, comme le syndrome de Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, la granulomatose de Wegener et le lupus érythémateux disséminé, peuvent se manifester par une kératoconjonctivite sèche. Des troubles cicatriciels des conjonctives souvent associés au syndrome de l'œil sec font suite notamment à une pemphigoïde oculaire cicatricielle (généralement sévère), un syndrome de Stevens-Johnson, un trachome ou des brûlures chimiques. Le syndrome peut être un effet secondaire de médicaments, entre autres de diurétiques, d'antihistaminiques, d'antidépresseurs, d'agents dermatologiques desséchants et d'anticholinergiques.

La fermeture incomplète des paupières expose la cornée ; c'est ainsi qu'un syndrome de l'œil sec peut se développer à la suite d'une paralysie de Bell, d'une exophtalmie due à une maladie thyroïdienne de Basedow (ou de Graves), de cicatrices ou d'un mauvais positionnement des paupières. D'autres causes sont une carence en vitamine A, une infiltration des glandes lacrymales (sarcoïdose, tumeur) et une fibrose des glandes lacrymales induite par irradiation.

Les mesures initiales peuvent comprendre l'instillation toutes les 2 à 4 h de larmes artificielles, de gouttes de ciclosporine à 0,2 % 2 fois par jour, d'un gel lubrifiant ou d'un onguent au coucher. Si la cornée est exposée durant le sommeil, il est recommandé de maintenir les paupières collées par un onguent ou de porter des lunettes de protection conservant l'humidité (par exemple Tranquileyes™ ou Eye Eco™). Les patients ne doivent pas recourir à un pansement pour maintenir leurs yeux clos ; en effet, les paupières parviennent souvent à s'ouvrir sous le tampon, ce qui augmente le risque d'abrasion. Les gels lubrifiants sont généralement préférés aux onguents, parce qu'ils troublent moins la vision. Des humidificateurs au chevet du lit peuvent également s'avérer utiles. De plus, on conseille la consommation d'acides gras oméga 3 (huile de poissons capturés dans la nature), environ 2000 mg/j, pour l'amélioration de la qualité du film lacrymal précornéen (couche de mucine et de lipides).

Si le syndrome de l'œil sec est grave ou ne répond pas aux mesures reprises ci-dessus, on fera appel à un ophtalmologiste qui pourra, dans un premier temps, boucher les points lacrymaux afin d'aider le patient à retenir les larmes naturelles. (*Les bouchons de type intracanalaire ne devraient jamais être utilisés, car un biofilm bactérien peut se développer et provoquer une canaliculite.*) Si les bouchons en place n'occasionnent pas d'épiphora, l'obstruction des points lacrymaux par cautérisation, après l'enlèvement des bouchons, peut se révéler particulièrement bénéfique. Le maintien à long terme des bouchons méatiques est déconseillé en raison du relâchement et de la formation de biofilms bactériens. En cas de syndrome grave, il faut envisager la fermeture par cautérisation des points lacrymaux supérieurs et inférieurs. En plus, des implants lubrifiants Lacrisert® en hydroxypropyl cellulose sans conservateur (3,5 mm de long et 1,27 mm de diamètre, placés dans le fornix latéral inférieur) stabilisent et épaississent le film lacrymal précornéen, s'avérant utiles dans les cas modérés et graves de syndrome de sécheresse oculaire.

Pinguécula et ptérygion

Les pinguéculas et les ptérygions sont des masses bénignes de dégénérescence élastosique provenant de la conjonctive bulbaire interpalpébrale (nasale ou temporale), causées par une irritation chronique d'origine actinique (lumière ultraviolette) ou due à une exposition au vent, à la poussière ou à la sécheresse oculaire. Les pinguéculas sont des nodules d'un blanc jaunâtre, généralement asymptomatiques et limités à la conjonctive. Les ptérygions sont des excroissances fibrovasculaires triangulaires qui s'étendent sur la cornée.

Le traitement comprend une lubrification oculaire comme dans l'œil sec, à commencer par des larmes artificielles 4 à 6 fois par jour, plus une protection contre les rayons ultraviolets ou les irritants (par exemple des lunettes de soleil ou, le cas échéant, des lunettes de sécurité). Des AINS sous forme topique sont utiles pour atténuer l'inflammation (par exemple népafénac 3 fois par jour, kétorolac 4 fois par jour ou bromfénac 2 fois par jour) pendant 2 semaines. Un ptérygion grandissant rapidement et réfractaire ou une inflammation grave doivent faire consulter un ophtalmologiste.

Abrasion cornéenne

Les signes et symptômes caractéristiques d'une abrasion de la cornée sont une forte douleur, de la photophobie, une sensation de corps étranger, un larmoiement, de la rougeur, des antécédents d'égratignure oculaire et une érosion épithéliale qui se colore en vert brillant à la fluorescéine. En absence d'un traumatisme récent et si les symptômes sont survenus au réveil, un syndrome d'érosion récurrente est probable.

La prise en charge devrait commencer par la localisation et l'évaluation de la taille de la lésion épithéliale au moyen de la fluorescéine. L'érosion mise à part, le reste de la cornée doit être clair. Il est essentiel de rechercher les infiltrats, une lacération cornéenne, une plaie perforante et la réaction de la chambre antérieure. Si la cornée a un aspect brumeux, une surinfection est possible, et l'intervention d'un ophtalmologiste est nécessaire. La paupière doit être éversée à la recherche d'un éventuel corps étranger. La douleur peut être soulagée par des gouttes cycloplégiques (cyclopentolate à 1 %, homatropine à 5 %). Des analgésiques oraux contenant de la codéine ou un autre agent stupéfiant approprié peuvent être prescrits si la douleur du patient est insupportable. *Les anesthésiques topiques sont contre-indiqués!* Ils servent uniquement à faciliter l'examen et confirmer le diagnostic, un soulagement immédiat survenant en quelques secondes dès leur instillation.

Les antibiotiques topiques sont recommandés pour la prophylaxie des infections. Les porteurs de lentilles de contact doivent être protégés contre *Pseudomonas* spp. (par exemple ciprofloxacine, tobramycine, gentamicine, moxifloxacine, gatifloxacine) et doivent être suivis quotidiennement jusqu'à guérison de l'érosion épithéliale. Les gouttes sont utilisées 4 fois par jour; les onguents doivent être utilisés tous les 2 à 4 h. Ils constituent une barrière plus efficace entre la surface de la paupière et l'érosion, mais ils brouillent la vision. Si les deux types de préparation sont utilisés, pour accroître la pénétration du collyre, il faut l'instiller avant l'application de l'onguent.

Coller les paupières du patient au moyen d'un onguent pour les tenir fermées peut augmenter le confort, mais n'est pas conseillé chez les porteurs de lentilles de contact. En outre, la fermeture des paupières par collage ou par un pansement est contre-indiquée si l'abrasion est due à un traumatisme par une matière végétale (par exemple une branche d'arbre), des matières végétales ou de faux ongles. Pour favoriser la guérison et soulager la douleur, le patient doit garder les yeux fermés autant que possible. Les AINS topiques (népafénac 3 fois par jour, kétorolac 4 fois par jour ou bromfénac 2 fois par jour) augmentent le confort, mais peuvent retarder la guérison épithéliale.

Si l'abrasion n'est pas guérie dans les 24 à 48 h, l'orientation vers un ophtalmologiste est indiquée. Si l'abrasion est grande ou centrale, elle doit être suivie quotidiennement. Si, à un moment quelconque, des infiltrats apparaissent, il faut procéder d'urgence à des cultures et consulter un ophtalmologique, ces patients nécessitant un traitement plus agressif.

Lésions chimiques

Lésions causées par des acides. Des acides, comme celui des batteries de voiture (H_2SO_4), l'eau de Javel, le réfrigérant (H_2SO_3), des conservateurs de fruits et des produits chimiques servant à la gravure du verre précipitent les protéines des tissus, mais ne pénètrent pas dans la cornée aussi profondément que les substances alcalines; néanmoins, ils causent directement des lésions cornéennes.

Le traitement des blessures acides commence par une irrigation abondante et immédiate, pendant au moins 30 min, de préférence avec du sérum physiologique ou la solution de lactate de Ringer. Il est utile d'instiller un anesthésique topique et de se servir d'un spéculum à paupières ou d'une lentille d'irrigation de Morgan. Ensuite, 5 à 10 min après l'irrigation, il faut mesurer le pH dans le cul-de-sac conjonctival inférieur; le pH atteint devrait être neutre (7,0); sinon, l'irrigation doit se poursuivre. Le volume nécessaire pour neutraliser le pH peut varier de 2 à 8 l. Si le pH reste anormal, essuyer le fornix avec un coton-tige humidifié est efficace pour éliminer les particules retenues qui peuvent s'y être déposées.

Les lésions dues à des acides sont traitées comme les abrasions cornéennes, l'orientation vers un ophtalmologiste étant nécessaire.

Lésions causées par des alcalis. La lessive de soude (NaOH), la potasse caustique (KOH) ou l'ammoniaque (NH_4) ont tendance à causer des dommages plus graves que ceux dus à la chaux, $Ca(OH)_2$, ou à l'hydroxyde de magnésium, $Mg(OH)_2$. Les nettoyants ménagers, les engrais et les réfrigérants contiennent de l'ammoniaque, alors que de la chaux est présente dans le ciment, le mortier et le plâtre. De l'hydroxyde de magnésium se trouve dans certains articles de pyrotechnie (fusées éclairantes et cierges magiques). Les alkalis causent des lésions oculaires immédiates et différées, car ils pénètrent dans les tissus plus profondément que les acides; aussi, leurs brûlures sont généralement plus graves.

Le traitement d'une lésion par un alcali commence par une irrigation abondante, immédiate, comme en cas de brûlure par un acide. L'urgence est impérative, même si de l'eau non stérile est le seul liquide d'irrigation disponible! C'est en commençant l'irrigation le plus tôt possible que l'on pose le geste thérapeutique le plus efficace, susceptible de préserver la vision. Il ne faut jamais utiliser de solution acide pour neutraliser les brûlures alcalines (ou vice versa). En cas de brûlure alcaline, après le début de l'irrigation, il faut faire appel d'urgence à un ophtalmologiste.

Syndrome des lentilles de contact portées trop longtemps

Un stress hypoxique de l'épithélium cornéen conduit aux mêmes complications et symptômes que l'abrasion cornéenne, c'est-à-dire de la douleur, des larmoiements et de

la photophobie. Ce syndrome est souvent dû au port des lentilles de contact au cours du sommeil ou à une adhérence trop forte de la lentille ; il se manifeste par un œdème cornéen, une vision trouble, une hyperémie conjonctivale et parfois des infiltrats cornéens. Le facteur déclenchant est souvent un passage insuffisant des larmes entre la lentille et la cornée et, dès lors, une élimination insuffisante des déchets métaboliques.

Le traitement est le même que pour l'abrasion de la cornée. Il faut rechercher la présence éventuelle d'ulcérations et d'infiltrats ; le patient, bien sûr, ne peut plus faire usage de ses lentilles. Des contrôles quotidiens sont nécessaires et, si aucune amélioration n'est constatée après 1 à 2 j, un ophtalmologiste devra intervenir.

Kératite infectieuse

Une kératite infectieuse est la conséquence de la destruction inflammatoire de l'épithélium et du stroma de la cornée à la suite d'une infection. Elle est généralement unilatérale. Les facteurs de risque comprennent le port de lentilles de contact, un traumatisme, le syndrome des yeux secs, une maladie chronique de la surface oculaire, des corticostéroïdes topiques, des anomalies des paupières, l'exposition à divers agents agresseurs et l'hypoesthésie cornéenne.

Les symptômes de la kératite *bactérienne* sont une rougeur avec une douleur, modérée ou forte, de la photophobie, une vision réduite et un écoulement purulent. La lampe stylo ou la lampe à fente révèle une opacité cornéenne discrète, grise ou blanche (infiltrat). Un transfert urgent chez un ophtalmologiste est indiqué pour le diagnostic et le traitement.

La kératite *virale* est le plus souvent causée par l'infection récurrente due au virus herpès simplex 1. Les poussées sont favorisées par l'exposition au soleil, le stress, une maladie, un traumatisme, les règles et l'immunosuppression. Les signes et symptômes sont les yeux rouges avec écoulement aqueux et la sensation de corps étranger. La lésion caractéristique de l'épithélium cornéen est une érosion de forme dendritique ou ramifiée, bien mise en évidence par une coloration à la fluorescéine (voir la figure 158.1). L'aide d'un ophtalmologiste est essentielle et urgente. Les stéroïdes topiques ne doivent jamais être utilisés si l'on suspecte une kératite herpétique.

Les autres causes de kératite sont multiples, mais les infections les plus fréquentes sont fongiques (particulièrement fréquentes après un traumatisme au contact d'une plante ou de matière végétale) ou parasitaires (par exemple acanthamoeba, une infection particulièrement douloureuse et souvent due à une mauvaise hygiène des lentilles souples ou à l'usage des bains à remous).

Hyphéma

L'hyphéma est la présence de sang dans la chambre antérieure, généralement à la suite d'un traumatisme contondant. Outre la douleur et des rougeurs, la vision est floue ; quant aux globules rouges, soit ils sont en suspension et ne sont détectables que par la lampe à fente (microhyphéma), soit ils forment une couche visible à la lampe stylo, généralement dans la partie inférieure de la chambre antérieure. La pupille peut être irrégulière, former un pic ou être insensible du côté atteint (figure 158.4).

Si possible, on évaluera l'acuité visuelle, mais tout autre examen sera effectué avec prudence en évitant la moindre manipulation du globe, car des lésions concomitantes peuvent être présentes. Si, chez un enfant, l'hyphéma est signalé comme s'étant produit spontanément, il faut suspecter la maltraitance. Le traitement comprend la protection de l'œil et le repos avec la tête surélevée d'au moins 30°. Les AINS et l'aspirine sont contre-indiqués. La lecture est interdite, car le mouvement des yeux peut déclencher un nouveau saignement, mais regarder la télévision est permis. La consultation immédiate d'un ophtalmologiste est indiquée.

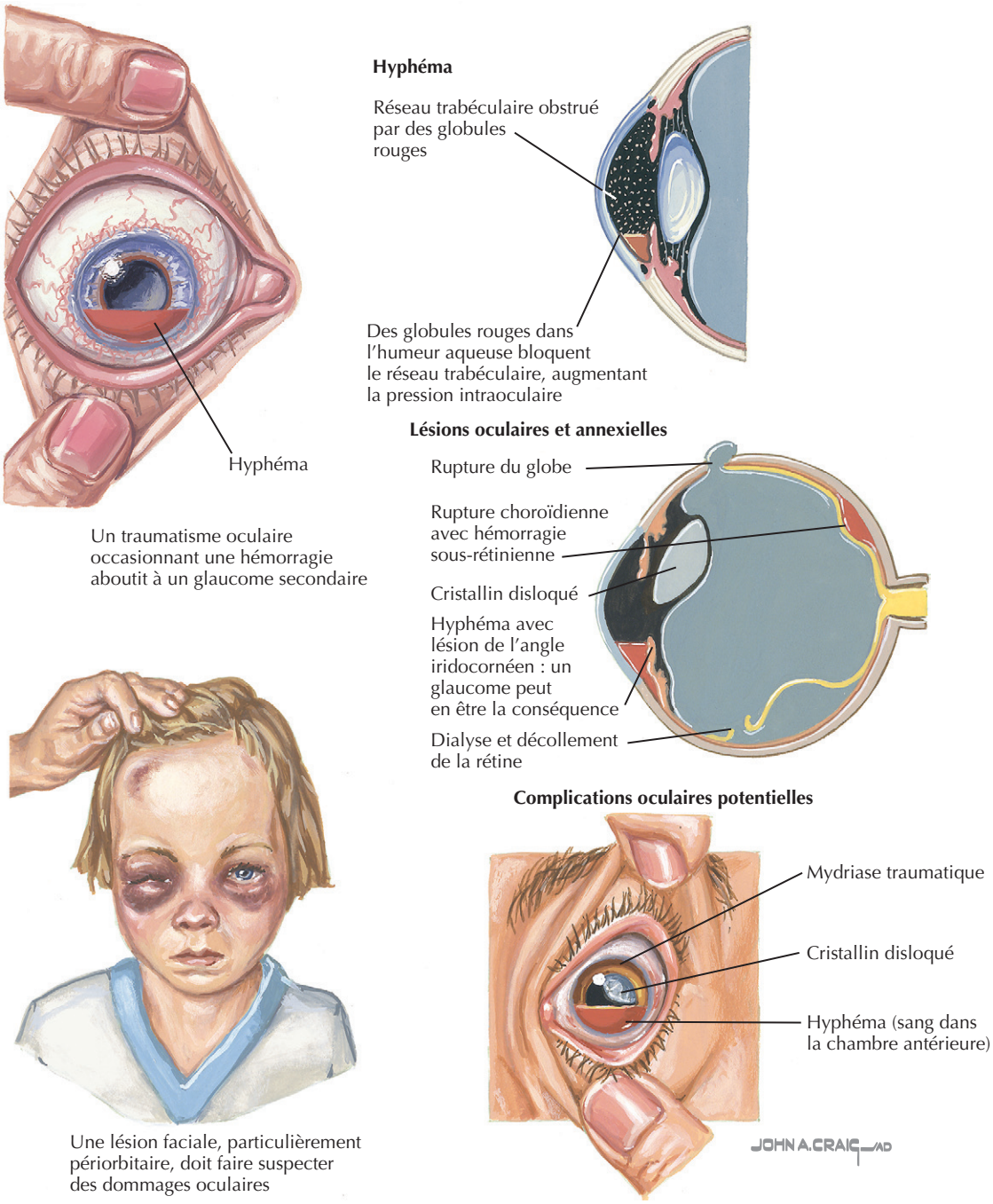
Épisclérite et sclérite

Les symptômes et les signes d'*épisclérite* sont l'apparition brutale d'une rougeur (sectorielle dans 70 % des cas, diffuse dans 30 %) dans un œil ou les deux, généralement chez de jeunes adultes ; cet érythème s'efface après instillation de phényléphrine à 2,5 % (ce qui est sans effet sur la sclérite) ; le patient ressent une douleur oculaire sourde, mais modérée ; sa vision est normale et l'on n'observe aucun écoulement oculaire. Des antécédents d'épisodes récurrents sont fréquents.

La plupart des cas d'épisclérite guérissent spontanément en 3 semaines environ. Toutefois, la consultation d'un ophtalmologiste est nécessaire pour confirmer le diagnostic. Certains cas nécessitent des AINS, soit en application locale, soit par voie orale (népafénac 3 fois par jour), ou les deux. La résistance au traitement peut signifier qu'une maladie systémique est sous-jacente ; un bilan systémique par le médecin de soins primaires s'avère alors nécessaire.

Une *sclérite* se développe généralement de manière progressive. Le symptôme caractéristique est une douleur oculaire forte et lancinante qui peut irradier vers l'arcade sourcilière, le front, la tempe ou la joue. La douleur peut tirer le patient de son sommeil. La rougeur ne pâlit pas avec la phényléphrine à 2,5 % ; à l'examen macroscopique, l'œil a une teinte bleutée à la lumière naturelle. La vision est normale ou légèrement diminuée. La photophobie est importante, car 30 % des patients ont en même temps une iritis. Il peut y avoir du larmoiement, mais sans écoulement oculaire anormal. Parmi les patients atteints de sclérite, 25 à 50 % ont une maladie systémique sous-jacente, généralement une connectivite, comme une polyarthrite rhumatoïde, une granulomatose de Wegener ou une polychondrite atrophiante (ou récidivante). Moins souvent, la maladie sous-jacente est une spondylarthrite ankylosante, un lupus érythémateux disséminé, une périartérite noueuse, une maladie inflammatoire de l'intestin, la goutte, la

Figure 158.4 Hyphéma.



séquelle d'un zona ophtalmique, une sarcoïdose, une maladie de Lyme, une tuberculose, le syndrome Reiter ou une infection bactérienne ou parasitaire. Aussi, un bilan approfondi par un rhumatologue ou un interniste est nécessaire.

Les patients atteints de sclérite requièrent un examen par un ophtalmologiste, car des complications menaçant la vision peuvent survenir. Un travail d'équipe regroupant un interniste ou un rhumatologue et un ophtalmologiste est essentiel pour orienter la thérapie systémique. L'ophtalmologiste suivra l'inflammation oculaire et l'interniste ou le rhumatologue prescrira et surveillera le traitement immunosuppresseur systémique.

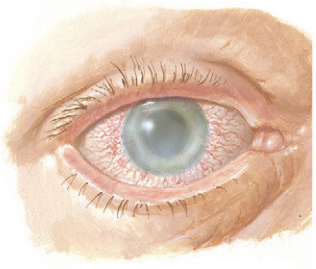
Iritis

L'iritis est une inflammation de la chambre antérieure. Elle se manifeste par de la rougeur autour du limbe, des douleurs oculaires, des céphalées (décrites comme languissantes), de la photophobie, une baisse de vision, un myosis (pupille petite, pouvant être fixée ou peu réactive en raison d'adhérences postérieures), un hypopyon (accumulation de globules

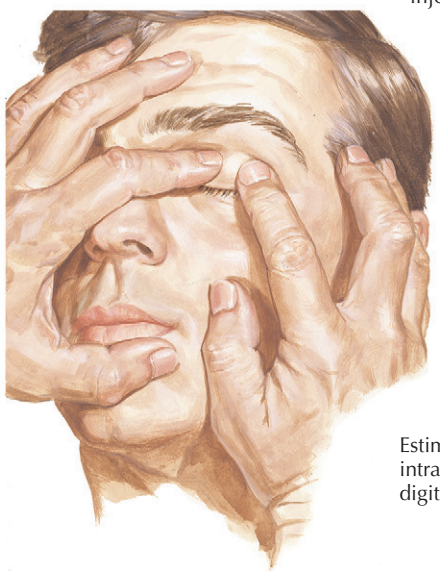
Figure 158.5 Iritis.



Iritis : constriction pupillaire, injection ciliaire, œdème palpébral supérieur



Glaucome aigu : dilatation pupillaire, injection ciliaire, cornée « brumeuse »



Estimation de la pression intraoculaire par la palpation digitale

blancs dans la partie inférieure de la chambre antérieure) et des précipités cornéens. Certaines affections peuvent être associées : une arthrite, des infections, une sarcoïdose, une urétrite et les troubles inflammatoires de l'intestin. En cas de traumatisme oculaire contondant, l'iritis peut n'apparaître qu'après 1 à 3 j. Les complications de l'iritis sont notamment une pression oculaire élevée, un glaucome chronique à angle fermé et une cataracte. L'orientation rapide vers un ophtalmologiste est indiquée (figure 158.5).

Glaucome aigu à angle fermé

Le glaucome aigu à angle fermé est dû à une obstruction soudaine de l'écoulement aqueux provenant de l'œil. Il survient de manière typique chez des personnes avec des angles iridocornéens étroits et qui subissent une augmentation aiguë de la PIO lorsque la pupille se dilate. Les facteurs prédisposants sont la pénombre, les mydriatiques topiques, certains médicaments systémiques et un stress émotionnel. En général, le glaucome aigu à angle fermé est unilatéral, s'accompagne de fortes douleurs oculaires, de rougeur de l'œil, d'une pupille non réactive à moitié dilatée, d'une nébulosité de la cornée, d'une vision trouble, d'une céphalée frontale, de halos autour des lumières, de nausées ou de vomissements. L'œil affecté peut être ferme ou dur à la palpation.

Le traitement optimal nécessite l'intervention immédiate d'un ophtalmologiste. Si le traitement par l'ophtalmologiste doit être retardé de 1 h ou plus, le traitement initial doit être le suivant :

- pilocarpine à 2 %, 1 goutte, puis répétez après 15 min ;
- maléate de timolol à 0,5 %, 1 goutte (s'il n'y a pas d'asthme ou d'insuffisance cardiaque) ;
- apraclonidine à 0,5 %, 1 goutte ;
- acétazolamide, 500 mg par voie orale ou par voie intraveineuse (si aucune contre-indication) ;
- envisager l'administration intraveineuse d'une solution à 20 % de mannitol (si aucune contre-indication).

Éviter les erreurs de traitement : mises en garde thérapeutiques

Anesthésiques topiques

Pour l'analgésie, il ne faut jamais recourir aux anesthésiques locaux. Premièrement, ils inhibent la croissance et la guérison de l'épithélium cornéen. Deuxièmement, ils éliminent le réflexe protecteur de clignotement, ce qui expose la

cornée aux agents extérieurs, à la déshydratation, à la rupture épithéliale, ce qui prédispose le patient à l'infection et à la fonte cornéenne (destruction ulcéreuse). Troisièmement, ils induisent une épithéliopathie ponctuée qui dégrade la vision. Enfin, il faut savoir qu'en raison de l'effet immédiat, il est tentant pour le personnel médical et les patients de les utiliser malgré le risque de complications graves.

Corticostéroïdes topiques

Les collyres ou les onguents aux corticostéroïdes (seuls ou en combinaison avec un antibiotique) ne doivent jamais être administrés ou prescrits par le médecin de soins primaires, sauf sous la supervision étroite et directe d'un ophtalmologiste. Cette recommandation est fondée sur plusieurs observations. Tout d'abord, les corticostéroïdes topiques inhibent la cicatrisation des plaies, retardent la réépithélialisation et peuvent conduire à une perforation dans des affections neurotrophiques comme le zona ophtalmique. Ils peuvent masquer une inflammation, ce qui procure au patient un sentiment de fausse sécurité, alors qu'une fonte cornéenne peut survenir. En outre, les stéroïdes topiques favorisent la kératite fongique et herpétique et, en cas d'utilisation prolongée, ils contribuent à la formation de cataracte sous-capsulaire postérieure.

Le glaucome induit par les corticostéroïdes est à angle ouvert; il peut être causé par une corticothérapie prolongée, qu'elle soit locale, périoculaire (y compris les crèmes pour la peau), inhalée ou systémique. Environ un tiers de tous les patients démontrent une certaine réactivité aux stéroïdes, mais une élévation cliniquement significative de la PIO ne s'observe que dans un petit pourcentage de cas. Le type et la puissance de l'agent, le mode d'administration et la fréquence ainsi que la sensibilité individuelle conditionnent la longueur du délai avant l'élévation de la PIO et son ampleur. Si cette augmentation est forte, le nerf optique peut être endommagé de manière asymptomatique, ce qui risque d'aboutir à une perte de vision permanente. Par conséquent, lorsqu'un médecin de soins de santé primaires prescrit des stéroïdes systémiques, il est recommandé de faire contrôler la PIO par un ophtalmologiste environ tous les 3 mois. Lorsque les stéroïdes topiques sont arrêtés, l'élévation de la PIO peut persister pendant plusieurs mois. Lors de l'arrêt de stéroïdes systémiques, la PIO se normalise généralement en quelques jours.

Orientation vers l'ophtalmologiste

Toute inégalité pupillaire chez un patient avec des yeux rouges est un signe de maladie oculaire grave qui justifie la consultation d'un ophtalmologiste. Celle-ci est également indiquée si la vision baisse de manière aiguë et importante, un diagnostic de conjonctivite étant improbable. Enfin, si le patient atteint de rougeur oculaire porte des lentilles de contact souples, l'intervention du spécialiste est fortement conseillée, car l'interprétation des observations à la lampe à fente requiert de l'expérience pour différencier les complications. Une communication et une coopération étroites entre le médecin de première ligne et l'ophtalmologiste sont essentielles pour un diagnostic précoce et une prise en charge réussie des patients atteints de rougeur oculaire.

Futures directions

Une conjonctivite virale (en particulier lorsqu'elle est due à un adénovirus) reste une affection fréquente et une cause importante de morbidité oculaire. L'isolement du virus par culture est actuellement le test de référence pour la détection directe de l'adénovirus, mais les résultats ne sont généralement disponibles qu'après plusieurs jours ou semaines. En conséquence, la culture n'est d'aucune utilité pour la prise de décision thérapeutique. Le test actuel de réaction en chaîne à la polymérase offre la précision nécessaire pour le diagnostic de conjonctivite adénovirale, mais il n'est pas assez rapide et simple pour être utilisé dans un cabinet médical. Les cliniciens ont besoin d'une méthode très précise leur permettant d'identifier une conjonctivite adénovirale en un temps relativement court (moins de 30 min) afin de pouvoir intervenir utilement et limiter autant que possible la propagation de l'infection. En outre, on espère que de nouveaux agents antiviraux seront capables, en application locale, de réduire la réplication virale et donc la durée de la maladie. Au moment d'écrire ces lignes, le seul collyre antiviral disponible dans le commerce est la trifluridine (Viroptic®), qui contient du thimérosal, un antiseptique mercuriel fréquemment irritant. Dans une étude prospective en aveugle de la trifluridine, on n'a pas observé de différence entre le groupe expérimental et le groupe traité par des larmes artificielles. D'autres tests en développement manque de sensibilité. En attendant les progrès diagnostiques et thérapeutiques, il convient de rappeler que, si un membre du personnel de santé contracte une kératoconjonctivite épidémique, il devra éviter tout contact avec les patients durant une période minimale de 14 j. Les adultes devraient aussi éviter les contacts rapprochés pendant les périodes de haute transmissibilité, tout au moins durant la période de sécrétion oculaire importante.

Ressources supplémentaires

American Academy of Ophthalmology (Preferred Practice Patterns). Primary angle closure glaucoma; primary open angle glaucoma; and comprehensive adult medical evaluation. San Francisco : American Academy of Ophthalmology; 2005.

Ces directives préférées, proposées par l'American Academy of Ophthalmology, sont conçues pour identifier, sur base des meilleures données scientifiques disponibles, les caractéristiques et les composantes des soins oculaires de qualité. Elles constituent une bonne revue du sujet repris dans le titre, et sont mises à jour tous les 5 ans.

Pavan-Langston D, éd. Manual of ocular diagnosis and therapy. 5e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Cet ouvrage constitue une source d'informations utiles au médecin de première ligne.

Tasman WJ, Jaeger EA, éds. Duane's clinical ophthalmology. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

Cet ouvrage en plusieurs volumes, consacré par le temps, fournit une revue exhaustive de l'ophtalmologie.

Données probantes

1. American Academy of Ophthalmology. External disease and cornea. Vol. 8. Basic and clinical science course. Vol. 9. Intraocular inflammation and uveitis. Vol. 10. Glaucoma. San Francisco : American Academy of Ophthalmology; 2006-2007.
   La BCSC (Basic and Clinical Science Course) est une série de 14 volumes de textes fondamentaux dans lesquels l'American Academy of Ophthalmology fournit aux ophtalmologistes les informations de base nécessaires pour réussir leur examen de certification. Chaque volume est un excellent aperçu du thème de l'intitulé et comprend un grand nombre de photos, de diagrammes et des illustrations instructives. Il ne s'agit pas de livres exhaustifs, mais ils constituent plutôt une excellente source d'informations de base.
2. American Academy of Ophthalmology (Preferred Practice Patterns). Bacterial keratitis; blepharitis; conjunctivitis; dry eye syndrome. San Francisco : American Academy of Ophthalmology; 2003 [Bacterial Keratitis : 2005].
   Ces directives préférées, proposées par l'American Academy of Ophthalmology, sont conçues pour identifier, sur la base des meilleures données scientifiques disponibles, les caractéristiques et les composantes des soins oculaires de qualité. Elles constituent une bonne revue du sujet repris dans le titre, et sont mises à jour tous les 5 ans.
3. Albert DM, Jakobiec F, éds. Principles and practice of ophthalmology. 2e éd. Philadelphie : WB Saunders; 2000.
   Cet ouvrage en plusieurs volumes est une référence utile et exhaustive en matière d'ophtalmologie.
4. Ang RT, Dartt DA, Tsubota K. Dry eye after refractive surgery. Curr Opin Ophthalmol 2001; 12 (4) : 318-22. PMID : 11507347.
   Cet article est consacré au syndrome de l'œil sec qui peut compliquer une chirurgie réfractive.
5. Avellon A, Perez, P, Aguilar JC, et al. Rapid and sensitive diagnosis of human adenovirus infections by a generic polymerase chain reaction. J Virol Methods 2001; 92 (2) : 113-20. PMID : 11226558.
   Cet article traite de la réaction en chaîne à la polymérase comme test diagnostique des infections à adénovirus.
6. Bradford CA, éd. Basic ophthalmology for medical students and primary care residents. 8e éd. San Francisco : American Academy of Ophthalmology; 2004.
   Cet ouvrage est une excellente référence clinique pour les prestataires de soins primaires.
7. Darougar S, Grey RG, Thaker U, et al. Clinical and epidemiological features of adenovirus keratoconjunctivitis in London. Br J Ophthalmol 1983; 67 : 1-7. PMID : 6293533.
   Voici une revue utile des infections adénovirales ophtalmiques.
8. Garg A, Pandey SK, éds. Textbook of ocular therapeutics. 2e éd. New Delhi : Jaypee Brothers; 2003.
   Les chapitres de cet ouvrage sont organisés de manière telle qu'ils servent de référence rapide aux ophtalmologistes; les auteurs s'efforcent également de rapporter les progrès en thérapeutique oculaire.
9. Green SM. Tarascon pocket pharmacopoeia. Lompoc : Tarascon Publishing; 2007.
   Ce guide pratique et rapide a été conçu pour aider le praticien à prescrire des produits pharmaceutiques en dehors de sa spécialité. Il est subdivisé par rubriques spécialisées très utiles (comme l'ophtalmologie et la dermatologie) et par catégories pertinentes (par exemple les analgésiques et les antibiotiques). Les noms commerciaux et génériques sont indexés par ordre alphabétique.
10. Johns KJ, éd. Eye care skills. Cédérom. San Francisco : American Academy of Ophthalmology; 2005.
    Ce cédérom comprend huit séries d'exercices éducatifs en PowerPoint de formation pédagogique pour les non-spécialistes et les fournisseurs de soins de santé associés. Il est disponible auprès de l'American Academy of Ophthalmology, PO Box 7424, San Francisco, CA 94120-7424.
11. Kaiser PK, Friedman NJ, Pineda R, éds. The Massachusetts eye and ear infirmary illustrated manual of ophthalmology. 2e éd. Philadelphie : WB Saunders; 2004.
    Ce guide pratique, tout en couleurs, offre d'abondantes informations cliniques. Il comprend des centaines de photographies cliniques et constitue un manuel concis d'ophtalmologie générale particulièrement utile pour les pourvoyeurs de soins de santé primaires et les praticiens en formation.
12. Kawana R, Kitamura T, Nakagomi O, et al. Inactivation of human viruses by povidone-iodine in comparison with other antiseptics. Dermatology 1997; 195 : 29-35. PMID : 9403252.
    Cet article concerne l'efficacité de l'iodure de povidone comme antiseptique.
13. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, éds. Cornea. 2e éd, vol. 2. Philadelphie : Elsevier Mosby; 2005.
    C'est le meilleur ouvrage exhaustif consacré à la maladie cornéenne et annexielle. Il est bien illustré et riche en références.
14. Kunimoto DY, Kanitkar KD, Makar MS, éds. The Wills eye manual : office and emergency room diagnosis and treatment of eye disease. 4e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
    Cet excellent manuel donne un accès rapide à des informations couvrant presque tous les troubles oculaires couramment rencontrés en consultation, à l'hôpital ou en salle d'urgence. Les principales caractéristiques de différenciation sont soulignées afin d'aider le praticien dans sa démarche diagnostique.
15. Lee BH, McLaren JW, Erie JC, et al. Reinnervation in the cornea after LASIK. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43 (12) : 3660-4. PMID : 12454033.
    Cet article fournit des informations sur la dénervation cornéenne à la suite d'une intervention LASIK.
16. Palay DA, Krachmer JH, éds. Ophthalmology for the primary care physician. 1re éd. Saint Louis : Mosby; 1997.
    Voici une référence ophtalmique utile en un seul volume pour le pourvoyeur de soins primaires.
17. Romanowski EG, Yates KA, Gordon YJ. Topical corticosteroids of limited potency promote adenovirus replication in the Ad5/NZW rabbit ocular model. Cornea 2002; 21 (3) : 289-91. PMID : 11917178.
    Cet article concerne l'infection adénovirale comme complication des corticostéroïdes topiques.
18. Tabery H. Corneal epithelial changes due to adenovirus type 8 infection. Acta Ophthalmol Scand 2000; 78 : 45-8. PMID : 10726788.
    Cet article décrit l'anatomopathologie de l'infection à adénovirus type 8.
19. Toda I, Asano-Kato N, Komai-Hori Y, et al. Dry eye after laser in situ keratomileusis. Am J Ophthalmol 2001; 132 (1) : 1-7. PMID : 11438046.
    Dans cet article, il est question du syndrome de l'œil sec qui complique l'intervention LASIK.
20. Ward JB, Siojo LG, Waller SG. A prospective, masked clinical trial of trifluridine, dexamethasone, and artificial tears in the treatment of epidemic keratoconjunctivitis. Cornea 1993; 12 : 216-21. PMID : 8500334.
    Cet article traite de l'efficacité de la trifluridine en cas de kératoconjonctivite épidémique.
21. Wilson SE, Ambrosio R. Laser in situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. Am J Ophthalmol 2001; 132 (3) : 405-6. PMID : 11530056.
    Cet article traite des épithéliopathies neurotrophiques compliquant une intervention LASIK.

W. Craig Fowler

159

Évaluation et traitement de la cataracte

Introduction

La cataracte, principale cause de cécité dans le monde, peut se développer en raison du vieillissement, de maladies diverses, de certains traitements médicaux, d'anomalies génétiques ou peut avoir une origine congénitale. Puisqu'un cristallin normal est transparent, toute opacification ou décoloration de la capsule ou du contenu du cristallin, quelle que soit son importance ou la gravité de la perte visuelle induite, est techniquement définie comme une cataracte. Toutefois, sur le plan clinique, le terme «cataracte» est employé pour décrire l'opacité du cristallin qui réduit ou affecte la vision.

La plupart des patients de plus de 70 ans sont censés avoir un certain degré de cataracte ou de changements lenticulaires dus au vieillissement. La cataracte liée à l'âge survient chez 50 % des patients âgés entre 65 et 74 ans et chez près de 70 % des patients de plus de 75 ans. Après 30 ans, la prévalence double à peu près tous les 10 ans. Aux États-Unis, les cataractes sont la principale cause de baisse de la vision ne pouvant être corrigée par des lunettes, et la raison la plus fréquente des visites bénéficiaires de Medicare chez un ophtalmologue. Environ 1,6 million de chirurgies de la cataracte avec implantation d'une lentille intraoculaire sont effectuées chaque année aux États-Unis. L'opération de la cataracte est sans doute l'un des procédés chirurgicaux qui a le plus de succès en termes de réduction de la morbidité et d'amélioration de la qualité de vie. Une étude prospective a démontré que la suppression de la cataracte a été associée à une baisse de 50 % des accidents d'automobile. En outre, une perte de vision chronique non corrigée chez des patients âgés en maison de soins a été associée à un risque accru de blessures causées par des chutes. L'étude de Framingham a noté une augmentation du risque relatif de fracture de la hanche sur une période de 10 ans avec une déficience visuelle modérée (1,54 si la vision globale est réduite à 20/30–20/80) et avec une perte de vision sévère (2,17 si la vision est réduite à 20/100). En cas de perte visuelle modérée limitée à un œil, le risque relatif était de 1,94, ce qui souligne l'importance de maintenir une bonne vision stéréoscopique dans la prévention des chutes et des fractures qui en résultent. Lorsque la diminution de la vision affecte les activités d'un patient dans sa vie quotidienne en limitant son aptitude à la conduite automobile, à la lecture, à pratiquer ses hobbies, comme le tricot ou d'autres activités récréatives, alors le praticien doit envisager d'adresser son patient à un spécialiste pour évaluation de la cataracte après s'être assuré que d'autres causes plus graves de perte visuelle n'ont pas été négligées.

Étiologie et pathogénie

L'encadré 159.1 énumère les différentes causes de cataracte acquise.

Tableau clinique

Le patient consulte car sa vision devient floue, la perte visuelle s'aggravant lentement en plusieurs mois ou années ; la cataracte peut affecter un œil ou les deux (figure 159.1). D'autres troubles visuels sont signalés : éblouissements en plein soleil ou face aux phares d'une voiture, images fantomatiques ou distordues, décoloration des objets devenus brunâtres ou jaunâtres, explosion d'étincelles, multiplication des images, discrimination moindre des couleurs et, parfois, capacité surprenante de lire de près sans lunettes, ce qui était impossible auparavant. Cette amélioration visuelle inattendue est appelée *seconde vue* ; elle est due à une sclérose accrue du noyau du cristallin, ce qui accentue la

Encadré 159.1 Étiologies de la cataracte acquise

- *Liée à l'âge* : la plus fréquente
- *Inflammation intraoculaire* : iritis
- *Diabète* : dans la forme juvénile, des opacités en flocons blancs se développent dans les régions antérieure et postérieure sous-capsulaires ; dans la forme adulte, la cataracte est la même que celle liée à l'âge, mais elle apparaît plus tôt
- *Traumatisme* : blessure pénétrante directe par un objet étranger, une contusion oculaire ou crânienne, irradiation d'une tumeur intraoculaire, électrocution ou exposition à des rayons infrarouges (par exemple chez les souffleurs de verre)
- *Médicaments* : les stéroïdes, systémiques et topiques, les antipsychotiques (chlorpromazine), les anticholinestérasiques, l'or, l'allopurinol, l'amiodarone, le busulfan
- *Tumeurs intraoculaires* : mélanome associé à des changements corticaux dans différents secteurs
- *Associations systémiques* : hypocalcémie – petits changements corticaux irisés et blancs (généralement en présence de tétanie) ; dystrophie myotonique – opacités en forme d'aiguilles multicolores (cataracte de type « sapin de Noël ») ; dermatite atopique (sous-capsulaire, cataracte de type bouclier) ; syndrome de Down ; rubéole congénitale

réfraction et rend le patient myope. Une perception moindre de la couleur, la dyschromatopsie, n'est pas aussi prononcée que dans les neuropathies optiques, et une cataracte à elle seule ne cause pas un défaut pupillaire afférent comme on l'observe dans la neuropathie optique. Les symptômes particuliers d'un patient sont basés sur la localisation et la densité de l'opacification du cristallin (figure 159.2).

Les cataractes sont le plus souvent classées sur la base de la morphologie, mais peuvent l'être aussi en fonction de la maturité. La classification morphologique distingue les formes suivantes : nucléaire, sous-capsulaire, corticale et le type rare « arbre de Noël ». Sur base de la maturité, chacun des stades est qualifié d'immature, de mature (ou mûr), d'hypermature (ou hypermûr) et de morganien.

À la lampe à fente, une décoloration jaune ou brune de la partie centrale du cristallin caractérise la cataracte nucléaire, qui altère souvent la vision de loin plus que la vision de près. Elle est typique du vieillissement et prend généralement de nombreuses années avant de devenir vraiment gênante. La cataracte corticale peut impliquer le cortex antérieur, postérieur ou équatorial ; elle reste souvent asymptomatique tant que les changements n'ont pas atteint l'axe optique. Les altérations commencent par des fentes minuscules et de petites vacuoles entre les fibres périphériques du cristallin à la suite de l'hydratation du cortex. Avec le temps, elles grandissent progressivement pour devenir des opacités radiales, grises, semblables à des rayons, plus denses à la périphérie du cristallin. Elles restent asymptomatiques jusqu'à ce qu'elles empiètent visuellement sur la région pupillaire centrale. Les opacités de la cataracte sous-capsulaire peuvent se former près de la capsule antérieure du cristallin, mais apparaissent le plus souvent comme une plaque à la face postérieure du cristallin. Elles peuvent se développer rapidement en quelques mois ou quelques années et sont le mieux visualisées par rétro-illumination, le fond rouge de la rétine réfléchissant la lumière, au moyen de la lampe à fente ou en ophtalmoscopie directe. Une cataracte sous-capsulaire postérieure peut être due à l'utilisation prolongée de stéroïdes, au diabète, à un traumatisme, à une inflammation oculaire ou à une irradiation ; elle survient fréquemment chez des patients de moins de 50 ans.

La classification selon la maturité n'est pas couramment utilisée, sauf pour décrire les formes les plus sévères d'opacification du cristallin, comme les cataractes mature, hypermature ou morganienne. Une cataracte immature est celle dans laquelle le cristallin est partiellement opaque, une vue du segment postérieur restant possible. Dans une cataracte mûre, le cristallin est complètement opaque et aucune vue du segment postérieur n'est possible. Si la cataracte est mature, mais que la capsule du cristallin est ratatinée et ridée en raison de fuites d'eau hors du cristallin, elle est qualifiée d'hypermature. La cataracte morganienne hypermature se caractérise par un déplacement du noyau central durci vers le bas en raison de la liquéfaction totale du cortex périphérique.

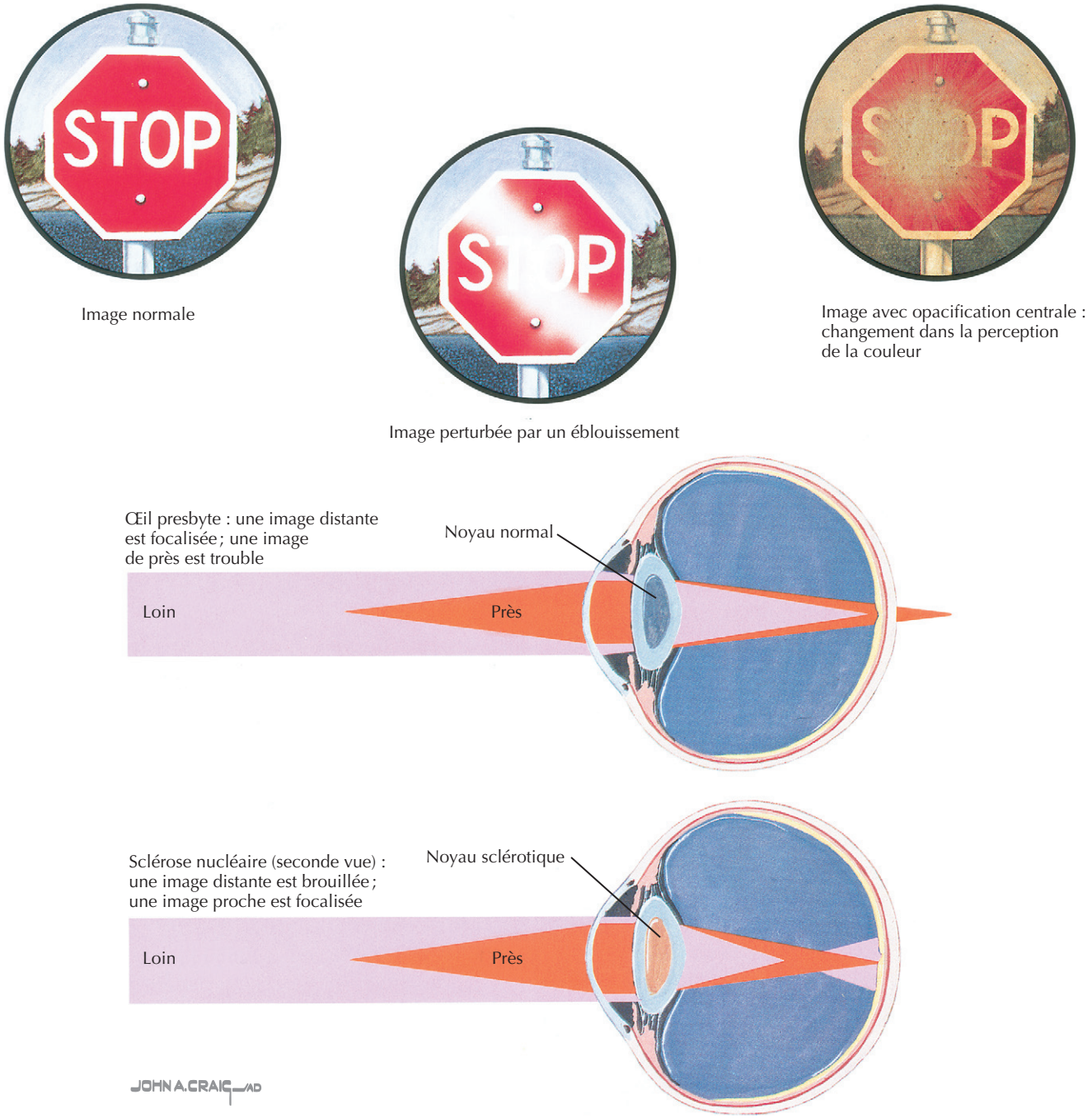
Démarche diagnostique

Un patient dont la vision décline requiert un examen complet afin que la cause soit identifiée. Une évaluation des conséquences visuelles d'une cataracte doit s'étendre au nerf optique et à la rétine afin de détecter une autre maladie qui pourrait aussi contribuer à la diminution de la vision. Par exemple, si le patient rencontre des difficultés dans son travail de près ou se plaint de métamorphopsie (ondulation ou déformation de la vision centrale), une analyse spéciale du centre de la macula ou de la fovéa s'impose. Si le cristallin est devenu tout à fait opaque, il est impossible d'examiner en ophtalmoscopie directe le fond d'œil et de visualiser de manière fiable le nerf optique ou une pathologie rétinienne. Si un patient a une rétinopathie diabétique dans un œil et si la vision de l'autre œil est diminuée, alors qu'une cataracte empêche un examen approfondi du fond d'œil, il est probable que la perte de vision de l'œil atteint de cataracte soit liée à la rétinopathie diabétique. L'élimination de la cataracte est souvent justifiée afin de permettre une évaluation et, si nécessaire, un traitement d'une pathologie rétinienne, même si la chirurgie de la cataracte peut ne pas améliorer l'acuité visuelle du patient.

Voici les étapes appropriées pour établir un bilan de l'état du patient (figure 159.3).

1. *Obtenez une description précise de l'évolution du déclin visuel.* Renseignez-vous sur le caractère unilatéral ou bilatéral, le début et l'aggravation progressive, la prise de médicaments et les antécédents éventuels

Figure 159.1 Les symptômes de la cataracte.



d'affection systémique, de maladie ou traumatisme oculaire et de troubles visuels survenus cours de la jeunesse ou au début de l'âge adulte (avant la cataracte).

2. *Mesurer l'acuité visuelle de loin au moyen d'un tableau de Snellen*. Habituellement, la vision est testée à une distance de 6 m, parce que cette distance est assimilée à l'infini optique pour l'œil. Si un patient utilise des lunettes pour la vision à distance, il doit les porter. L'œil droit est testé et enregistré en premier, l'œil gauche étant masqué. Le patient est invité à lire la ligne des plus petits caractères dans laquelle plus de la moitié des lettres peuvent être distinguées. Enregistrez la mesure de l'acuité comme une notation (par exemple 20/20), dans laquelle le numérateur représente la distance à laquelle le test est effectué, le dénominateur étant le numéro de la ligne qui a été lue. Cette opération est répétée pour l'œil gauche. Si la vision est de 20/40 ou moins pour un ou les deux yeux, faites examiner la liste par le patient à travers un trou d'aiguille ménagé dans un cache-œil et

Figure 159.2 Cataractes liées à l'âge.

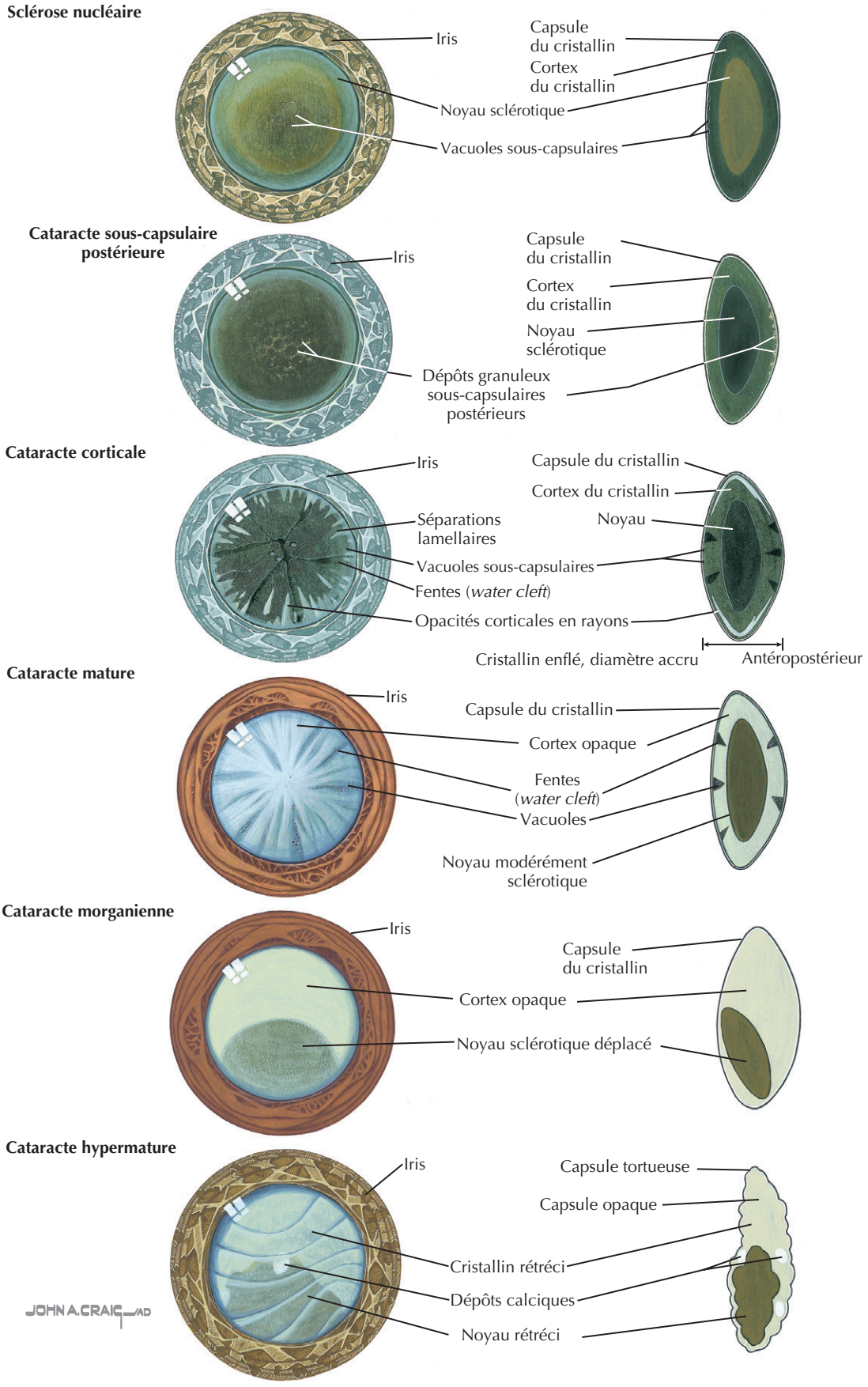
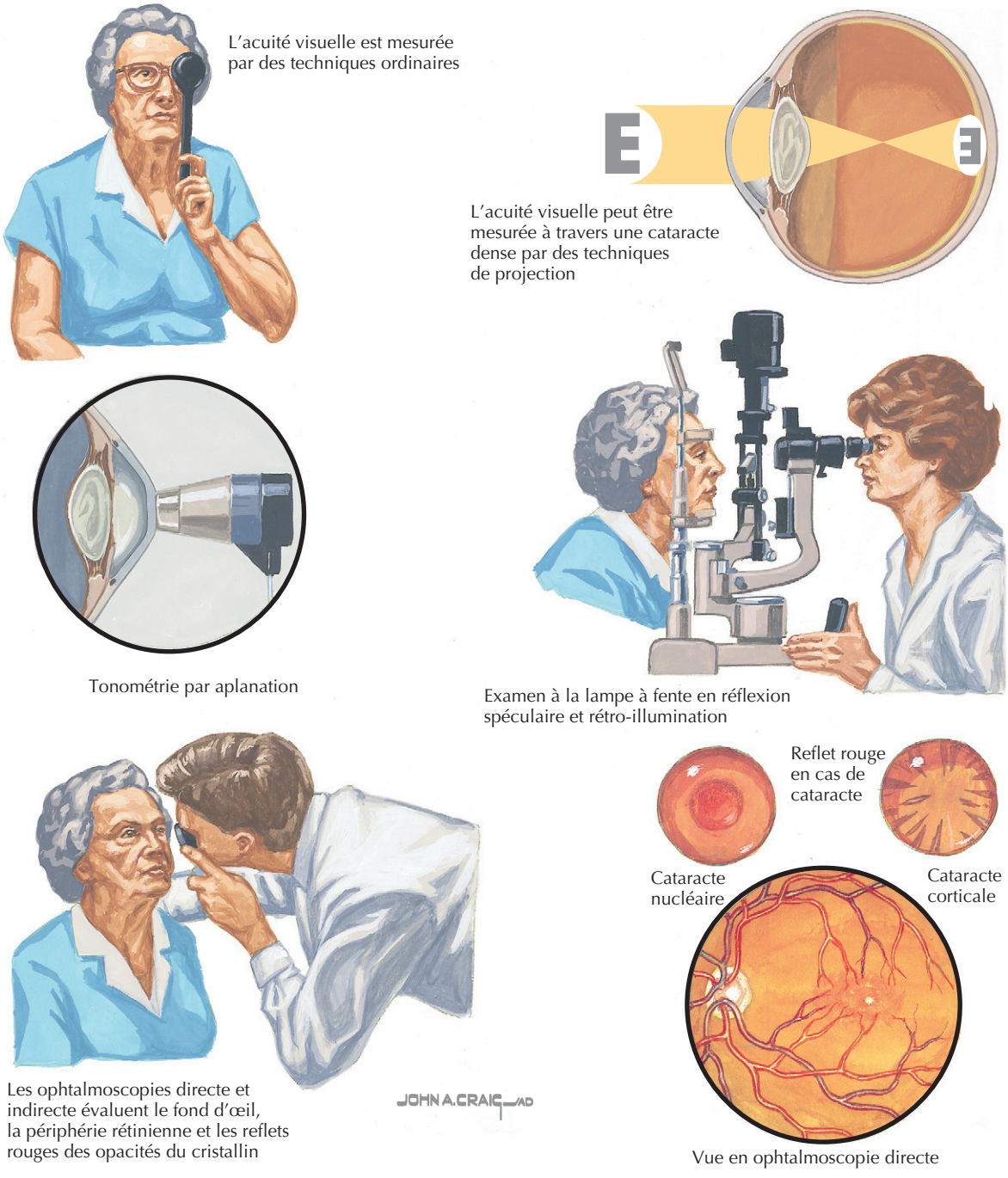


Figure 159.3 Évaluation diagnostique.



enregistrez les résultats. Le cache-œil peut être utilisé sur les lunettes du patient. Si une carte pour analphabète est utilisée, demandez au patient de pointer du doigt l'orientation de la lettre E. Si le patient ne peut distinguer les plus grandes lettres du tableau, réduisez la distance entre le patient et le graphique. Enregistrez la nouvelle distance comme numérateur de la notation (par exemple 10/400 ou 5/400). Si le patient est incapable de reconnaître le grand E (20/400) à 0,9 m, montrez lui un ou deux doigts et enregistrez la distance à laquelle il peut compter les doigts avec précision (par exemple CD à 0,3 m). Si le patient ne peut pas compter les doigts, notez s'il peut détecter correctement le mouvement vertical ou horizontal de la main (par exemple MM à 0,9 m). Si les mouvements de main ne peuvent être reconnus, utilisez une lampe stylo pour déterminer si le patient peut déceler la direction de la lumière et s'il la perçoit. Enregistrez comme PL (perception de la lumière), soit avec projection (patient capable de déterminer la direction de

la source lumineuse) soit sans projection, ou PNL (perception nulle de la lumière).

Le test de vision de près n'est effectué que si celui à distance est difficile, voire impossible (examen au chevet du patient). Il est valide uniquement s'il est effectué à la distance recommandée avec une carte ordinaire de vision de près. Si le patient est âgé de plus de 40 ans, des lunettes de lecture peuvent être nécessaires pour qu'il puisse voir précisément les lignes de la carte.

3. *Évaluez les réactions pupillaires, en prenant soin d'utiliser une source de lumière suffisamment puissante pour écarter un déficit pupillaire afférent relatif (DPAR)*. Les cataractes avancées ne produisent pas de DPAR.
4. *Réalisez une ophtalmoscopie du cristallin, de la rétine et du nerf optique*. Une dilatation pharmacologique des pupilles facilite grandement cet examen. Les agents recommandés sont le chlorhydrate de phényléphrine à 2,5 % et le tropicamide à 1 %. Il ne faut pas procéder à une dilatation si l'évaluation de la profondeur de la chambre antérieure suggère un angle étroit ou une chambre peu profonde, car une crise de glaucome à angle fermé pourrait en résulter. La vue de l'examinateur dans l'œil devrait être environ la même que l'acuité visuelle du patient atteint de cataracte (c'est-à-dire que la vue du médecin dans l'œil du patient à travers l'ophtalmoscope direct sera dégradée dans la même mesure que la vue du patient). Une attention particulière est concentrée sur la macula et la fovéa.
5. Un ophtalmologiste effectuera également en routine un test de réfraction afin d'évaluer quelle est la meilleure correction de l'acuité visuelle du patient; il pratiquera aussi un examen à la lampe à fente, qui fournit une vue stéréoscopique agrandie de la cornée, du cristallin, de la macula et du nerf optique. Si le fond est obscurci par une cataracte dense, une échographie en mode B est effectuée pour éliminer toute pathologie du segment postérieur, comme une tumeur ou un décollement rétinien. En règle générale, la chirurgie de la cataracte est indiquée si le patient a des symptômes visuels fonctionnels ou si le test ordinaire d'acuité de Snellen ou le test d'éblouissement indique que l'acuité visuelle est réduite à 20/50 ou davantage. Le test d'éblouissement indique le degré de dégradation de la vision dans des conditions d'ensoleillement ou d'éblouissement en cas de conduite automobile. En outre, avant une intervention chirurgicale de la cataracte en cas de maladie concomitante du segment postérieur, le système de mesure de l'acuité potentielle (*potential acuity meter*) ou l'interférométrie laser peuvent servir à l'estimation du potentiel de vision du patient. Lorsque la chirurgie de la cataracte est prévue, des mesures supplémentaires, notamment la longueur axiale de l'œil (mesurée par échographie en mode A) et une kératométrie (évaluation de la courbure cornéenne), sont nécessaires pour déterminer la puissance de la lentille intraoculaire destinée à l'implantation. Une microscopie spéculaire et une pachymétrie sont parfois requises pour évaluer l'épaisseur et la santé de l'endothélium cornéen ainsi que sa capacité à supporter une chirurgie intraoculaire (figure 159.4).

Soins et traitement

Traitement optimal

La chirurgie de la cataracte est en général effectuée pour améliorer la fonction visuelle, mais parfois aussi pour faciliter l'examen et le traitement des maladies du segment postérieur (par exemple la rétinopathie diabétique, le glaucome) [figure 159.5]. Dans certains cas, la chirurgie de la cataracte est pratiquée parce que la cataracte elle-même cause une autre maladie oculaire (par exemple une uvéite, un glaucome phacolytique). Les techniques de phacoémulsification ou d'extraction extracapsulaire de la cataracte avec l'implantation d'une lentille intraoculaire sont en constante évolution et amélioration, et jouissent d'un taux de réussite supérieur à 95 % pour la chirurgie de *routine* de la cataracte.

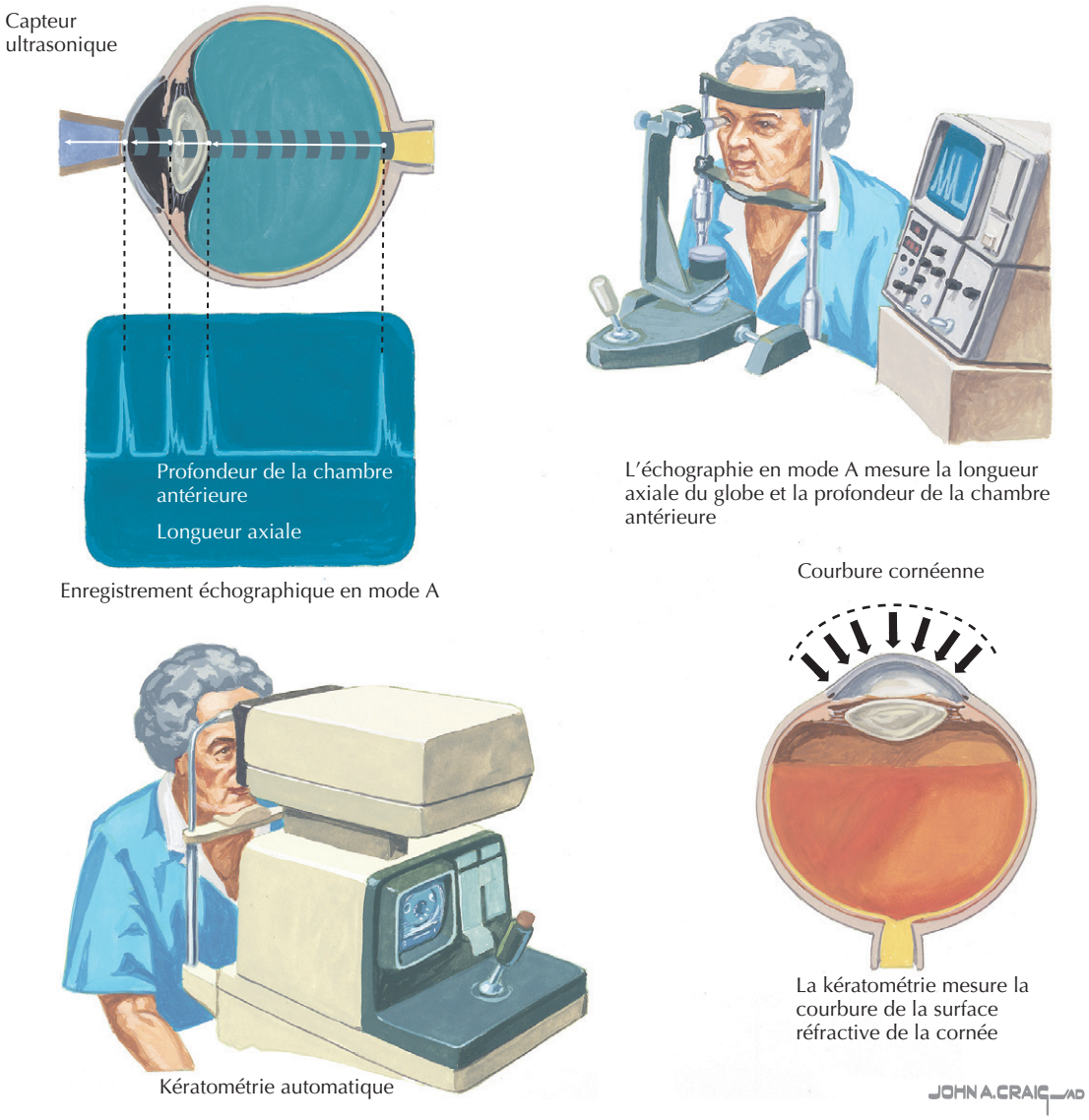
Si le patient refuse la chirurgie de la cataracte, les erreurs de réfraction sont corrigées, dans la mesure du possible, par des lunettes. Lorsque la cataracte consiste en petites opacités centrales, un essai de thérapie mydriatique (tropicamide 1 % avec ou sans phényléphrine 2,5 % 3 fois par jour) peut être utile en permettant le passage de la lumière en périphérie des opacités bloquant l'axe visuel central, mais dans les cas rares où le patient ne peut subir l'intervention, le bénéfice n'est que temporaire, car les opacités continuent à s'étendre. Les patients qui ont refusé la chirurgie sont généralement réexaminés chaque année, mais doivent l'être plus tôt si la vision diminue fortement ou si d'autres maladies oculaires se développent.

Après extraction de la cataracte, la capsule postérieure s'opacifie chez environ 50 % des patients, qui se plaignent alors de baisse de vision ou d'éblouissements; certains disent voir des taches ou ont l'impression de voir à travers un film; d'autres perçoivent moins les contrastes ou signalent une diplopie monoculaire. Le traitement consiste en une ouverture indolore de la capsule postérieure par un rayon laser Nd-YAG (*neodymium-doped yttrium aluminium garnet* ou grenat d'yttrium-aluminium dopé au néodyme). Une opacification de la capsule antérieure ou de la fibrose peut entraîner une constriction de l'ouverture capsulaire (phimosis) et peut aussi requérir une capsulotomie par laser Nd-YAG. Le traitement de l'opacification capsulaire postérieure a suscité la fausse idée populaire que le laser pouvait éliminer une cataracte (figure 159.6).

Perspective

Le chirurgien doit procéder à un examen préopératoire chez tous les patients qui envisagent une extraction de la cataracte; il doit décrire les risques, les avantages, les autres

Figure 159.4 Études de la lentille intraoculaire.



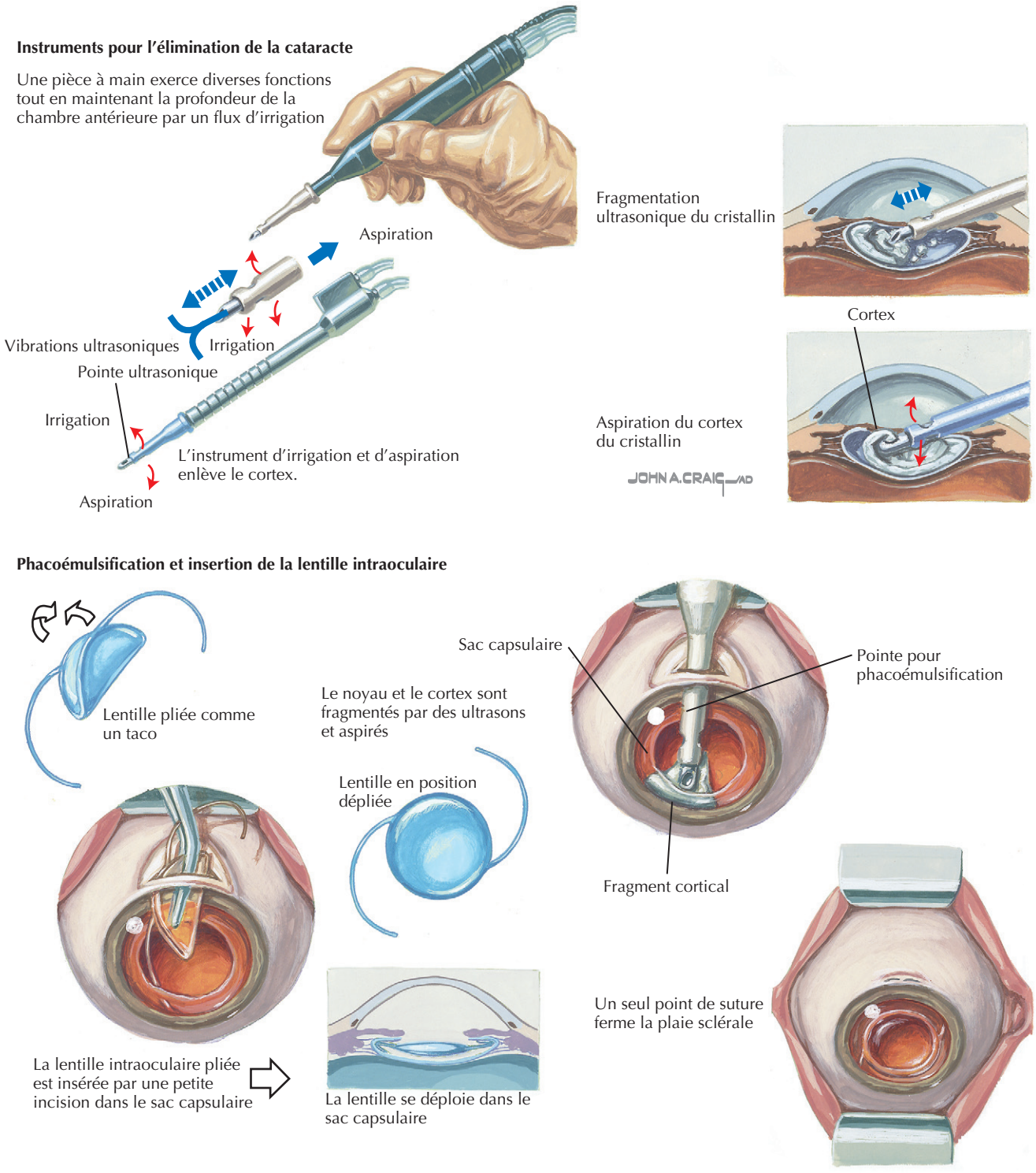
Une mesure précise de la courbure cornéenne, de la profondeur de la chambre antérieure et de la longueur axiale du globe est nécessaire pour le calcul de la puissance correctrice de la lentille intraoculaire

options et les complications potentielles. L'utilisation d'un modèle d'œil facilite grandement l'explication au patient de l'anatomie oculaire et du fonctionnement de la vision. Dans une pratique ophtalmologique universitaire, plus de 50 % des patients localisent de manière erronée le cristallin, la cornée, la rétine ou le nerf optique. La plupart ne savent pas ce qu'est une cataracte et sont trop gênés pour l'avouer à leur médecin. Par conséquent, il importe de ne pas présumer que les patients connaissent un peu l'anatomie oculaire ou qu'ils comprennent la physiologie de la vision. Les médecins doivent se rappeler que les patients ne peuvent comprendre les explications et la nécessité d'une intervention chirurgicale si on ne leur a pas rappelé quelques notions élémentaires d'anatomie oculaire et du mécanisme de la vision.

Éviter les erreurs de traitement

Obtenir une mesure précise de l'acuité visuelle de chaque œil est essentiel, car la perte de vision est un symptôme fréquent de la cataracte ainsi que de nombreuses autres pathologies ophtalmiques. La description subjective par le patient de la perte de vision correspond souvent peu aux résultats objectifs. Certains patients avec une importante perte de vision consultent longtemps après l'apparition de leurs symptômes, leurs plaintes étant relativement mineures. D'autres se plaignent fortement alors que leurs troubles visuels sont minimes. D'autres rapportent, de manière inexacte, l'apparition et le développement de leurs symptômes. Par exemple, un

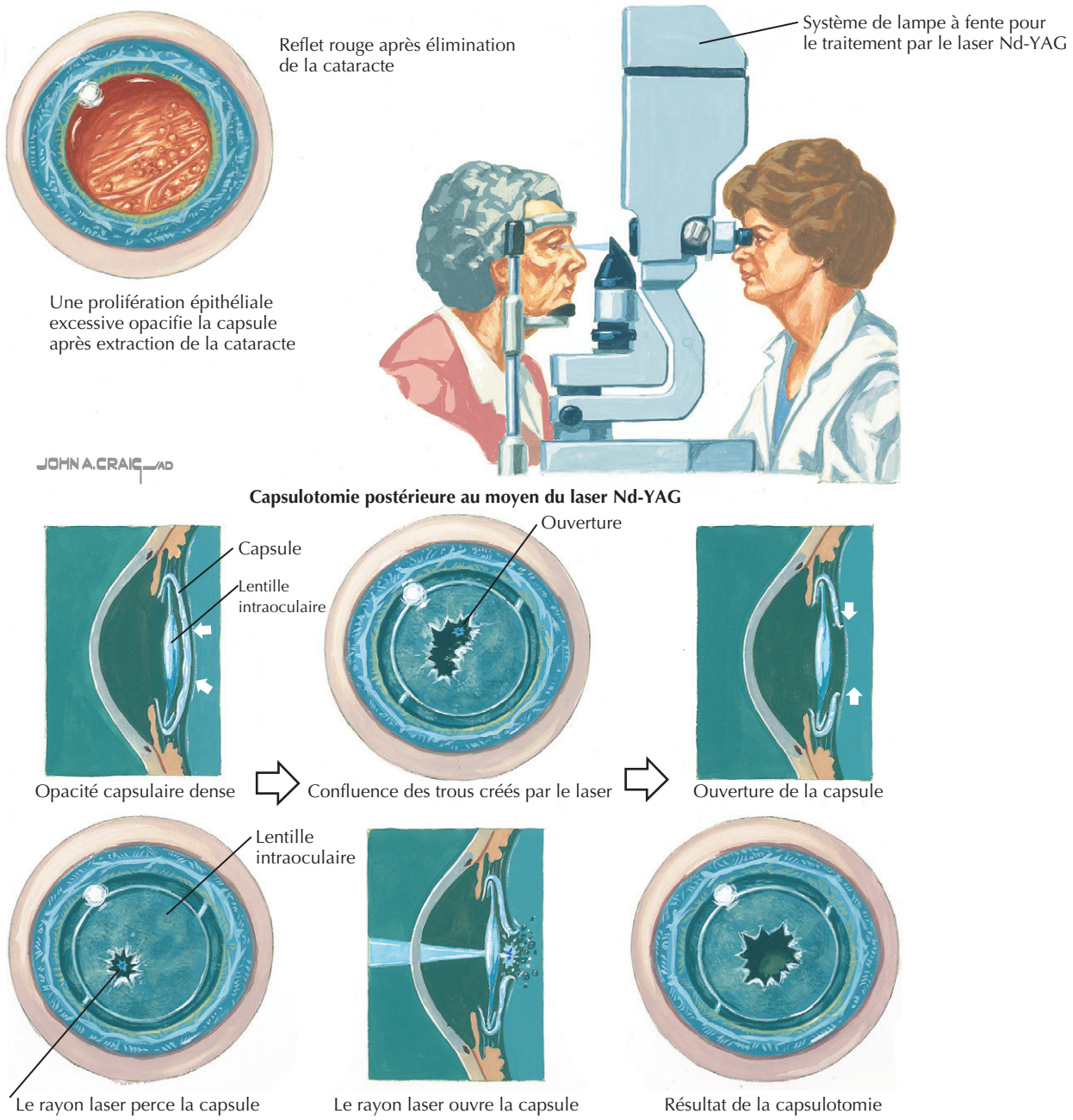
Figure 159.5 Phacoémulsification et insertion d'une lentille intraoculaire souple.



patient peut être atteint d'une maladie oculaire chronique et avoir perdu la vision d'un œil, mais ne le réaliser que lorsque la vision de l'autre œil sera altérée. Le patient interprète alors de manière erronée le problème comme une perte visuelle bilatérale aiguë, parce que chaque œil est désormais évalué individuellement. C'est pourquoi tous les rapports de perte de vision doivent être évalués soigneusement.

Si un DPAR est constaté, la perte visuelle est probablement due à une maladie du nerf optique (par exemple

Figure 159.6 Opacification postérieure de la capsule.



névrite optique ou neuropathie optique ischémique) ou à des lésions rétiniennes étendues. Ce n'est que rarement qu'un léger DPAR est constaté en cas de cataracte ou d'une opacification des milieux oculaires (par exemple une hémorragie intravitréenne chez un patient diabétique). Le médecin de première ligne devrait aussi contrôler les champs visuels, car une hémianopsie (cécité impliquant la moitié du champ visuel) ne diminue pas nécessairement l'acuité visuelle. En outre, la vision des couleurs doit être évaluée parce que, si elle est aberrante, une maladie du nerf optique ou de la rétine centrale est probable.

Si une perte de vision transitoire est signalée et tend à fluctuer avec le clignotement, la sécheresse oculaire est probablement en cause, et la qualité du film lacrymal de la surface oculaire doit être améliorée. Les autres causes de fluctuation visuelle peuvent être un diabète d'apparition récente, l'hyperglycémie provoquant un gonflement du cristallin et une myopie progressive. Une presbytie non corrigée doit être suspectée lorsque les patients âgés de plus de 40 ans signalent que leur vision est floue lorsqu'ils passent d'une vision à distance à une vision de près ou vice versa. Si un patient fait état d'une diminution de la vision durant 2 à 5 min comme si son champ visuel était masqué

par un rideau ou un nuage, une amaurose transitoire est probable, et une évaluation cardiovasculaire et neurologique est indiquée. Des changements visuels transitoires associés à une insuffisance de la carotide ou de l'artère basilaire peuvent être occasionnés par des mouvements cervicaux, en particulier d'extension. Une augmentation de la pression intracrânienne peut provoquer un œdème papillaire occasionnant une perte ou un flou visuel bilatéral transitoire de quelques secondes. Enfin, de nombreux médicaments systémiques, en particulier ceux qui ont une hypotension comme effet secondaire, peuvent causer des symptômes visuels transitoires.

Si la perte visuelle est douloureuse et aiguë, le recours à un ophtalmologiste est urgent. Le chapitre 58 a décrit ces pathologies fréquentes du segment antérieur et le syndrome des yeux rouges, ainsi que leur prise en charge. Si la perte visuelle est chronique et progressive, une cataracte ou un défaut de réfraction est probable. Toutefois, le clinicien de première ligne doit se rappeler que le glaucome, l'atrophie maculaire et les tumeurs cérébrales sont aussi des causes possibles. Les patients atteints de tumeur cérébrale peuvent se plaindre de maux de tête, de nausées au réveil ou de divers symptômes neurologiques. Il est important de se rappeler que les affections oculaires causent très rarement des céphalées.

Futures directions

La chirurgie de la cataracte est certainement l'une des interventions les plus efficaces en médecine. Des incisions de plus en plus petites sont rendues possibles par l'amélioration des procédés de fragmentation du cristallin. La technologie des lentilles intraoculaires ne cesse de s'affiner. Ces progrès facilitent une récupération rapide de la vision. Des lentilles intraoculaires ajustées au laser, des lentilles multifocales et des implants oculaires de réfraction sont continuellement améliorés et offrent des perspectives prometteuses pour la correction de la myopie, de l'hypermétropie, de l'astigmatisme et de la presbytie. En fait, l'implantation de lentille, grâce aux progrès technologiques, pourrait un jour rivaliser avec la chirurgie de correction au laser et remplacer avantageusement les lunettes ou les lentilles de contact pour la correction des défauts de réfraction.

Ressources supplémentaires

Johns KJ, éd. Eye care skills. Cédérom. San Francisco : American Academy of Ophthalmology; 2005.

Ce cédérom comprend huit séries d'exercices éducatifs en PowerPoint de formation pédagogique pour les non-spécialistes et les fournisseurs de soins de santé associés. Il est disponible auprès de l'American Academy of Ophthalmology, PO Box 7424, San Francisco, CA 94120-7424.

Tasman WJ, Jaeger EA, éds. Duane's clinical ophthalmology. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

Cet ouvrage en plusieurs volumes, consacré par le temps, fournit une revue exhaustive de l'ophtalmologie.

Données probantes

1. Albert DM, Jakobiec F, éds. Principles and practice of ophthalmology. 2e éd. Philadelphie : WB Saunders; 2000.
   Cet ouvrage en plusieurs volumes est une référence utile et exhaustive en matière d'ophtalmologie.
2. American Academy of Ophthalmology. Section 2 : Fundamentals and principles of ophthalmology. Basic and clinical science course. Vol. 2. Section 3 : Optics, refraction and contact lens. Basic and clinical science course. Vol. 2. Section 11. Lens and cataract. Basic and clinical science course. Vol. 11. San Francisco : American Academy of Ophthalmology; 2006-2007.
   La BCSC (Basic and clinical science course) est une série de 14 volumes de textes fondamentaux dans lesquels l'American Academy of Ophthalmology fournit aux ophtalmologistes les informations de base nécessaires pour réussir leur examen de certification. Chaque volume est un excellent aperçu du thème de l'intitulé et comprend un grand nombre de photos, de diagrammes et des illustrations instructives. Il ne s'agit pas de livres exhaustifs, mais ils constituent une excellente source d'informations de base.
3. Bradford CA, éd. Basic ophthalmology for medical students and primary care residents. 8e éd. San Francisco : American Academy of Ophthalmology; 2004.
   Cet ouvrage est une excellente référence clinique pour les prestataires de soins primaires.
4. Felson DT, Anderson JJ, Hannan MT, et al. Impaired vision and hip fracture. The Framingham Study. J Am Geriatr Soc 1989; 37 (6) : 495-500. PMID : 2715555.
   Cet article examine la responsabilité d'une diminution de l'acuité visuelle dans l'augmentation du risque de fracture de hanche.
5. Kaiser PK, Friedman NJ, Pineda R, éds. The Massachusetts eye and ear infirmary illustrated manual of ophthalmology. 2e éd. Philadelphie : WB Saunders; 2004.
   Ce guide pratique, tout en couleurs, offre d'abondantes informations cliniques. Il comprend des centaines de photographies cliniques et constitue un manuel concis d'ophtalmologie générale particulièrement utile pour les pourvoyeurs de soins de santé primaires et les praticiens en formation.
6. Ledford JK, éd. Handbook of clinical ophthalmology for eyecare professionals. 1re éd. Thorofare : Slack; 2001.
   Ce texte est une référence de base pour les professionnels des soins oculaires en formation.
7. Newell FW. Ophthalmology : principles and concepts. 8e éd. Saint Louis : Mosby; 1996.
   Cet ouvrage classique et général est très lisible et donne un bon aperçu de l'ophtalmologie de base. Cependant, il ne comprend pas les avancées les plus actuelles.
8. Palay DA, Krachmer JH, éds. Ophthalmology for the primary care physician. 1re éd. Saint Louis : Mosby; 1997.
   Voici une référence ophtalmique utile en un seul volume pour le pourvoyeur de soins primaires.
9. Trobe JD. The physicians'guide to eye care. 2e éd. San Francisco : American Academy of Ophthalmology; 2001.
   Ce texte est un bon guide pour les soins ophtalmologiques.
10. Wilmer Eye Institute. Eye diseases alert : primer on cataracts. Johns Hopkins Health Alerts : Vision and eye care. Bethel : Medletter Associates, LLC; 2006.
    Il s'agit d'une bonne introduction aux cataractes.
11. Wilmer Eye Institute. Eye care alert : diagnosing cataract diseases. Johns Hopkins Health Alerts : Vision and eye care. Bethel : Medletter Associates, LLC; 2006.
    Ce texte fournit des informations utiles sur les cataractes.
12. Yoder DM, Fowler WC, Lloyd AH. Anatomic eye models as a patient education modality. Ophthalmic Pract 1999; 17 (1) : 12-8.
    Cet important article souligne l'utilité des modèles oculaires pour l'explication des concepts de la vision aux patients.

Sandra M. Johnson

160

Glaucome

Introduction

Le glaucome est une des principales causes de cécité aux États-Unis et dans le monde. Il se définit comme une neuropathie optique, avec des anomalies caractéristiques du champ visuel, souvent associée à une pression intraoculaire (PIO) élevée. Quelques 80 000 Américains sont aveugles en raison d'un glaucome, et il est la principale cause de cécité chez les Afro-Américains. Le glaucome primaire à angle ouvert (GPAO) est la forme la plus courante aux États-Unis, en Europe et en Afrique. Les patients à risque doivent être soumis à une surveillance permanente avec instauration d'un traitement dès la détection. En effet, le patient atteint ne s'en aperçoit que lorsque la perte de la vision est avancée et irréversible. Les facteurs de risque traditionnels sont l'ascendance afro-américaine, les antécédents familiaux de la maladie, une élévation de la PIO et l'âge. Des paramètres oculaires comme le rapport excavation/disque optique et l'épaisseur de la cornée sont importants dans l'évaluation du risque de dommages causés par une pression oculaire élevée. Le glaucome est également associé à des facteurs de risque vasculaires, au diabète sucré et à l'hypertension, ainsi qu'à la myopie ou à l'hypermétropie. Aux États-Unis, le nombre de cas augmente en raison du vieillissement de la population.

Étiologie et pathogénie

Avec l'âge, la PIO s'élève typiquement dans les limites de la norme, de 10 à 21 mmHg. La PIO est déterminée principalement par le taux de production de l'humeur aqueuse et la résistance à son évacuation à travers le réseau trabéculaire (figure 160.1). Une PIO élevée est habituellement causée par une résistance accrue à l'évacuation, mais il existe un glaucome sans PIO élevée. Puisque les patients peuvent avoir un glaucome dépendant de la pression ou indépendant de la pression, d'autres facteurs mal connus sont considérés comme pouvant fragiliser les axones des nerfs optiques. Les facteurs suspectés comprennent la structure de la lame criblée et l'irrigation sanguine du nerf optique.

Dans le GPAO, les structures de l'angle du segment antérieur semblent normales. L'angle, qui est la jonction entre la cornée et l'iris, contient le réseau trabéculaire. L'utilisation de lentilles spéciales dans une technique appelée « gonioscopie » permet une observation de l'angle. Dans le glaucome secondaire à angle ouvert, l'angle est ouvert, mais une cause de dysfonctionnement ou d'obstruction peut être relevée à l'examen ou dans les antécédents. Par exemple, l'utilisation de corticoïdes peut augmenter la résistance à l'évacuation de l'humeur aqueuse chez environ un tiers des patients, une minorité ayant une augmentation cliniquement significative de la PIO. Un pourcentage plus élevé de patients atteints de glaucome montrera une augmentation de la PIO. Une augmentation de la pression veineuse épisclérale, qui peut être idiopathique ou secondaire, cause un glaucome à angle ouvert secondaire. Les affections conduisant à une pression veineuse épisclérale élevée sont des fistules carotidodurales, le syndrome de Sturge-Weber, une ophtalmopathie thyroïdienne, une tumeur rétro-orbitaire et le syndrome de la veine cave supérieure. Un traumatisme peut également conduire à un dysfonctionnement d'un angle ouvert.

Un glaucome à angle fermé ou étroit, tel que défini par la gonioscopie, est l'autre catégorie principale de glaucome ; il est plus fréquent dans les populations asiatiques et augmente avec le vieillissement. Il pourrait être la conséquence de facteurs anatomiques de base comme la profondeur de la chambre antérieure, qui conduit à un blocage pupillaire. La fermeture de l'angle peut aussi être secondaire à un processus pathologique qui tire l'iris sur le réseau trabéculaire, comme le glaucome néovasculaire, ou à un processus, comme une tumeur intraoculaire, qui pousse l'iris en avant, provoquant l'obstruction de l'angle.

Figure 160.1 Pression intraoculaire.

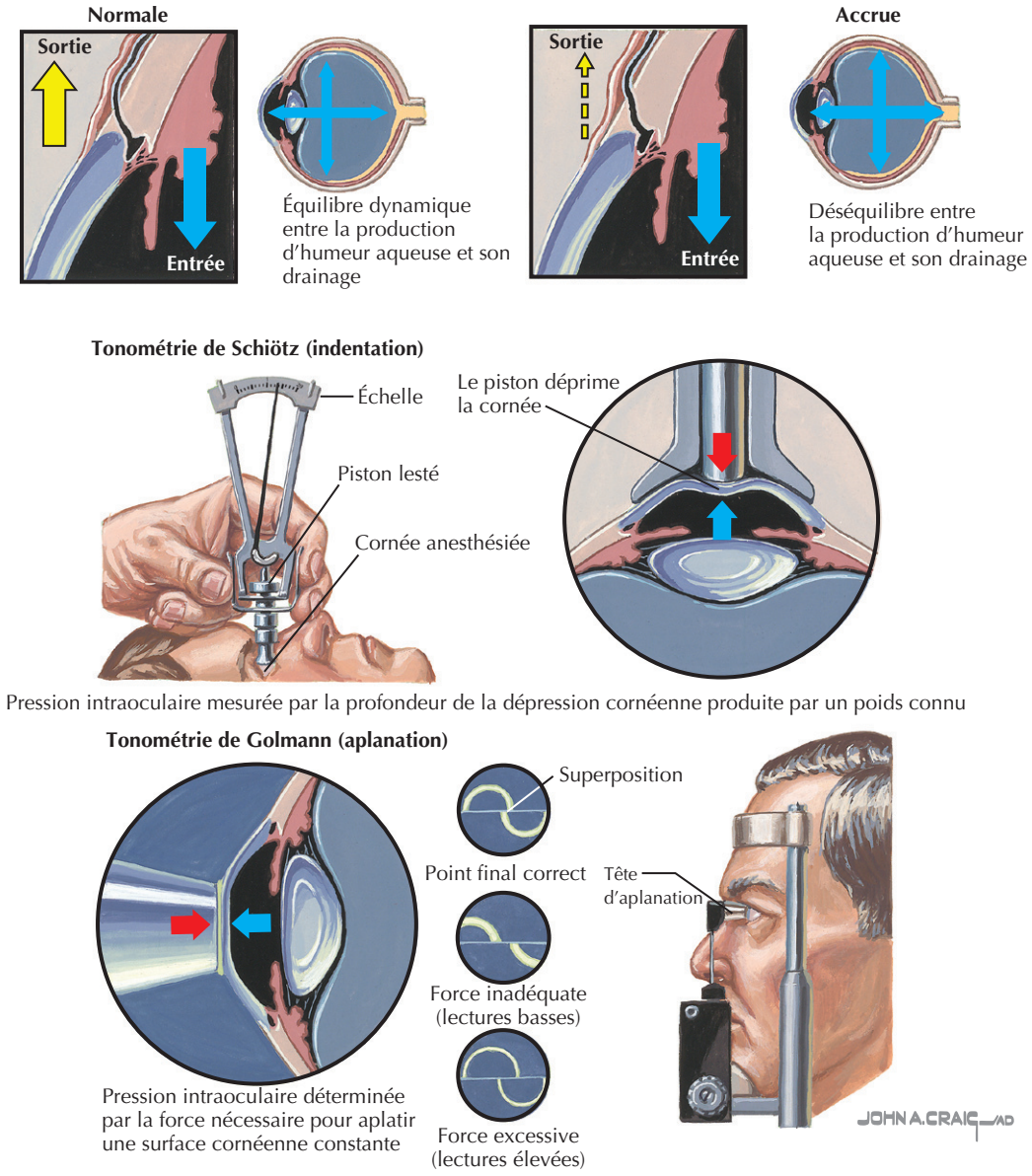


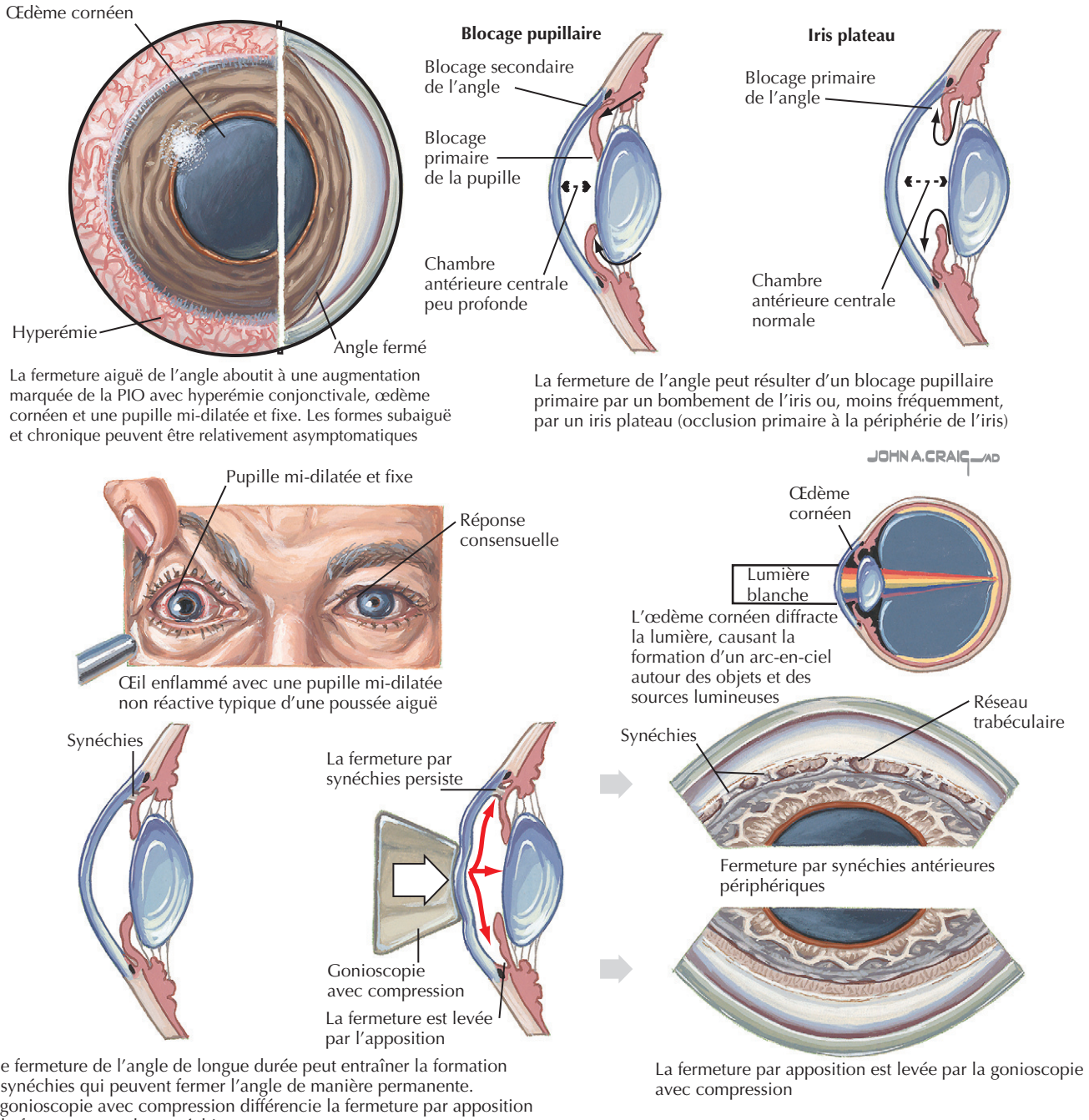
Tableau clinique

On constate certaines différences dans les manifestations du glaucome. Un glaucome à angle ouvert grave entraîne une perte de vision indolore. Un glaucome aigu à angle fermé se manifeste de façon spectaculaire par une douleur et une rougeur de l'œil, une vision brouillée, des nausées et des vomissements (figure 160.2). Le glaucome néovasculaire secondaire à une maladie vasculaire de la rétine comme la rétinopathie diabétique proliférante peut se présenter essentiellement comme un glaucome aigu à angle fermé. Ces deux types de glaucome se caractérisent par un angle fermé et une élévation aiguë de la PIO, ce qui entraîne des symptômes communs. Un nourrisson peut être né avec un défaut de développement dans le système d'évacuation de l'humeur aqueuse, ce qui aboutit à un glaucome congénital avec une photophobie caractéristique, du larmoiement et une cornée trouble.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du glaucome basé sur les symptômes d'un patient est large. Un patient avec une perte de vision indolore peut avoir un décollement de la rétine, une dégénérescence maculaire, une cataracte ou une occlusion artérielle. Le diagnostic différentiel de fermeture aiguë de

Figure 160.2 Glaucome primaire à angle fermé.



La fermeture aiguë de l'angle aboutit à une augmentation marquée de la PIO avec hyperémie conjonctivale, œdème cornéen et une pupille mi-dilatée et fixe. Les formes subaiguë et chronique peuvent être relativement asymptomatiques

La fermeture de l'angle peut résulter d'un blocage pupillaire primaire par un bombement de l'iris ou, moins fréquemment, par un iris plateau (occlusion primaire à la périphérie de l'iris)

Œil enflammé avec une pupille mi-dilatée non réactive typique d'une poussée aiguë

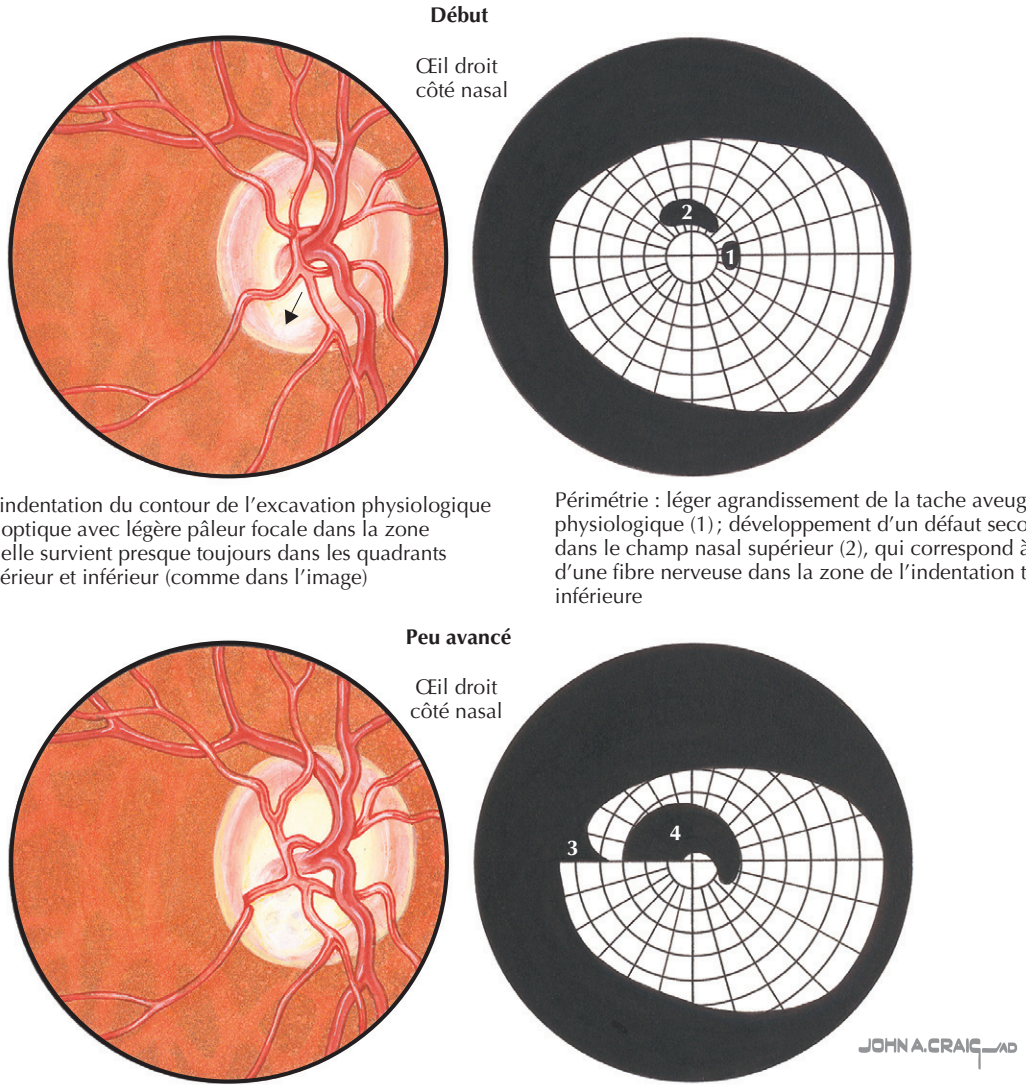
Une fermeture de l'angle de longue durée peut entraîner la formation de synéchies qui peuvent fermer l'angle de manière permanente. La gonioscopie avec compression différencie la fermeture par apposition de la fermeture par des synéchies

La fermeture par apposition est levée par la gonioscopie avec compression

l'angle est celui de l'œil rouge et comprend des affections telles que la kératite infectieuse, la conjonctivite, la cellulite orbitale et l'uvéite.

Le diagnostic différentiel du glaucome basé sur l'examen oculaire inclut d'autres neuropathies optiques, notamment une neuropathie optique ischémique aiguë, des neuropathies optiques toxiques comme la carence en vitamine B12 et une névrite optique précédente. Des adénomes hypophysaires peuvent causer des anomalies du nerf optique et du champ visuel qui ressemblent à un glaucome. En général, les autres neuropathies optiques montrent plus de pâleur que d'excavation en comparaison du glaucome, dans lequel la perte de cellules ganglionnaires conduit à une excavation ou à un amincissement de l'anneau neurorétinien beaucoup plus marqué que la pâleur.

Figure 160.3 Modifications du disque optique et champ visuel dans le glaucome.



Fundoscopie : indentation du contour de l'excavation physiologique dans le disque optique avec légère pâleur focale dans la zone d'indentation ; elle survient presque toujours dans les quadrants temporaux supérieur et inférieur (comme dans l'image)

Périmétrie : léger agrandissement de la tache aveugle physiologique (1) ; développement d'un défaut secondaire dans le champ nasal supérieur (2), qui correspond à une lésion d'une fibre nerveuse dans la zone de l'indentation temporale inférieure

Fundoscopie : indentation accrue du contour de l'excavation ; amincissement de l'anneau de l'excavation (agrandissement de l'excavation) ; approfondissement de l'excavation ; lame criblée visible dans les zones les plus profondes

Périmétrie : constriction localisée du champ visuel nasal supérieur (3) en raison d'une lésion progressive des fibres temporales inférieures ; un scotome supérieur en forme d'arc (scotome de Bjernum) se développe (4)

Démarche diagnostique

Le diagnostic nécessite un examen ophtalmologique complet, notamment la gonioscopie et le test automatisé du champ visuel. La gonioscopie détermine si le glaucome est de type à angle ouvert ou à angle fermé ou est susceptible de progresser vers la fermeture de l'angle. L'examen des structures intraoculaires détermine si un patient a une cause secondaire de glaucome. La PIO est mesurée, et le nerf optique est étroitement contrôlé. Le test automatisé du champ visuel sert à l'évaluation de la fonction du nerf optique et à la mesure des scotomes relatifs non détectés par le test de confrontation du champ visuel. On mesure l'épaisseur cornéenne centrale afin d'évaluer le risque de dommages glaucomateux dus à la PIO élevée. La figure 160.3 montre la corrélation entre les caractéristiques du disque et les modifications du champ visuel.

Soins et traitement

Aux États-Unis, la plupart des cas de glaucome sont traités par des collyres (tableau 160.1), ensuite par laser, puis par incision chirurgicale.

Traitement optimal

Le principe qui guide l'agressivité thérapeutique est le niveau de PIO qu'il faut atteindre. Après avoir terminé l'examen clinique, l'ophtalmologiste choisit un niveau de

Tableau 160.1 Médicaments topiques couramment utilisés pour le traitement du glaucome

Classe de médicament	Membres	Effets systémiques	Effets secondaires oculaires fréquents*
β-bloquants	Timolol, métipranolol, cartéolol, bétaxolol, lévobunolol	Bradycardie, aggravation des maladies pulmonaires, dépression, malaise	Non spécifiques
Analogues des prostaglandines	Latanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostone	Rares	Épaississement ou assombrissement des cils, prudence en cas d'inflammation, assombrissement de l'iris
Inhibiteurs topiques de l'anhydrase carbonique	Dorzolamide, brinzolamide	À éviter en cas d'allergie vraie aux sulfamidés	Non spécifiques
Agents adrénergiques	Brimonidine, apraclonidine	Hypotension, somnolence, sécheresse de la bouche	Allergie, notamment des paupières

* Tous les collyres peuvent provoquer une irritation oculaire se manifestant par une sensation de corps étranger, de l'hyperémie, des picotements ou une sensation de brûlure.

PIO dont il estime qu'il ne causera pas de nouveaux dégâts glaucomateux. À cet effet, il est guidé par de nombreux et vastes essais cliniques parrainés par le National Eye Institute. Le choix du traitement est basé sur les antécédents médicaux du patient et doit tenir compte de la qualité de vie. Si l'affection s'aggrave, alors le niveau de PIO à atteindre sera réévalué. C'est le champ visuel et les évaluations du disque optique qui permettront de juger si l'affection s'aggrave ou est stabilisée.

Pour le glaucome à angle ouvert, une trabéculoplastie au laser est utilisée lorsque le traitement médical échoue. Son effet peut durer de quelques mois à quelques années. Certains patients reçoivent de multiples traitements pour chaque œil.

Après que la PIO a été réduite autant que possible par des médicaments, le traitement du glaucome à angle fermé est l'iridotomie périphérique au laser (IPL). Ce procédé utilise un laser pour créer une ouverture dans l'iris périphérique supérieur afin permettre une voie alternative pour le flux d'humeur aqueuse de la chambre postérieure vers l'antérieure. L'IPL, comme la trabéculoplastie, s'effectue au cabinet médical; elle est très peu douloureuse et le taux de réussite est élevé.

En cas d'échec de la thérapie médicale poussée jusqu'au maximum toléré et du traitement au laser, l'incision chirurgicale peut être envisagée. Dans l'intervention filtrante la plus courante, la trabéculectomie, on perce un petit trou par lequel l'humeur aqueuse peut s'écouler de la chambre antérieure dans l'espace sous-conjonctival. La collection de liquide, sous la paupière supérieure, forme ce que l'on appelle une *bulle de filtration*, dont la paroi est la conjonctive amincie. Dans de nombreuses circonstances, cette mince barrière ne peut empêcher la pénétration de bactéries qui accèdent alors à l'espace intraoculaire et causent une infection grave. Tout patient qui a subi une chirurgie filtrante et chez qui un œil rouge se développe doit subir un examen d'urgence. L'autre procédé important de filtration, utilisé chez des patients qui ont une cicatrice conjonctivale ou qui risquent d'en avoir une, consiste en une plaque disposée dans un quadrant supérieur et raccordée à un petit tube inséré dans la chambre antérieure. Ces valves de glaucome ou implants de drainage détournent l'humeur aqueuse vers la plaque, puis dans l'espace sous-ténonien.

Le glaucome congénital est une maladie chirurgicale comme le glaucome aigu à angle fermé. L'intervention est réalisée après une certaine stabilisation de la pression par des médicaments. Une chirurgie de l'angle, appelée « goniotomie » ou « trabéculotomie », est généralement le procédé de première ligne et est curative chez de nombreux nourrissons.

Éviter les erreurs de traitement

Lors du choix du traitement local, une cause d'erreur fréquente est de ne pas prêter attention aux antécédents médicaux du patient. Une idée fausse très répandue est que les gouttes oculaires ne sont pas de vrais médicaments qui puissent être absorbés et produire des effets systémiques. Les conséquences systémiques les plus courantes résultent de l'usage topique des β-bloquants. Le tableau 160.1 donne un aperçu des principaux effets secondaires systémiques des classes habituelles de médicaments utilisés contre le glaucome.

Futures directions

La recherche sur le glaucome comprend l'identification des bases génétiques de la maladie et, plus élégamment, la compréhension du processus par lequel le réseau trabéculaire se sclérose. Chercher d'éventuelles caractéristiques structurelles ou vasculaires du nerf optique qui sont innées et qui prédisposent les individus à une neuropathie optique glaucomateuse est particulièrement important. Un gène, présent chez environ 16 % des patients atteints de GPAO, a été identifié, et un test de dépistage peut maintenant être utilisé cliniquement dans des cas sélectionnés. Un autre

grand domaine d'étude est la vascularisation de la tête du nerf optique, qui, compte tenu de sa localisation anatomique et du nombre d'afférences, a été jusqu'à présent difficile à visualiser. La technologie de mise en évidence de la couche rétinienne des cellules ganglionnaires et du nerf optique, en vue d'un dépistage plus fiable de la maladie et d'un suivi plus précis et plus objectif de sa progression, continue à s'améliorer. Les progrès se poursuivent dans la compréhension de la cascade menant à la mort des cellules ganglionnaires, ces nouvelles connaissances pouvant conduire à l'élaboration de nouveaux agents pharmacologiques neuroprotecteurs. Cette recherche s'associe à d'autres études neurobiologiques de maladies comme les accidents cérébrovasculaires et la maladie d'Alzheimer.

La recherche sur la thérapie médicale continuera à se concentrer sur l'amélioration de l'observance du traitement par le développement de schémas thérapeutiques plus simples et de nouveaux agents pharmacologiques, tels que les analogues des prostaglandines, qui ne nécessitent qu'une administration quotidienne. La plupart des autres agents topiques peuvent maintenant être utilisés deux fois par jour. Le développement de médicaments combinés est également susceptible d'améliorer l'observance du patient et la commodité d'usage. La recherche chirurgicale porte sur des procédés qui permettent le passage de l'humeur aqueuse au-delà de l'obstruction du réseau trabéculaire dans le canal de Schlemm, ce qui est une voie plus physiologique.

Ressources supplémentaires

American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern. 2005. Accessible à http://www.aao.org/education/library/ppp/poag_new.cfm.

Ce site décrit les modes actuels de pratique en thérapeutique du glaucome et sert de référence pour les praticiens.

Cantor LB, éd. Section 10 : Glaucoma. In : Basic and clinical science course 2002. San Francisco : American Academy of Ophthalmology ; 2002.

Ce document a été rédigé par un groupe d'experts qui passent en revue la littérature et fournissent un résumé de la perception actuelle des sous-spécialités ophtalmologiques comme celle s'occupant du glaucome.

Données probantes

1. Colomb E, Nguyen TD, Bechetoille A, et al. Association of a single nucleotide polymorphism in the TIGR/MYOCILIN gene promoter with the severity of primary open-angle glaucoma. Clin Genet 2001 ; 60 (3) : 220-5. PMID : 11595024.

   Ce travail sur le gène de la myociline a été la percée majeure dans l'étude génétique du glaucome.

2. Jampel HD, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, et al. Risk factors for late-onset infection following glaucoma filtration surgery. Arch Ophthalmol 2001 ; 119 : 1001-8. PMID : 11448322.

   Ces auteurs ont examiné 131 cas d'endophtalmie due à une bulle de filtration afin d'identifier les facteurs de risque d'infection. Les risques comprenaient l'utilisation de la mitomycine pendant l'intervention et l'utilisation continue d'antibiotiques topiques après l'opération.

3. Kass MA, Heuer DK, Higgenbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study : a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002 ; 120 (6) : 701-13. PMID : 12049574.

   Cette étude identifie les facteurs de risque de développement du glaucome chez des patients ayant une PIO élevée. Elle apporte la preuve de l'utilité de la mesure de l'épaisseur cornéenne centrale et du calcul du rapport excavation/disque dans l'évaluation du risque de glaucome chez ces patients.

4. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol 1991 ; 109 (8) : 1090-5. PMID : 1867550.

   Cette étude illustre l'augmentation du risque de glaucome dans la race noire ainsi qu'en fonction de l'âge. Elle montre aussi que les mesures de PIO ne suffisent pas toujours au diagnostic du glaucome.

Travis A. Meredith ▪ Pinchas Rosenberg

161

Rétinopathie diabétique

Introduction

La rétinopathie diabétique est la cause la plus importante de perte visuelle chez les adultes d'âge actif aux États-Unis. Presque toutes les personnes qui sont diabétiques depuis 20 ans, ou plus, ont une rétinopathie diabétique, une statistique impressionnante, car pas moins de 16 millions de patients aux États-Unis sont touchés par le diabète. La rétinopathie diabétique devient plus fréquente avec l'augmentation de la durée de la maladie. L'étude ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a développé et popularisé un système de classification qui reconnaît que la rétinopathie diabétique passe par un certain nombre d'étapes jusqu'à ce qu'elle atteigne une telle gravité qu'elle entraîne une perte visuelle. Les premières étapes sont appelées *rétinopathie non proliférante*. Ces étapes peuvent être subdivisées en légère, modérée, modérément sévère à sévère. La *rétinopathie proliférante*, un stade ultérieur, se produit lorsque les vaisseaux sanguins anormaux se développent à la surface de la rétine ou sur le nerf optique et peut être différenciée en phases précoces et à risque élevé.

Étiologie et pathogénie

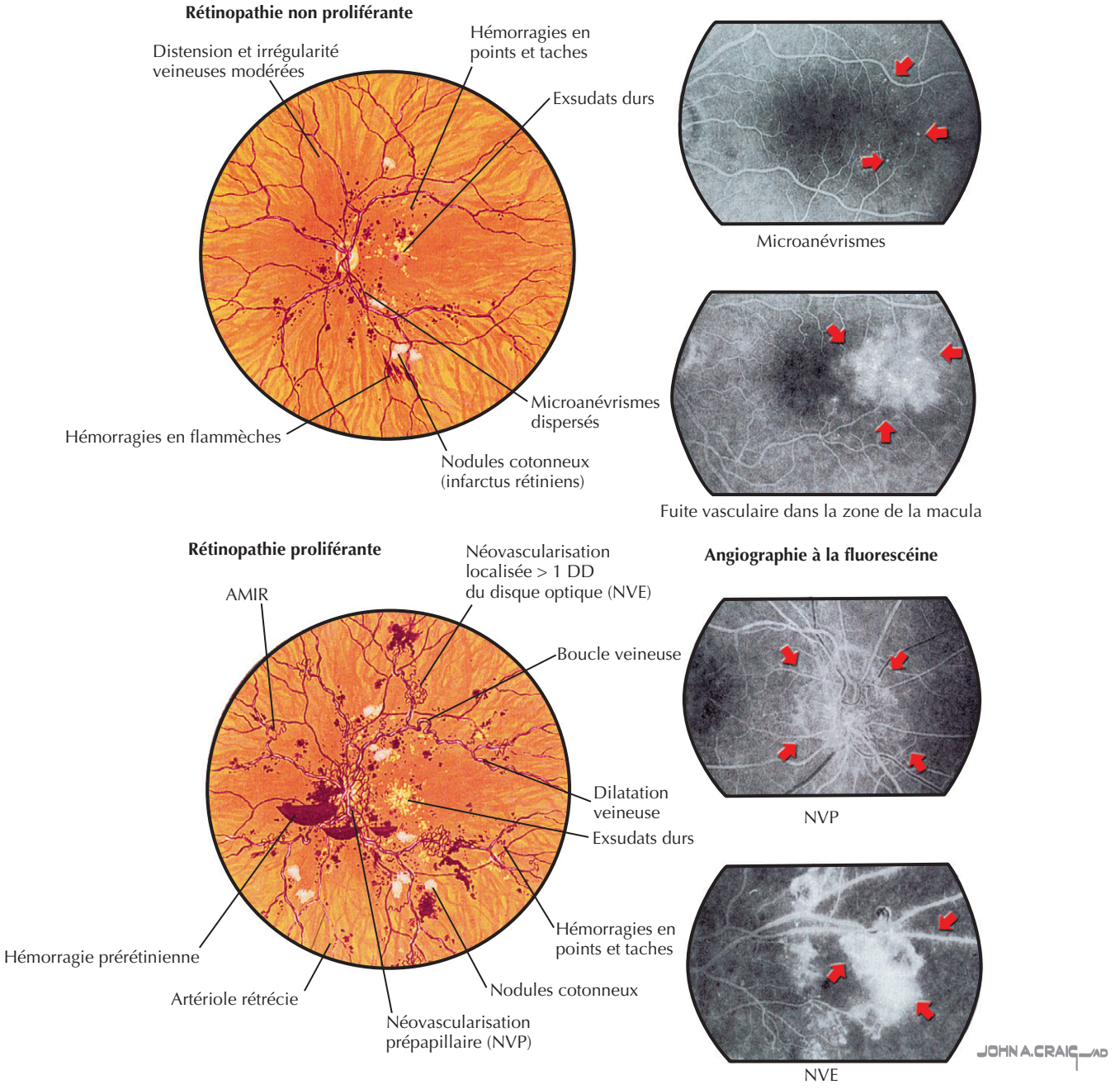
La séquence précise des événements dans la rétinopathie diabétique est complexe et, en dépit de multiples études, n'est pas entièrement comprise. L'hyperglycémie joue le rôle pathogénique principal dans le développement des nombreuses anomalies qui aboutissent finalement à une perte de vision chez les patients non traités. Avec l'hyperglycémie, l'hémoglobine A1C augmente, comme l'hormone de croissance. Le contenu des cellules en sorbitol s'accroît. L'épaississement des membranes basales est un changement pathologique précoce et peut être observé dans l'épithélium du corps ciliaire. Les membranes basales des capillaires s'épaississent et il y a une perte sélective des cellules murales (péricytes). Les cellules endothéliales prolifèrent dans certains capillaires, tandis que d'autres deviennent acellulaires. Avec l'aggravation de la maladie, certaines zones se détériorent, aboutissant à un lit capillaire non perfusé constitué de bandes acellulaires de membrane basale épaissie. Des microanévrismes de la paroi des capillaires se développent sous forme de diverticules dans d'autres zones de la rétine. Finalement, des microanévrismes deviennent hypercellulaires, s'oblitèrent et parfois se thrombosent.

La circulation du sang dans la rétine change avec l'aggravation de la maladie. Les vaisseaux rétiniens ne sont pas directement régulés par le système nerveux autonome ; ils le sont plutôt par un processus d'autorégulation qui se perd avec l'aggravation de la maladie. Souvent, l'hypertension systémique détériore encore davantage le système vasculaire rétinien et est associée à un risque accru d'incidence de rétinopathie diabétique, d'aggravation et de perte visuelle.

Lorsque l'hypoxie focale survient, deux importants processus concomitants affectent progressivement la rétine. Le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) contribue à la rupture de la barrière hématorétinienne dans la rétinopathie diabétique précoce. D'un point de vue thérapeutique (voir plus bas), des inhibiteurs du VEGF (ils inhibent la tyrosine kinase du récepteur du VEGF) se sont avérés capables d'atténuer cet effet sur la barrière hématorétinienne. La perméabilité accrue des capillaires vasculaires entraîne un *œdème maculaire*. Lorsque cet œdème maculaire implique la zone centrale, une perte visuelle de gravité légère à modérée commence à se manifester.

Le deuxième processus important est le développement de nouveaux vaisseaux sanguins anormaux, appelé « rétinopathie diabétique proliférante » ou « néovascularisation ». Ces nouveaux vaisseaux sont le plus souvent observés sur le nerf optique et sur la surface de la rétine, mais dans des cas extrêmes ils peuvent envahir l'iris et le réseau trabéculaire, produisant un glaucome néovasculaire avec une ischémie rétinienne marquée. On a montré que le VEGF était suffisant pour le développement de la néovascularisation rétinienne ; son développement peut être obtenu par

Figure 161.1 Rétinopathie diabétique.
AMIR : anomalies microvasculaires intrarétiniennes ; DD : diamètre du disque optique ou diamètre papillaire ; NVE : néovascularisation extrapapillaire ; NVP : néovascularisation prépapillaire.



induction de l'expression du VEGF dans la rétine et, au contraire, peut être bloqué, expérimentalement, par des inhibiteurs du VEGF.

Tableau clinique et démarche diagnostique

Les premières manifestations de la rétinopathie diabétique sont des microanévrismes, de petites taches rondes et rouges sur la rétine, qui sont des diverticules de la paroi des capillaires (figure 161.1). L'injection d'un colorant fluorescent dans une veine du coude met bien en évidence ces microanévrismes et permet des photographies de l'intérieur de l'œil qui montrent que ces lésions sont plus nombreuses que celles que l'on aperçoit à la simple fundoscopie. Plus tard, de petites hémorragies intrarétiniennes de forme circulaire, appelées « hémorragies en points et taches », apparaissent. Elles ont tendance à survenir dans la couche plexiforme

Figure 161.2 Tomographie en cohérence optique.

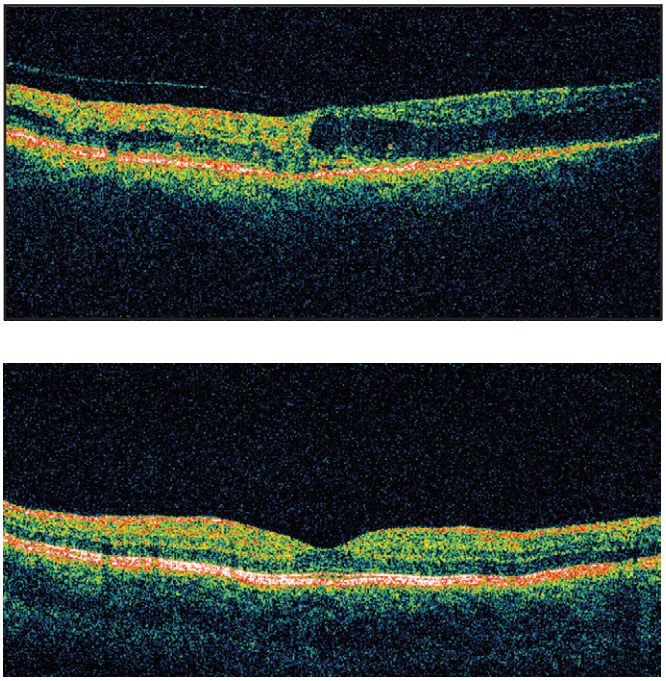


Image de tomographie en cohérence optique d'une macula diabétique œdématiée (en haut) et d'une macula normale (en bas)

externe, où les cellules bipolaires et de Mueller sont orientées verticalement. Plus près du nerf optique, où les couches de fibres nerveuses sont plus serrées, les hémorragies peuvent être plus superficielles et, en suivant la couche des fibres nerveuses, prendre un aspect de flammèches.

Avec l'augmentation de la perméabilité capillaire, du liquide s'accumule dans la rétine, généralement dans les couches moyennes ; à l'ophtalmoscope, la rétine paraît épaissie. Lorsque l'épaississement implique la macula, la zone centrale prend un aspect kystique (*œdème maculaire cystoïde*), ce qui provoque une perte visuelle légère à modérée. Si la perméabilité augmente encore davantage, des lipoprotéines se déposent dans les couches moyennes rétiniennes, conduisant à la formation d'*exsudats durs*, c'est-à-dire des accumulations jaunes distribuées de manière inégale dans la rétine et souvent associées à des zones d'épaississement et d'œdème. Ces changements maculaires sont visualisés de façon spectaculaire au moyen d'un nouveau dispositif d'imagerie rétinienne, appelé « tomographie en cohérence optique » (figure 161.2).

À des stades ultérieurs (souvent associés à une forte hypertension artérielle), des infarctus focalisés dans la couche de fibres nerveuses, appelés « nodules cotonneux » (altérations rétiniennes superficielles d'aspect blanchâtre, duveteux et à contours flous), se développent. L'angiographie à la fluorescéine montre que ces zones correspondent à des obstructions et disparitions de capillaires. Avec le développement de l'ischémie, les veines deviennent *moniliformes*, c'est-à-dire qu'elles présentent alternativement des étranglements et des renflements. Les artères se rétrécissent et, à grande échelle, les veines principales forment des boucles. De plus petites altérations intrarétiniennes des petits vaisseaux et des capillaires consistent en dilatations appelées « anomalies microvasculaires intrarétiniennes » (AMIR).

Le développement de l'hypoxie conduit alors à l'élaboration de facteurs vasogéniques, notamment du VEGF, qui stimulent la formation de touffes néovasculaires à la surface de la rétine et du nerf optique (figure 161.3). Ces nouveaux petits vaisseaux anormaux percent la membrane limitante interne de la rétine et commencent à proliférer à la face postérieure du vitré en l'utilisant comme une sorte d'échafaudage. Ces vaisseaux sont fragiles et se rompent facilement, provoquant une hémorragie, notamment sous l'effet des tractions du vitré. Avec la croissance de plus en plus exubérante des vaisseaux, ceux-ci s'accompagnent de tissu fibreux dans leur développement. Le vitré se contracte alors en soulevant le tissu fibrovasculaire et exerce parfois une force suffisante pour causer un *décollement de rétine par traction*. La vision peut être perdue soit en raison de l'hémorragie intravitréenne, qui bloque l'accès des images visuelles à la rétine, soit à la suite du décollement de la macula par la prolifération fibrovasculaire. En règle générale, la plupart de ces anomalies apparaissent à un certain moment au fond de l'œil. Leur description précise, leur gravité et leur étendue sont combinées pour former la grille de classement qui est utilisée dans les études cliniques.

Soins et traitement

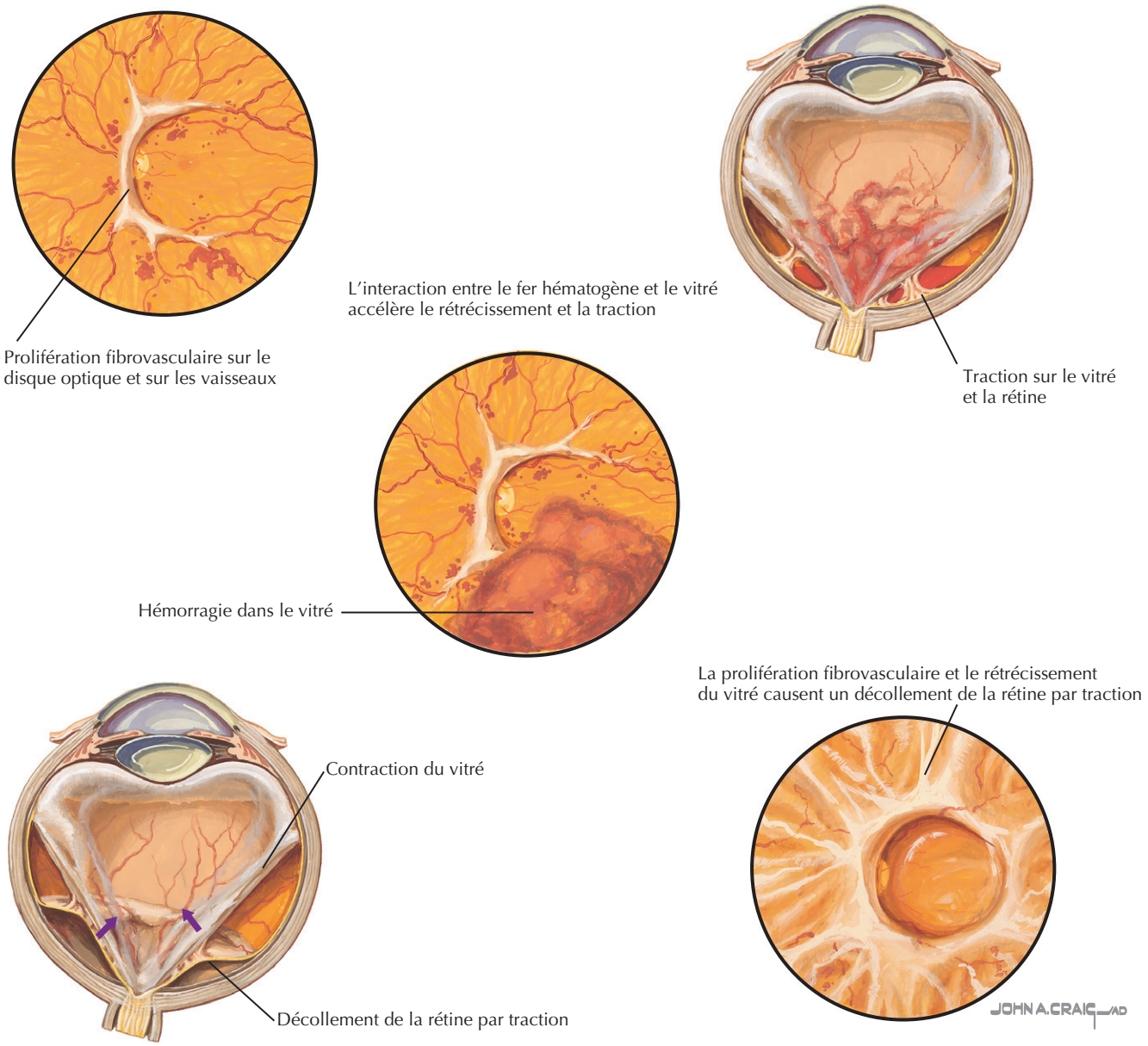
Traitement optimal

La prise en charge de la rétinopathie diabétique comprend trois stratégies :

1. le contrôle systématique du diabète et ses complications afin de prévenir l'apparition et la progression de la rétinopathie diabétique ;
2. des examens oculaires réguliers pour détecter les lésions qui deviennent menaçantes pour la vision ;
3. le traitement oculaire direct, notamment par la photocoagulation au laser, la vitrectomie chirurgicale via la pars plana, et l'administration locale d'agents thérapeutiques à travers la chambre vitrée ou l'espace sous-ténonien.

Les rapports du Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) et de l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ont montré de façon concluante que le contrôle glycémique intensif chez les diabétiques de type 1 et de type 2 a des effets bénéfiques dans la prévention de la perte de vision associée à la rétinopathie diabétique. Dans l'étude DCCT, les patients placés sous insulinothérapie intensive sont passés par une légère aggravation initiale de la rétinopathie qui s'est ensuite inversée après 18 mois. Les patients soumis à un contrôle glycémique intensif allaient considérablement mieux, avec une réduction de 76 % du risque de survenue d'une rétinopathie,

Figure 161.3 Complications de la rétinopathie diabétique proliférante.



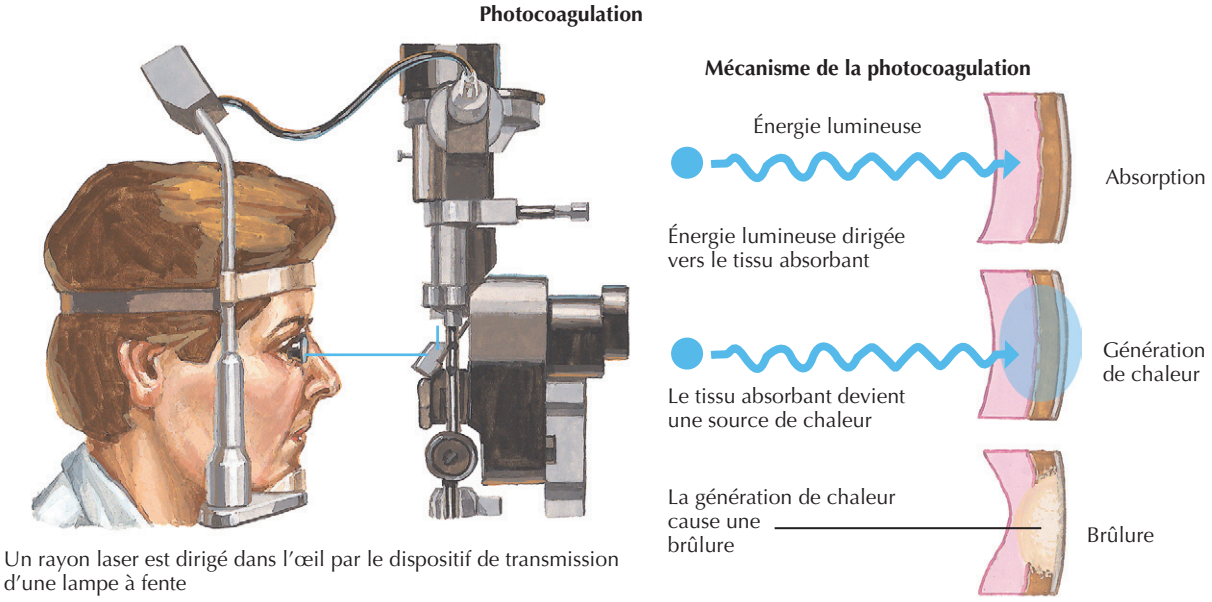
une réduction de 63 % d'aggravation de la rétinopathie et une réduction de 56 % du besoin de traitement au laser. Ces avantages ont persisté 4 ans après la période pendant laquelle le contrôle intensif avait été institué. Dans une étude de diabétiques de type 2, l'UKPDS a démontré que l'amélioration du contrôle glycémique réduisait l'ensemble des altérations microvasculaires.

Une association entre l'hypertension et la rétinopathie diabétique a été démontrée dans plusieurs études. Dans l'UKPDS, un contrôle étroit de la pression artérielle a réduit significativement la nécessité de la photocoagulation, le risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique et la perte visuelle modérée. Un taux élevé de cholestérol, de lipides de basse densité et de triglycérides a été associé à un développement rapide d'exsudats durs dans la rétine. Or, plus ceux-ci sont nombreux, plus le risque de perte visuelle modérée est élevé. Une amélioration nette de la rétinopathie par l'administration d'agents hypolipidémiants n'a pas été démontrée, mais elle paraît très probable compte tenu des effets positifs sur la morbidité cardiovasculaire.

Des examens oculaires réguliers sont importants pour détecter une rétinopathie diabétique à son début et permettre une intervention précoce lorsque des signes de risque élevé se manifestent. Plus on intervient tôt, plus on a de chances d'éviter une perte visuelle modérée. De nombreuses études indiquent que seulement 60 % des patients américains sont examinés, comme ils le devraient, à intervalles réguliers.

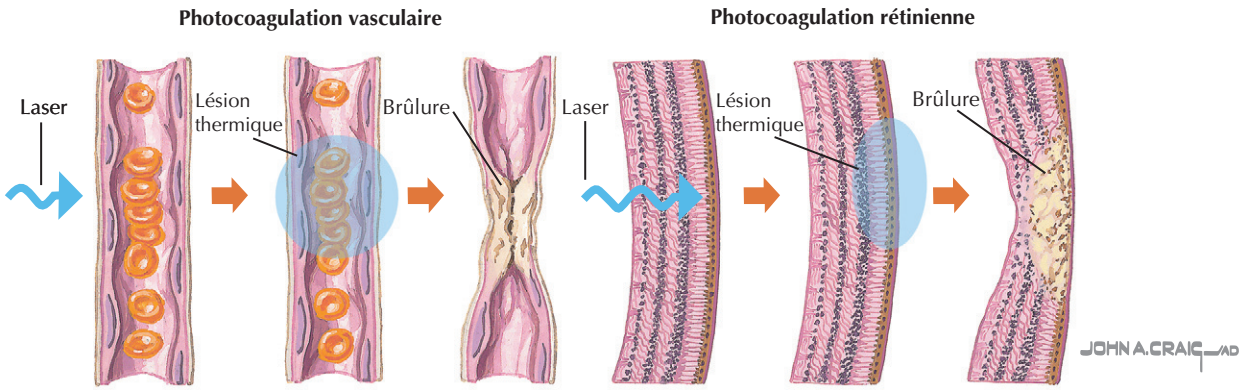
La photocoagulation au laser effectuée au cabinet médical est le traitement principal de la rétinopathie diabétique

Figure 161.4 Photocoagulation.



Un rayon laser est dirigé dans l'œil par le dispositif de transmission d'une lampe à fente

Émission d'énergie lumineuse par une source (nm)					Absorption de l'énergie lumineuse		
Longueur d'onde (nm)	Xénon	Argon	Rubis	Krypton	Hémoglobine	Xanthophylle	Mélanine
Ultraviolet < 400							
Violet 400–450							
Bleu 450–480				478			
Vert B 480–510		488					
Vert 510–550		514		530			
Vert Y 550–565							
Jaune 565–590				568			
Orange 590–630							
Rouge 630–700			694	647			
Infrarouge > 700							

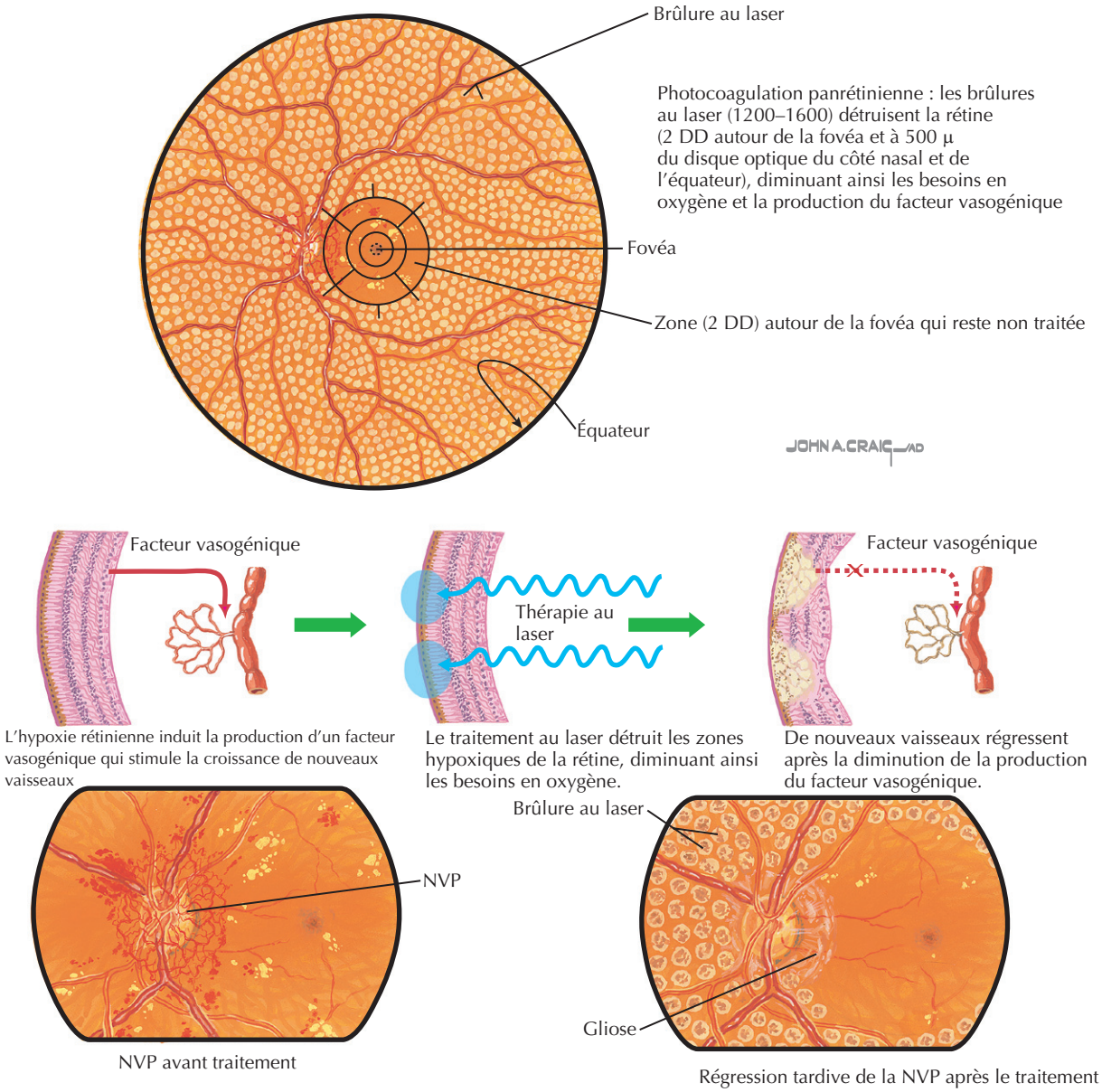


Les vaisseaux anormaux ou qui fuitent sont scellés ou détruits par les longueurs d'ondes lumineuses absorbées par l'hémoglobine (argon, 514 nm, ou krypton, 568 nm)

Les zones rétiniennes sont détruites par les longueurs d'ondes lumineuses absorbées par la mélanine et la xanthophylle (argon, 488 nm et 514 nm)

proliférante et de l'œdème maculaire diabétique (figure 161.4). De brèves impulsions laser sont émises et focalisées sur la rétine en passant par un verre de contact ou par ophtalmoscopie indirecte. Le laser agit en provoquant des dommages thermiques (brûlure) après absorption de l'énergie par les pigments tissulaires. Aux longueurs d'onde de l'argon, l'énergie de la lumière est absorbée par le pigment de l'hémoglobine et agit dès lors sur les petites

Figure 161.5 Photocoagulation panrétinienne.
NVP : néovascularisation prépapillaire ; DD : diamètre du disque optique.



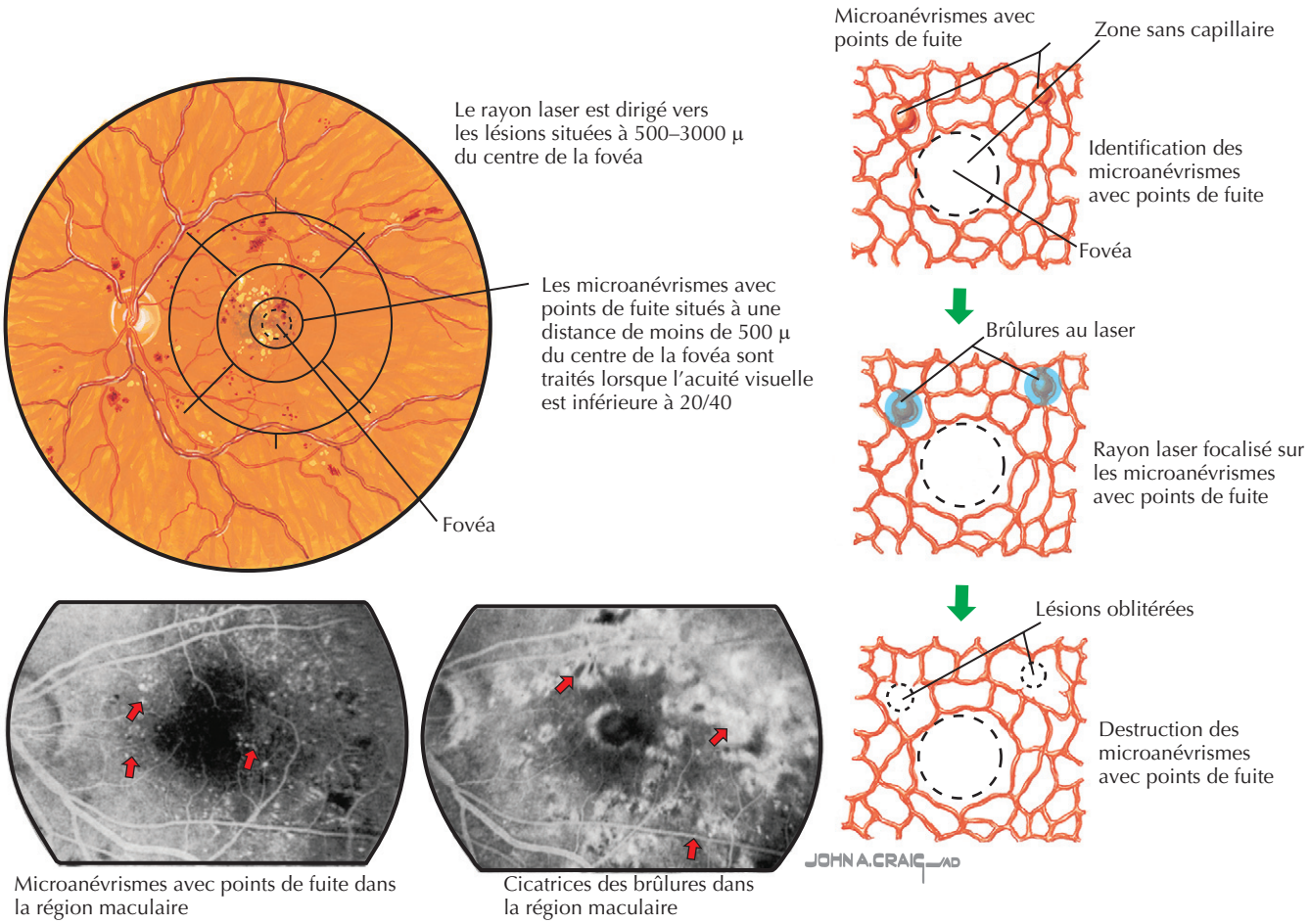
structures vasculaires. Lors du traitement des microanévrismes, ceux-ci sont scellés et les fuites sont réduites par la brûlure. La plus grande partie de l'énergie des longueurs d'onde du krypton, de l'argon et de la diode est absorbée par la mélanine de l'épithélium pigmentaire de la rétine et par les mélanocytes choroïdiens.

Lorsque les vaisseaux sanguins anormaux prolifèrent à la surface du nerf optique ou de la rétine, une photocoagulation panrétinienne ou à multiples impacts est effectuée. Dans ce traitement, on applique environ 1200 à 1600 brûlures au laser sur toute la rétine périphérique en évitant le nerf, la macula et les gros vaisseaux (figure 161.5). Le diamètre des zones brûlées varie de 200 à 500 µm. Il est possible qu'une telle ablation de tissu rétinien ischémique aboutisse à une sécrétion moindre de VEGF et, dès lors, à une stimulation plus faible de la néovascularisation. Le risque de perte visuelle dépend du nombre de facteurs de risque. En présence d'un ou deux facteurs, le risque à 2 ans d'une grave perte de vision passe, grâce à l'intervention, de 7 % à 3 % ; lorsque trois ou quatre facteurs de risque sont présents, le risque de grave perte visuelle est réduit de 26 % à 11 %.

Un œdème maculaire diabétique cliniquement significatif a été défini comme :

1. un épaississement rétinien s'étendant au plus à 500 µm autour de la fovéa ;
2. des exsudats durs associés à l'épaississement s'étendant au plus à 500 µm autour de la fovéa, ou ;
3. une zone d'œdème de la dimension d'un disque optique, située autour de la fovéa à la distance d'un diamètre de disque.

Figure 161.6 Photocoagulation focale de l'œdème maculaire.



La décision pour le traitement est prise sur la base de l'épaississement noté à l'ophtalmoscope (figure 161.6). Le traitement est alors dirigé vers les microanévrismes qui fuitent et qui se trouvent à 500 µm du centre de la fovéa. La taille de la brûlure au laser est généralement de 50 à 100 µm. Actuellement, la plupart des médecins traiteront même les yeux dont l'acuité est de 20/20 si la position de l'anévrisme semble favorable et si les risques du traitement peuvent être réduits au minimum. La photocoagulation au laser appropriée et en temps opportun de l'œdème maculaire peut réduire de plus de 95 % le risque de perte visuelle grave, et de 25 à 12 % le risque de perte visuelle modérée.

Bien que la photocoagulation au laser ait considérablement amélioré le potentiel visuel et diminué la nécessité d'une vitrectomie chez les diabétiques, il reste un groupe de patients chez lesquels la rétinopathie diabétique persiste ou s'aggrave. C'est ce qui a conduit à de nouvelles modalités thérapeutiques qui se sont répandues rapidement, comme l'administration locale de stéroïdes et d'antagonistes du VEGF. Le ranibizumab et bévacizumab sont des anticorps dirigés contre le VEGF initialement approuvés pour les traitements respectifs de la dégénérescence maculaire et du cancer colorectal. Les rapports signalant la résolution rapide de la néovascularisation ont suscité une augmentation de l'utilisation non conforme de ces agents. Un petit volume (50 µl) est directement injecté dans la cavité du vitré par une aiguille de petit calibre.

L'acétonide de triamcinolone a gagné en popularité pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique réfractaire à la photocoagulation au laser. Ce stéroïde a été injecté directement dans le vitré ainsi que dans l'espace sous-ténonien, près de la paroi sclérale postérieure. Le dépôt, dans le vitré, de stéroïdes à longue durée d'action est en cours d'essai clinique. Plusieurs essais randomisés, contrôlés, multicentriques évaluent actuellement ces agents.

Lorsque le traitement précoce de la maladie proliférative n'a pas été appliqué ou a été inefficace, une hémorragie intravitréenne ou un décollement de rétine par traction peut survenir. Une intervention chirurgicale est alors indiquée afin d'éliminer le sang, de rattacher la rétine et d'arrêter le processus prolifératif. Une instrumentation spécifique a été développée qui peut, sous contrôle microscopique, couper et aspirer le sang et le vitré de la cavité oculaire. Une variété de ciseaux, bistouris et autres instruments ont été conçus pour détacher de la rétine les tissus prolifératifs, ce qui permet le rattachement de la rétine. Si

nécessaire, une photocoagulation intraoculaire peut être pratiquée une fois que la rétine est visualisée et remise en place. En raison du succès du contrôle du processus de prolifération, l'intervention chirurgicale est parfois indiquée avant que la vision ne soit perdue, lorsque la prolifération fibrovasculaire se développe de façon particulièrement agressive.

Éviter les erreurs de traitement

L'erreur la plus commune en cas de rétinopathie diabétique est le retard dans le diagnostic et le traitement. Il est donc impératif que les patients à risque de complications de rétinopathie diabétique soient contrôlés à intervalles réguliers par un ophtalmologiste expérimenté. Une aggravation de l'œdème maculaire et une diminution de la vision peuvent suivre une photocoagulation panrétinienne ou un traitement focalisé au laser. Afin de réduire ce risque, il est d'usage d'appliquer le traitement maculaire au laser et d'attendre environ 1 mois avant de procéder à l'ablation panrétinienne. Il existe des systèmes efficaces qui assurent que la vitrectomie ou le traitement au laser soit appliqué du bon côté. Avant toute intervention, il importe de bien remplir les formalités de consentement éclairé.

Futures directions

Les orientations futures dans la prise en charge de la rétinopathie diabétique seront axées sur l'amélioration de la détection précoce et du traitement médical de l'affection systémique, sur le développement de médicaments capables de contrôler la prolifération et la perméabilité vasculaires, ainsi que sur le perfectionnement des techniques au laser et chirurgicales, en particulier pour le traitement de l'œdème maculaire. Actuellement, on s'efforce d'étendre le dépistage à un pourcentage plus élevé de patients diabétiques afin que la maladie puisse être détectée à son début et traitée correctement. Ces programmes de dépistage sont lancés par les organisations de santé publique et relèvent d'initiatives particulières de dépistage prises par l'assurance-maladie en collaboration avec des fournisseurs de soins oculaires. Le dépistage par télémédecine est actuellement à l'étude ; des photos peuvent être prises sans dilatation de la pupille et envoyées dans des centres spécialisés, où la rétinopathie peut être détectée sans qu'un examen avec dilatation par un ophtalmologiste compétent ne soit nécessaire.

Un renforcement de la collaboration entre internistes et ophtalmologistes aboutira sans doute à une meilleure prise en charge de la rétinopathie diabétique. Les conséquences de l'hypertension artérielle et de l'hyperlipidémie peuvent être visualisées directement à l'examen du fond d'œil par l'ophtalmologiste, qui peut alors insister auprès du patient et de son médecin traitant sur l'importance d'une meilleure maîtrise de ces syndromes. L'avis d'un deuxième médecin venant renforcer les recommandations du diabétologue quant à l'importance d'un bon contrôle glycémique sera utile pour convaincre le patient.

Les composés qui bloquent les voies de la protéine kinase C peuvent réduire l'évolution de la rétinopathie vers la phase proliférative. Les antagonistes du VEGF réduisent la perméabilité vasculaire et continuent à être étudiés dans des essais cliniques. L'œdème maculaire est la cause principale de perte visuelle en cas de rétinopathie diabétique, et de nouvelles stratégies sont mises au point pour son traitement. Afin de maîtriser et réduire l'œdème maculaire, on teste non seulement l'injection intraoculaire de stéroïdes ou l'implantation de dispositifs intraoculaires qui les libèrent de manière prolongée, mais aussi la résection chirurgicale de la membrane hyaloïde interne.

Ressources supplémentaires

American Diabetes Association. Diabetic retinopathy : position statement. Diabetes Care 1997 ; 21 : 157-9.

Il s'agit de la prise de position de l'Association américaine du diabète.

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Accessible à http://public.drcr.net. Consulté le 22 août 2006.

Ce groupe de recherche multicentrique collabore à de multiples essais cliniques concernant la rétinopathie diabétique.

Données probantes

1. Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2001 ; 132 : 760-76. PMID : 11704039.

   Dans cette publication, qui fait autorité, les auteurs passent en revue des articles de référence sur la rétinopathie diabétique.

2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993 ; 329 : 977-86. PMID : 8366922.

   Cette étude multicentrique, prospective et en simple insu est une publication de référence ; elle apporte des arguments convaincants quant aux liens qui existent entre les complications du diabète et l'hyperglycémie.

3. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report #8. Ophthalmology 1998 ; 88 : 583-600.

   Ce rapport porte sur la pertinence clinique de l'une des premières études multicentriques et prospectives parrainées par le National Eye Institute, sur l'effet du traitement par laser de la rétinopathie diabétique proliférante.

4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Report #1. Arch Ophthalmol 1985 ; 103 : 1796-806. PMID : 2866759.

   L'effet du traitement au laser sur l'œdème maculaire fait l'objet de ce rapport d'un essai randomisé, prospectif et multicentrique, parrainé par le National Eye Institute. On y trouve la définition de l'expression « œdème maculaire cliniquement significatif ».

Burton R. Hutto

162

Troubles de la personnalité

Introduction

Le terme «personnalité» désigne, chez chaque individu, son mode habituel de comportement, son état mental et ses interactions avec les autres. Bien que chaque personne soit unique, on a tenté, à travers l'histoire, de classer les différents types de personnalité. Actuellement, deux ouvrages de référence, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition (DSM-IV, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e édition) et *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10th revision (ICD10, Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10e révision), utilisent la même nomenclature et les mêmes catégories pour classer les pathologies de la personnalité à l'origine de troubles fonctionnels. Lors de l'évaluation d'une personnalité, les frontières entre normalité et pathologie peuvent être floues; aussi le diagnostic repose-t-il sur le jugement clinique, qui doit apprécier le degré de perturbation et de détresse qu'elle occasionne, y compris chez les autres. Aux États-Unis, une enquête récente représentative de la population civile, non institutionnalisée, âgée de 18 ans et plus, a révélé que 15 % répondent aux critères d'au moins un trouble de la personnalité. Les troubles de la personnalité ont un impact difficilement mesurable sur la société. En effet, ces affections complexes peuvent ne pas être diagnostiquées et rester non traitées. De plus, les conséquences des troubles de la personnalité peuvent affecter le reste de la famille et les autres réseaux sociaux.

Étiologie et pathogénie

Tous les aspects de l'expérience humaine peuvent influencer le développement de la personnalité. Les tempéraments et les vulnérabilités biologiques, les intentions des soignants et les caprices du destin ou l'accumulation d'événements personnels plus ou moins impressionnants façonnent chaque personnalité. Dans toutes les facettes du développement, des facteurs nuisibles (ou un manque de facteurs bénéfiques) peuvent entraver la formation de la personnalité et aboutir potentiellement à un trouble de la personnalité. De toute évidence, des événements dommageables, comme le fait d'avoir été abusé (physiquement, sexuellement ou psychologiquement), d'avoir été négligé, d'avoir vécu dans la pauvreté ou d'avoir été mêlé à une guerre peut laisser des cicatrices dans un esprit en développement, mais aucune personnalité ne peut être considérée comme étant simplement le résultat d'une somme d'expériences positives et négatives. Pendant le développement, chaque personne devient progressivement un agent de sa croissance personnelle. Chacune des innombrables théories du développement de la personnalité ajoute une perspective à cette ontogenèse complexe.

En psychiatrie clinique, un trouble de la personnalité est une des comorbidités les plus fréquentes, associée à presque chaque diagnostic posé chez un adulte. Un trouble de la personnalité, étant donné ses racines habituellement précoces, pourrait être considéré comme un facteur de risque prédisposant à une pathologie psychiatrique au cours de la vie de l'individu.

Tableau clinique

Les caractéristiques communes de tous les troubles de la personnalité comprennent une déviation des normes culturelles dans les domaines de la cognition sociale, de l'expression émotionnelle, des interactions sociales et de l'impulsivité. De tels écarts doivent être de fortes tendances de l'individu et non seulement des événements occasionnels ou les conséquences d'une régression de la personnalité à des moments de grandes tensions. Ces déviations doivent aussi interférer avec la fonction. Des

troubles spécifiques de la personnalité sont définis sur base de critères propres à ces quatre domaines.

La *cognition sociale* se réfère à des modes de perception et d'interprétation du monde social, y compris sa propre place dans ce milieu. Des anomalies fréquentes liées à la cognition sociale comprennent l'idéalisation ou la dévalorisation de soi-même ou d'autres personnes. Une personne pourrait avoir tendance à considérer toutes les difficultés comme des catastrophes, à se sentir comme un étranger dans chaque situation ou à croire que tous ses problèmes sont causés par des circonstances extérieures. De fortes tendances à se méprendre sur sa propre place dans le monde en raison de ces distorsions de la pensée sont caractéristiques des troubles de la personnalité.

L'*expression émotionnelle* est très variable selon les cultures et les familles. Lorsque l'expression émotionnelle d'une personne est inadaptée dans sa diversité, son intensité, sa volatilité et l'inadéquation à la situation, un trouble de la personnalité est probable. Les limitations dans la diversité peuvent être illustrées par l'incapacité à ressentir de la colère ou de l'empathie ou par la tendance à exprimer toutes les émotions par des symptômes somatiques. L'intensité de l'expression émotionnelle devient problématique quand on exprime des émotions de manière exagérée ou théâtrale. La volatilité émotionnelle, ou labilité de l'humeur, se manifeste par une montée en flèche de l'anxiété ou de la colère, ou encore par des changements rapides et imprévisibles de l'humeur. Percevoir le caractère approprié ou non d'une émotion demande que l'on comprenne le point de vue du patient, mais des tendances telles qu'une hostilité envers tous les membres du sexe opposé ou des réactions de rage à toute critique sont, de toute évidence, inadéquates.

Les difficultés d'*interaction sociale* peuvent aller de l'inhibition à l'imbroglio. Des tendances à s'engager dans des luttes de pouvoir, à espérer et à provoquer l'abandon ou à profiter d'autrui sont autant d'exemples de tels problèmes. Une indigence excessive, un attrait répétitif pour des personnes inaccessibles ou une soumission doucereuse suggèrent également un trouble de la personnalité. Des tendances particulières dans la communication comme l'imprécision ou la verbosité pourraient représenter une autre forme d'interaction sociale inadaptée.

Le *contrôle des impulsions* est souvent faible ou incohérent chez une personne ayant un trouble de la personnalité. Se mutiler ou se brûler à la suite d'un sentiment de haine envers soi amène souvent aux urgences ces patients atteints de troubles de la personnalité. Une autodiscipline excessive alternant avec des comportements subits mal avisés, comme des abus d'alcool ou de drogue, de sexualité débridée ou d'accès de colère, démontre un mauvais contrôle des impulsions.

Ces quatre catégories englobent la plupart des traits et des modes de comportement généralement perturbés en cas de trouble de la personnalité. Comme mentionné précédemment, certaines tendances paraissent se retrouver assez souvent ensemble, si bien que nous pouvons parler utilement de troubles spécifiques de la personnalité. Ils sont définis par le *DSM-IV* ou l'ICD10 sur la base de divers critères. Par souci de simplicité, les descriptions suivantes sont basées sur le *DSM-IV*, qui classe les troubles de la personnalité en trois groupes principaux : le groupe A (groupe *bizarre*), le groupe B (groupe *erratique*), et le groupe C (groupe *anxieux*). Répétons que toutes les descriptions sont basées sur des prototypes représentatifs alors qu'en réalité, les superpositions sont la règle.

Le groupe A comprend les troubles de la personnalité du type paranoïde, schizoïde et schizotypique. Ceux qui ont une personnalité *paranoïde* doutent des autres, les soupçonnent de déloyauté ou se considèrent exploités. Se sentant victimes, ils sont rancuniers, ils contre-attaquent dès qu'ils ont l'impression d'être insultés et ils évitent de se confier à d'autres en craignant qu'ils n'en profitent. La personne qui a une personnalité *schizoïde* préfère la solitude, manque de relations amicales ou sexuelles ; elle paraît froide et indifférente. Non affable, elle semble indifférente aux sentiments des autres. Ceux dotés de la personnalité *schizotypique* ont aussi peu de relations amicales et ont de vagues soupçons sur les autres, mais en plus, ils surprennent les autres par leur manière ou leur apparence particulière. Ils peuvent avoir des croyances inhabituelles qui n'atteignent pas des proportions délirantes. Une personnalité schizotypique peut être un prodrome ou une forme subsyndromale de schizophrénie.

Le groupe B comprend des comportements antisociaux, narcissiques, histrioniques (anciennement hystériques) et un trouble de la personnalité dit limite (*borderline*). La personnalité *antisociale* méprise les autres, en les trompant, en les exploitant, en les manipulant ; elle recherche de manière effrénée des plaisirs immédiats. Cette personne ne respecte pas ses engagements et menace les autres comme moyen de les influencer. Elle vit souvent du mauvais côté de la loi, manifeste souvent peu d'empathie et n'exprime aucun remord. En outre, elle a tendance à reprocher aux autres leurs méfaits. Ceux qui ont une personnalité *narcissique* manifestent des idées de grandeur en considérant les autres comme un public à leur dévotion et en cherchant un traitement préférentiel. Faute d'empathie, ils exigent une attention et une reconnaissance excessives en faisant abstraction des désirs émotionnels des autres ; ils sont arrogants. Ceux dotés d'une personnalité *histrionique* cherchent aussi à être le centre d'attention, souvent en exprimant leurs émotions de manière exagérée, par la séduction ou d'autres comportements provocants. Considérés comme peu profonds et influençables par les autres, ils développent rapidement des attentes irréalistes dans leurs relations.

La dénomination « personnalité *limite* » regroupe une large variété de comportements fréquemment rencontrés en pratique clinique. Ces patients peuvent être émotionnellement labiles, inconsolables, ils menacent souvent ou tentent de se mutiler, engageant ainsi les autres dans la

régulation de leurs émotions. Ils peuvent également engager les autres à travers des luttes de pouvoir, en exprimant de l'hostilité et, de manière contradictoire, tout en se sentant impuissants et maltraités. Les craintes d'abandon alimentent de tels engagements inadaptés et conduisent à des enchevêtrements intenses qui peuvent également inclure des idéalisations de l'autre partie. Des expressions telles que « il se plaint tout en rejetant l'aide offerte » et « je te déteste, mais ne me quitte pas » décrivent le type des engagements fréquemment observés en cas de trouble limite de la personnalité. Souvent impulsifs et téméraires, ils peuvent manquer d'un sentiment stable d'eux-mêmes ou de leur identité, ce qui conduit à la recherche de moyens d'éprouver des sentiments d'appartenance et sans conflit. Sous l'effet d'un stress, la personnalité limite est aussi associée à une dissociation et à une brève psychose.

Le groupe C comprend les troubles de la personnalité évitante, dépendante, compulsive et obsessionnelle. La personnalité *évitante* se sent inférieure et honteuse, ce qui inhibe ses interactions sociales ; elle évite les risques ; elle est préoccupée par les possibilités d'humiliation ou de rejet. Réservée et embarrassée, cette personne se sent maladroite et inadaptée. Ceux qui ont une personnalité *dépendante* se soumettent à des relations dans lesquelles une autre personne peut prendre des décisions à leur place, et même en abuser. Demandant à être fréquemment rassurés par d'autres, ils fuient les désaccords et acceptent des activités désagréables par crainte de perdre l'autre, d'être abandonné et de devoir s'occuper d'eux-mêmes. Ceux dotés d'une personnalité *obsessionnelle* et *compulsive* préfèrent l'ordre, les règles, la productivité et des normes. Consciencieux, têtus et perfectionnistes, ils s'enlisent dans les détails et délèguent difficilement. Considérés comme avares, ils accumulent argent et objets.

Diagnostic différentiel

On ne posera pas le diagnostic de trouble de la personnalité lorsqu'il apparaît que les comportements observés sont causés par d'autres affections psychiatriques ou médicales. Par exemple, des changements de personnalité peuvent souvent se manifester après une maladie psychotique, un traumatisme crânien ou un empoisonnement aux métaux lourds. De même, l'abus de drogues peut provoquer des changements de personnalité lors d'une intoxication et parfois durant un sevrage prolongé. Le retard mental peut affecter globalement la personnalité. Toutes ces pathologies de la personnalité imputables à une cause spécifique sont considérées comme secondaires à l'affection primaire.

De nombreux patients atteints d'un trouble de la personnalité préfèrent considérer leurs difficultés comme étant dues essentiellement à une maladie biologique sur laquelle ils ne peuvent exercer aucun contrôle. Par exemple, souvent, les patients ayant une personnalité limite se disent atteints de trouble bipolaire. Il s'agit d'une maladie psychiatrique caractérisée par des *épisodes* de perturbation de l'humeur et d'impulsivité, suivis de périodes intercurrentes d'euthymie stable et de contrôle des impulsions. Le trouble bipolaire à cycle rapide est défini dans le *DSM-IV* sur la base de quatre épisodes de dépression, de manie ou d'hypomanie sur une période de 12 mois. Des sautes d'humeur chroniques au cours de la journée sont beaucoup plus susceptibles d'être des symptômes d'un trouble de la personnalité qu'un trouble bipolaire à cycle rapide. Souvent encore, ces patients suivent des traitements agressifs contre un trouble bipolaire en dépit des bénéficies minimes qui en découlent plutôt que de se soumettre à un plan thérapeutique conçu pour les troubles de la personnalité.

Démarche diagnostique

Une évaluation psychiatrique détaillée est nécessaire pour que le diagnostic d'un trouble de la personnalité soit posé de manière fiable. Les symptômes du trouble de la personnalité peuvent être initialement trop subtils pour être détectés par un contact limité. De nombreux cliniciens expérimentés peuvent faire un diagnostic de présomption basé sur l'observation de la personnalité se manifestant dans une situation clinique, mais le diagnostic différentiel doit retenir toutes les autres possibilités jusqu'à ce qu'elles puissent être raisonnablement exclues.

Les tests psychologiques peuvent fournir des arguments supplémentaires pour un diagnostic suggéré par des tendances décrites par le patient, par l'observation de certains de ses comportements ou par des inférences à partir des réponses aux tests projetés. Comme tous les autres tests, des tests psychologiques doivent être interprétés dans le contexte clinique, mais ils peuvent s'avérer d'une aide précieuse dans les cas où la pathologie n'est pas évidente.

Soins et traitement

La plupart des troubles de la personnalité sont non traités ou le sont insuffisamment. Typiquement, l'entourage du patient ressent plus la charge et la détresse que le patient, et un traitement efficace ne peut être raisonnablement mené que si le patient est motivé et prêt à des changements sur la base de ses propres motivations. Les patients qui acceptent d'être traités doivent s'attendre à une tâche difficile pendant de longues périodes avant de parvenir à un réel changement.

Certains troubles de la personnalité atteignent plus fréquemment le stade d'intervention et de traitement. Cela tient à la prévalence inégale des troubles, à leur probabilité relative d'attirer l'attention lors d'un examen clinique et aux chances de succès du traitement. Sans doute, la personnalité limite est le trouble le plus souvent diagnostiqué et traité. Le narcissisme, l'histrionisme et les troubles du groupe C font aussi partie des syndromes fréquemment traités ; ils sont habituellement associés à une comorbidité psychiatrique comme un trouble de l'humeur ou un trouble anxieux. Quant aux troubles du groupe A et de la

Figure 162.1 Des patients atteints d'un trouble de la personnalité suscitent de fortes réactions émotives que le médecin doit maîtriser intérieurement.

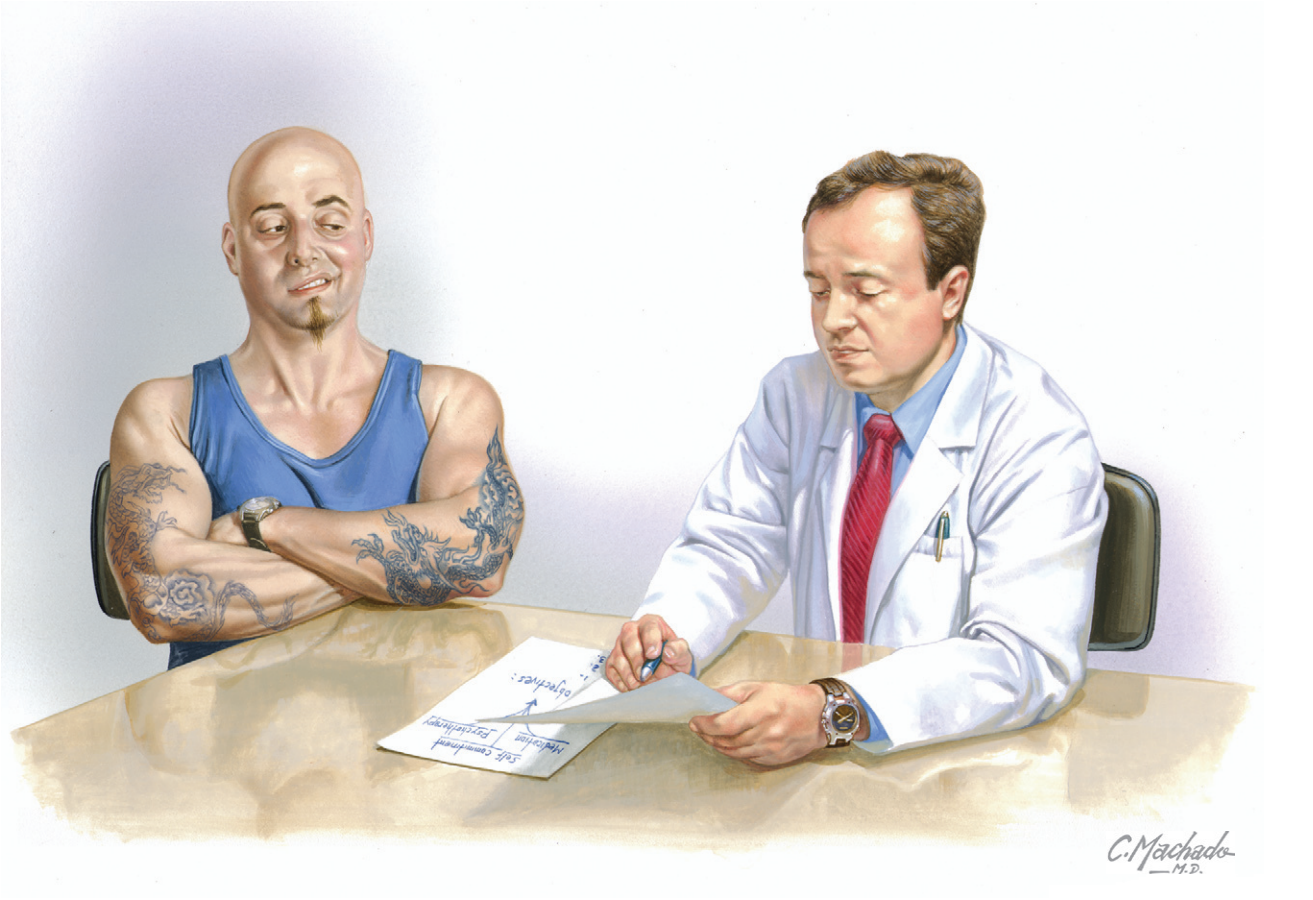


personnalité antisociale, ils sont plus rarement ciblés. En particulier, le comportement antisocial ne répond bien à aucun traitement connu.

Traitement optimal

Le traitement approprié des troubles de la personnalité repose principalement sur les interventions psychosociales, bien que, dans certains cas, les médicaments puissent jouer un rôle d'appoint. Une large gamme d'interventions psychothérapeutiques peut offrir des bénéfices substantiels; soumettre le patient à la thérapie qui lui convient nécessite une évaluation minutieuse non seulement de la pathologie ciblée, mais aussi des forces et des ressources dont le patient aura besoin pour collaborer à son traitement. La capacité du patient de contrôler ses impulsions constitue un point à prendre en considération dans la prise en charge thérapeutique. Les patients plus impulsifs doivent être placés

Figure 162.2 Les cliniciens ne doivent pas ignorer les besoins médicaux des patients atteints d'un trouble de la personnalité.



dans des conditions thérapeutiques qui peuvent les contenir grâce à des programmes prévisibles et plus ciblés. Ceux qui contrôlent mieux leurs impulsions et y résistent peuvent bénéficier de traitements plus anxiogènes comme des psychothérapies exploratoires.

Alors que le traitement du trouble de la personnalité lui-même peut ne pas toujours être poursuivi, de tels patients sont couramment rencontrés dans tous les domaines cliniques et les traitements nécessaires à leur affection plus aiguë peuvent être compromis ou perturbés par les troubles de la personnalité du patient. Le manque d'observance, le refus du traitement, la consommation excessive des ressources et les affrontements avec les fournisseurs de soins peuvent faire de ces patients un défi dans tout contexte clinique. Le traitement du trouble de la personnalité devient alors un élément essentiel d'un plan thérapeutique complet, englobant tous les autres problèmes abordés plus directement. La base d'une telle prise en charge est la prévention des erreurs courantes.

Éviter les erreurs de traitement

En général, les patients atteints de troubles de la personnalité suscitent chez les autres des sentiments variés, qui vont du simple ennui à la haine en passant par la crainte ou une attraction inhabituelle. Lorsqu'ils sont confrontés à ce genre d'émotion, les pourvoyeurs de soins peuvent faire des faux pas, par ailleurs compréhensibles, dans la prise en charge de ces patients (figure 162.1), qui entraînent leurs interlocuteurs dans des interactions pouvant être préjudiciables aux deux parties.

Les principes généraux de la prise en charge des patients atteints de troubles de la personnalité sont notamment la prise de conscience de l'émotion et de la tension accrues dans la relation, qui comporte l'évaluation impartiale de ce qui convient le mieux au traitement de l'affection aiguë. En d'autres termes, garder son objectivité face à un défi émotionnel est essentiel (figure 162.2). Cela signifie résister aux tentations d'évitement, de sauvetage, de contrôle, de punition ou de réaction à la provocation par des représailles. Rester indifférent comme un robot ne convient pas non plus, mais la prise en charge des patients atteints de troubles de la personnalité requiert souvent de contrôler ses émotions fortes tout en restant concentré sur les besoins (et non les désirs ou demandes) du patient.

Des cliniciens (et d'autres) considèrent fréquemment ces patients comme volontairement oppositionnels, moralement faibles ou moins dignes de soins. Il faut comprendre

que la personnalité se développe pour s'adapter à l'environnement. Les patients avec un trouble de la personnalité se sont adaptés à des situations (du moins à des situations telles qu'ils les percevaient) qui ont suscité leurs tendances actuellement inadaptées. Reconnaître que les comportements ont une signification liée à d'autres contextes peut permettre au clinicien de ne pas les considérer comme dirigés contre lui-même. Les patients font généralement de leur mieux en fonction de ce qu'ils ont appris dans la vie.

Dans un monde clinique qui évolue rapidement, où les médecins terminent souvent leurs interactions cliniques par des prescriptions, il est tentant d'espérer que la psychopharmacologie fournira un tampon protecteur contre le patient trop exigeant, irrationnel ou chargé d'émotion. Certains médicaments montrent une efficacité limitée (comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine dans les cas de personnalité limite), mais les attentes doivent être tempérées. Les benzodiazépines, en particulier, sont généralement contre-indiquées chez les patients impulsifs ou hostiles.

Compte tenu de la sensibilité de ces patients ou du découragement parfois ressenti par les cliniciens, les problèmes de personnalité ne sont pas facilement discutés dans la plupart des contextes cliniques. Lorsqu'un patient demande de l'aide, les cliniciens, en général, proposent un traitement ou font appel à un spécialiste, mais il est rare que les patients atteints d'un trouble de la personnalité demandent directement de l'aide. Quand ils le font, ils s'attendent souvent à un médicament ou à un autre moyen « magique » de soulagement. L'orientation vers des interventions psychothérapeutiques peut être délicate, mais la plupart des patients peuvent accepter la recommandation de « parler à quelqu'un ». Aussi, le recours à des prestataires de santé mentale ne devrait pas être évité.

Futures directions

À l'ère des investigations biologiques en psychiatrie, la recherche sur les troubles de la personnalité et leurs traitements a pris du retard. On attend avec un intérêt croissant des résultats qui aboutiront à des thérapies susceptibles de soigner efficacement les troubles de la personnalité.

Ressources supplémentaires

Gunderson JG. Borderline personality disorder : a clinical guide. Washington : American Psychiatric Publishing ; 2001.

Cet ouvrage rédigé par un seul auteur, qui est un chef de file dans le domaine, se concentre sur tous les aspects du diagnostic et sur la gamme complète des traitements approuvés pour les troubles de la personnalité les plus répandus sur le plan clinique.

Haas LJ, Leiser JP, Magill MK, et al. Management of the difficult patient. Am Fam Physician 2005 ; 72 (10) : 2063-8. PMID : 16342837.

Cet article concis offre de nombreux conseils pratiques sur la prise en charge des patients difficiles, y compris ceux qui ont des troubles de la personnalité, dans les milieux de soins primaires.

Données probantes

1. Oldham JM, Skodol AE, Bender DS. The american psychiatric publishing textbook of personality disorders. Washington : American Psychiatric Publishing ; 2005.

Écrit avec les contributions de plusieurs dizaines d'auteurs, cet ouvrage exhaustif couvre chaque trouble de la personnalité en détail, y compris l'étiologie, l'évaluation clinique, le traitement et la recherche.

Matthieu N. Goldenberg ▪ Lea C. Watson ▪ B. Anthony Lindsey

163

Anxiété et panique

Introduction

La plupart des patients atteints de troubles psychiatriques ne sont examinés qu'en pratique médicale générale. C'est particulièrement vrai pour les patients souffrant d'anxiété, chez qui les symptômes somatiques dominent souvent. Ces troubles restent fréquemment non détectés et les coûts directs et indirects de l'anxiété non traitée sont énormes, alors que l'on dispose de traitements dont l'efficacité est documentée par des données probantes.

L'anxiété est une tension ou une appréhension disproportionnée par rapport au stimulus (figure 163.1). Chez l'adulte, on distingue cinq principaux troubles anxieux : le trouble panique (TP), avec ou sans agoraphobie, la phobie sociale (PS), le trouble obsessionnel-compulsif (TOC), le trouble d'anxiété généralisée (TAG) et le syndrome de stress post-traumatique (SSPT). De simples phobies (par exemple une crainte spécifique de tempêtes ou des hauteurs) sont également fréquentes, mais s'observent plus rarement dans le milieu des soins primaires. Dans le contexte médical général, le TP est le plus répandu. La prévalence sur une vie atteint près de 5 %, avec un risque multiplié par deux pour les femmes ; il débute le plus souvent à partir de l'âge de 20 ans. Souvent, le TP a une présentation médicale complexe, avec une charge importante de morbidité associée. Les principaux troubles restants ne seront pas traités en détail ici. Les TOC (voir le chapitre 167) nécessitent habituellement l'intervention précoce d'un psychiatre. Le TAG, la PS et le SSPT nécessitent des traitements multimodaux et demandent souvent trop de temps pour être traités exclusivement dans un milieu médical général. Le tableau 163.1 résume ces troubles.

Étiologie et pathogénie

Comme pour la plupart des troubles psychiatriques, il est probable que des facteurs déclenchants psychologiques et environnementaux révèlent une prédisposition biologique au TP.

Facteurs neurobiologiques

La recherche est particulièrement active dans ce domaine, notamment l'étude des centres cérébraux de la peur et de l'anxiété tels que le complexe amygdalien, le locus caeruleus et l'hippocampe. Les investigations en neuro-imagerie mettent en évidence des déficits dans ces domaines neuroanatomiques. Des agents déclenchants, comme le lactate de sodium, le dioxyde de carbone, la caféine, la yohimbine, la m-chlorophénylpipérazine, la fenfluramine et la cholécystokinine, peuvent induire des états de panique chez des patients souffrant de TP. Le fait que des états similaires ne peuvent être induits chez des sujets témoins normaux soutient les hypothèses neurochimiques. Aucun déterminant étiologique spécifique n'a été identifié dans ce trouble probablement hétérogène. Certaines observations suggèrent que le TP est familial ; en effet, les parents au premier degré des personnes atteintes courent un risque accru d'en souffrir eux-mêmes.

Facteurs cognitivocomportementaux

Une crainte progressive d'attaques récurrentes constitue une grande partie du TP ; elle s'aggrave encore lorsqu'elle s'accompagne d'agoraphobie, c'est-à-dire que la personne évite alors des activités secondaires par crainte d'avoir une attaque. Beaucoup croient que ce conditionnement conduit à une interprétation erronée et catastrophique de sensations corporelles, ce qui déclenche un cycle d'anxiété croissante.

Figure 163.1 Trouble panique.

Des symptômes somatiques comme une douleur thoracique ou une difficulté respiratoire sont les signes typiques des attaques de panique. Souvent, les patients ne reconnaissent pas qu'ils sont anxieux, et ont une sensation très réelle d'événement fatal imminent. Il est facile de comprendre pourquoi ils recherchent des soins d'urgence

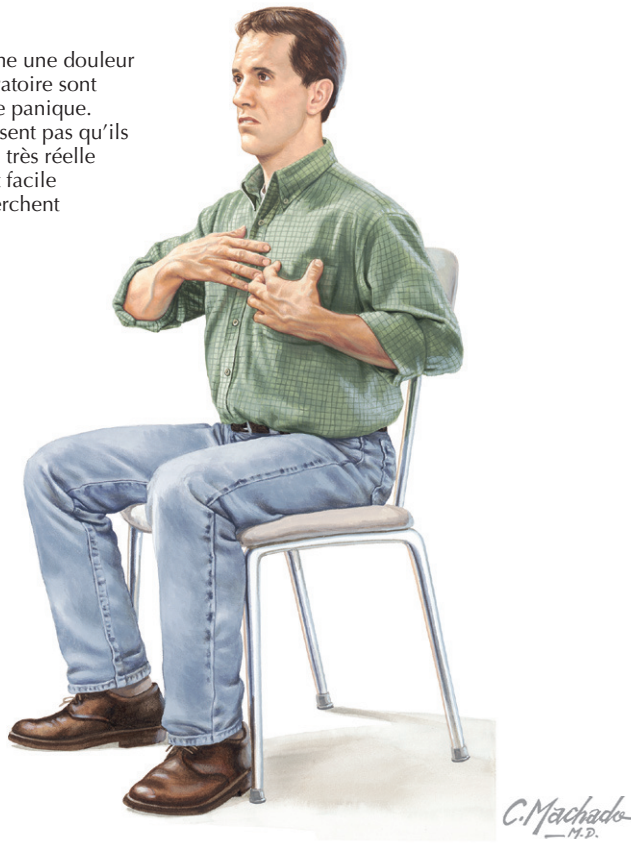


Tableau 163.1 Autres troubles anxieux communs

	Phobie sociale	Anxiété généralisée	Syndrome de stress post-traumatique
Critères de définition	Peur excessive du jugement du public dans une situation simple ou des situations multiples ; peut avoir des crises de panique	Inquiétude irréaliste ou excessive au sujet de circonstances banales de la vie ; hyperactivation neurovégétative chronique	Survient après une menace pour la vie ou l'intégrité corporelle, suivie par des souvenirs envahissants, évitement et hyperstimulation
Prévalence sur une vie	5–13 %	5 % (2 : 1 femmes)	1–14 % (varie avec le traumatisme spécifique)
Comorbidités fréquentes	Dépression, toxicomanie	Dépression, toxicomanie, TP	Toxicomanie, dépression, troubles somatoformes
Traitement	ISRS*, benzodiazépines, venlafaxine, TCC	ISRS*, benzodiazépines, venlafaxine	ISRS*, agents antiadrénergiques (clonidine, propranolol)
Seuil d'intervention du psychiatre	Bas : la thérapie augmente la prise de médicaments	Dépend de la gravité des symptômes et du nombre de comorbidités	Bas : les patients requièrent généralement beaucoup de temps

*Voir le tableau 163.2 pour les ISRS et la posologie des benzodiazépines.
TCC : thérapie comportementale et cognitive ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

Tableau clinique

Compte tenu de l'importance de leurs symptômes somatiques, la plupart des patients souffrant de TP (85 %) ont leur premier contact avec le milieu médical, le plus souvent, dans un service d'urgence, suivi de visites à leur médecin de soins primaires. Les premières manifestations de TP surviennent généralement au cours de la troisième ou quatrième décennie. Les critères d'une attaque de panique (encadré 163.1) doivent être différenciés d'un TP

Encadré 163.1 Critères diagnostiques d'une attaque de panique

Une période bien délimitée de peur intense ou de malaise, dans laquelle quatre (ou plus) des symptômes suivants apparaissent brusquement et atteignent un pic dans les 10 min :

1. palpitations, accélération du rythme cardiaque
2. transpiration
3. tremblements ou secousses musculaires
4. sensation d'essoufflement
5. sensation d'étouffement
6. douleur ou gêne thoracique
7. nausées ou douleurs abdominales
8. sensation de vertige, instabilité, étourdissements ou tendance syncopale
9. paresthésies (sensation d'engourdissement ou de picotements)
10. frissons ou bouffées de chaleur
11. déréalisation (sentiments d'irréalité) ou dépersonnalisation (être détaché de soi-même)
12. peur de perdre le contrôle ou de devenir fou
13. peur de mourir

Adapté de : American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of mental disorders. 4e éd, texte rév. Washington : American Psychiatric Association ; 2000.

Encadré 163.2 Critères diagnostiques du trouble panique

1. Les deux (A) et (B) :
   A. attaques de panique inattendues et récurrentes ;
   B. au moins une des attaques a été suivie après 1 mois (ou plus) d'un (ou plusieurs) des éléments suivants :
      - crainte persistante d'avoir d'autres attaques ;
      - inquiétude au sujet des implications de l'attaque ou de ses conséquences (par exemple perdre le contrôle, avoir une crise cardiaque, devenir fou) ;
      - changement significatif dans le comportement lié aux attaques.
2. Les attaques de panique ne sont pas dues aux effets physiologiques directs d'une substance (par exemple une drogue, un médicament) ou à une affection médicale générale (par exemple une hyperthyroïdie).
3. Les attaques de panique ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble mental, comme une phobie sociale, une phobie spécifique, un TOC ou un trouble post-traumatique.

(encadré 163.2) ; en effet, les attaques de panique peuvent survenir dans le cadre de multiples maladies et ne représentent pas nécessairement un TP.

La difficulté typique à reconnaître un TP est que les patients ne se plaignent habituellement pas d'anxiété, mais se présentent plutôt avec 10 à 15 symptômes somatiques, plusieurs d'entre eux étant assez spectaculaires. Le groupe le plus commun des plaintes est cardiaque, notamment des douleurs thoraciques et de la tachycardie. Des symptômes gastro-intestinaux et pulmonaires sont également fréquents, et près de la moitié des patients font état de symptômes neurologiques (les maux de tête et les vertiges sont les plus fréquents). Le TP peut aussi être compliqué par l'agoraphobie (encadré 163.3).

Encadré 163.3 Critères diagnostiques de l'agoraphobie

1. Anxiété suscitée par l'impression de se trouver dans des endroits ou des situations d'où il pourrait être difficile (ou gênant) de s'échapper ou dans lesquels une aide peut ne pas être disponible dans l'éventualité d'avoir une attaque de panique imprévue ou favorisée par la situation ou des symptômes de type panique. Les craintes agoraphobiques sont suscitées typiquement par des ensembles de situations caractéristiques, notamment se retrouver seul en dehors de son domicile, être dans une foule ou faire la file, être sur un pont ou voyager dans un bus, un train ou une automobile.
2. Certaines situations sont évitées (par exemple voyager) ou subies avec une détresse intense ou avec la crainte d'avoir une attaque de panique ou des symptômes semblables, ou avoir besoin de la présence d'un compagnon.

Adapté de : American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of mental disorders. 4e éd, texte rév. Washington : American Psychiatric Association ; 2000.

Encadré 163.4 Affections médicales fréquentes associées à des symptômes d'anxiété ou de panique

- Anémie
- Angine de poitrine
- Arythmies
- Asthme
- Insuffisance cardiaque congestive
- Troubles électrolytiques
- Hyperthyroïdie
- Hypoxie
- Hypoglycémie
- Infarctus du myocarde
- Trouble parathyroïdien
- Embolie pulmonaire
- Épilepsie
- Accidents ischémiques transitoires
- Vertiges

Diagnostic différentiel

Psychiatrique

Une dépression majeure et un trouble bipolaire se manifestent souvent avec des symptômes d'anxiété prédominants et doivent toujours être considérés comme un diagnostic primaire face à un patient anxieux. Entre un tiers et la moitié des patients atteints de TP deviennent déprimés plus tard dans la vie. Beaucoup de drogues, notamment la cocaïne, la marijuana, les amphétamines et la caféine, peuvent aussi induire des états de panique indépendants d'un TP.

Tableau 163.2 Médicaments contre le trouble panique

Classe	Agent	Dose de départ	Dose d'entretien
ISRS			
	Citalopram*	10 mg/j	20–40 mg/j
	Escitalopram*	5–10 mg/j	10–20 mg/j
	Fluoxétine**	5–10 mg/j	20–80 mg/j
	Fluvoxamine	25 mg/j	50–300 mg/j
	Paroxétine	10 mg/j	20–60 mg/j
	Sertraline*	25 mg/j	50–200 mg/j
IRSN			
	Venlafaxine XR®	37,5 mg/j	75–300 mg/j
Benzodiazépines			
	Alprazolam	0,25–0,5 mg ×3/j	2–6 mg/j au total
	Clonazépam	0,5 mg ×2 à ×3/j	1–4 mg/j au total
	Lorazépam*	0,5–1,0 mg ×2 à ×3/j	2–10 mg/j au total

*Ces médicaments sont utilisés pour traiter le TP, mais n'ont pas cette indication spécifique reconnue par l'US Food and Drug Administration. **La fluoxétine a une longue demi-vie et peut ne pas être le meilleur choix pour un patient ayant une sensibilité connue aux effets secondaires de médicaments.
IRSN : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.

Médical

Les symptômes de TP et d'anxiété coexistent avec un tiers ou plus d'affections courantes, notamment la douleur thoracique atypique, la maladie de Parkinson, le syndrome du côlon irritable et la maladie pulmonaire obstructive chronique (encadré 163.4). Il ne faut pas considérer que les diagnostics de TP et de maladie « médicale » s'excluent mutuellement. Des médicaments comme les sympathomimétiques présents dans les préparations contre le rhume ou l'allergie devraient également être envisagés comme causes de symptômes d'anxiété qui, par ailleurs, peuvent également survenir à la suite d'un sevrage d'alcool ou de sédatifs.

Démarche diagnostique

Il faut suspecter un TP et des troubles connexes chez des patients jeunes qui expriment de multiples plaintes somatiques et visitent fréquemment le médecin. Une recherche de TP, de dépression associée et de toxicomanie est une priorité (les gens qui souffrent d'anxiété sont au moins 4 fois plus susceptibles d'abuser de l'alcool). Si un trouble anxieux primaire semble probable, il faut reporter les explorations extensives, spécifiques de système (par exemple endoscopie, cathétérisme cardiaque). Une anamnèse fouillée médicale, psychiatrique, familiale et sociale conduira généralement à un diagnostic correct.

Le bilan médical comprend un examen physique avec un examen neurologique complet. L'anamnèse doit porter sur la prise de médicaments, y compris ceux en vente libre. Un électrocardiogramme s'impose chez les patients de plus de 40 ans se plaignant de douleur thoracique ou ayant des antécédents familiaux importants de maladie cardiaque. Certains tests de laboratoire, comprenant un hémogramme complet, une analyse des électrolytes et un dosage de la thyréostimuline, sont également indiqués. Si le patient est âgé de plus de 40 ans, des diagnostics médicaux non psychiatriques doivent être suspectés et exclus.

Soins et traitement

Le traitement des troubles anxieux et plus précisément du TP repose maintenant sur des données probantes. Mais le plus grand défi reste la détection de ces troubles et la sélection du médicament adéquat (tableau 163.2). Il est très important que les cliniciens envisagent, dans leur activité quotidienne, la possibilité d'un diagnostic de TP. Une fois le TP détecté, les objectifs thérapeutiques sont la diminution de la fréquence et de l'intensité des symptômes, mais aussi celle de l'anxiété anticipative liée aux attaques de panique.

Traitement optimal

Les médicaments et la thérapie comportementale se sont avérés tout aussi efficaces dans les populations psychiatriques. La pharmacothérapie dans le TP a été bien étudiée, avec une efficacité monothérapeutique similaire parmi les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les benzodiazépines puissantes, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (Venlafaxine XR®) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Toutefois, les effets secondaires, les interactions médicamenteuses potentielles, les restrictions alimentaires et le risque de dépendance ont limité l'utilité des trois premières classes. Les ISRS ont supplanté ces anciens médicaments dans la thérapie de première ligne

en raison d'une meilleure innocuité, alors que la venlafaxine est considérée en général comme un agent de deuxième intention. La latence de 3 à 4 semaines avant la réponse de la dépression au traitement pharmacologique peut être plus courte pour le TP (2 à 3 semaines), mais les patients atteints de TP ont généralement une plus grande sensibilité aux effets secondaires.

Les benzodiazépines, dont les effets se manifestent en quelques jours, conviennent bien comme traitement d'appoint d'un patient gravement malade, afin de pallier la réponse tardive aux ISRS ou à la venlafaxine. L'utilisation de l'alprazolam, du clonazépam et du lorazépam est actuellement la mieux documentée. Les benzodiazépines doivent être prises en doses suffisantes et permanentes plutôt qu'en fonction des besoins.

L'utilisation de médicaments dans le traitement des troubles anxieux devrait débuter par la dose la plus faible possible; elle sera ensuite ajustée lentement mais fermement jusqu'à la dose maximale requise pour l'amélioration des symptômes; elle est souvent supérieure à celle requise pour le traitement de la dépression (démarrez lentement, allez lentement, mais allez-y et allez-y encore). La durée adéquate de cette dose est de 6 semaines avant que l'on ne puisse conclure à un éventuel échec.

La thérapie cognitivocomportementale (TCC) [par exemple la psychoéducation, la surveillance des symptômes, les exercices respiratoires, la restructuration cognitive se concentrant sur la correction des erreurs catastrophiques d'interprétation de sensations corporelles et l'exposition], conçue pour faire face aux symptômes de panique, a prouvé son efficacité, mais nécessite des thérapeutes expérimentés et des patients engagés. Pour les patients souhaitant une intervention non pharmacologique, le recours à la TCC est certainement une option utile; ils doivent, cependant, être informés que c'est la combinaison des médicaments et de la TCC qui a le meilleur taux de succès.

Des essais contrôlés suggèrent que 50 à 60 % des patients sont débarrassés de leur panique pendant la plupart des traitements éprouvés, les résultats s'améliorant avec la prolongation du traitement. La venlafaxine réduit la gravité des symptômes de panique et d'agoraphobie, mais elle ne réussit pas mieux que le placebo à débarrasser le patient de son état de panique. Le TP est une maladie chronique qui nécessite généralement un traitement d'entretien et qui est caractérisée par des symptômes résiduels. La durée optimale du traitement n'est pas encore bien connue, les rechutes étant fréquentes, surtout sans traitement d'entretien. L'agoraphobie et d'autres comorbidités psychiatriques sont considérées comme des signes de mauvais pronostic. Le TP, en particulier en association avec la dépression et une toxicomanie, expose le patient à un risque accru de suicide.

La prise en charge optimale du TP comprend l'évaluation du risque de suicide, la reconnaissance du degré de déficience fonctionnelle, l'instauration et le maintien d'alliances thérapeutiques avec le patient et sa famille à qui il faut expliquer la maladie, mais aussi avec d'autres médecins (qui permettent entre autres d'éviter des tests diagnostiques inutiles). Il faut également apprendre au patient à faire face aux premiers signes de rechute. Il doit en outre être encouragé à limiter sa consommation de caféine et de médicaments sympathomimétiques et à s'abstenir de drogues.

Des études récentes suggèrent qu'un modèle de soins dispensés en collaboration dans le cadre des soins primaires donne des résultats plus favorables et un meilleur rapport coût/efficacité dans le traitement du TP. Le modèle inclut un traitement pharmacologique basé sur des algorithmes thérapeutiques et prescrit par le médecin de soins primaires, guidé par un psychiatre et complété par six séances de TCC et un suivi téléphonique assuré par un agent de santé comportementale de niveau intermédiaire.

Il faut envisager l'intervention d'un psychiatre dans les situations suivantes : clarification du diagnostic (consultation); pour les patients suicidaires; après deux échecs d'essais thérapeutiques de première intention; pour le traitement de l'agoraphobie; quand la psychothérapie est indiquée (par exemple stress trop lourds de la vie courante, systèmes de soutien limités); quand les patients ont une comorbidité psychiatrique instable (par exemple des symptômes continus de dépression, un abus de substances actives) ou quand un traitement optimal dépasse les contraintes de temps du personnel des soins primaires.

Éviter les erreurs de traitement

Les erreurs rencontrées dans le traitement primaire du TP sont une reconnaissance insuffisance du syndrome et un traitement inadéquat. Le traitement pharmacologique doit être à la fois assez long (6 semaines) et à une dose suffisamment élevée (jusqu'au maximum) avant qu'un essai thérapeutique ne soit considéré comme un échec. Il importe d'avertir le patient qu'il faudra peut-être des semaines avant qu'il ne perçoive une amélioration des symptômes. En outre, des faits indiquent qu'une combinaison d'interventions pharmacologique et psychothérapeutique est plus efficace que chacune de ces modalités à elle seule, ce qui indique que le recours à un thérapeute est un complément important à la pharmacothérapie. Les médecins devraient être prudents dans l'utilisation à long terme des benzodiazépines, surtout en raison du risque de dépendance.

Futures directions

La complexité et le défi que représentent les patients anxieux doivent être adoptés et intégrés dans les soins primaires. Les chercheurs devraient continuer à chercher de nouveaux agents thérapeutiques; en effet, 40 à 50 % des patients peuvent ne pas répondre aux traitements actuels. Une attention plus grande est accordée aux soins administrés en collaboration et aux modèles dans lesquels

l'autonomie est favorisée (y compris avec les ressources de l'Internet). Les technologies de neuro-imagerie progressent rapidement et devraient aider à répondre à certaines questions neuroanatomiques; les principes psychothérapeutiques sont également explorés. Des méthodes efficaces et réalisables afin de détecter ces troubles fréquents doivent également être étudiées davantage. Une communication interdisciplinaire et les interventions multimodales continueront d'être cruciales dans la prise en charge réussie du patient anxieux.

Ressources supplémentaires

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4e éd., texte rév. Washington : American Psychiatric Association; 2000.

Anxiety Disorders Association of America. Accessible à http://www.adaa.org. Consulté le 13 décembre 2006.

National Alliance on Mental Illness. Accessible à http://www.nami.org. Consulté le 13 décembre 2006.

National Institute of Mental Health (NIMH). Accessible à http://www.nimh.nih.gov. Consulté le 13 décembre 2006.

Work Group on Panic Disorder. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. American Psychiatric Association. Am J Psychiatry 1998; 155 (Suppl 5) : 1-34.

Données probantes

1. Ballenger JC. Current treatments of the anxiety disorders in adults. Biol Psychiatry 1999; 46 (11) : 1579-94. PMID : 10599485.
   L'auteur présente un aperçu complet des données probantes concernant les traitements de plusieurs troubles anxieux.
2. Ballenger JC. Panic disorder in the medical setting. J Clin Psychiatry 1997; 58 (Suppl 2) : 13-9.
   Cette révision éditoriale soutient et recommande une meilleure détection du TP dans le milieu médical en général.
3. Goddard AW, Charney DS. Towards an integrated neurobiology of panic disorder. J Clin Psychiatry 1997; 58 (Suppl 2) : 4-12.
   Les auteurs proposent un modèle neuroanatomique fonctionnel de la peur et de l'anxiété et fournissent une revue des études d'imagerie cérébrale du TP.
4. Katon W. Clinical practice. Panic disorder. N Engl J Med 2006; 354 (22) : 2360-7. PMID : 16738272.
   Cet article présente une revue à jour des aspects cliniques du TP. Il est question de son diagnostic et des traitements basés sur des données probantes.
5. Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB. Panic disorder. Lancet 2006; 368 (9540) : 1023-32.
   Cette revue actuelle de la littérature à propos de l'épidémiologie, de l'étiologie, du diagnostic et du traitement du TP comprend une analyse des données probantes concernant des systèmes d'administration thérapeutique comme, par exemple, un modèle de soins basé sur la collaboration.

John J. Haggerty, Jr ▪ J. Micah Sickel

164

Dépression

Introduction

Le mot «dépression» désigne une expérience émotionnelle commune et non pathologique. Il signifie aussi un trouble biopsychologique spécifique. Ce sont deux choses distinctes. La dépression maladie est un syndrome cohérent avec une constellation de signes spécifiques, de symptômes et de caractéristiques. Trouble récurrent, pouvant durer toute la vie, elle survient chez 10 à 20 % de la population mondiale. Elle interfère avec la vie professionnelle et familiale; son taux de mortalité est de 15 %.

Étiologie et pathogénie

La dépression est la conséquence de perturbations de la neurotransmission des monoamines. Elle peut être maintenue par des modifications secondaires neurohormonales impliquant les axes hypothalamo-hypophyso-thyroïdien et hypothalamothyroïdien. Ces évolutions combinées aboutissent finalement à une transcription modifiée des acides nucléiques. Le facteur étiologique le plus puissant est l'hérédité. Un risque de dépression peut également être acquis par un traumatisme au début de la vie, qui peut susciter des réponses neurohormonales exagérées au stress. Un syndrome dépressif secondaire peut être causé par d'autres maladies ou interventions médicales, notamment l'hypothyroïdie, et des médicaments comme des agents antihypertenseurs qui affectent la neurotransmission centrale des monoamines. Diverses substances, notamment l'alcool, la cocaïne et des stimulants, peuvent également provoquer une dépression secondaire lors d'une intoxication ou d'un sevrage.

Tableau clinique

Même si la dépression cliniquement évidente se manifeste généralement dans la troisième ou quatrième décennie, ses premières manifestations peuvent survenir à n'importe quel moment de la vie, y compris la petite enfance. La présentation varie d'un individu à l'autre ainsi qu'avec l'âge, mais lors d'un épisode, les caractéristiques de base sont toujours présentes (figures 164.1 et 164.2). Le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition (*DSM-IV*) les a codifiées comme suit : humeur dépressive ou anhédonie (obligatoire); augmentation ou diminution de l'appétit; augmentation ou diminution du sommeil; activité ralentie; fatigue; tendance excessive à l'autocritique; sentiment de dévalorisation ou de culpabilité; diminution de la libido; ralentissement psychique; diminution de la mémoire ou inattention et pensées récurrentes de mort ou de suicide. Le *DSM-IV* requiert cinq signes ou symptômes simultanés pendant au moins 2 semaines pour que le diagnostic soit sans équivoque, mais la plupart des cliniciens reconnaissent que trois ou quatre symptômes suffisent à rendre un patient candidat au diagnostic. Une humeur dépressive n'est pas toujours le symptôme le plus évident et peut même être absente. Souvent, le symptôme principal est l'insomnie, la nervosité, des douleurs somatiques ou des perturbations de la mémoire. La dépression est souvent accompagnée d'anxiété et peut être compliquée par des accès de symptômes psychotiques, comme des hallucinations auditives et des délires d'appauvrissement ou de culpabilité. Les épisodes dépressifs peuvent survenir avec ou sans incidents déclenchants évidents, et les facteurs de stress rapportés sont souvent en fait le résultat d'une dépression naissante plutôt que la cause.

Diagnostic différentiel

Trouble de l'adaptation

Dans un trouble d'adaptation, l'humeur dépressive suit très nettement des incidents stressants, mais le syndrome dépressif complet n'est pas présent ou est transitoire (< 2 semaines). Un trouble de l'adaptation ne répond pas aux antidépresseurs.

Figure 164.1 Le visage de la dépression.



Phase dépressive du trouble bipolaire

Environ 20 % des personnes qui se présentent avec une dépression ont en fait un trouble bipolaire de l'humeur qui est méconnu. Les formes reconnues des troubles bipolaires, bipolaires I et II, se distinguent principalement par la gravité de la phase maniaque. Dans le syndrome bipolaire de type I, les épisodes maniaques se manifestent clairement à différents moments de la vie du patient. Dans le bipolaire II, il s'agit d'épisodes d'hypomanie, qui sont souvent transitoires et peuvent ne pas occasionner de troubles fonctionnels ; ils peuvent donc passer facilement inaperçus. Puisque la phase dépressive du trouble bipolaire est habituellement impossible à distinguer d'un trouble dépressif simple (unipolaire), le trouble bipolaire II peut facilement passer pour une dépression unipolaire. Cette distinction est importante, car le trouble bipolaire nécessite une approche thérapeutique différente, mettant l'accent davantage sur des stabilisateurs de l'humeur que sur des antidépresseurs.

Dépression induite par une substance

Une dépression peut être la conséquence directe de la consommation de diverses substances, mais elle peut aussi exister en tant que comorbidité indépendante compliquant la toxicomanie. Une dépression qui est purement secondaire à une substance disparaît quelques jours à une semaine après l'interruption de la consommation en cause. Si la dépression ne disparaît pas dans ce délai, elle exige un traitement à part entière. Le trouble comorbide d'une toxicomanie affecte la survenue, le cours et le traitement de la dépression. La dépression accompagne souvent une dépendance à l'alcool, à la cocaïne et aux opiacés. L'alcoolisme entraîne un risque accru de suicide, et tous les individus qui se présentent à la fois avec une dépression et de l'alcoolisme devraient subir une évaluation du risque de suicide. La dépendance à l'alcool augmente la probabilité d'une dépression grave, et réciproquement, la dépression grave augmente le risque de dépendance à l'alcool. Le traitement de la dépression associée à une dépendance à la cocaïne nécessite à la fois un antidépresseur ainsi qu'une thérapie qui met l'accent sur la dépendance. Le traitement de la dépendance aux opiacés entraîne habituellement une amélioration de la dépression comorbide. Cependant, comme pour le traitement antidépresseur d'une dépression qui est comorbide avec d'autres toxicomanies, le traitement de la dépression dans un contexte de dépendance aux opiacés non traitée fournit des résultats mitigés.

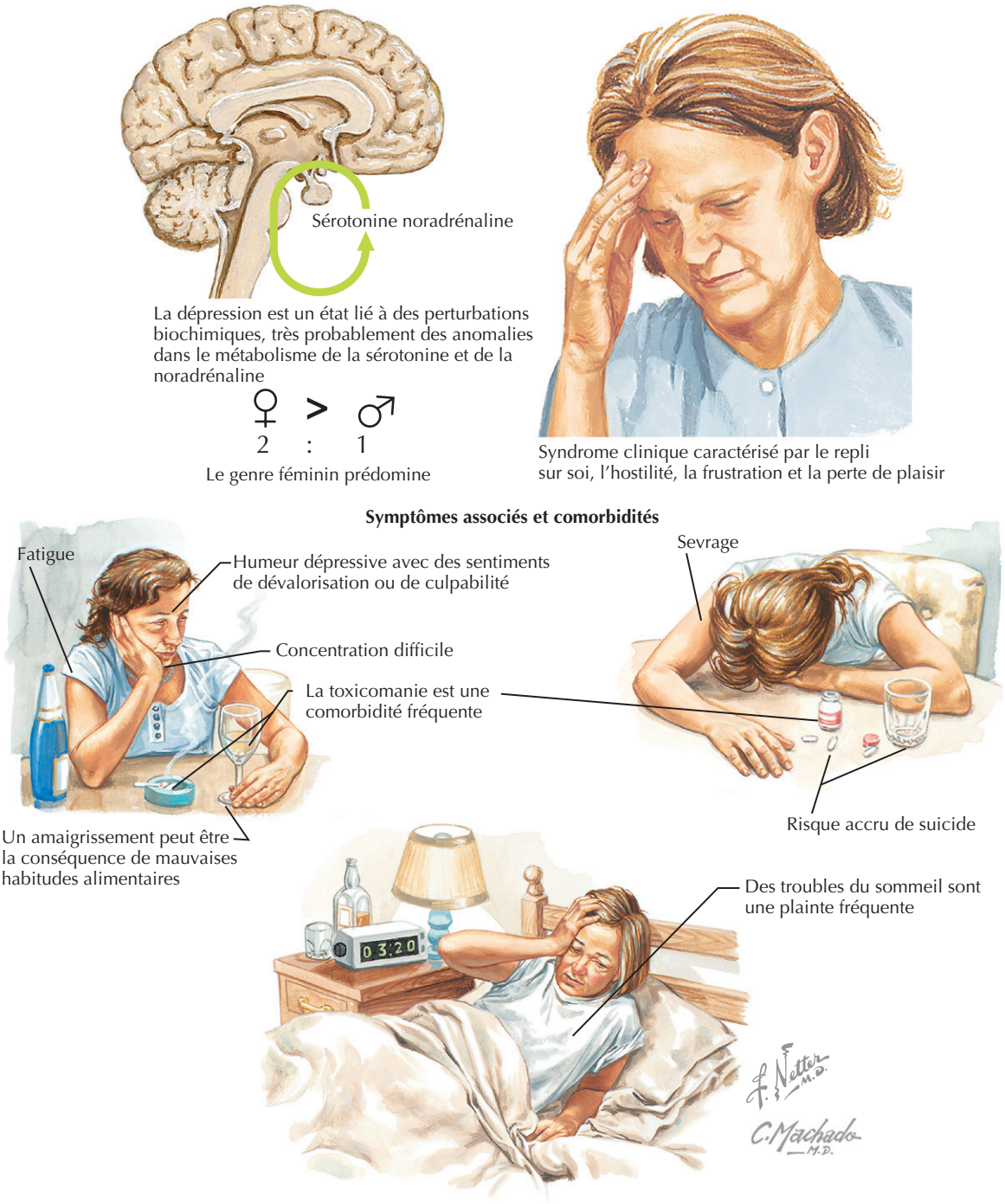
Dépression secondaire à une maladie médicale

Une dépression secondaire à une affection médicale doit être envisagée chaque fois que des signes d'humeur dépressive accompagnent un état de santé connu pour être associé à la dépression. En voici une liste partielle : hypothyroïdie, maladie d'Addison ou de Cushing, cancer du pancréas, sida, tuberculose, sclérose en plaques, accident vasculaire cérébral, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson et diabète. Parfois, la dépression peut être la première manifestation de la maladie systémique non détectée, et pour cette raison, l'anamnèse et l'examen clinique doivent faire partie de l'évaluation standard de tout nouveau cas de dépression. Celle-ci peut également être induite par divers médicaments couramment utilisés, notamment les glucocorticoïdes et l'interféron. Les faits ne permettent pas de soutenir la conviction que les β-bloquants induisent souvent de la dépression.

Démarche diagnostique

Il faut envisager le diagnostic de dépression non seulement chez les patients présentant une humeur dépressive, mais aussi chez ceux qui se plaignent principalement d'insomnie, d'anxiété, de baisse d'énergie, de douleur chronique ou de changements cognitifs. Le diagnostic est établi sur la seule base des antécédents et l'observation des symptômes et signes compatibles avec les critères ad hoc. D'excellents outils de dépistage tels que les questionnaires d'autoévaluation de Zung, de Beck, ou le PHQ-9 sont

Figure 164.2 Dépression (unipolaire).



disponibles. Lorsque les symptômes surviennent de manière insidieuse, les informations recueillies auprès des membres de la famille ou des proches sont inestimables pour étayer le diagnostic. L'anamnèse portera sur la fréquence et le calendrier des accès antérieurs et sur d'éventuels épisodes d'exaltation. Cette information est nécessaire à la planification du traitement, notamment les décisions concernant la durée du traitement. Chaque évaluation doit comporter des questions sur le risque de suicide. La plus simple façon de commencer cette enquête est de demander : « Avez-vous eu des pensées de mort ou de mutilation volontaire ? » Penser à la mort ou au suicide est extrêmement fréquent dans la dépression. Le plus souvent, cela reste au niveau de la pensée et peut être contrôlé sur une base ambulatoire. Toutefois, chez une minorité significative de patients, les pensées s'accompagnent d'intention ou d'un plan suicidaire, ce qui exige une consultation psychiatrique urgente ou une hospitalisation. Des antécédents de

tentative de suicide et des symptômes psychotiques, une toxicomanie ou une volonté évidente d'isolement augmentent le risque de suicide.

Soins et traitement

Le principe le plus important pour la prise en charge de la dépression est de la considérer comme un trouble chronique qui revient avec une fréquence d'au moins 50 % à la suite d'un épisode unique. Le taux de récidive grimpe après chaque nouvel épisode, tout comme celui des symptômes chroniques résiduels entre les principaux épisodes. La planification du traitement doit prendre en compte l'éducation des patients et la durée du traitement. Le deuxième principe le plus important est que, même si tous les agents antidépresseurs ont une efficacité similaire, la variabilité est significative en termes de réponse et de tolérance d'un patient à l'autre. De nombreux patients essaient plus d'un médicament antidépresseur avant de trouver celui qui leur convient.

Le traitement médicamenteux commence habituellement avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), une classe d'antidépresseurs qui comprend le citalopram, la fluoxétine, la sertraline, la paroxétine et l'escitalopram. Si, d'après les antécédents personnels ou familiaux, un antidépresseur particulier s'est avéré efficace, quelle qu'en soit la classe, c'est celui-là qui devra être testé en premier. Si le coût pose problème, un médicament générique de la classe des antidépresseurs tricycliques, plus ancienne, peut convenir. Une réponse, au moins partielle, au choix initial est obtenue dans 60 à 70 % des patients. Des algorithmes basés sur des données probantes servent à orienter le traitement quand il est nécessaire d'aller au-delà de cette phase (voir le site web Texas Medication Algorithm Project). La séquence habituelle consiste à :

1. augmenter la dose toutes les 1 à 2 semaines selon la tolérance ;
2. ajouter soit du lithium soit de la tri-iodothyronine (25 à 50 mcg) en tant qu'agent adjuvant ;
3. passer à un membre différent de la même classe ou passer à un membre d'une catégorie différente (bupropion, venlafaxine, duloxétine, mirtazapine, un tricyclique, un inhibiteur de la monoamine-oxydase) ;
4. combiner les antidépresseurs (ISRS + bupropion ou un tricyclique ; venlafaxine + mirtazapine) ;
5. envisager un électrochoc, qui donne le plus haut taux de réponse de tous les traitements somatiques de la dépression.

Une stimulation du nerf vague, récemment approuvée, qui utilise un dispositif implantable pour déclencher une stimulation profonde du cerveau par le nerf vague, peut induire une rémission chez 30 % des personnes complètement réfractaires à toutes les autres formes de traitement.

La psychothérapie est aussi efficace que les médicaments dans la dépression légère à modérée, mais non dans la dépression grave. Il a été démontré que les psychothérapies spécialement conçues pour la dépression, en particulier la thérapie cognitivocomportementale et la psychothérapie interpersonnelle, étaient les plus efficaces. Une combinaison de la psychothérapie et des médicaments représente le meilleur traitement.

Traitement optimal

La prise en charge optimale de la dépression requiert une approche systématique fondée sur un dépistage de routine, le choix, avec l'aide d'un algorithme, de médicaments capables de supprimer complètement les symptômes, ainsi qu'une durée adéquate du traitement.

Le dépistage de routine et généralisé de la dépression, suivi par une psychoéducation rapide et une pharmacothérapie, s'est avéré une approche crédible, capable de diminuer la morbidité dans un contexte de médecine générale ; il est le point de départ nécessaire à une prise en charge efficace. Tout moyen autoadministré parmi ceux mentionnés peut s'avérer utile.

L'objectif du traitement antidépresseur doit être une rémission complète plutôt qu'une réduction partielle des symptômes. Il peut être atteint, avec du temps et des efforts, chez au moins 70 % des personnes déprimées. Toutefois, seules 25 % bénéficient d'une rémission complète après le premier essai pharmacologique, et 50 % après deux interventions. Par conséquent, pour atteindre l'objectif, une surveillance de routine de tous les symptômes est nécessaire à chaque évaluation (de préférence avec une des échelles d'évaluation des symptômes mentionnées précédemment), et le traitement doit être adapté systématiquement si aucune amélioration ne se produit dans l'intervalle de temps prévu. Le Texas Medication Algorithm Project fournit un excellent exemple détaillé de ce processus.

De façon optimale, après un seul épisode, le traitement antidépresseur devrait être poursuivi durant au moins 6 à 12 mois afin de prévenir une rechute. L'expérience montre qu'un traitement d'entretien à durée indéfinie par des antidépresseurs, la psychothérapie ou les deux est utile ; il diminue considérablement le taux de rechute. Il est fortement conseillé pour les personnes qui ont vécu plus d'un épisode de dépression ou chez celles qui éprouvent des symptômes dépressifs chroniques intercurrents.

Éviter les erreurs de traitement

Réticence à traiter

Les avertissements de l'US Food and Drug Administration (FDA) à propos du risque de suicide aggravé par certains traitements peuvent être interprétés erronément comme une mise en garde contre les antidépresseurs. Les faits

continuent à confirmer que le risque de ne pas traiter est plus élevé que celui associé au traitement. Le message le plus important à retenir dans les avertissements de la FDA est la nécessité d'une surveillance adéquate dès que le traitement est lancé (voir plus bas).

Défaut de reconnaissance de la dépression en tant que partie du trouble bipolaire

Les patients atteints d'une dépression bipolaire peuvent répondre au début aux antidépresseurs, mais il est peu probable que cette amélioration se maintienne ; souvent, leur état s'aggrave avec le temps en raison des modifications cycliques de l'humeur causées par les antidépresseurs. Ces personnes ont besoin de stabilisateurs de l'humeur et sont souvent mieux aidées par une consultation psychiatrique.

Suivi inadéquat

Des difficultés touchant la sécurité et l'observance du traitement surviennent généralement pendant les 4 à 6 premières semaines de traitement. Au cours de cette période, la surveillance peut s'exercer par contact direct ou par téléphone, au moins une fois par semaine ou par quinzaine. Elle devrait consister en une évaluation de la tolérance et de la réponse aux médicaments, mais aussi de l'aggravation éventuelle. Il faut également rappeler la nécessité de respecter strictement la posologie.

Futures directions

Mieux délimiter la pathogénie et l'hérédité

L'identification d'un ou plusieurs gènes qui conditionnent la neurotransmission catécholaminergique pourrait prédire le risque de la dépression qui survient à la suite d'événements stressants. Avec le temps, ces constatations pourraient conduire à la découverte de marqueurs biologiques utiles en clinique pour le diagnostic des troubles de l'humeur. Les recherches utilisant l'imagerie cérébrale fonctionnelle et la biologie moléculaire amélioreront de façon significative notre compréhension des circuits neuronaux de la dépression et ce qui se passe entre la synapse et le noyau de la cellule lors du déclenchement, du maintien et de la résolution de la dépression.

Développement de traitements antidépresseurs avec de nouveaux mécanismes d'action

De nombreuses personnes ne répondent pas aux traitements disponibles, qui tous tendent à se concentrer sur l'activité synaptique. Quelques traitements à l'étude sont, par exemple, des agents qui bloquent la réponse exagérée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, une stimulation magnétique transcrânienne et d'autres formes de stimulation cérébrale profonde.

Éducation publique et diminution de la stigmatisation

Ne pas chercher à se faire soigner en cas de dépression est l'obstacle le plus grand à la réduction de la morbidité et de la mortalité de cette affection. L'éducation du public à propos de la dépression traîne loin derrière les efforts d'information sanitaire concernant les autres maladies courantes. Un investissement des ressources publiques dans l'organisation d'un dépistage continu et de programmes d'éducation sanitaire sur la dépression contribuera, à l'instar des progrès biologiques, ou même davantage, à prévenir les conséquences néfastes de cette affection.

Ressources supplémentaires

American Psychiatric Association. Practice guidelines. Accessible à http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm. Consulté le 12 mars 2007.

Les directives thérapeutiques de l'APA pour la dépression et autres troubles psychiatriques sont les plus complètes.

National Institute of Mental Health. Depression. Accessible à http://www.healthyplace.com/depression/nimh/about-major-depression-dysthymia-bipolar-disorder/menu-id-1419/. Consulté le 12 mars 2007.

*Ce site, fréquemment mis à jour, est une excellente source d'information pour les patients et les familles. Il résume les importants progrès en recherche et fournit leur origine, notamment le site Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D). Cette étude cherche à déterminer l'efficacité de différents traitements pour les patients atteints de dépression grave et qui n'ont pas répondu à un traitement initial par un antidépresseur.*

Texas Department of State Health Services. Texas implementation of medication algorithms. Accessible à http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/TIMA.shtm. Consulté le 12 mars 2007.

Ce sont les algorithmes les mieux testés et les plus fréquemment utilisés pour le choix de médicaments destinés à traiter des troubles de l'humeur et d'autres affections psychiatriques.

Données probantes

1. Duval F, Mokrani MC, Monreal-Ortiz JA, et al. Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features : dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. Psychoneuroendocrinology 2006 ; 31 (7) : 876-88. PMID : 16769179.

   Une comparaison des réponses de patients déprimés par rapport à des sujets sains à un certain nombre de facteurs chimiques de stress donne un certain soutien à la théorie selon laquelle un dérèglement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien perturbe les systèmes des catécholamines et de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.

2. Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients : A STAR*D report. Am J Psychiatry 2006 ; 163 (7) : 1161-72. PMID : 16816220.

   Les taux de rémission lors d'essais d'antidépresseurs testés de manière séquentielle diminuent à chaque étape et n'atteignent que 12 à 20 % après les échecs de deux tentatives.

3. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, et al. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression : a replication. Arch Gen Psychiatry 2005 ; 62 (5) : 529-35. PMID : 15867106.

Une prédisposition à la dépression peut maintenant être liée à des génotypes spécifiques pertinents. Les individus ayant deux versions courtes des allèles du gène codant le transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) ont une probabilité plus élevée que ceux dotés d'autres variantes de développer une dépression suite aux événements stressants de la vie.

4. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder : results from the national comorbidity survey replications (NCS-R). JAMA 2003 ; 289 : 3095-105. PMID : 12813115.

   Les données épidémiologiques nationales les plus récentes montrent une prévalence annuelle de 6,6 % et une prévalence sur la vie de 16 % pour la dépression. Seulement 50 % des cas annuels reçoivent un traitement, et seulement 42 % d'entre eux reçoivent un traitement adéquat.

5. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. JAMA 2002 ; 288 (3) : 351-7. PMID : 12117400.

   Les auteurs ont réuni les résultats d'essais randomisés utilisant des β-bloquants et ont recherché les effets indésirables, notamment l'humeur dépressive. Dans 15 essais randomisés portant sur plus de 35 000 patients, aucune augmentation significative de l'humeur dépressive n'a été trouvée.

6. Lima MS, Reisser AA, Soares BG, et al. Antidepressants for cocaine dependence. Cochrane Database Syst Rev 2 : CD002950, 2003.

   La Cochrane Collaboration suit les essais contrôlés et randomisés qui testent des antidépresseurs dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. Aucun argument en faveur de l'utilisation des antidépresseurs en cas de dépendance de la cocaïne n'a été trouvé.

7. Nunes EV, Sullivan MA, Levin FR. Treatment of depression in patients with opiate dependence. Biol Psychiatry 2004 ; 56 (10) : 793-802. PMID : 15556125.

   Dans cette revue, les auteurs se penchent sur la comorbidité de la dépression et de la dépendance aux opiacés, ainsi que sur le moyen de traiter efficacement ces deux affections au moyen d'interventions psychosociales en plus de la pharmacothérapie.

8. Reynolds CF III, Dew MA, Pollock BG, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. N Engl J Med 2006 ; 354 (11) : 1130-8. PMID : 16540613.

   Un traitement d'entretien aux antidépresseurs réduit efficacement et en toute sécurité le taux de récidives. Plus de la moitié des personnes auparavant déprimées qui ont été suivies sans traitement antidépresseur durant plus de 2 ans ont connu une récidive. Le traitement d'entretien à la paroxétine a fait chuter de près de moitié le taux de récidive.

9. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 2006 ; 354 (12) : 1231-42. PMID : 16554525.

   *Dans l'étude STAR*D, parmi les patients qui n'ont pas répondu à un traitement de première intention par un ISRS, 25 % ont connu une rémission lorsque l'on est passé à un autre antidépresseur. Recourir à une autre classe d'antidépresseurs n'est pas plus efficace que d'utiliser un autre ISRS.*

10. Sher L. Alcoholism and suicidal behavior : a clinical overview. Acta Psychiatr Scand 2006 ; 113 (1) : 13-22. PMID : 16390364.

    Cet auteur passe en revue la littérature consacrée à l'alcoolisme et au risque accru de suicide ; sa recommandation finale est que, chez tout alcoolique, il faut évaluer le risque de suicide.

11. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. Am J Psychiatry 2006 ; 163 (1) : 41-7. PMID : 16390887.

    Dans une vaste étude de cohorte, sur plus de 65 000 personnes traitées par des antidépresseurs, l'utilisation d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine n'a pas augmenté le risque au fil du temps de tentative de suicide ou de suicide.

12. Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ. Invited review : the evolution of antidepressant mechanisms. Fundam Clin Pharmacol 2004 ; 18 (1) : 1-21. PMID : 14748749.

    Les auteurs passent en revue les 50 ans d'histoire de la théorie du rôle des monoamines dans la dépression ; ils citent de nombreuses études à l'appui de ce mécanisme.

13. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D : implications for clinical practice. Am J Psychiatry 2006 ; 163 (1) : 28-40. PMID : 16390886.

    *Un traitement structuré dans le contexte du monde réel, notamment les soins primaires, peut obtenir des résultats approchant ceux des études d'efficacité très sélectives. Dans l'étude STAR*D, qui a accepté la comorbidité psychiatrique et médicale, 47 % des patients ont répondu à un traitement de première intention, et 28 % ont atteint une rémission.*

Burton R. Hutto

165

État d'affliction

Introduction

La perte d'un être ou objet aimé déclenche une série complexe de réactions biologiques, psychologiques et sociales. Les définitions varient mais, généralement, l'état d'affliction désigne la réaction psychologique, le deuil lié à la perte elle-même et la tristesse exprimée socialement par le chagrin. Les expressions sociales diffèrent largement entre les cultures et les familles ; le chagrin peut varier selon le profil psychologique de la personne endeuillée et la nature de la relation perdue. L'état d'affliction peut aussi être une réaction psychologique à toute perte. Une personne peut regretter une jeunesse gaspillée et des occasions manquées ou une perte, qu'elle soit celle d'un animal de compagnie ou d'un objet. Pleurer la perte d'une personne aimée suscite généralement des réactions plus prononcées et cliniquement pertinentes, mais d'autres pertes ne doivent pas être négligées. Ce chapitre est consacré à l'état d'affliction et aux variantes pathologiques du chagrin qui fait suite à un décès.

Étiologie et pathogénie

Le risque de conséquences pathologiques d'un état d'affliction est augmenté par des facteurs liés à la perte elle-même et par des facteurs liés à la psychologie de la personne en deuil. Un décès soudain, imprévu et prématuré est plus susceptible d'être associé à des résultats défavorables. Si ces pertes surviennent dans des conditions horrifiantes, par exemple en cas de mort violente, de décès lors d'une catastrophe ou d'accident, la personne endeuillée peut souffrir de symptômes post-traumatiques qui interfèrent avec l'état d'affliction. Certaines pertes sont plus difficiles à supporter ; la perte d'un conjoint ou d'un enfant, ou la perte d'un parent durant l'enfance ou l'adolescence, est un événement majeur, souvent très traumatisant. Des pertes multiples, un suicide ou un décès lié à un assassinat amplifient encore le chagrin. Le passage par un moment critique ou un stress concomitant comme un accident, une maladie, une séparation de la famille, des difficultés relationnelles, le chômage, ou les conséquences d'un traumatisme peuvent être si graves que la personne endeuillée est complètement accaparée par sa survie psychologique et peut ne plus avoir l'énergie nécessaire pour supporter le processus de deuil.

Certains individus peuvent sombrer plus facilement dans un état d'affliction pathologique. Un manque perçu de soutien social aggrave les conséquences. Des antécédents de troubles psychiatriques ou de comportement suicidaire doivent alerter le clinicien et l'inciter à suivre de près les difficultés du processus de deuil. La nature de la relation qui est perdue peut également contribuer à la pathologie de l'état d'affliction. En cas de relation ambivalente ou dépendante, la perte peut être encore plus problématique. Si la relation était ambivalente, éprouver une satisfaction à la mort d'une personne qui, par ailleurs, est aimée peut provoquer une forte culpabilité. Dans une relation de dépendance, la perte du partenaire peut susciter un tel désir soudain et inhabituel d'indépendance et d'autonomie que ces personnes, en revanche, peuvent établir rapidement de nouvelles relations similaires avant de compléter un processus de deuil.

Tableau clinique

Un état d'affliction normal peut se manifester de multiples façons. Les premières réactions à la mort comprennent souvent un sentiment d'incrédulité choquée et d'apathie. La personne endeuillée se livre à des comportements de recherche de l'être aimé qu'elle a perdu, notamment en imaginant le voir, entendre sa voix ou sentir qu'il la touche (figure 165.1). Ces expériences hallucinatoires peuvent durer des semaines ou parfois des mois et ne sont pas considérées comme pathologiques. Après le choc initial, une période d'angoisse et d'émotivité intenses s'ensuit. Toutes les émotions imaginables, avec des fluctuations rapides, peuvent être ressenties. Plusieurs des symptômes neurovégétatifs de dépression, comme le manque d'énergie,

Figure 165.1 État d'affliction.



la perte d'appétit avec amaigrissement et l'insomnie, peuvent durer pendant des mois. La dernière phase de l'état d'affliction comprend une réorganisation de la vie psychologique qui peut prendre des années. Bien que la plupart des personnes endeuillées aspirent à l'oubli et à un retour à la normale, certaines pertes conduisent à des changements psychologiques qui durent une vie entière.

En général, les experts s'accordent pour reconnaître ces diverses phases dans l'évolution de l'état d'affliction, mais les différences individuelles sont si importantes que les limites normales du chagrin peuvent être difficiles à définir. La durée ne peut être spécifiée ou prévue pour aucun individu, et des expériences atténuées à l'un ou l'autre des stades ou une progression non linéaire à travers ces phases ne signifient pas nécessairement que cela relève de la pathologie. Les modèles des stades fournissent des grandes lignes qui ne tiennent pas compte des variables liées aux différences psychologiques, aux antécédents personnels ou au contexte culturel. La plupart des gens cherchent à éviter la douleur et vont tenter de supprimer les expressions du chagrin. Ce qui émerge est un compromis entre cette suppression et l'affliction sous-jacente. Ces expressions partielles de la profondeur de la peine peuvent être perçues non seulement comme indésirables, mais aussi en tant que soudaines et inattendues.

Les réactions suscitées à l'occasion d'anniversaires peuvent réveiller les phases antérieures de l'affliction, et elles peuvent avoir lieu non seulement à l'anniversaire de la perte, mais aussi lors de fêtes importantes ou d'autres rappels du décès. Quand une personne endeuillée atteint l'âge auquel un parent est décédé, souvent, une pause dans le chagrin a lieu. Pour la personne elle-même, ces réactions de type anniversaire peuvent être inconscientes ; elle connaît seulement les symptômes sans comprendre leur contexte.

Des changements biologiques peuvent accompagner l'état d'affliction. Des données probantes suggèrent que de nombreux changements physiologiques se produisent, notamment des troubles de l'immunité ainsi qu'une augmentation de l'activité corticosurrénalienne, de la sécrétion de prolactine et de l'hormone de croissance. La signification clinique de ces changements n'est pas claire. Les études sur le risque relatif de morbidité diagnostiquée après un chagrin n'ont pas été concluantes. Plusieurs études ont démontré une augmentation du risque relatif de mortalité chez les conjoints en deuil, mais le risque absolu reste faible.

Diagnostic différentiel

L'état d'affliction a des formes pathologiques marquées par des anomalies de l'évolution ou de l'intensité. Son absence ou sa négation rigide se produit lorsque l'expression de la peine est bien moindre que prévu. Une affliction retardée

est une autre anomalie dans l'évolution, l'expression du chagrin étant quelque peu différée ou suspendue. La tristesse peut reprendre un cours normal après le délai. Un chagrin chronique peut persister pendant des années, rester extrêmement intense et bloquer l'épanouissement personnel et la création de nouvelles relations. Une affliction pathologique caractérisée par de telles anomalies dans l'évolution ou l'intensité peut être proche de la réaction normale à un deuil. Dès lors, le chagrin pathologique se distingue par le degré de déficience fonctionnelle qu'il induit.

Un deuil peut aussi conduire à un épisode dépressif majeur, le chagrin et la dépression partageant certains symptômes, notamment la perte d'énergie, d'appétit et du sommeil. En raison de ces symptômes communs, distinguer les deux peut être difficile. Les symptômes caractérisés par une perte de contrôle du soi, comme la présence de culpabilité excessive, des pensées suicidaires ou des sentiments d'inutilité, suggèrent une dépression majeure. Un simple retrait du monde extérieur est plus typique d'un chagrin normal. Un grave retard psychomoteur et des hallucinations, autres que de brefs contacts avec l'être perdu, suggèrent un possible épisode dépressif compliquant l'affliction. Le nombre de symptômes dépressifs présents 1 mois après la perte est un solide facteur prédictif de dépression permanente. En outre, les études du sommeil peuvent distinguer la dépression du chagrin. Pour soulager les effets douloureux de l'affliction, le patient peut abuser de médicaments, d'alcool et de drogues. La toxicomanie nécessite un traitement agressif pour empêcher son aggravation et le développement de conséquences plus graves.

Les patients endeuillés cherchent en général des conseils médicaux pour des symptômes vagues de troubles somatiques tels que des douleurs sourdes. Ces expressions somatiques d'un chagrin peuvent avoir une origine psychologique ou être liées à une réaction biologique à la perte.

Soins et traitement

Le plus souvent, l'état d'affliction suivra son propre cours sans grand besoin d'intervention médicale. S'informer sur la manière dont le patient perçoit le soutien moral et la formation qui pourraient l'aider à anticiper le processus d'affliction est presque toujours justifié. La sensibilité aux circonstances et à la signification psychologique d'une perte particulière guidera la prise en charge. La disponibilité et la sensibilité du praticien soulageront le chagrin non compliqué. Lorsqu'une complication survient ou est anticipée, des mesures plus spécifiques peuvent être prises. L'intervention peut-être la plus indiquée est de renforcer les conseils quant aux réactions au deuil.

Traitement optimal

L'objectif des conseils est de faciliter le processus de deuil ou de transformer une affliction pathologique en chagrin normal. Certaines études ont montré que l'encadrement psychologique était efficace. Un élément essentiel est de convaincre le patient de parler :

1. de ce qu'il a vécu durant la période précédant le décès et de ce qui a suivi immédiatement après, notamment sa perception de la situation, son respect des rituels et ses réactions face à cette perte ;
2. de l'histoire de la relation perdue, avec ses aspects tant positifs que négatifs ;
3. de ce qui s'est passé depuis la perte, y compris les réponses et le soutien social ainsi que d'autres facteurs de stress ;
4. de l'impact sur les besoins des autres membres de la famille et de leurs relations avec la personne endeuillée ;
5. d'une perte antérieure du même type et du mode personnel d'adaptation.

Ces explorations sont conçues pour aider la personne endeuillée à exprimer sa souffrance et à reconsidérer la relation perdue, deux points importants dans le processus de rétablissement. Si une personne endeuillée refuse ou est incapable de se distancer de la perte, une exploration des raisons du blocage peut être nécessaire, celui-ci pouvant être dû à un traumatisme concomitant, à une dépression ou à un besoin de dépendance. Certaines personnes endeuillées ont besoin d'une autorisation émanant d'une autorité perçue comme telle pour échapper à leur état de tristesse après avoir exprimé suffisamment leur souffrance.

Une information, une formation, des livres et des vidéos sur la douleur peuvent aider les personnes endeuillées à anticiper leurs réactions. L'occasion d'explorer des souvenirs concrets, des lieux et des objets associés à la personne décédée (par exemple en regardant et en commentant des photographies ou en visitant le lieu de sépulture) peut aider le patient à surmonter sa résistance au deuil, c'est-à-dire le faire accepter. Des associations d'entraide en cas de deuil quel qu'il soit ou dans des cas particuliers (Sudden Infant Death Association, Compassionate Friends, pour la perte d'un enfant, Stillbirth and Neonatal Death Support Groups et des groupes de soutien aux époux) peuvent apporter une aide, une formation, un modèle de rôle et une assistance pratique. Pour certaines personnes qui viennent de perdre un proche, commenter par écrit (par exemple tenir un agenda ou un journal intime) ou pouvoir en parler renforce leur maîtrise de la souffrance. Consulter un psychiatre compétent dans ce domaine est parfois indiqué, en particulier dans les situations suivantes : souffrance pénible et incessante ; deuil à la suite d'un traumatisme (surtout si la personne endeuillée développe des symptômes de stress post-traumatique) ; dépression profonde ou idées suicidaires ; enfants qui ont perdu un parent ou un frère, surtout si le parent survivant est déprimé.

Éviter les erreurs de traitement

Le rôle de tout pourvoyeur de soins est de faciliter le deuil normal ; il doit éviter d'intervenir d'une manière qui pourrait interférer dans l'état d'affliction, comme donner des conseils

mal conçus ou suggérer des formules religieuses ou autres contre la tristesse. Un clinicien ne doit pas empêcher les personnes en deuil d'entreprendre des tâches d'adaptation comme afficher un portrait de la personne décédée ou assister aux funérailles ou à un service commémoratif.

Les médicaments ne font pas partie de la prise en charge du deuil normal ou pathologique, à moins que des indications spécifiques ne les imposent. Si une sédation est décidée, elle doit être prescrite pour quelques nuits, en association avec le soutien et les conseils. La sédation peut interférer dans les souvenirs d'événements importants tels que la vue du corps, les réunions de famille ou les services funéraires qui peuvent réconforter plus tard le patient. En revanche, en cas de dépression grave, les médicaments antidépresseurs sont indiqués.

Ressources supplémentaires

Prigerson HG, Jacobs SC. Caring for bereaved patients : « all the doctors just suddenly go. » JAMA 2001 ; 286 : 1369-76.

Cet article illustre combien l'état d'affliction est difficile à diagnostiquer et conseille les médecins sur la manière d'interagir avec les patients et les familles endeuillées.

Raphael B. The anatomy of bereavement. New York : Basic Books ; 1983.

Ce manuel pour les professionnels passe en revue le thème du deuil et couvre une variété de situations telles que la perte d'un époux ou d'un enfant ainsi que l'expérience de l'affliction chez les enfants et les adolescents.

Données probantes

1. Parkes CM. Bereavement in adult life. BMJ 1998 ; 316 : 856-9. PMID : 9549464.

Cette analyse de la littérature brève et excellente contient des compléments d'information et des suggestions sur la manière de se comporter en pratique médicale face à un décès.

2. Shear K, Frank E, Houck PR, et al. Treatment of complicated grief : a randomized controlled trial. JAMA 2005 ; 293 : 2601-8. PMID : 15928281.

Cette étude compare deux formes de psychothérapie pour des patients endeuillés. Elle décrit en détail des techniques de traitement.

3. Woof WR, Carter YH. The grieving adult and the general practitioner : a literature review in two parts (part 1). Br J Gen Pract 1997 ; 47 : 443-8. PMID : 9281874.

Cette analyse de la littérature résume la psychologie du deuil et les résultats de la recherche sur la morbidité et la mortalité liées à la perte d'un proche.

Catherine A. Forneris

166

Syndrome de stress post-traumatique

Introduction

Un syndrome de stress post-traumatique (SSPT) survient après un événement durant lequel un individu a été personnellement soumis à un risque de décès ou de blessure grave, a été témoin ou a été confronté aux mêmes circonstances impliquant une autre personne. En outre, le SSPT se produit uniquement si la réponse de l'individu à l'événement implique un sentiment de peur intense, d'impuissance ou d'horreur. Des événements très divers peuvent provoquer des symptômes de SSPT, et l'on a constaté une augmentation de l'incidence et de la prévalence du SSPT dans plusieurs groupes de personnes, comme des vétérans de guerre, des rescapés d'accident de la route, des victimes de viol et d'inceste et des survivants de catastrophes naturelles ou d'origine humaine.

Les symptômes de SSPT se regroupent en trois catégories principales : (1) la reviviscence de l'événement traumatique (récurrences), (2) l'évitement et une torpeur émotionnelle, et (3) une vigilance accrue. Lors des récurrences caractéristiques du SSPT, le patient revit les événements sous forme d'épisodes hallucinatoires et de cauchemars. Presque tout incident peut déclencher des récurrences, même lorsque la personne concernée ne reconnaît pas la relation à l'événement traumatique. Par exemple, une victime de viol ne comprend pas pourquoi elle ne peut supporter l'odeur des lilas ; puis elle se rappellera que, dans la chambre où elle a été attaquée, y avait un vase de branches de lilas fraîchement coupées.

Les symptômes d'évitement, y compris l'indifférence affective, sont souvent considérés comme des tentatives de contrôler ou de se protéger contre les émotions négatives et l'excitation associées aux récurrences. Chez certains survivants, ces manifestations peuvent prendre des proportions extrêmes, comme dans les cas où la personne devient agoraphobe et refuse de quitter son domicile pendant des années. La torpeur émotionnelle peut s'accompagner de la suppression de réponses affectives positives et d'une sensibilité accrue à des événements et à des émotions négatives. Une augmentation des symptômes de vigilance peut aller jusqu'à un excès de méfiance et à de réactions de sursaut. Les personnes souffrant du SSPT signalent également des perturbations du sommeil, des difficultés de concentration et des troubles de la mémoire.

Les symptômes du SSPT apparaissent en général dans les 3 mois de l'événement, mais parfois des années après, et ne se manifestent pas chez toute personne qui a vécu un événement traumatisant. Les symptômes doivent durer plus de 1 mois pour être considérés comme SSPT, mais la durée peut varier de manière considérable. Certaines personnes se rétablissent dans les 3 mois (SSPT aigu) tandis que, chez d'autres, des symptômes durent beaucoup plus longtemps (SSPT chronique).

Le SSPT affecte environ 7,7 millions d'adultes américains, mais il peut survenir à tout âge, y compris l'enfance. Les femmes sont plus susceptibles de développer un stress post-traumatique que les hommes, et des observations indiquent que la susceptibilité à la maladie peut avoir un caractère familial. Le SSPT est souvent accompagné de dépression, de toxicomanie ou d'un ou plusieurs autres troubles anxieux. Chez les hommes, avoir été exposé à des combats ou avoir été témoin de la mort ou de blessures graves d'autres personnes sont les traumatismes les plus couramment associés au SSPT. Chez les femmes, ce sont les viols et les violences sexuelles qui sont le plus souvent en cause.

Étiologie et pathogénie

Comme pour de nombreux troubles psychiatriques, on ne connaît pas de facteur spécifique ou d'ensemble de facteurs impliqués dans l'étiologie du SSPT. Il est probable qu'une combinaison de facteurs psychologiques, biologiques et environnementaux contribue à son développement. Des théoriciens de l'apprentissage spéculent que les principaux symptômes du SSPT sont causés par le conditionnement classique à la peur. Par exemple, un patient souffrant du SSPT peut connaître une augmentation de l'anxiété ou de la peur lorsqu'il voyage en voiture après avoir été impliqué dans un accident de voiture traumatisant. Éviter les véhicules à moteur ne sert qu'à renforcer la crainte des voitures, ce qui revient à dire qu'en leur absence, l'anxiété ou la peur ne se manifeste pas.

Du point de vue biologique, des changements durables dans la chimie du cerveau sont souvent évidents chez les patients atteints du SSPT. Ces gens ont des réactions physiologiques plus vives (par exemple un réflexe de sursaut exagéré) à tout stress physique, et pas seulement à des rappels d'un traumatisme. Lorsque le système nerveux sympathique est activé afin de se préparer à une urgence, le locus caeruleus libère les neurotransmetteurs, la noradrénaline et l'adrénaline. De nombreuses études ont montré que, chez les patients atteints du SSPT, la sécrétion de ces catécholamines était perturbée de manière caractéristique. Dans certaines études, on a constaté que les individus atteints du SSPT avaient un rapport noradrénaline-cortisol élevé.

Tableau clinique

Le SSPT se développe après un événement traumatisant; la personne atteinte du syndrome est celle qui a été blessée ou c'est un de ses proches qui est la victime, ou encore le patient a été témoin d'un accident grave survenu à quelqu'un d'autre.

Le SSPT a d'abord été porté à l'attention du public à propos des anciens combattants, mais il peut résulter de divers événements traumatiques. Les patients atteints du SSPT peuvent sursauter pour un rien, devenir indifférents au plan émotionnel (torpeur émotionnelle), perdre tout intérêt dans la plupart des choses qu'ils appréciaient, avoir de la peine à établir des relations affectueuses, être irritables, devenir agressifs ou même violents envers les autres. Ils évitent les situations qui leur rappellent le traumatisme, et les anniversaires de l'incident sont souvent pénibles. La plupart des gens atteints du SSPT revivent de façon répétée le traumatisme, en pensée durant la journée et sous forme de cauchemars au cours de la nuit (figure 166.1). Chez certains patients, les récurrences, sous la forme de souvenirs très réalistes du traumatisme, sont très intenses. Elles peuvent consister en images, sons, odeurs ou sentiments, et sont souvent déclenchées par des événements ordinaires, comme un claquement de porte ou le retour de flamme d'une voiture. Dans certains cas, à l'occasion d'une récurrence, la personne souffrant du SSPT peut perdre le contact avec la réalité et croire que l'événement traumatique se répète.

Diagnostic différentiel

Un diagnostic de SSPT ne peut être posé sans des antécédents clairs d'un événement traumatique. D'autres affections peuvent provoquer de nombreux symptômes ressentis en cas de SSPT; elles doivent donc être exclues. Certaines, comme une toxicomanie et la dépression, peuvent être des complications du SSPT. Finalement, le facteur distinctif est le fait que le patient a subi un traumatisme grave. Certains des syndromes qui doivent être exclus sont les troubles d'adaptation, la dépression, le trouble panique ou les troubles liés à une toxicomanie ou à une dépendance. En outre, des simulateurs, c'est-à-dire des gens qui prétendent faussement avoir été traumatisés, feignent parfois les symptômes du SSPT pour gagner de l'argent dans un procès à titre de compensation pour la souffrance émotionnelle.

Le syndrome de stress aigu (SSA), comme le SSPT, survient après un événement traumatisant. Les symptômes du SSA apparaissent dans les 4 semaines suivant le traumatisme et durent de 2 j à 4 semaines; comme ceux du SSPT, ils comprennent des récurrences, un comportement d'évitement et une activation neurovégétative. Cependant, dans chacune de ces trois catégories, moins de symptômes sont nécessaires pour qu'un diagnostic de SSA puisse être posé. Ce syndrome se distingue du SSPT par une plus grande fréquence de symptômes dissociatifs; les patients se sentent comme dans un état second, ou perdent temporairement le souvenir du traumatisme. Le SSA peut évoluer vers un SSPT, mais il répond mieux au traitement; aussi, il faut poser le diagnostic et instaurer le traitement dès que possible.

Démarche diagnostique

Diagnostiquer un SSPT lors d'une consultation peut être difficile. Le diagnostic échappe souvent parce qu'en général, les patients ne livrent pas spontanément des informations sur les événements traumatiques qu'ils peuvent avoir connus ou ne révèlent pas facilement des symptômes associés au SSPT. Bien que l'interrogation directe soit nécessaire, poser le diagnostic nécessite plus que de vérifier une liste de symptômes.

Afin de ne pas rater le diagnostic, dans toutes les évaluations de cas d'anxiété ou de dépression, il faut inclure une brève anamnèse concernant un éventuel traumatisme. À un adulte, on peut poser directement la question : « Avez-vous été agressé physiquement ou violenté ? Avez-vous été victime d'un accident grave ? Avez-vous participé à un combat ou été témoin d'une catastrophe ? » Une réponse positive doit inciter le clinicien à s'informer plus en détail sur la relation entre l'événement et tous les symptômes actuels. Des expériences traumatiques de l'enfance requièrent des déclarations rassurantes quant à la normalité des réactions afin de mettre le patient à l'aise : « Beaucoup de

Figure 166.1 Syndrome de stress post-traumatique.
Les individus atteints du SSPT peuvent revivre des événements traumatiques en pensée au cours de la journée, et sous forme de cauchemars durant leur sommeil.



Encadré 166.1 DREAMS : une mnémonique pour dépister les patients souffrant du syndrome de stress post-traumatique

***D**etachment*	Détachement
***R**e-experiencing*	Récurrence
***E**motional distress*	Détresse émotionnelle
***A**voidance*	Évitement
***M**onth's duration of symptoms*	Durée des symptômes en mois
***S**ympathetic hyper-reactivity or hypervigilance*	Réactivité sympathique et vigilance excessives

gens continuent à penser à des événements effrayants survenus durant leur enfance ; est-ce votre cas ? »

Après avoir obtenu les antécédents du traumatisme, on peut recourir à la mnémonique DREAMS afin de ne pas oublier certains détails pertinents (encadré 166.1). Dans chaque cas, l'examinateur doit déterminer si la personne semble émotionnellement détachée (alexithymie), à partir de l'événement lui-même ou en relation avec d'autres. Une autre manifestation est une atténuation générale de la réactivité émotionnelle. La personne revit le traumatisme sous forme de cauchemar, de souvenir ou de récurrence. Le patient a été proche de la mort ou de blessures graves, ce qui a suscité une profonde détresse émotionnelle et un sentiment d'impuissance ou de phobie. La personne évite les endroits, les activités ou les gens qui lui rappellent l'événement. Les symptômes doivent avoir été présents pendant plus de 1 mois, et l'individu devrait montrer des signes d'hyperactivité sympathique ou d'hypervigilance qui peuvent entraîner de l'insomnie, de l'irritabilité et des difficultés de concentration. Comme dans tous les entretiens psychiatriques, il est essentiel d'évaluer le danger imminent que le patient représente pour lui-même ou pour autrui.

Une évaluation des événements traumatiques et du SSPT au moyen de tests et d'entretiens diagnostiques est également possible, mais le choix de ceux-ci requiert du clinicien qu'il évalue les données pertinentes sur leurs propriétés psychométriques, telles que les taux de faux positifs et de faux négatifs, leur sensibilité et leur spécificité.

Pour que les symptômes de SSPT soient examinés en détail, il est de pratique courante en recherche clinique d'utiliser des entretiens diagnostiques structurés, mais le

recours à des interviews structurées dans le cadre clinique est moins fréquent, sauf peut-être dans le cadre des expertises médicolégales.

Pour estimer la gravité des symptômes de SSPT, on a élaboré divers rapports d'autoévaluation, qui épargnent du temps et diminuent les coûts. On y recourt volontiers en raison surtout de leur facilité d'utilisation, mais ils sont également utiles comme compléments aux entrevues diagnostiques structurées. Ils servent souvent comme moyens de dépistage du SSPT, mais un score seuil spécifique de certains de ces outils peut aussi être utilisé pour poser un diagnostic de SSPT.

Au cours des 15 dernières années, la recherche sur l'évaluation biologique du SSPT s'est considérablement développée. Des études ont montré que le SSPT modifie une variété de fonctions physiologiques et peut également affecter des régions anatomiques du cerveau. Des observations indiquent que, sur la base d'indices psychophysiologiques comme la réactivité à des stimulus auditifs, audiovisuels ou purement visuels, il est possible d'identifier et de classer les cas de SSPT. Ces mesures ont inclus la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la conductance de la peau et l'électromyographie. L'évaluation psychophysiologique prend beaucoup de temps, est lourde pour le patient et coûte cher. Pour ces raisons, mais aussi parce qu'elle requiert des compétences particulières, cette forme d'évaluation a peu de chance d'être adoptée largement par les cliniciens, alors que d'autres mesures plus économiques, comme les entretiens diagnostiques et les rapports d'autoévaluation, s'avèrent efficaces.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement du SSPT commence généralement par une évaluation détaillée et l'élaboration d'un plan de traitement qui répond aux besoins uniques du patient. En règle générale, c'est lorsque le patient n'est pas en crise qu'il faut lancer le traitement spécifique. Avant son instauration, il faut d'abord s'occuper des crises elles-mêmes et de leur origine ; elles peuvent être déclenchées par la violence domestique, de mauvais traitements ou le fait d'être sans logis. Elles peuvent s'accompagner de dépression sévère et d'idées suicidaires, de panique extrême ou de pensée désorganisée, d'un besoin d'alcool ou de désintoxication. Les points importants du traitement du SSPT sont :

1. expliquer au survivant d'un traumatisme et à sa famille les causes probables de SSPT, comment le stress post-traumatique affecte en général le survivant et ses proches et les autres problèmes qui surviennent souvent avec les symptômes du SSPT ;
2. permettre au survivant de revivre l'événement traumatisant dans un environnement sûr et contrôlé en l'exposant à des images évocatrices du traumatisme et en examinant attentivement ses réactions et croyances par rapport à l'événement ;
3. amener le patient à considérer et à maîtriser des sentiments exaspérés comme la colère, la honte ou la culpabilité, qui sont communs parmi les survivants de traumatismes ;
4. apprendre au patient à faire face aux souvenirs post-traumatiques, aux rappels, aux réactions et aux sentiments sans être submergé ou émotionnellement engourdi.

En général, la thérapie n'efface pas entièrement les souvenirs liés au traumatisme, mais ils deviennent gérables avec la maîtrise de nouvelles aptitudes d'adaptation. Les étapes décrites ici ne représentent qu'une partie des différentes approches thérapeutiques couramment appliquées dans le traitement du SSPT.

La *thérapie cognitivocomportementale* (TCC) consiste à travailler sur des pensées (cognitions) tout en suivant leur influence sur les émotions et les comportements. Le traitement par exposition est une forme de TCC propre à la thérapie du SSPT. Il utilise une reproduction attentive, répétée, détaillée du traumatisme (exposition) dans un environnement sûr et contrôlé afin d'aider le survivant à faire face et à contrôler la peur et la détresse qui l'ont submergé lors du traumatisme. Dans certains cas, le thérapeute recourt à la méthode dite d'*immersion* ; il soumet le patient d'un coup à l'ensemble des souvenirs et rappels du traumatisme. Pour d'autres individus ou d'autres traumatismes, il est préférable d'utiliser la *désensibilisation systématique*, dans laquelle le travail est graduel ; on n'atteint le paroxysme que progressivement, en utilisant des techniques de relaxation et en commençant par des stress peu bouleversants ou en abordant le traumatisme de manière partielle.

Parallèlement à l'exposition, la TCC pour les traumatismes inclut :

1. acquérir des aptitudes permettant de surmonter l'anxiété (comme la rééducation respiratoire ou la formation à la relaxation) et les pensées négatives (restructuration cognitive) ;
2. apprendre à maîtriser la colère ;
3. se préparer aux réactions de stress (*stress inoculation training* ou « vaccination » contre le stress) ;
4. faire face aux symptômes spécifiques des traumatismes futurs ;
5. résister à l'envie de consommer de l'alcool ou une drogue lorsque les symptômes des traumatismes se produisent ;
6. établir des relations et communiquer efficacement avec les gens (apprendre à vivre en société ou thérapie de couple).

La *pharmacothérapie* peut réduire l'anxiété, la dépression et l'insomnie dont souffrent souvent les patients atteints de SSPT. Dans certains cas, elle peut aider à soulager la détresse et la torpeur émotionnelle causées par les souvenirs d'un traumatisme. Plusieurs types de médicaments antidépresseurs se sont avérés capables de

contribuer à l'amélioration du patient dans la plupart des essais cliniques (pas tous) ; des études préliminaires suggèrent que d'autres classes de médicaments pourraient être utiles. Actuellement, cependant, le seul médicament approuvé par la Food and Drug Administration américaine pour le traitement spécifique du SSPT est la sertraline (Zoloft®).

L'Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR), ou mouvement des yeux, désensibilisation et retraitement (de l'information), comporte des éléments d'une thérapie d'exposition et des TCC combinés à des techniques (mouvements oculaires, battements des mains ou des sons) qui créent une alternance d'attention de part et d'autre de la ligne médiane de la personne. Bien que la théorie et la recherche à propos de cette forme de traitement soient encore en pleine évolution, des données probantes indiquent que l'élément thérapeutique propre à l'EMDR, l'alternance de l'attention, peut faciliter l'évocation du traumatisme d'origine et le traitement de ses conséquences.

Le *traitement de groupe* est souvent un cadre thérapeutique idéal, parce que les survivants d'un traumatisme sont en mesure d'échanger leurs souvenirs dramatiques dans une ambiance de sécurité, de cohésion et d'empathie créée par la présence d'autres survivants. Comme les membres d'un groupe parviennent à une plus grande compréhension et à une résolution de leur traumatisme, ils prennent souvent confiance en eux-mêmes et deviennent capables de faire confiance. Comme ils discutent et partagent la façon dont ils font face aux traumatismes liés à la honte, à la culpabilité, à la colère, à la peur, au doute et à la condamnation de soi-même, ils se préparent eux-mêmes à se concentrer sur le présent plutôt que sur le passé. Raconter son histoire (le récit du « traumatisme ») et affronter directement la douleur, l'anxiété et la culpabilité liées à un traumatisme permet à de nombreux survivants de supporter leurs symptômes et souvenirs ainsi que d'autres aspects de leur vie.

La *psychothérapie psychodynamique brève* se concentre sur les conflits émotionnels causés par l'événement traumatique, particulièrement lorsqu'ils sont liés à des expériences vécues dans l'enfance. Grâce au récit de l'événement traumatique à un thérapeute calme, empathique, compatissant et qui ne porte pas de jugement, le survivant réacquiert l'estime de soi, développe des moyens efficaces de réflexion et d'adaptation, tout en apprenant à faire face plus efficacement aux émotions intenses. Le thérapeute peut aider le survivant à identifier les situations de la vie présente qui déclenchent les souvenirs traumatiques et aggravent les symptômes du SSPT ; il peut aussi contribuer à l'identification de mécanismes d'adaptation.

Éviter les erreurs de traitement

La première étape d'un traitement efficace du SSPT est un diagnostic précis. Tous les patients ne divulgueront pas spontanément qu'ils ont vécu un événement traumatisant, surtout s'ils le perçoivent comme particulièrement stigmatisant, par exemple un traumatisme de l'enfance, une agression sexuelle ou une violence domestique. En outre, de nombreux patients ayant des antécédents de traumatisme et de SSPT expriment des plaintes somatiques ou souffrent de dépression, d'anxiété ou de toxicomanie, comorbidités susceptibles de compliquer leur SSPT. Il est important que le clinicien s'enquière systématiquement des antécédents potentiels de traumatisme et, si le patient a vécu un événement dramatique, il faut rechercher des symptômes de SSPT. Une fois que le diagnostic de SSPT a été établi, la deuxième étape dans le traitement efficace du SSPT est d'évaluer les symptômes et le niveau de déficience fonctionnelle pour savoir si la pharmacothérapie est indiquée ou si l'on doit orienter le patient vers une thérapie centrée sur un traumatisme.

Futures directions

La prévention primaire du SSPT est vitale et doit inclure la sensibilisation et le soutien de la communauté, ainsi que les efforts nationaux pour prévenir la violence et réduire ses séquelles. Le contrôle des armes et les efforts d'éducation pour prévenir le viol, la maltraitance et la violence domestique sont les principales stratégies de prévention qui peuvent réduire l'incidence du SSPT.

Les recherches biologiques ainsi que les résultats thérapeutiques ont été en grande partie restreints aux vétérans de diverses guerres. Le même type d'études devrait être mené sur les survivants d'autres causes de traumatisme, comme les catastrophes naturelles, les agressions sexuelles et les accidents industriels. De futures études sont nécessaires afin de préciser si les réponses biologiques, subjectives, comportementales aux différents types de traumatismes sont les mêmes que les réactions aux traumatismes de guerre. D'autres questions méritant d'être approfondies sont : existe-t-il des facteurs spécifiques qui peuvent favoriser une réaction différente à un traumatisme chez les femmes que les hommes ? Comment le SSPT s'exprime-t-il de manière distincte chez des personnes de cultures et nationalités différentes ? Existe-t-il d'autres syndromes psychiatriques résultant de l'exposition à un traumatisme qui puissent avoir un ensemble unique de symptômes pouvant être distingués du SSPT ?

Ressources supplémentaires

International Society for Traumatic Stress Studies (ISTSS). Accessible à http://www.istss.org/. Consulté le 22 août 2006.

Ce site est maintenu par les membres d'une association professionnelle, internationale et multidisciplinaire qui favorise l'avancement et l'échange de connaissances sur le stress et les traumatismes graves. Il fournit des informations

sur l'éducation professionnelle et publique, des directives thérapeutiques, un réseau d'entraide et de soutien dans le monde entier, des fiches d'information et des renseignements pour les médias.

National Center for PTSD. Accessible à http://www.ncptsd.va.gov/. Consulté le 22 août 2006.

Ce site s'adresse principalement aux anciens combattants, mais il contient de nombreux textes utiles aux familles et aux survivants de traumatisme. Il propose également des outils d'évaluation, des fiches d'information et un très vaste index de la littérature consacrée aux traumatismes.

National Crime Victims Treatment and Research Center (NCVC). Accessible à http://www.musc.edu/cvc/. Consulté le 22 août 2006.

Le NCVC a pour objectif d'améliorer la compréhension de l'impact de la victimisation criminelle sur les adultes, les enfants et leurs familles. Les activités du programme de la NCVC concernent quatre grands domaines : la recherche scientifique, les traitements fondés sur des données probantes, l'éducation professionnelle et la consultation.

Données probantes

1. Davidson JR. Pharmacological treatment of acute and chronic stress following trauma. J Clin Psychiatry 2006; 67 (Suppl 2) : 34-9.

   Cet article passe en revue les options de traitement pharmacologique pour le SSPT, en se concentrant sur les objectifs de la pharmacothérapie et les résultats des essais cliniques des traitements médicamenteux disponibles.

2. Foa EB, Keane TM, Friedman MJ. Guidelines for treatment of PTSD. J Trauma Stress 2000; 13 (4) : 539-88. PMID : 11109232.

   Cet article décrit les directives thérapeutiques élaborées par le PTSD Treatment Guidelines Task Force of the ISTSS basées sur un examen approfondi de la littérature clinique et fondamentale. Ces lignes directrices sont destinées à informer le clinicien sur les pratiques considérées comme les meilleures dans le traitement des personnes ayant un diagnostic de SSPT.

Linda M. Nicholas

167

Trouble obsessionnel compulsif

Introduction

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est une maladie bien définie, souvent débilitante, qui se caractérise par des obsessions, des compulsions, ou les deux. Décrite il y a 150 ans, la conceptualisation du TOC a subi de profonds changements au cours des deux dernières décennies. Autrefois considéré comme un syndrome psychogène rare avec un traitement basé sur l'exploration des conflits de la petite enfance, le TOC est désormais perçu comme une maladie neuropsychiatrique importante avec un circuit cérébral anormal et un dysfonctionnement des neurotransmetteurs. Malheureusement, le TOC continue d'être une maladie cachée, souvent méconnue, avec en moyenne un décalage de 5 à 10 ans entre l'apparition des symptômes et le diagnostic suivi d'un traitement approprié. Puisque celui-ci est très spécifique, de nombreux patients traités de manière non spécifique souffrent inutilement.

Le TOC affecte 2 à 3 % de la population américaine, et des études dans divers autres pays ont montré une prévalence remarquablement similaire à travers divers sites géographiques et culturels. Le trouble touche aussi bien les hommes que les femmes. L'âge d'apparition est généralement la fin de l'adolescence ou l'âge adulte précoce, bien qu'un début dans l'enfance ne soit pas rare; pas moins d'un tiers des patients signalent que les symptômes sont apparus avant l'âge de 15 ans. Le syndrome a tendance à se manifester plus tôt chez les hommes que chez les femmes.

Étiologie et pathogénie

Des progrès remarquables ont été accomplis dans notre compréhension des fondements génétiques et neurologiques du TOC. L'observation que l'antidépresseur tricyclique, la clomipramine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS), est efficace dans le traitement des patients atteints de TOC, alors que les antidépresseurs agissant principalement sur la recapture noradrénergique (par exemple la désipramine) ne le sont pas, a conduit à l'hypothèse que la sérotonine joue un rôle majeur dans le mécanisme du TOC. Les résultats d'études neuroendocrines, de métabolites et de liaison aux plaquettes suggèrent également un dérèglement de la fonction de la sérotonine dans le TOC.

Des études utilisant des techniques modernes de neuro-imagerie impliquent fortement les circuits des ganglions de la base (ou noyaux gris centraux) dans la pathogénie du TOC. Des voies corticostriatales dépendent de neurones sérotoninergiques et dopaminergiques. Plusieurs travaux ont montré que les patients atteints de TOC avaient des ganglions de la base plus petits que ceux des témoins sains. Des explorations fonctionnelles au moyen de la tomographie par émission de positons ont montré une augmentation de l'activité, au repos, dans les lobes frontaux, les noyaux de la base et le cingulum des patients atteints de TOC, avec normalisation de ces anomalies à la suite d'une intervention pharmacologique ou comportementale réussie. Les résultats d'investigations neuropsychologiques et neurochirurgicales sont également compatibles avec l'importance des ganglions de la base dans le TOC.

Des études familiales et sur jumeaux indiquent une contribution génétique à l'étiologie du TOC. Le risque de TOC est accru chez les parents au premier degré des patients touchés, et la concordance est plus grande entre jumeaux monozygotes qu'entre jumeaux dizygotes.

Figure 167.1 Trouble obsessionnel compulsif.



Tableau clinique

La description clinique du TOC a peu changé au cours des 150 dernières années. Les principaux symptômes cliniques sont des obsessions ou des compulsions qui font perdre du temps ou provoquent des troubles fonctionnels ou un sentiment de détresse, et qui ne sont pas dues à une autre maladie psychiatrique ou médicale (encadré 167.1).

Les obsessions sont des pensées persistantes, des représentations ou des impulsions qui sont vécues comme intrusives, angoissantes et inappropriées. La plupart des études ont montré que le thème obsessionnel le plus courant chez les adultes et les enfants est celui de la contamination, caractérisé par la peur de la saleté, des germes, des toxines, des risques environnementaux ou des sécrétions corporelles (figure 167.1). Les patients peuvent craindre de propager la maladie ou de la contracter; ces préoccupations entraînent souvent des lavages ou des bains répétés et prolongés, causes d'importante perte de temps. Les autres obsessions comprennent : le doute pathologique, qui fait croire au patient que certains de ses actes peuvent causer un préjudice ou avoir des conséquences désastreuses; des obsessions somatiques; des pensées et des images sexuelles ou agressives; le besoin de symétrie, d'ordre ou d'exactitude.

Les compulsions sont des comportements ou actes mentaux répétitifs que l'individu se sent obligé d'accomplir pour réduire son anxiété ou prévenir un événement redouté, même si celui-ci n'a strictement aucun rapport avec le comportement. Des compulsions courantes sont :

Encadré 167.1 Critères diagnostiques du trouble obsessionnel compulsif selon le *DSM-IV* *

- Obsessions ou compulsions
- Symptômes entraînant une profonde détresse
- Ce ne sont pas des soucis simplement excessifs dus à la vie réelle
- Le patient tente d'ignorer, de supprimer ou de neutraliser
- Il reconnaît que les pensées, les impulsions et les représentations sont produites par sa propre imagination
- Les comportements ou les actes mentaux sont destinés à prévenir, à réduire la détresse ou à prévenir un événement redouté; mais ils ne sont pas connectés de manière réaliste à ce qu'ils devraient neutraliser ou prévenir, ou ils sont manifestement excessifs
- Symptômes reconnus comme étant excessifs à un moment donné (*ne s'applique pas aux enfants*)
- Les obsessions ou compulsions ont une des conséquences suivantes :
  - provoquent une souffrance marquée
  - prennent beaucoup de temps (plus de 1 h par jour)
  - entravent de manière significative les activités habituelles, professionnelles, académiques, sociales ou relationnelles
- Le contenu ne se limite pas à un autre trouble de l'Axe I
- Ne sont pas dus aux effets directs d'une substance (par exemple une drogue, un médicament) ou d'une affection médicale générale

**Le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) est un essai de classification et de définition des troubles mentaux.*

vérifier, laver (associé souvent à l'obsession de contamination), compter, avoir besoin de demander ou d'avouer, répéter, thésauriser, mettre de l'ordre ou organiser. En pratique clinique, les obsessions ou les compulsions pures sont rares. Souvent, les patients qui semblent n'avoir que des obsessions ont également des rituels secrets qui les rassurent ou des compulsions mentales comme des rituels de répétition ou de prière.

Traditionnellement, les obsessions et les compulsions dans le TOC ont été caractérisées comme une *egodystonie* (c'est-à-dire que les patients considèrent habituellement leurs pensées et leurs comportements comme absurdes et excessifs). Cependant, récemment, des études et des essais sur le terrain ont décrit un groupe de patients qui, parfois, n'avaient pas cette perspicacité et se montraient convaincus du caractère raisonnable de leurs obsessions et de la nécessité de leurs rituels. Il est plus probable que la compréhension du TOC couvre un spectre allant de pensées réalistes jusqu'au délire.

Plusieurs études ont montré qu'environ deux tiers des patients souffrant de TOC ont été atteints au cours de leur vie d'une autre maladie psychiatrique. La dépression grave est fréquente (50 à 67 %), de même que d'autres troubles anxieux, dont le trouble d'anxiété sociale, une phobie spécifique, le trouble panique et le trouble d'anxiété généralisée (TAG). Le TOC accompagne rarement une manie. Certains patients atteints de schizophrénie ont des obsessions et des compulsions qui coexistent, et cette manifestation de TOC peut être associée à un pronostic moins favorable de la schizophrénie.

Le TOC et les troubles caractérisés par des tics se chevauchent fréquemment. Près de 25 % des patients souffrant de tics remplissent tous les critères diagnostiques d'un TOC; inversement, 20 % des patients atteints de TOC ont des antécédents de tics multiples, 5 à 10 % ayant des antécédents de syndrome de Gilles de la Tourette (SGT). Chez les patients ayant des tics, l'âge moyen d'apparition des symptômes obsessionnels compulsifs est plus précoce et les antécédents familiaux de TOC et de SGT sont plus fréquents. Des psychostimulants (par exemple le méthylphénidate ou la dextroamphétamine) peuvent exacerber les tics et les symptômes obsessionnels compulsifs chez des individus sensibles.

Des recherches récentes ont porté sur le concept de spectre obsessionnel compulsif, basé sur l'observation d'une série de troubles potentiellement liés qui se ressemblent par leurs manifestations, par certaines caractéristiques communes (âge de début, évolution clinique, neurobiologie), par la transmission familiale et par la réponse clinique à des interventions spécifiques pharmacologiques et comportementales. Il s'agit notamment de troubles de l'alimentation, de certains troubles somatoformes comme l'hypocondrie et la dysmorphophobie (peur d'une dysmorphie corporelle) et des troubles du contrôle des impulsions (trichotillomanie, jeu pathologique).

Diagnostic différentiel

Divers troubles médicaux peuvent produire des syndromes ressemblant au TOC, notamment les maladies des noyaux gris centraux comme la maladie de Huntington, certaines tumeurs, des affections postencéphalitiques et des lésions cérébrales traumatiques. Puisque les TOC surviennent typiquement chez les adolescents et les jeunes adultes, une apparition des symptômes chez une personne âgée doit faire envisager la possibilité de troubles neurologiques.

Swedo et al. ont observé une prévalence élevée d'obsessions et de compulsions chez les enfants atteints de chorée de Sydenham. Cette affection est une complication neurologique du rhumatisme articulaire aigu, qui fait suite à une infection à streptocoques β-hémolytiques du groupe A. Puisqu'il semble bien que la chorée de Sydenham soit la conséquence d'une réaction auto-immune faisant intervenir des anticorps contre les noyaux gris centraux, cette association a conduit à étudier ce phénomène intriguant, appelé *trouble neuropsychiatrique auto-immun pédiatrique* associé à *Streptococcus* et son traitement par des interventions immunologiques, comme la plasmaphérèse ou les immunoglobulines intraveineuses. Ce syndrome tend à se manifester de manière plus aiguë, alors que les autres cas de TOC de l'enfance apparaissent de manière plus insidieuse.

Le clinicien doit également éliminer d'autres troubles psychiatriques pouvant s'accompagner d'un comportement obsessionnel compulsif. Le trouble dépressif majeur est fréquemment associé à un TOC et peut se caractériser par des ruminations obsessionnelles. Les deux affections peuvent être différenciées par l'évolution de la maladie. Les symptômes obsessionnels liés à la dépression ne sont présents que durant l'épisode dépressif, tandis que les vrais symptômes d'un TOC persistent indépendamment d'un épisode dépressif. En outre, les patients déprimés ne considèrent pas leurs pensées comme absurdes ou insensées. Il peut également être difficile de distinguer le TOC de l'inquiétude et de l'appréhension anxieuse du TAG. Chez les patients qui souffrent d'anxiété, le contenu de la pensée anxieuse est réaliste, bien que l'inquiétude soit excessive. Le TOC est souvent confondu avec le trouble de la personnalité obsessionnelle compulsive (TPOC). Bien que les patients souffrant de TOC puissent montrer du perfectionnisme et de l'indécision, pas plus que des témoins en bonne santé ils ne montrent les traits caractéristiques du TPOC, comme la rigidité, une capacité moindre d'exprimer la cordialité ou une dévotion excessive au travail.

Les symptômes psychotiques peuvent parfois aboutir à des obsessions et des compulsions difficiles à distinguer, à première vue, du TOC. Dans la plupart des cas, cependant, les patients souffrant de TOC seront en mesure de reconnaître le caractère déraisonnable de leurs symptômes. En outre, les troubles psychotiques, comme la schizophrénie, sont caractérisés par des symptômes qui ne sont pas présents dans le TOC, tels que des hallucinations, un discours désorganisé ou un affect émoussé.

Tableau 167.1 Comparaison du traitement de la dépression et du trouble obsessionnel compulsif par antidépresseurs

	Dépression	Trouble obsessionnel compulsif
Médicament	Les médicaments inhibant la capture des monoamines sont efficaces	Seuls les médicaments sérotoninergiques sont efficaces
Temps de réponse	Essai adéquat : généralement de 4–6 semaines avant d'obtenir une réponse au traitement	Essai de 8–12 semaines avant d'obtenir une réponse
But du traitement	Rémission	Réduction des symptômes
Taux de rechutes	Variable à l'arrêt de la médication (30–50 % dans les 2 mois)	Taux plus élevé de rechutes à l'arrêt du médicament (90 % dans les 2 mois)

Démarche diagnostique

La difficulté de diagnostiquer le TOC est probablement due en partie à la honte et à l'humiliation que de nombreux patients ressentent à propos de leurs symptômes, ainsi qu'à la crainte qu'ils ont d'être considérés comme fous. Les adultes et les enfants peuvent être très discrets sur leurs symptômes, et souvent le TOC n'apparaît pas avant que des symptômes secondaires (par exemple des lésions dermatologiques dues à des lavages et nettoyages excessifs) ne se manifestent ou que la famille ne se plaigne. Cependant, ce trouble peut ne pas être reconnu parce que le clinicien ne le suspecte pas ou parce qu'il ne pose pas les questions appropriées pour le dépister. La principale méthode pour établir un diagnostic est un entretien clinique avec des questions spécifiques conçues pour susciter la description par le patient de pensées intrusives ou des rituels comportementaux.

Puisque le TOC se présente généralement à l'adolescence ou à l'âge adulte, des questions de dépistage devraient être posées à tout patient dans cette tranche d'âge s'il se présente avec de l'anxiété, de la dépression ou des symptômes secondaires, ou si sa famille se plaint de ses rituels et de ses préoccupations étranges. À titre d'exemples, voici quelques questions qui peuvent être posées : « N'avez-vous pas des pensées ou des images que vous trouvez inquiétantes, mais que vous n'arrivez pas à écarter ? », et : « Vous sentez-vous obligé d'effectuer des actions que vous devez répéter constamment même si vous ne le voulez pas ? » Un instrument de diagnostic destiné aux patients et des informations pertinentes sur le TOC sont disponibles sur le site web de l'Obsessive Compulsive Foundation.

Soins et traitement

Les progrès pharmacothérapeutiques ont révolutionné le traitement du TOC. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), y compris la clomipramine, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), constituent le traitement de première intention du TOC. Le traitement est spécifique, les antidépresseurs autres que les IRS étant inefficaces. En outre, le laps de temps thérapeutique est plus long (8 à 12 semaines), et des doses plus élevées sont souvent nécessaires pour les patients atteints de TOC comparés à ceux qui souffrent d'autres affections psychiatriques. Ne pas reconnaître ces différences entre le traitement approprié du TOC et celui de la dépression peut entraîner des erreurs et des échecs thérapeutiques graves (tableau 167.1).

Un rapport de cas en 1967 a fourni le premier indice que la clomipramine pourrait être efficace contre le TOC. Son efficacité a été confirmée ensuite par des essais contrôlés par placebo et multicentriques. La clomipramine inhibe également la recapture de la noradrénaline et de la dopamine et exerce des effets indésirables typiques des antidépresseurs tricycliques, notamment : des activités anticholinergiques, antihistaminiques et α-adrénergiques ; des propriétés cardiaques semblables à celles de la quinidine ; une dysfonction sexuelle ; un risque accru de crises d'épilepsie et de létalité en cas de surdosage. Les ISRS sont mieux tolérés que la clomipramine et sont aussi efficaces dans le traitement des troubles de type obsessionnel compulsif. La fluvoxamine, la sertraline, la fluoxétine et la paroxétine se sont avérées efficaces dans de vastes essais, multicentriques et contrôlés par placebo. Il est également prouvé que le citalopram et l'escitalopram sont efficaces. Les IRS peuvent aussi traiter des troubles comorbides de l'humeur et de l'anxiété (tableau 167.2).

Tableau 167.2 Traitement pharmacologique de première intention du trouble obsessionnel compulsif

Médicament (inhibiteur de la recapture de la sérotonine)	Gamme des doses habituelles (mg)	Dose journalière moyenne (mg)
Clomipramine	100–300	200
Fluoxétine	20–80	50
Sertraline	75–225	150
Paroxétine	20–60	50
Fluvoxamine	100–300 (répartis sur la journée)	200
Citalopram	20–60	–
Escitalopram	10–40	–

Un bilan des études montre que 65 à 70 % des patients atteints de TOC ont une réponse cliniquement significative au traitement initial par un IRS et que pas moins de 90 % des patients répondent à des essais séquentiels. Ainsi, les patients qui ne répondent pas à un SRI peuvent répondre à un autre. Généralement, le traitement soulage les symptômes à raison de 30 à 60 %, mais ne provoque pas une rémission complète. Les symptômes ont tendance à réapparaître à l'arrêt du traitement, nécessitant ainsi une cure prolongée chez la plupart des patients. Des données à long terme suggèrent que l'efficacité est maintenue et peut même augmenter avec le temps.

Puisque pas moins de 40 à 60 % des patients ne répondent pas de manière adéquate à un traitement par un IRS, les stratégies d'amplification thérapeutique sont importantes dans la prise en charge d'un TOC. Un certain nombre d'agents pharmacologiques, notamment un deuxième IRS, du lithium, le buspirone, le clonazépam et le trazodone, ont été utilisés pour augmenter les effets des IRS, mais les données confirmant leur utilité sont limitées. Des antagonistes de la dopamine, comme l'halopéridol, ont été jugés utiles, en particulier chez les patients souffrant en plus de tics ou qui font preuve de peu de perspicacité. Plus récemment, la combinaison d'un IRS et d'un antipsychotique atypique, la rispéridone, semble tenir certaines promesses. L'efficacité de la thérapie par électrochocs n'a pas été démontrée. La neurochirurgie, en particulier la cingulotomie, a été efficace dans le traitement du TOC grave et réfractaire ; la stimulation cérébrale profonde est à l'étude.

Thérapie comportementale et cognitive

La thérapie comportementale s'est toujours avérée utile pour réduire les symptômes du TOC, en particulier les techniques fondées sur l'exposition et la prévention de la réponse. Les patients sont exposés de plus en plus à la situation redoutée ou aux stimulus évités et sont empêchés d'accomplir les rituels associés. Les compulsions sont plus sensibles au traitement comportemental que les obsessions. La thérapie cognitive peut s'avérer particulièrement utile contre le doute pathologique, les obsessions agressives et l'excès de scrupules. Puisque la psychothérapie psychodynamique traditionnelle n'est pas efficace pour le TOC, les patients devraient être adressés à un professionnel de la santé mentale formé à ces techniques.

Traitement optimal

Le traitement d'un TOC doit toujours inclure la thérapie comportementale et cognitive, et les cas légers à modérés peuvent répondre favorablement à cette seule forme de traitement. Une combinaison de la pharmacothérapie et de la thérapie comportementale est considérée comme la norme de soins pour les cas plus graves ou invalidants ; elle est associée à une réponse plus précoce et à une réduction du risque de rechute.

Éviter les erreurs de traitement

Un diagnostic faux est à la base de la plupart des erreurs thérapeutiques lors de la prise en charge du TOC. Diagnostiquer une psychose, alors qu'il s'agit d'un TOC, peut donner lieu à un traitement inutile et potentiellement dangereux par des médicaments antipsychotiques. Le traitement d'une dépression grave, sans reconnaissance d'une comorbidité, comme un TOC, peut entraîner un choix de médicaments inefficaces, ainsi qu'une insuffisance dans la posologie ou la durée du traitement. L'omission d'inclure un élément de thérapie comportementale à un traitement peut priver le patient d'une chance optimale de récupération.

Futures directions

À mesure que notre compréhension du cerveau continue à progresser, la nature exacte de la pathogénie et de l'étiologie du TOC devrait devenir plus apparente, ce qui apportera plus de précision dans la détection et le traitement. Davantage de travail devrait être consacré à l'identification des sous-types de TOC ainsi qu'à la recherche de traitements de substitution et d'appoint pour les patients qui résistent au traitement. Des développements passionnants dans la compréhension de cette affection importante se poursuivront certainement au cours des prochaines années.

Ressources supplémentaires

March JS, Frances A, Carpenter D, Kahn DA, éds. Expert consensus guideline series. Treatment of obsessive compulsive disorder. Accessible à http://www.psychguides.com/ocgl.html. Consulté le 24 décembre 2006.

Ce document de consensus fournit au clinicien d'excellentes directives thérapeutiques basées sur des données probantes pour le traitement par étapes du TOC.

Obsessive Compulsive Foundation. Accessible à http://www.ocfoundation.org. Consulté le 24 décembre 2006.

L'Obsessive Compulsive Foundation est un site d'information pour les médecins, les thérapeutes et les patients souffrant de TOC ainsi que leur famille. De nombreuses ressources sont fournies, notamment la littérature scientifique et du matériel pédagogique, un guide pour trouver un thérapeute et des possibilités de recherche.

Données probantes

1. Fineberg NA, Gale TM. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2005 ; 8 (1) : 107-29. PMID : 15450126.

   Cette excellente synthèse des essais randomisés, des méta-analyses et des directives de consensus concerne le traitement pharmacologique du TOC.
2. Hollander E, Kaplan A, Allen A, et al. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am 2000 ; 23 (3) : 643-56. PMID : 10986733.

   Les auteurs fournissent une excellente analyse des nuances liées à la prise en charge du TOC ainsi que des données probantes en faveur des stratégies alternatives quand la réponse aux IRS est nulle ou faible.
3. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections : clinical description of the first 50 cases. Am J Psychiatry 1998 ; 155 : 264-71. PMID : 9464208.

   La caractérisation par Swedo des symptômes de type TOC associés à la chorée de Sydenham est fascinante et nous éclaire sur la neurobiologie du TOC.

John H. Gilmore

168

Schizophrénie

Introduction

Par «schizophrénie», on entend un groupe hétérogène de troubles psychotiques chroniques, récidivants, avec une incidence mondiale au cours d'une vie d'environ 1 %. Cette maladie diminue de différentes manières, souvent de façon significative, la capacité d'un individu à fonctionner. Les symptômes cliniques se manifestent habituellement à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, à un moment où on l'on devient indépendant de la famille, on entre dans l'enseignement supérieur, on dispose d'un premier emploi et on établit des relations adultes. Chez les hommes, le début est plus précoce, les symptômes sont plus graves, la maladie répond moins bien au traitement et son évolution est plus chronique. La schizophrénie débutant durant l'enfance est une forme rare et plus grave que la maladie débutant chez l'adulte. Environ 10 % des psychoses apparaissent après l'âge de 40 à 45 ans et sont regroupées sous le nom de «schizophrénie tardive».

La schizophrénie est, à la base, un trouble de la perception de la réalité caractérisé par des hallucinations et des délires (figure 168.1). Cependant son début, ses manifestations, son évolution clinique et, vraisemblablement, ses causes sont remarquablement hétérogènes. L'évolution est caractérisée par des épisodes aigus de symptômes psychotiques avec des périodes de relative stabilité, qui ont un degré variable de symptômes résiduels et de déficiences fonctionnelles. L'évolution chronique est variable. Chez certaines personnes, les symptômes sont minimes entre les épisodes psychotiques aigus, et il y a peu de troubles fonctionnels. À l'extrême opposé, des hallucinations et des délires persistent et l'altération fonctionnelle est profonde.

Étiologie et pathogénie

La schizophrénie a clairement une composante génétique. L'incidence chez les parents au premier degré d'un sujet atteint est d'environ 10 %. Le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est d'environ 45 %. La recherche de gènes qui prédisposent à la schizophrénie a été quelque peu décevante. Des régions ont été identifiées dans plusieurs chromosomes, mais chacune d'entre elles, prise isolément, ne contribue que faiblement à la prédisposition. Il est fort probable que la schizophrénie soit une maladie polygénique, plusieurs gènes contribuant à la susceptibilité.

Des facteurs environnementaux contribuent au risque de schizophrénie. L'exposition prénatale à une infection maternelle, l'hypoxie périnatale et d'autres complications obstétricales augmentent les risques. La naissance dans une zone urbaine, à la fin de l'hiver ou au début du printemps, est plus fréquente chez les schizophrènes, peut-être en raison d'une exposition à des produits toxiques, à des agents alimentaires ou infectieux.

La neuro-imagerie structurale montre des anomalies cérébrales subtiles, notamment un léger élargissement des ventricules latéraux et du troisième ventricule, une réduction de matière grise dans les lobes frontaux et temporaux et une diminution de volume de l'hippocampe. On a constaté également des anomalies dans la substance blanche. L'imagerie fonctionnelle, comme la tomographie par émission de positons (TEP), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la spectroscopie par résonance magnétique, révèle des anomalies dans le cortex frontal et les structures temporales, y compris l'hippocampe. Des anomalies ont également été décrites dans le thalamus, le cervelet et le striatum.

Des autopsies ont aussi révélé des anomalies subtiles, entre autres des changements dans le nombre de neurones, l'altération de la densité de diverses protéines synaptiques et une diminution du nombre d'épines dendritiques. Des examens postmortem, la TEP, des études précliniques et le mode d'action des médicaments antipsychotiques ont mis en cause des anomalies dans plusieurs systèmes de neurotransmission. Les systèmes impliquant la dopamine,

Figure 168.1 Schizophrénie.



La schizophrénie est une maladie hétérogène dont la symptomatologie est très variée. Cette patiente montre un affect émoussé, ce qui est fréquent dans la schizophrénie. Elle semble répondre à une stimulation interne ; peut-être est-elle attentive à des hallucinations auditives. Par ailleurs, elle peut avoir des symptômes négatifs importants, notamment l'anhédonie, l'amotivation et une pauvreté du langage. Finalement, elle peut avoir du parkinsonisme secondaire à un médicament antipsychotique

le glutamate et la sérotonine paraissent tous jouer un rôle important dans la schizophrénie.

Actuellement, la schizophrénie est conçue selon un modèle en deux coups : les facteurs de risque génétiques interagissent avec des facteurs de risque environnementaux périnataux, ce qui provoque des anomalies subtiles de la structure du cerveau et de la connectivité entre les neurones. Au cours du développement neurologique, des événements dépendant de l'âge, comme l'élagage synaptique et la myélinisation, démasquent, durant l'adolescence, des circuits fonctionnels anormaux dans le cerveau et déclenchent les symptômes cliniques.

Tableau clinique

La schizophrénie se manifeste par trois types principaux de symptômes :

1. des symptômes positifs ;
2. des symptômes négatifs ;
3. un dysfonctionnement cognitif.

Les premiers sont les symptômes classiques de la psychose, c'est-à-dire des idées délirantes et des hallucinations. Plus de 90 % des patients délirent et croient en des choses irréelles qu'ils soutiennent avec conviction, malgré les preuves du contraire. Les délires peuvent prendre plusieurs formes, parmi lesquelles la paranoïa, le délire de persécution et les crises religieuses sont les plus courants. Environ 50 % des patients ont des hallucinations, des troubles de n'importe quelle activité sensorielle, les auditives et les visuelles étant les plus fréquentes.

Les symptômes négatifs sont des anomalies de la volition ; elles se manifestent par un affect émoussé ou restreint, une anhédonie, une pauvreté du discours, de l'apathie, un manque de motivation et de sens social. Environ 25 % des patients atteints de schizophrénie ont ce syndrome de déficit ou des symptômes négatifs primaires, qui peuvent constituer un vrai sous-type de schizophrénie. Chez d'autres patients, les symptômes négatifs, bien que communs, sont secondaires aux symptômes positifs (par exemple, une personne paranoïaque serait asociale et non motivée), à une dépression, à de l'anxiété, à une démoralisation, à un environnement non stimulant ou aux effets de la médication utilisée pour traiter la psychose.

Les patients ont généralement un dysfonctionnement cognitif, ce qui est de plus en plus reconnu comme une des principales raisons de déficience fonctionnelle. Une variété de fonctions neurocognitives, y compris l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives, sont altérées. Les patients se présentent souvent avec une pensée et un langage désorganisés à la suite du dysfonctionnement cognitif ainsi qu'avec des symptômes positifs et négatifs.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la psychose (encadré 168.1) est vaste et commence par l'abus de drogues (amphétamines, cocaïne, phencyclidine, marijuana, hallucinogènes) ou un

Encadré 168.1 Diagnostic différentiel de la psychose

Médicaments et agents toxiques
- Drogues (amphétamines, cocaïne, phencyclidine, marijuana, hallucinogènes)
- Sevrage (alcool, sédatifs hypnotiques)
- Effets secondaires de médicaments prescrits (stéroïdes, L-dopa, isoniazide et de nombreux autres)
- Métaux lourds (plomb, mercure)

Affections médicales
- Délirium
- Porphyrie aiguë intermittente
- Syndrome de Cushing
- Hypothyroïdie, hyperthyroïdie
- Hypocalcémie, hypercalcémie
- Hypoglycémie
- Encéphalopathie hépatique
- Syndrome paranéoplasique

Affections neurologiques
- Épilepsie partielle complexe
- Tumeurs cérébrales
- Sclérose en plaques
- Maladies dégénératives (maladie d'Alzheimer, de Pick, de Huntington)
- Infections (VIH, neurosyphilis, herpès simplex)
- Ischémie, infarctus
- Cérébrite lupique

Carences nutritionnelles
- Folate
- Niacine
- Thiamine
- Vitamine B_{12}

Troubles psychiatriques
- Trouble bipolaire
- Dépression grave

sevrage (alcool, sédatifs hypnotiques). La psychose est souvent constatée en milieu hospitalier sous forme d'un délire pouvant résulter de diverses causes. Les affections médicales comprennent la porphyrie intermittente aiguë, le syndrome de Cushing, l'hypocalcémie et l'hypercalcémie, l'hypoglycémie, l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, l'encéphalopathie hépatique et des syndromes paranéoplasiques. Les troubles neurologiques comprennent des crises d'épilepsie partielle complexe, des tumeurs cérébrales, la sclérose en plaques et des maladies dégénératives (maladie d'Alzheimer, de Pick ou de Huntington), des infections (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], neurosyphilis, herpès simplex), une cérébrite lupique, un accident vasculaire cérébral et la maladie de Wilson. Les carences nutritionnelles en acide folique, niacine, thiamine et vitamine B_{12} peuvent se manifester par une psychose. De nombreux médicaments prescrits, des métaux lourds et d'autres agents toxiques peuvent causer des symptômes psychotiques; ceux-ci peuvent aussi se rencontrer dans d'autres troubles psychiatriques, notamment la manie, la dépression grave, un trouble psychotique bref, un trouble délirant et un trouble schizoaffectif.

Encadré 168.2 Critères diagnostiques de la schizophrénie des *DSM-IV* (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition)

A. Symptômes caractéristiques.
   Deux ou plus présents pendant au moins 1 mois :
   1. délires;
   2. hallucinations;
   3. discours désorganisé;
   4. comportement grossièrement désorganisé ou catatonique;
   5. symptômes négatifs.
B. Dysfonction sociale et professionnelle.
   Depuis le début, durant une bonne partie du temps écoulé, le niveau de divers types d'activités, comme le travail, les relations interpersonnelles ou les soins personnels, a été nettement inférieur par rapport à celui que le patient atteignait avant la maladie.
C. Durée : des signes permanents de perturbation persistent depuis au moins 6 mois.
D. Un trouble schizoaffectif et des troubles de l'humeur ont été écartés.
E. Une toxicomanie ou une atteinte de l'état de santé général ont été écartées.
F. Relation avec un trouble envahissant du développement.

Démarche diagnostique

Le diagnostic est essentiellement clinique; il est fondé sur les symptômes décelés lors de l'entretien et de l'anamnèse (encadré 168.2). Il repose sur la présence de deux des symptômes suivants, persistant depuis au moins 1 mois : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique et symptômes négatifs. En outre, une altération sociale et professionnelle significative et une durée des symptômes d'au moins 6 mois sont nécessaires pour poser un diagnostic de schizophrénie. Les symptômes qui répondent aux critères de schizophrénie mais ont duré moins de 6 mois sont désignés comme des *troubles schizophréniformes*. Les patients croient souvent que leurs expériences psychotiques sont réelles et ne reconnaissent pas qu'ils sont malades. Les patients psychotiques de manière aiguë sont souvent désorganisés; ils répondent à des stimulus internes et sont incapables de prêter attentions aux questions. Par conséquent, pour accéder aux antécédents, il faut recourir à la collaboration d'un ami ou d'un membre de la famille.

En cas d'antécédents d'autisme ou d'un autre trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est posé que si le patient a eu, en plus, des idées délirantes ou des hallucinations pendant au moins 1 mois.

Une psychose débutante requiert un bilan approfondi, avec examens physique et neurologique, afin d'écarter les causes médicales et neurologiques ainsi que les toxicomanies. Les tests de laboratoire de base sont : un dépistage de drogues; un hémogramme complet; des analyses sanguines

comprenant le calcium, les tests de fonction thyroïdienne, le VIH, la syphilis et les dosages de la vitamine B_{12} et de folate. Sur la base d'antécédents pertinents, de l'examen physique et de la suspicion clinique, des examens supplémentaires pourront être demandés : céruloplasmine, métaux lourds et autoanticorps. On recourt en général à une neuroimagerie (tomodensitométrie [TDM], IRM) afin d'éliminer une tumeur cérébrale et d'autres anomalies du système nerveux central.

Soins et traitement

L'hospitalisation est indiquée lorsque le patient est désorganisé et incapable de prendre soin de lui-même ou incapable de participer à un traitement en ambulatoire. L'idéation suicidaire est fréquente. Jusqu'à 50 % des patients tentent de se suicider, et 10 % y parviennent. Moins fréquemment, les schizophrènes ont des idées homicides fondées sur leurs délires. La présence d'idées suicidaires et homicides doit être soigneusement évaluée. L'hospitalisation est indiquée lorsque le patient est un danger pour lui-même ou pour autrui.

Le traitement repose essentiellement sur les médicaments antipsychotiques, qui sont répartis en deux catégories : les anciens antipsychotiques *typiques* et les nouveaux antipsychotiques *atypiques*. Bien que les antipsychotiques aient des profils différents de liaison aux récepteurs, ils ont tous des propriétés antagonistes du récepteur D_2 de la dopamine, dont dépendrait, pense-t-on, leur action antipsychotique. Tous les antipsychotiques sont également efficaces dans le traitement de la psychose ; le choix repose sur le profil d'effets secondaires, la réponse au traitement préalable et les préférences du médecin ou des patients. La clozapine s'est avérée plus efficace que d'autres antipsychotiques chez les patients atteints d'une schizophrénie résistant au traitement (ceux qui ont échoué lors de deux autres essais antipsychotiques à la posologie et à la durée adéquates). Chez certains patients, le dysfonctionnement cognitif et la désorganisation peuvent rendre difficile la prise régulière des médicaments. Dans cette situation, les neuroleptiques injectables à action prolongée sont indiqués et injectés toutes les 2 à 4 semaines.

Les effets secondaires des antipsychotiques constituent un défi important dans le traitement de la schizophrénie. Des syndromes extrapyramidaux aigus, comme le parkinsonisme, des dystonies, l'akathisie et une dyskinésie aiguë, sont les plus courants. La dyskinésie tardive est un effet à long terme consistant en mouvements involontaires choréoathétosiques de la bouche, des mains ou du tronc. Le syndrome malin des neuroleptiques, un syndrome rare mais potentiellement mortel, est caractérisé par de la fièvre, de la rigidité musculaire et des changements de l'état mental ; il peut également inclure de l'instabilité autonome, une leucocytose et une élévation de la créatinine kinase. D'autres effets secondaires comprennent : sédation, hypotension orthostatique, modifications du tracé électrocardiographique (prolongation en particulier de l'intervalle QT), agranulocytose, hyperprolactinémie et dysfonction sexuelle. Bon nombre des nouveaux antipsychotiques atypiques sont associés au développement du syndrome métabolique, notamment un gain de poids important, une augmentation du glucose, du cholestérol et des triglycérides et le développement d'un diabète de type 2.

Traitement optimal

La schizophrénie est une maladie chronique, complexe, qui doit être traitée par une équipe de professionnels, travaillant ensemble pour aborder tous les aspects de l'affection. Les patients atteints de schizophrénie souffrent souvent de comorbidités psychiatriques qui doivent être reconnues et traitées pour que la schizophrénie et le fonctionnement global du patient puissent s'améliorer. Les plus courantes sont la toxicomanie, la dépression et le trouble obsessionnel compulsif.

Bien que les médicaments soient le fondement de la prise en charge, les thérapeutiques psychosociales jouent un rôle important en aidant le patient face à l'impact de la schizophrénie sur sa vie. Des thérapies de soutien, psychoéducatives, cognitivocomportementales, ainsi que la psychoéducation familiale et des programmes intensifs de sensibilisation communautaire, tous améliorent l'évolution de la maladie et le niveau de fonctionnement des patients. Des stratégies de réadaptation sont appliquées pour aider les patients à compenser les déficits dans le fonctionnement cognitif et social.

Éviter les erreurs de traitement

Le diagnostic de schizophrénie ne peut être posé qu'après l'élimination d'autres causes organiques de psychose. Elle peut également survenir lors d'une grave dépression et en cas de maladie bipolaire ; ces syndromes et d'autres affections psychiatriques devraient être envisagés lors du diagnostic. Il faut souvent plusieurs semaines pour que le traitement antipsychotique produise son effet optimal ; aussi faut-il résister à la tentation d'augmenter prématurément la dose d'un antipsychotique. Tous les antipsychotiques peuvent avoir de graves effets secondaires, potentiellement mortels ; le médecin traitant doit en être conscient et surveiller attentivement les premiers signes de ces effets délétères. Plusieurs des nouveaux antipsychotiques atypiques sont associés au syndrome métabolique, qui peut entraîner une morbidité à long terme et une mortalité importante ; le poids, la glycémie, le cholestérol et les triglycérides doivent être suivis régulièrement.

La prise en charge de l'affection médicale

Les affections médicales sont fréquentes chez les patients souffrant de schizophrénie ; leur reconnaissance et leur

traitement constituent un véritable défi pour les cliniciens. Chez les schizophrènes, les taux élevés de morbidité et de mortalité sont liés à une variété d'affections médicales, notamment les maladies cardiovasculaires, des infections, des troubles endocriniens et le cancer. Plusieurs facteurs sont probablement en cause : effets secondaires des antipsychotiques (en particulier les nouveaux antipsychotiques atypiques), fréquence du tabagisme, faible activité physique, mauvaise alimentation et niveau élevé de stress chronique.

Des psychiatres et d'autres médecins ne parviennent pas à diagnostiquer des affections médicales chez un tiers ou la moitié des schizophrènes atteints de troubles médicaux concomitants. Les symptômes psychotiques et les troubles cognitifs, ainsi qu'une tolérance élevée à la douleur liée à la schizophrénie, interfèrent dans la reconnaissance des symptômes, leur signalement et dans la recherche d'aide de la part du patient. Du point de vue du médecin confronté à un patient hallucinant, sans hygiène, entendant des voix imaginaires et délirant, les symptômes médicaux peuvent paraître irréels. Les médecins doivent donc se rappeler de la grande fréquence des maladies médicales non déclarées et non reconnues chez les schizophrènes. Une fois qu'une maladie médicale est diagnostiquée, il est important d'anticiper la façon dont les symptômes positifs et négatifs et les troubles cognitifs de la schizophrénie affecteront la capacité du patient à participer au traitement.

Futures directions

Le besoin d'améliorer le traitement pharmacologique de la schizophrénie est évident. Seulement 35 à 45 % des patients atteints de schizophrénie ont leurs symptômes positifs bien contrôlés par les médicaments antipsychotiques, et on estime que 33 % résistent au traitement. En outre, les antipsychotiques disponibles ont des effets secondaires potentiellement graves. Les médicaments qui traitent les symptômes négatifs et les troubles cognitifs peuvent améliorer les résultats fonctionnels. Dans l'espoir d'empêcher l'aggravation de la maladie et d'améliorer les résultats à long terme, on s'intéresse actuellement à l'utilité possible d'une reconnaissance et d'un traitement précoces de la schizophrénie, avant même que les symptômes psychotiques ne se manifestent de manière évidente. Grâce aux neurosciences fondamentales, les progrès dans la compréhension du développement cérébral et de son fonctionnement finiront par améliorer notre aptitude à définir l'étiologie et la pathogénie de la schizophrénie, et devraient améliorer les mesures préventives et thérapeutiques.

Ressources supplémentaires

Hwang MY, Bermanzohn PC, éds. Schizophrenia and comorbid conditions. Washington : American Psychiatric Press; 2001.

Ce vaste tour d'horizon couvre les comorbidités médicales et psychiatriques associées à la schizophrénie.

Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2e éd. Am J Psychiatry 2004; 161 (Suppl 2) : 1-56.

Les auteurs proposent un excellent résumé des méthodes thérapeutiques pour la personne souffrant de schizophrénie.

Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, éds. Textbook of schizophrenia. Washington : American Psychiatric Publishing; 2006.

Cet examen approfondi de tous les aspects de la schizophrénie porte sur la neurobiologie, la physiopathologie et le traitement.

Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2004; 161 (8) : 1334-49 PMID : 15285957.

Ces recommandations de consensus concernent l'identification et la surveillance des complications médicales qui peuvent résulter de l'utilisation chronique des antipsychotiques.

Données probantes

1. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353 (12) : 1209-23. PMID : 16172203.

   Il s'agit du rapport initial des essais cliniques CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), une étude historique de l'efficacité antipsychotique chez un grand nombre de patients, conçue pour le monde réel ainsi qu'avec des critères d'inclusion large et d'exclusion minimale.

2. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 2006; 163 (4) : 600-10. PMID : 16585434.

   Cette phase 2 de l'étude CATIE évalue le traitement des patients qui répondaient mal à un traitement initial par des antipsychotiques.

Carol A. Ford ▪ Linmarie Sikich

169

Troubles émotionnels et comportementaux chez les adolescents et les jeunes adultes

Introduction

Les troubles émotionnels et comportementaux chez les adolescents et les jeunes adultes entraînent une morbidité, une mortalité et des coûts de soins de santé importants. Les jeunes qui rencontrent ces problèmes sont plus susceptibles d'avoir des comportements qui les conduisent à des conséquences négatives, comme des blessures, des infections sexuellement transmissibles et une grossesse non désirée. Souvent, de tels problèmes annoncent des troubles psychiatriques comme une grave dépression, un trouble affectif bipolaire (TAB) ou une schizophrénie qui nécessitera un traitement à vie. Des problèmes émotionnels et comportementaux peuvent compliquer la prise en charge des maladies chroniques chez les jeunes en influençant les choix quant au respect des plans thérapeutiques. Dans toutes ces situations, les trajectoires de vie des individus peuvent être affectées par l'établissement de schémas comportementaux inadaptés et par une influence négative sur les décisions majeures de la vie dans le cadre de l'éducation, du travail et de la famille. Enfin, les adolescents et les jeunes adultes ayant des problèmes émotionnels et comportementaux courent un risque accru de suicide et d'homicide, les deuxième et troisième causes de décès dans ce groupe d'âge.

Étiologie et pathogénie

Un large éventail de problèmes émotionnels et comportementaux sont observés parmi les adolescents et les jeunes adultes. L'étiologie de la plupart des problèmes semble être multifactorielle, avec des facteurs génétiques, biologiques, sociaux et de développement, qui y contribuent à des degrés divers.

Tableau clinique

De nombreux adolescents et jeunes adultes ayant des problèmes émotionnels et comportementaux se présentent en premier lieu en milieu médical plutôt que dans un établissement de soins de santé mentale. Les manifestations courantes sont les suivantes :

- des symptômes physiques directement liés aux problèmes de santé mentale sous-jacents ;
- des changements de l'état mental qui soulèvent des questions quant à la maladie mentale ou médicale sous-jacente ;
- des conséquences négatives sur la santé provoquées par des comportements liés à des problèmes de santé mentale ;
- des symptômes inquiétants suscités lors d'examens médicaux de routine ; ceux-ci devraient comprendre une anamnèse portant sur les antécédents psychosociaux : relations familiales et avec les pairs, école et vocation, alcool et autres drogues, comportements sexuels, santé émotionnelle et image corporelle.

Les jeunes connaissant des problèmes émotionnels ou comportementaux qui affectent gravement leur vie et leurs activités, en général, « ne passent pas par une simple phase de développement normal », et l'évaluation doit inclure un examen physique et une recherche de troubles psychiatriques.

Troubles dépressifs

La prévalence du trouble dépressif majeur (TDM) durant l'adolescence est estimée à 4 à 8 %, les femmes étant atteintes deux fois plus que les hommes. Les symptômes sont les suivants :

- au moins 2 semaines de changement net de l'humeur ou de perte d'intérêt et de plaisir ;
- d'importants changements d'habitudes alimentaires, de poids, de sommeil, d'activité, de concentration, de niveau d'énergie ou de motivation.

Les symptômes doivent nuire aux relations ou à l'exécution des activités. Des comorbidités psychiatriques sont courantes, notamment des troubles anxieux, des difficultés d'apprentissage, un trouble déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH) et une toxicomanie. Les adolescents ont tendance à être plus irritables et ont des comportements anormaux, mais moins de symptômes neurovégétatifs que les adultes souffrant de TDM. Les hallucinations sont aussi plus fréquentes. Des variantes cliniques sont notamment la dépression atypique avec sommeil accru et prise de poids, le trouble affectif saisonnier et la dysthymie chronique de l'humeur et de la motivation, mais peu de symptômes neurovégétatifs. Environ 25 % des jeunes souffrant de dépression grave tenteront de se suicider dans les 5 ans.

Trouble anxieux

Divers troubles anxieux peuvent survenir durant la jeunesse, avec une prévalence estimée de 0,3 à 4,6 %. Il s'agit notamment de trouble panique (0,6 % de prévalence), de syndrome de stress post-traumatique (SSPT) [environ 1 %], de trouble d'anxiété généralisée (4,6 %), de trouble obsessionnel compulsif (1,9 %) et de diverses phobies. La répartition par sexe varie selon les troubles et l'âge d'apparition.

Dans chacun de ces troubles, des pensées non désirées, inquiétantes ou des soucis affectent négativement les activités de l'adolescent. Le trouble panique est caractérisé par des crises avec au moins quatre des symptômes somatiques suivants : des palpitations, de la dyspnée, des nausées, des vertiges, des sueurs, des paresthésies et des malaises gastro-intestinaux. L'apparition précoce du trouble panique est associée à une plus grande morbidité. Les jeunes atteints du SSPT ont souvent subi des traumatismes récurrents et peuvent avoir de la peine à identifier un facteur déclenchant.

Trouble affectif bipolaire

La prévalence globale du TAB est de 2 %, un tiers des adultes rapportant que leurs premiers symptômes se sont manifestés à l'adolescence. Il n'existe aucune différence significative entre les sexes. Le diagnostic nécessite la présence d'au moins un épisode maniaque avec des symptômes comme ceux-ci :

- humeur anormalement élevée (euphorique), expansive ou irritable aboutissant à des relations sociales difficiles ;
- distraction anormale, logorrhée, accélération des pensées, idées de grandeur, agitation et diminution du besoin de sommeil.

Des épisodes mixtes, mêlant des symptômes maniaques et dépressifs, sont communs. Les jeunes ont tendance à avoir des épisodes plus fréquents, mais plus courts, avec plus de symptômes psychotiques sévères que ceux des adultes. Les jeunes atteints de troubles bipolaires sont encore plus à risque de suicide que ceux qui souffrent de dépression grave. Ils sont également susceptibles d'être impliqués dans des activités sexuelles et physiques dangereuses, comportant de nombreux risques sanitaires.

Toxicomanies

L'usage de substances est très fréquent chez les adolescents et jeunes adultes, notamment la consommation d'alcool. Pour être considérée comme pathologique, la toxicomanie doit produire un dysfonctionnement dans un ou plusieurs domaines de la vie du patient et causer des signes cliniquement significatifs de détresse et d'altération fonctionnelle. Les caractéristiques les plus communes chez les adolescents sont un dysfonctionnement psychosocial et scolaire. Les toxicomanies sont souvent associées à d'autres troubles psychiatriques et accroissent nettement le risque de suicide de ces affections.

Troubles alimentaires

La prévalence de l'anorexie mentale serait de 0,5 à 3,7 % et celle de la boulimie de 1,1 à 4,2 %. Les troubles alimentaires seraient de 6 à 10 fois plus fréquents chez la femme ; ils apparaissent généralement pendant l'adolescence ou chez le jeune adulte.

Les symptômes de l'anorexie mentale sont les suivants :

- refus de maintenir un poids égal ou supérieur à un poids minimum normal ou manque de prise de poids pendant la période de croissance ;
- forte crainte de prendre du poids ;
- perturbation de l'image corporelle ;
- après la ménarche, absence d'au moins trois cycles menstruels spontanés.

Les symptômes de la boulimie sont notamment les suivants :

- épisodes récurrents de frénésie alimentaire caractérisée par l'ingestion de grandes quantités de nourriture

dans un court laps de temps et par l'impossibilité de contrôler l'alimentation ;
- comportements compensatoires inappropriés et récurrents pour prévenir le gain de poids (par exemple des vomissements provoqués, l'abus de médicaments, le jeûne ou des exercices excessifs) ;
- les crises de boulimie et les comportements compensatoires inappropriés ont lieu au moins deux fois par semaine pendant 3 mois ;
- l'autoévaluation est indûment influencée par la forme du corps et le poids.

Les patients souffrant d'anorexie mentale consultent souvent pour une perte de poids ou pour aménorrhée. Qu'ils soient anorexiques ou boulimiques, ils peuvent être atteints de troubles électrolytiques graves. Parfois, les patients se plaignent de constipation ou sont victimes de déchirure œsophagienne. Les comorbidités psychiatriques chez les patients souffrant de troubles alimentaires sont fréquentes (50 à 75 %). La mortalité varie en fonction de l'âge d'apparition, de la durée de la maladie et des éventuels abus de purgatifs. La mort est généralement due à une arythmie cardiaque ou à un suicide. En général, les résultats thérapeutiques sont meilleurs chez les adolescents que chez les adultes.

Troubles schizophréniques

La schizophrénie touche 1 % de la population adulte, 60 % des personnes touchées ayant des symptômes dès l'adolescence. Bien qu'un nombre égal de garçons et filles soient atteints, les hommes ont généralement des symptômes plus graves et plus précoces. Au moins deux des symptômes suivants sont requis pour le diagnostic :

- idées délirantes ;
- hallucinations ;
- discours désorganisé ou illogique ;
- catatonie ou comportement grossièrement désorganisé ;
- symptômes négatifs (retrait social, apathie, pauvreté du discours).

Les symptômes francs sont souvent précédés par des hallucinations ou des délires transitoires, par un isolement social ou une détérioration du fonctionnement social et scolaire. La toxicomanie peut déclencher des symptômes chez des individus biologiquement vulnérables, ou refléter des efforts d'automédication. Les jeunes tendent à avoir des idées délirantes moins systématisées et des hallucinations plus complexes que les adultes. La variante principale est un trouble schizoaffectif avec des symptômes affectifs intermittents, mais des symptômes psychotiques persistants. Un schizophrène sur dix se suicide.

Trouble de déficit de l'attention et d'hyperactivité

Parmi la population d'âge scolaire, la prévalence estimée du TDAH est de 5 %, l'homme étant 4 à 9 fois plus souvent touché que la femme. Jusqu'à 80 % ont des symptômes persistants au cours de l'adolescence et 65 % durant l'âge adulte. Le TDAH est rarement diagnostiqué chez les adolescents et les jeunes adultes, mais l'anamnèse révèle souvent des antécédents de difficultés d'attention durant l'enfance.

Chez certains patients, l'hyperactivité avec impulsivité prédomine ; dans d'autres, l'inattention est la manifestation majeure, alors que d'aucuns manifestent les deux types de comportement. Les symptômes surviennent typiquement dans des situations non structurées, ennuyeuses ou requérant un effort mental soutenu. Les adolescents se plaignent souvent d'inquiétude plutôt que d'hyperactivité. D'autres maladies psychiatriques comme la dépression majeure et la schizophrénie peuvent aussi réduire l'attention.

Diagnostic différentiel

Lors de l'évaluation des troubles émotionnels et comportementaux chez des adolescents et de jeunes adultes, il est important de reconnaître que diverses maladies peuvent produire les mêmes symptômes. Par exemple, des changements marqués de l'appétit et du poids peuvent être observés dans l'anorexie mentale, la dépression majeure, la schizophrénie et la toxicomanie. Généralement, le diagnostic dépend de la constellation des symptômes et du cours de leur développement. Il est également essentiel d'envisager des étiologies non psychiatriques, comme une maladie médicale ou des réactions à certains médicaments.

Démarche diagnostique

L'examen et le traitement des adolescents et des jeunes adultes doivent tenir compte de diverses données concernant leur développement : âge chronologique, développement cognitif, développement psychosocial et relations parentales. La description par les jeunes de leur état affectif, de leurs angoisses et de leurs processus cognitifs est souvent plus précise que celle que l'on peut obtenir des parents, mais les jeunes peuvent avoir de la peine à reconnaître leurs problèmes comportementaux, fonctionnels et sociaux. Afin d'assurer la confidentialité lors de la prise en charge d'adolescents, des directives juridiques, éthiques et déontologiques ont été édictées.

La démarche diagnostique générale des troubles émotionnels et comportementaux chez les jeunes comprend les éléments suivants :

- anamnèse complète et examen physique, notamment un examen neurologique approfondi ;
- recueil d'informations supplémentaires auprès de la famille et d'autres sources (par exemple le personnel scolaire) ;
- recours judicieux aux tests de laboratoire pour exclure une affection médicale primaire ;
- au besoin, faire appel à un spécialiste en santé mentale.

Chez tous les adolescents et les jeunes adultes atteints de troubles émotionnels et comportementaux, il faut évaluer le risque de suicide. Les facteurs qui exposent les jeunes à un risque accru de suicide sont le sexe masculin, une tentative antérieure, une toxicomanie, un TDM, de l'agitation, une psychose et des antécédents familiaux de suicide.

Soins et traitement

Traitement optimal

L'American Academy of Child and Adolescent Psychiatry publie des directives guidant le traitement des adolescents atteints de troubles affectifs et comportementaux.

En général, les stratégies de prise en charge encouragent les adolescents ou les adultes jeunes à jouer un rôle actif dans le traitement. Les fournisseurs de soins et les familles doivent fournir un soutien et des conseils. Le traitement consiste souvent en :

- une thérapie individuelle cognitive, comportementales et de soutien ;
- une thérapie et une formation au sein de la famille ;
- de la psychopharmacologie.

La thérapie cognitive s'est avérée particulièrement efficace dans le traitement des troubles anxieux et des cas bénins de dépression. La thérapie comportementale est souvent indispensable pour le traitement des troubles alimentaires, les toxicomanies, les TDAH et le TAB. Pour tous les troubles, l'éducation sur les maladies et leurs traitements est indispensable.

Les médicaments sont efficaces chez les adolescents, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine étant généralement les agents de première intention de la dépression majeure et des troubles anxieux ; ils peuvent également être utiles dans le traitement de certains troubles alimentaires. Certains des nouveaux antidépresseurs peuvent également être utiles. Les médicaments tricycliques se sont avérés des antidépresseurs inefficaces chez les jeunes. Quel que soit le diagnostic, les antidépresseurs sont associés à une augmentation des pensées et des comportements suicidaires chez environ 4 % des jeunes traités (en particulier pendant les premières phases du traitement). Il faut trouver un équilibre entre les problèmes de sécurité des antidépresseurs chez les adolescents et les risques évidents d'une dépression insuffisamment traitée.

Les stabilisateurs d'humeur, notamment le lithium, l'acide valproïque, la carbamazépine, et de nombreux nouveaux agents antiépileptiques constituent la pierre angulaire du traitement du TAB. Chacun peut avoir d'importants effets secondaires systémiques, entre autres sur le foie, les reins et le sang. Progressivement, des antipsychotiques plus récents sont utilisés pour le traitement de première intention du TAB sans caractère psychotique. Les agents antipsychotiques sont essentiels pour les jeunes souffrant de symptômes psychotiques, qu'ils soient associés à la dépression, à un TAB ou à la schizophrénie. Les nouveaux antipsychotiques ont relativement peu d'effets secondaires extrapyramidaux, mais ils entraînent souvent un gain de poids considérable et un risque accru de diabète et d'anomalies lipidiques. Certains antipsychotiques, en particulier la rispéridone, provoquent une élévation de prolactine qui peut conduire à l'aménorrhée et à un risque accru d'ostéopénie chez la femme.

La prise en charge des patients qui courent un risque élevé de suicide comprend des mesures pour assurer leur sécurité et le traitement des troubles émotionnels associés. Les personnes les plus à risque peuvent nécessiter une hospitalisation. Lorsque celle-ci n'est pas indispensable, une supervision adéquate, le soutien d'un adulte responsable et un environnement sécuritaire sont requis. Il est essentiel que toutes les armes soient retirées de la maison et que l'accès aux médicaments soit limité.

Tous les adolescents et adultes jeunes souffrant de problèmes émotionnels et comportementaux devraient continuer à bénéficier des soins de santé de routine pour la surveillance des conséquences éventuelles des médicaments psychotropes et pour l'évaluation de nouveaux besoins sanitaires.

Éviter les erreurs de traitement

Chez les adolescents, il est particulièrement important de surveiller la réponse clinique au médicament, car des symptômes de psychopathologie à vie apparaissent souvent durant cette phase de développement, alors que les diagnostics définitifs peuvent ne pas encore être évidents. Par exemple, un adolescent qui finira par être diagnostiqué comme ayant un TAB peut d'abord manifester des signes cliniques et des symptômes de TDM ; or, le traitement par des antidépresseurs peut précipiter le premier épisode maniaque.

Futures directions

Les adolescents et jeunes adultes souffrant de troubles psychiatriques sont beaucoup moins susceptibles d'être identifiés et traités que les adultes plus âgés. Pour une identification plus efficace, il faut améliorer l'éducation communautaire sur les maladies mentales graves de la jeunesse, la reconnaissance dans les écoles et le diagnostic par les médecins de soins primaires. Les recherches futures doivent se concentrer sur la prévention, l'intervention précoce et le traitement des troubles affectifs et comportementaux spécifiquement dans les populations d'adolescents et de jeunes adultes. Une attention particulière aux problèmes de santé mentale dans ce groupe d'âge pourrait réduire considérablement la morbidité, la mortalité, les coûts des soins de santé ainsi que la charge individuelle et sociétale des troubles psychiatriques chez les jeunes et durant toute la vie.

Ressources supplémentaires

National Institute of Mental Health. Antidepressant medications for children and adolescents : information for parents and caregivers. Accessible à http://www.nimh.nih.gov/healthinformation/antidepressant_child.cfm. Consulté le 25 février 2007.

Ce site fournit des informations sur les risques et avantages des médicaments antidépresseurs chez les adolescents.

National Institute on Drug Abuse. NIDA Infofacts : High school and youth trends. Accessible à http://www.nida.nih.gov/Infofax/HSYouthtrends.html. Consulté le 25 février 2007.

Ce site présente un résumé récent sur la consommation de drogues par les adolescents aux États-Unis.

Ozer EM, Park MJ, Paul T, et al. America's adolescents : are they healthy ? National Adolescent Health Information Center. Accessible à http://nahic.ucsf.edu. Consulté le 25 février 2007.

Ce site donne un aperçu de la santé des adolescents aux États-Unis.

Données probantes

1. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters. Accessible à http://www.aacap.org/page.ww?section=Practice+Parameters&name=Practice+Parameters. Consulté le 25 février 2007.

Ce site de référence fournit des directives pour la prise en charge et le traitement spécifique des problèmes de santé mentale des adolescents ; elles sont fondées sur des données probantes et sur un consensus professionnel.

2. Ford C, English A, Sigman G. Confidential health care for adolescents : a position paper of the society for adolescent medicine. J Adolesc Health 2004 ; 35 (2) : 160-7. PMID : 15298005.

Les auteurs passent en revue les questions pratiques, politiques et juridiques qui ont des conséquences sur la confidentialité des services de soins de santé administrés aux adolescents.

3. March J, Silva S, Petrycki S, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression. Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. JAMA 2004 ; 292 (7) : 807-20. PMID : 15315995.

Cet article présente des données probantes appuyant l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement du TDM chez les adolescents.

4. Wolraich ML. The classification of child and adolescent mental diagnosis in primary care. In : Diagnostic and statistical manual for primary care (DSM-PC), Child and adolescent version. Elk Grove Village : American Academy of Pediatrics ; 1996.

Cette classification fournit des critères spécifiques pour le diagnostic des problèmes de santé mentale chez les adolescents.

James C. Garbutt ▪ Robert E. Gwyther ▪ John M. Thorpe Jr

170

Alcoolisme et toxicomanies

Introduction

Les humains utilisent des substances psychoactives depuis des milliers d'années. La nature a fourni la plupart de nos médicaments psychotropes, notamment l'éthanol, la morphine, la cocaïne et la marijuana. Cependant, l'ingéniosité humaine a également permis le développement de molécules de synthèse dotées de puissantes propriétés psychoactives, comme le fentanyl, l'oxycodone et la méthamphétamine. Bien que la plupart des cultures acceptent l'utilisation de certaines drogues psychotropes, leur choix et leur mode d'utilisation varient selon les cultures. Par exemple, la consommation d'alcool est courante aux États-Unis, où 60 à 70 % de la population américaine reconnaît en consommer.

Les drogues peuvent causer des dommages médicaux de nombreuses manières, mais les deux principales sont soit un effet direct (par exemple l'arythmie induite par la cocaïne) soit la conséquence de la consommation ou de la recherche de la drogue (par exemple l'absentéisme au travail à cause de l'alcool ou une activité liée à l'acquisition de la drogue). La plupart des drogues partagent la capacité particulière d'induire une dépendance chez les personnes vulnérables. Une toxicomanie, ou dépendance à une drogue, représente la forme la plus grave de l'abus de substances psychoactives. La dépendance est un besoin compulsif de la drogue, la perte de contrôle sur son usage, son utilisation continue en dépit des conséquences négatives et le développement d'une dépendance physique, en particulier pour l'alcool, les opiacés, les sédatifs et les hypnotiques.

La consommation de substances nocives entraînant une dépendance est fréquente. Au moins 15 % des patients non hospitalisés, 25 à 40 % des hospitalisés et plus de 50 % des patients de certaines unités spécialisées (par exemple les unités de psychiatrie ou des grands brûlés) ont un problème de toxicomanie. L'alcool et le tabac sont le plus souvent en cause ; toutefois, la consommation et l'abus d'autres drogues sont également importants. L'utilisation simultanée de deux ou plusieurs drogues est fréquente. Dans certains cas, cela peut conduire à des complications particulières ; par exemple, la production métabolique de cocaéthylène après la consommation d'alcool et de cocaïne peut produire des arythmies graves et une vasculite nécrosante. Les médecins doivent connaître les conséquences de la consommation d'alcool et de drogues et rester attentifs au fait que ces agents peuvent contribuer à chaque rencontre avec un patient.

Étiologie et pathogénie

L'alcoolisme, comme syndrome, a été décrit de façon indépendante en 1785 par le médecin américain Benjamin Rush et le médecin britannique Thomas Trotter. Bien que la stigmatisation de la société reste considérable, de nombreuses études ont montré l'importance thérapeutique de considérer l'abus d'alcool et de drogues comme une maladie causée à la fois par des facteurs génétiques et environnementaux. Les études de jumeaux et d'enfants adoptés ont révélé que les facteurs génétiques contribuent pour environ 50 % à l'étiologie des toxicomanies. Aucun gène n'est dominant, et de multiples gènes sont en cours d'identification, nombre d'entre eux affectant la fonction neurobiologique.

De grands progrès ont été accomplis dans la compréhension de l'action neurobiologique des drogues génératrices de dépendance (toxicomanogènes) et de la façon dont elles contribuent au processus de la maladie. Deux éléments ont émergé des nombreuses études sur la toxicomanie et le développement de la consommation compulsive qui caractérise la

toxicomanie. Premièrement, toutes les drogues toxicomanogènes produisent des effets positifs en activant les voies classiques de récompense de la dopamine allant du mésencéphale au noyau accumbens et au cortex préfrontal. Ainsi, les drogues influencent de plus en plus le comportement de l'individu, et la sensibilité à cet effet est probablement conditionnée par la génétique. Deuxièmement, au fil du temps, l'alcool et les autres drogues produisent une neuroadaptation telle que, lorsque la consommation de la drogue est arrêtée, un syndrome de sevrage aigu et prolongé peut survenir. Les effets aigus sont bien connus (voir plus bas). Les effets prolongés, étudiés plus récemment, persistent durant des mois. Bien que le profil des symptômes prolongés de sevrage doive encore être précisé, il comprend vraisemblablement l'insomnie, la sensibilité au stress, l'anxiété, une diminution de la capacité à éprouver du plaisir, ainsi que d'autres symptômes. Ces conséquences renforcent l'attrait pour la drogue et constituent, dès lors, des facteurs importants de rechute.

L'alcoolisme et les autres toxicomanies sont des maladies progressives qui peuvent conduire à la mort. Les individus peuvent passer par des périodes de traitement et de rechute, ne jamais recevoir un traitement ou réussir à s'améliorer de manière notable, avec ou même sans traitement.

Tableau clinique

Le tableau clinique de l'alcoolisme est très varié. En pratique de médecine générale ou en milieu hospitalier, les conséquences médicales ou traumatiques de l'alcoolisme sont les raisons les plus fréquentes pour lesquelles un alcoolique attire l'attention d'un médecin. L'alcool a des effets toxiques sur la plupart des systèmes d'organes, et des patients peuvent se présenter à un stade avancé de l'une ou l'autre de ces diverses affections (par exemple une cirrhose, une pancréatite) ou avec des troubles du comportement, notamment une dépression et des insomnies ainsi que divers troubles moins graves exacerbés par l'alcool ou la drogue (figure 170.1). Après leur admission dans des unités chirurgicales ou médicales, les patients passent souvent par un syndrome de sevrage alcoolique se manifestant par une activation neurovégétative, des tremblements, de la confusion, de la fièvre, des convulsions, de l'agitation et des hallucinations. Le délire du sevrage est l'une des raisons les plus communes de consultation en psychiatrie. À l'extrémité la moins sévère du spectre, la consommation d'alcool est connue pour augmenter le risque de problèmes médicaux courants tels que l'hypertension artérielle essentielle, l'hypertriglycéridémie et la goutte. Un lien entre la consommation d'alcool et la manifestation des symptômes physiques n'est généralement pas évident. Par conséquent, les médecins devraient toujours tenir compte du rôle possible de l'alcool et d'autres drogues au cours de leur évaluation clinique de patients hospitalisés pour un syndrome grave ou qui viennent en consultation pour des problèmes plus bénins.

Le tableau clinique de l'abus de drogue est également très varié et peut se manifester comme suit :

- agents stimulants : tachycardie, hypertension artérielle, ischémie cérébrale ou cardiaque, idées délirantes, comportement grandiose ;
- opioïdes : bradycardie, diminution de la fréquence respiratoire, pupilles myotiques, diminution de la conscience ;
- sédatifs et hypnotiques : bradycardie, hypotension, diminution de la fréquence respiratoire, diminution de la conscience, ataxie ;
- hallucinogènes : hallucinations, désorientation, anxiété, psychose.

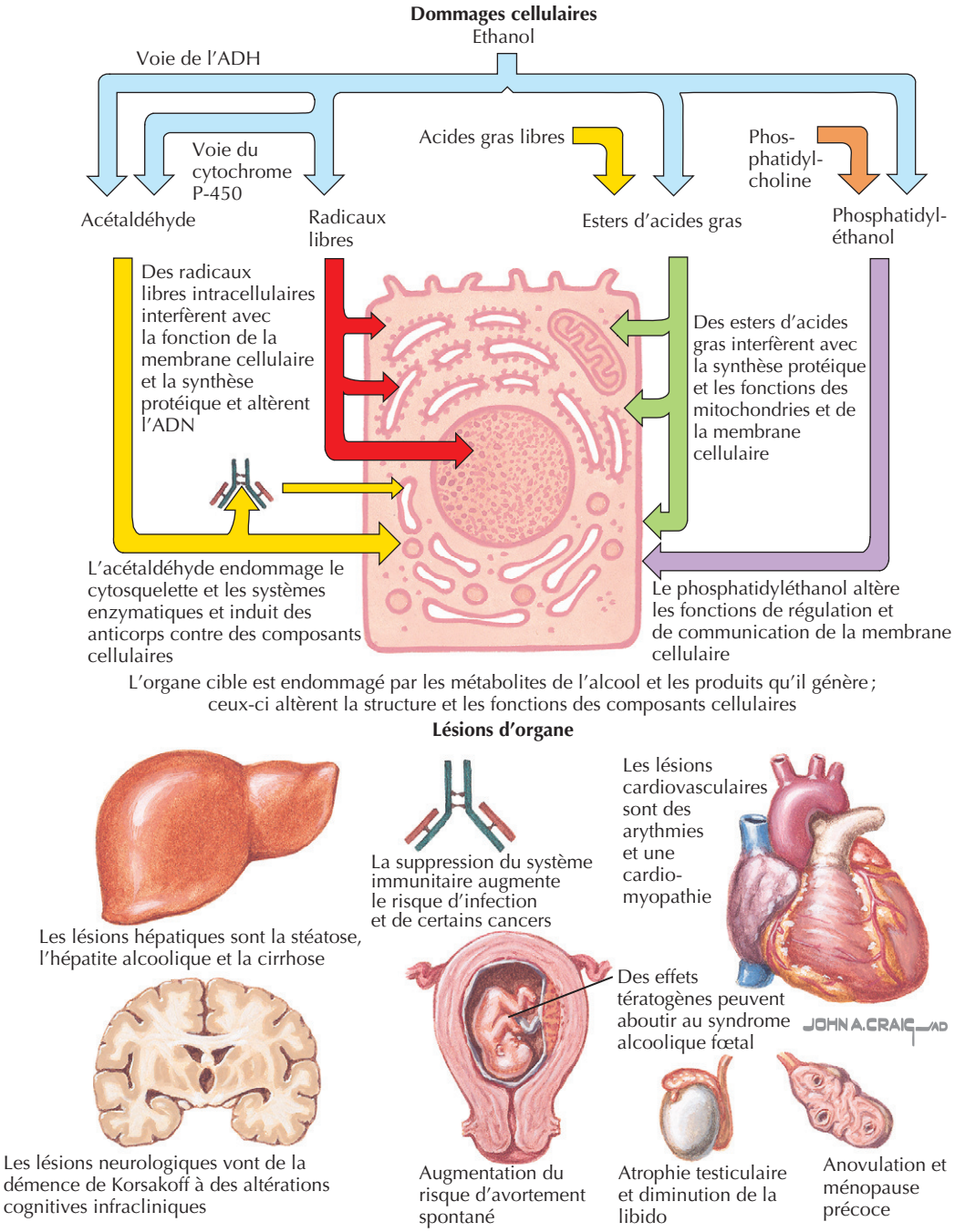
Ces manifestations générales lors de la présentation sont aussi utiles qu'une liste plus complète de signes et symptômes, étant donné le très grand nombre d'agents et leur association à de nombreuses maladies. Il existe un certain nombre de signaux d'alarme supplémentaires qui reflètent les effets physiques et sociaux de la toxicomanie : une infection liée aux injections intraveineuses, des syndromes cliniques résultant d'une athérothrombose accélérée (due à la cocaïne ou à d'autres stimulants) et des résultats de laboratoire ou des signes physiques résultant de lésions d'un organe cible induites par l'alcool ou par une drogue. Ces signaux d'alarme sont les suivants.

Facteurs historiques : violence, traumatisme, hématémèse, changements aigus de l'état mental, psychose aiguë, usage antérieur de drogues, itinérance, comportement criminel, dégradation financière, perte d'emploi, recherche d'une substance spécifique contrôlée.
Signes physiques : accélération ou ralentissement du pouls, de la respiration, augmentation ou diminution de la pression artérielle ; mauvaise hygiène ; odeur d'alcool ; ictère, hémorragies linéaires sous-unguéales, traces d'injections, angiomes stellaires ; myosis ou mydriase ; cloison nasale perforée ; nouveau souffle cardiaque ; ataxie, hyperréflexie ; combativité, diminution de la conscience ; constatations incompatibles avec le niveau déclaré de la douleur.
Résultats des tests diagnostiques : dépistage de drogue positif ; alcoolémie > 0,10 g/dl, élévation des enzymes hépatiques ; augmentation du volume globulaire moyen ; enzymes cardiaques positifs chez une personne jeune ; électrocardiogrammes montrant des rythmes rapides ; signes d'infarctus du myocarde (IDM) chez une personne jeune ; imagerie par TDM ou par résonance magnétique révélant un accident vasculaire cérébral (AVC) chez une personne jeune.

Diagnostic différentiel

Dans le diagnostic différentiel de la consommation d'alcool et des troubles dus à d'autres drogues, on peut séparer les conséquences de l'abus d'alcool ou de drogue du véritable alcoolisme ou de la vraie toxicomanie, dans lesquels une perte de contrôle et une consommation compulsive aboutissent souvent à des conséquences graves. Le diagnostic de dépendance à l'alcool (alcoolisme), ou de toxicomanie, tel que défini par le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental*

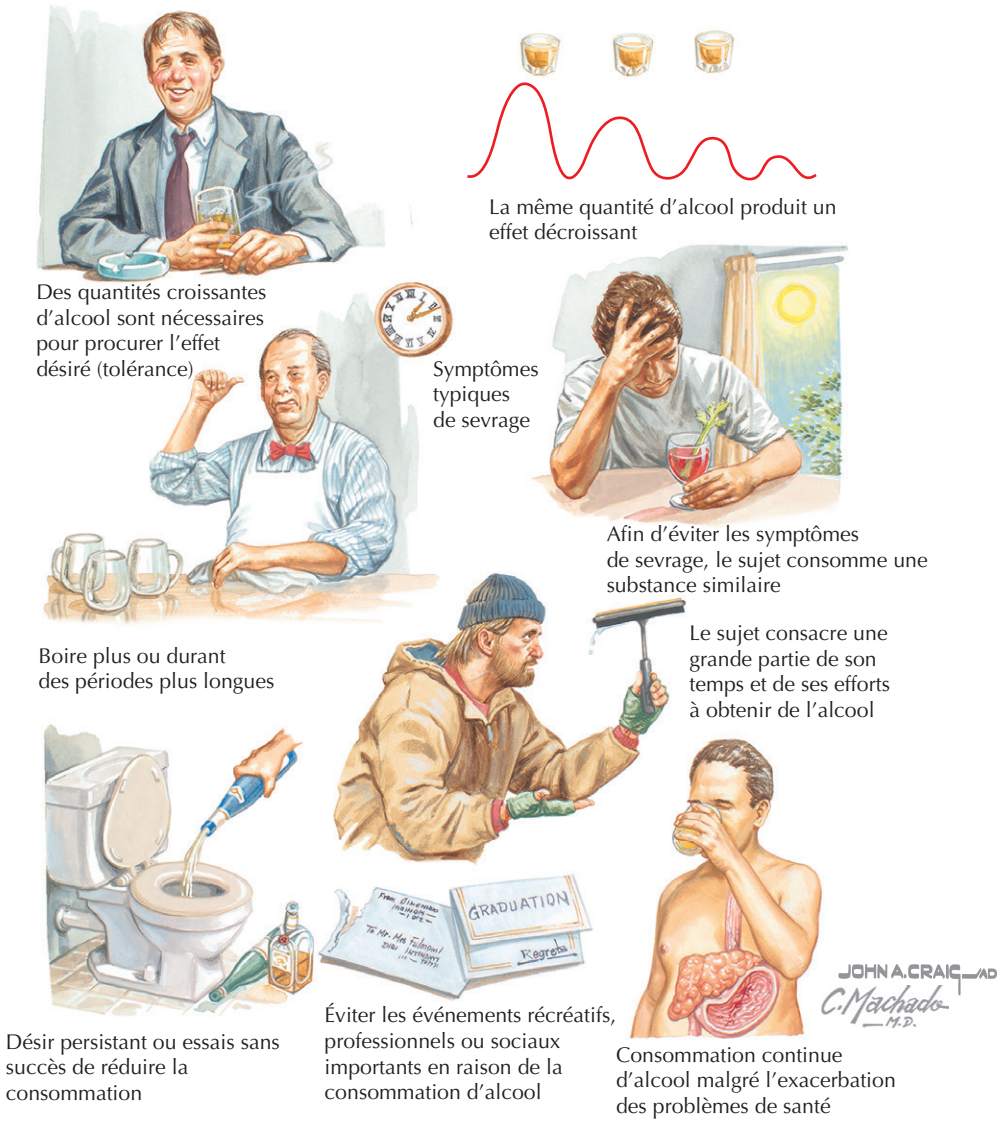
Figure 170.1 Effets de l'alcool sur les organes cibles.



Disorders, 4th edition (*Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 4e édition), comprend un modèle de consommation inadaptée de drogue aboutissant à de la détresse ou à une altération clinique grave; il consiste en la manifestation, dans une même période de 12 mois, de trois ou plus des éléments suivants (figure 170.2).

- Tolérance : le sujet a besoin de plus d'alcool (ou de drogue) pour obtenir l'effet désiré ou il ressent de moins en moins d'effet s'il consomme de manière continue la même quantité d'alcool (ou de drogue).
- Symptômes de sevrage lors de l'arrêt de la consommation d'alcool (ou de drogue).
- L'alcool (ou la drogue) est consommé en quantités plus grandes ou durant un temps plus long que voulu.
- Le sujet désire réduire sa consommation de manière persistante, mais ses efforts sont infructueux.
- Une grande partie du temps est gaspillée dans la consommation d'alcool (ou de drogue) et dans la récupération qui suit l'intoxication.
- Abandon ou réduction d'importantes activités à cause de l'alcool (ou de la drogue).

Figure 170.2 Dépendance à l'alcool.



Trois incidences ou plus durant 1 an indiquent un profil de dépendance physique

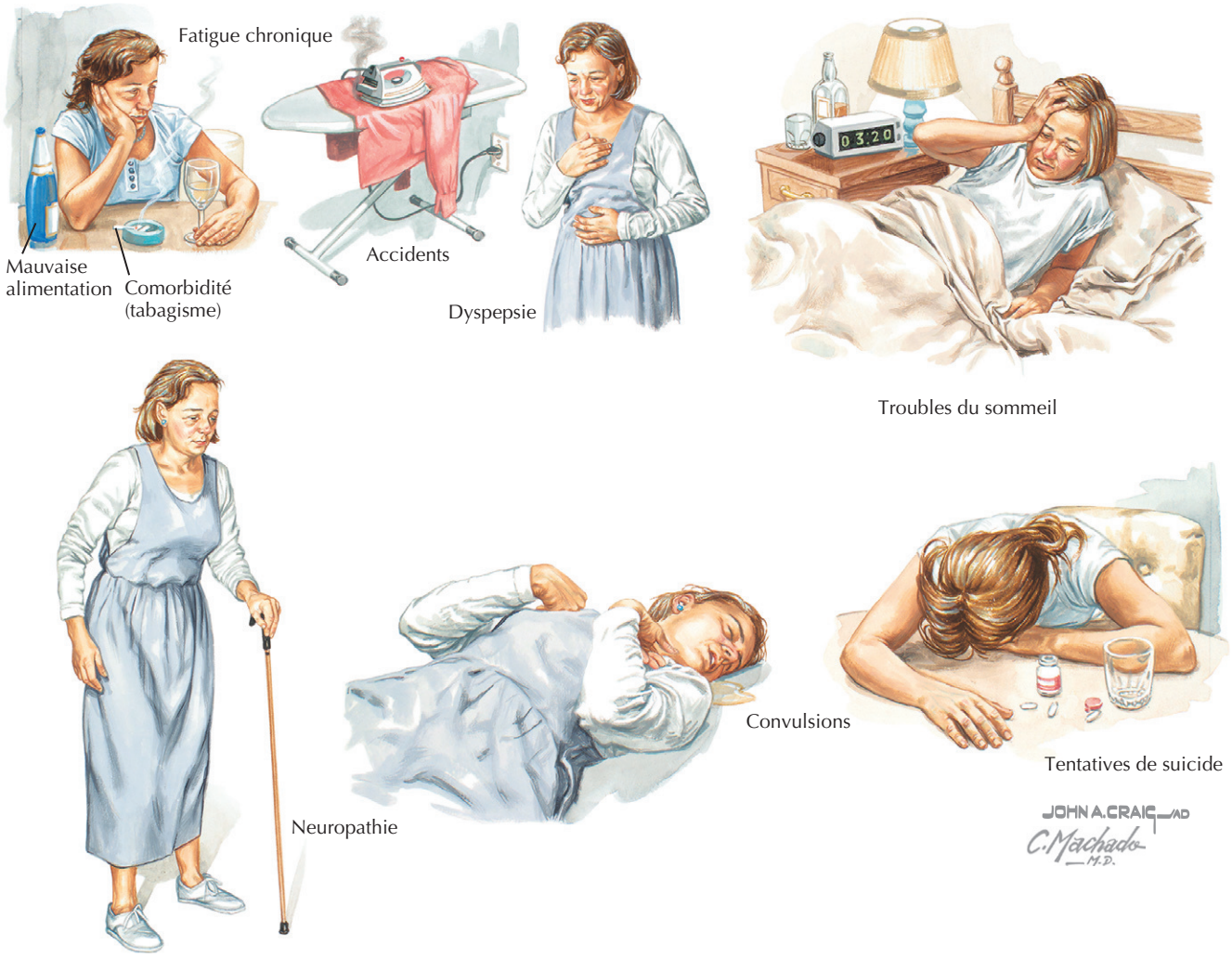
- Poursuite de la consommation d'alcool (ou de drogue) malgré les conséquences négatives.

L'alcool et les drogues peuvent être responsables de maladie chez des patients non connus comme toxicomanes. Par ailleurs, puisque les toxicomanes connus sont souvent mal nourris, ont une lésion d'organe sous-jacente et ont été victimes d'événements comme des chutes ou de fausses déglutitions lorsqu'ils étaient en état d'ébriété, il est courant pour eux de développer d'autres maladies mentales et physiques. Pour ces raisons, lors des diagnostics médicaux et psychiatriques les plus courants, il faut toujours envisager la possibilité d'un abus de drogue.

Voici quelques considérations générales pour les problèmes de drogue :

1. lorsque les diagnostics préliminaires ont été exclus, il faut penser à la drogue ;
2. lorsque de jeunes patients sont victimes d'une ischémie (par exemple un accident ischémique transitoire ou un IDM), il faut envisager un effet de la cocaïne ou d'une combinaison de cocaïne et d'alcool ;
3. lorsque le traitement d'un toxicomane (par exemple le délire d'un syndrome de sevrage) ne donne pas la réponse attendue, il faut chercher une complication (par exemple un hématome sous-dural) ;
4. des manifestations toxiques d'une drogue (par exemple agitation, tachycardie dans l'intoxication à la cocaïne) peuvent imiter les symptômes de sevrage d'une autre (par exemple agitation, tachycardie lors d'un sevrage de barbiturique) ;
5. la consommation de drogue est associée à des problèmes de complications périnatales (par exemple accouchement prématuré, décollement placentaire lié à l'abus

Figure 170.3 Signes suggestifs d'alcoolisme.



de cocaïne) et chez le nouveau-né (par exemple virus de l'immunodéficience humaine [VIH], sevrage aux opiacés chez les nourrissons de mères héroïnomanes).

Démarche diagnostique

Le diagnostic des troubles liés à l'alcool et aux drogues dépend de la mise en évidence des signes et des symptômes (voir les critères précédents et la figure 170.3). Puisque le diagnostic est basé principalement sur les antécédents, il est important de recueillir des données sur les modes de consommation de l'alcool et de la drogue ainsi que les problèmes connexes; le patient peut fournir ces informations, mais il faut parfois recourir à une source parallèle, comme le conjoint. Sans le juger, il faut interroger le patient sur le type, la quantité et la fréquence des substances utilisées. Après avoir documenté la consommation, on doit rechercher ses conséquences, notamment sur les manifestations physiques, sur les relations en général et professionnelles ainsi que sur l'état affectif et psychologique.

Des tests de dépistage ont été élaborés, dont le CAGE (4 questions) et l'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT, 10 questions); ils sont faciles à faire passer et ont une bonne sensibilité pour la détection des problèmes d'alcool (encadré 170.1). L'AUDIT-C, les trois premières questions de l'AUDIT, se concentre uniquement sur la consommation (combien de fois consommez-vous une boisson, combien en moyenne par jour, combien de fois avez-vous consommé six verres ou plus d'alcool en une occasion); il a montré de très bonnes sensibilité et spécificité comme outil de dépistage simple. Plus le score de l'AUDIT-C est élevé, plus grande est la probabilité que l'individu soit confronté à des problèmes d'alcool.

Les tests de laboratoire pour l'alcoolisme ont souffert d'un manque de spécificité. Par exemple, le dosage de la γ-glutamyl transpeptidase est un test assez sensible d'une récente consommation excessive d'alcool, mais n'est pas spécifique de l'alcoolisme. Récemment, la mise en évidence d'une transferrine déficiente en glucides est apparue comme un test ayant une meilleure spécificité pour la

Encadré 170.1 Questions des tests CAGE et AUDIT

CAGE : une réponse positive au test CAGE devrait éveiller les soupçons ; deux réponses positives sont hautement prédictives de dépendance à l'alcool

Cut (réduire)

1. N'avez-vous jamais senti que vous deviez réduire votre consommation d'alcool?

Annoyed (ennuyé)

2. Des personnes vous ont-elles ennuyé en critiquant votre consommation d'alcool?

Guilt (culpabilité)

3. Vous êtes-vous jamais senti mal ou coupable au sujet de votre consommation d'alcool?

Eye Opener (alcool matinal)

4. Avez-vous déjà eu le besoin de boire de l'alcool en vous réveillant pour calmer vos nerfs?

AUDIT : un score de 8 ou plus au test AUDIT indique qu'un dépistage supplémentaire devrait être effectué pour des problèmes d'alcool (points entre parenthèses)

1. Combien de fois consommez-vous une boisson contenant de l'alcool?
   Jamais (0)
   Une fois par mois ou moins (1)
   2–4 fois par mois (2)
   2–3 fois par semaine (3)
   4 fois ou plus par semaine (4)
2. Combien de verres contenant de l'alcool buvez-vous au cours d'un jour typique où vous buvez?
   1–2 (0)
   3–4 (1)
   5–6 (2)
   7–9 (3)
   10 ou plus (4)
3. Combien de fois buvez-vous au moins 6 verres ou plus en une même occasion?
   Jamais (0)
   Moins de 1 fois par mois (1)
   Chaque mois (2)
   Chaque semaine (3)
   Tous les jours ou presque tous les jours (4)
4. Combien de fois au cours de l'année dernière avez-vous constaté que vous n'étiez pas en mesure d'arrêter de boire une fois que vous aviez commencé?
   Jamais (0)
   Moins de 1 fois par mois (1)
   Chaque mois (2)
   Chaque semaine (3)
   Tous les jours ou presque tous les jours (4)
5. Combien de fois au cours de l'année dernière n'avez-vous pas fait, à cause de l'alcool, ce qui était normalement attendu de vous?
   Jamais (0)
   Moins de 1 fois par mois (1)
   Chaque mois (2)
   Chaque semaine (3)
   Tous les jours ou presque tous les jours (4)
6. Combien de fois au cours de l'année dernière avez-vous eu besoin d'un premier verre le matin pour récupérer après avoir beaucoup bu la veille?
   Jamais (0)
   Moins de 1 fois par mois (1)
   Chaque mois (2)
   Chaque semaine (3)
   Tous les jours ou presque tous les jours (4)
7. Combien de fois au cours de l'année dernière avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou de remords après avoir bu?
   Jamais (0)
   Moins de 1 fois par mois (1)
   Chaque mois (2)
   Chaque semaine (3)
   Tous les jours ou presque tous les jours (4)
8. Combien de fois au cours de l'année dernière avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'est passé la veille parce que vous aviez bu?
   Jamais (0)
   Moins de 1 fois par mois (1)
   Chaque mois (2)
   Chaque semaine (3)
   Tous les jours ou presque tous les jours (4)
9. Avez-vous été blessé ou avez-vous blessé quelqu'un d'autre à la suite de votre consommation d'alcool?
   Non (0)
   Oui, mais pas au cours de la dernière année (2)
   Oui, au cours de la dernière année (4)
10. Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il dit préoccupé de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous deviez arrêter de boire?
    Non (0)
    Oui, mais pas au cours la dernière année (2)
    Oui, au cours de la dernière année (4)

CAGE : d'après Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. JAMA 1984 ; 252 (14) : 1905-7.
AUDIT : d'après Babor TF, de la Fuente JR, Saunders J, Grant M. AUDIT : the Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for use in primary health care. Genève : Organisation mondiale de la santé ; 1992.

consommation excessive d'alcool, et s'avère utile en cas de suspicion d'alcoolisme.

Les dosages de drogue dans le sang sont quantitativement précis et nécessaires pour faire face à des situations aiguës, mais ils ont l'inconvénient diagnostique de n'être positifs que durant une courte période. Les dépistages de drogues dans l'urine sont qualitativement précis et restent positifs plus longtemps (par exemple 48 à 72 h pour les consommateurs de cocaïne, 2 à 4 semaines pour les consommateurs réguliers de marijuana). L'analyse des cheveux est utile pour mettre en évidence une consommation lointaine (jusqu'à 90 j) ou régulière. Cependant, ces tests ne sont pas quantitativement exacts ou facilement disponibles, et ils s'avèrent coûteux.

Les tests de laboratoire peuvent être nécessaires pour poser des diagnostics ; prendre en charge correctement les affections médicales des patients ; suivre le traitement de leur toxicomanie ; comme moyens de dépistage à l'engagement de personnel ; suivre les personnes responsables de transports (par exemple les pilotes, les conducteurs de

camions) et de la défense (par exemple l'armée). Le contrôle par le gouvernement fédéral des États-Unis porte sur les amphétamines, les cannabinoïdes, la cocaïne, les opiacés et la phencyclidine. Les laboratoires sont soumis à des critères stricts ; des médecins du travail interprètent les résultats positifs en tenant compte des antécédents du patient.

Le dépistage des drogues en laboratoire soulève les questions éthiques et juridiques suivantes.

- *Consentement éclairé*. Idéalement, les patients devraient comprendre les conséquences de se faire tester pour usage de drogues. Cependant, certains patients sont inconscients lors de leur admission et ne peuvent donner leur consentement. D'autres sont des mineurs vivant dans des États où les parents peuvent exiger des tests même si l'enfant refuse. Certains refus peuvent être ignorés, en particulier lorsque le patient est en état d'ébriété et n'est pas compétent pour refuser. Inévitablement, des tests de dopage sont parfois effectués sans le consentement du patient.
- *Justice pénale et civile*. Pour qu'un test de drogue soit accepté devant un tribunal pénal, les conditions suivantes doivent être remplies : (1) une chaîne de responsabilité (rapport de garde) doit être établie entre le moment où l'échantillon a été prélevé et la présentation des résultats comme preuves ; (2) la méthodologie requise par les tribunaux de l'État doit avoir été appliquée.
- *Responsabilité médicolégale*. Il existe un risque juridique pour les médecins qui traitent les toxicomanes en absence de diagnostic définitif. Si, chez un patient, l'évolution d'un état pathologique causé par l'utilisation de drogues illicites (considérée dans la plupart des États comme une faute de l'utilisateur) est défavorable, alors que les tests de drogues n'ont jamais été envisagés ou effectués, le médecin traitant peut être tenu pour responsable.

Soins et traitement

Le traitement de l'alcoolisme et des troubles liés à la consommation de drogues devrait comporter une prise en charge à long terme similaire au traitement du diabète ou de l'hypertension. O'Brien et McLellan ont proposé le concept du modèle de réduction des méfaits, considérant les troubles dus à une toxicomanie comme une maladie chronique. Dans ce modèle, le clinicien est conscient qu'il y aura des hauts et des bas au cours du traitement, mais qu'avec le temps, de nombreux patients réduiront considérablement leur utilisation de drogue et souffriront de moins de troubles liés à celle-ci.

Traitement optimal

Alcool

L'étape initiale dans le traitement de l'alcoolisme est pour le clinicien de réaliser que l'alcool constitue un problème pour le patient et d'essayer de trouver avec lui les moyens de modifier son comportement. La plupart des patients ne comprennent pas la nature de la dépendance ; ils ne sont pas pleinement conscients des conséquences liées à la consommation excessive d'alcool. Dans ces circonstances, l'éducation du patient est primordiale.

La décision de désintoxiquer médicalement un patient dépend du risque de conséquences graves liées au sevrage, c'est-à-dire des convulsions et le delirium tremens (DT). Les facteurs qui augmentent la probabilité de ces complications sont notamment des antécédents de convulsions ou de DT, des maladies concomitantes, la vieillesse et, dans une certaine mesure, la quantité et la fréquence de la consommation d'alcool. Chez les patients qui ne présentent pas de facteurs de risque, on sera attentif aux éventuelles manifestations de sevrage. Le Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale Revised est un instrument utile pour quantifier la gravité du syndrome de sevrage. Les patients présentant des facteurs de risque ou manifestant des symptômes graves de sevrage requièrent une désintoxication médicale dans un établissement médical, à moins qu'un programme de désintoxication par des consultations régulières n'ait été établi. Les benzodiazépines ont été recommandées comme traitement de choix pour le sevrage de l'alcool et sont très efficaces dans la réduction des symptômes de sevrage et du risque de convulsions ou de DT. Toutefois, un DT se développe chez certains patients malgré le traitement aux benzodiazépines. De la thiamine doit être administrée par voie parentérale pour prévenir l'apparition de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (confusion, ataxie, ophtalmoplégie) ou des troubles permanents de la mémoire (syndrome de Korsakoff).

La détoxification a été décrite comme la première étape dans le traitement de l'alcoolisme. De nombreuses stratégies ont été essayées pour aider l'alcoolique à changer son comportement, allant des soins institutionnels prolongés à des consultations répétées de courte durée. À ce jour, aucun algorithme clair n'est disponible pour orienter le clinicien vers une forme thérapeutique spécifique recommandée pour un patient donné. Cependant, les patients atteints de formes légères d'alcoolisme peuvent montrer une amélioration dans un contexte de soins primaires avec des interventions très brèves qui dispensent une formation, des conseils et des encouragements facilitant la réduction ou la suppression de la consommation. Les patients confrontés à un alcoolisme plus grave requièrent généralement un traitement plus spécialisé, pouvant inclure une période de soins en institution, un traitement ambulatoire intensif, des médicaments et des encouragements à participer à une organisation comme celle des Alcooliques Anonymes (AA). Les stratégies qui y sont appliquées comprennent la thérapie motivationnelle, la thérapie cognitivocomportementale pour la prévention des rechutes et l'engagement dans les 12 étapes des AA. Un élément important dans le travail avec le patient alcoolique est de fournir des soins réguliers et d'éviter le nihilisme thérapeutique. En fait, les enquêtes sur les résultats suggèrent qu'environ 50 % des alcooliques auront au moins une réduction de 50 % de leur consommation d'alcool 6 mois après le traitement.

La question de l'abstinence par rapport à une réduction de la consommation arrive fréquemment au cours des premiers entretiens à propos du traitement. Pour certaines drogues, comme la cocaïne et l'héroïne, l'abstinence est indubitablement la voie nécessaire. Pour l'alcool, la réponse est moins évidente. Pour les vrais alcooliques et ceux qui souffrent de conséquences graves, l'abstinence est l'objectif approprié. Pour les patients dont la consommation d'alcool est excessive et qui résistent à l'abstinence, il convient que le clinicien aide le patient à réduire sa consommation d'alcool tout en évaluant le rôle que la drogue joue dans la vie du patient. Maintenir une relation thérapeutique est plus important que d'inciter le patient à s'engager dans une abstinence à vie. Au fil du temps, de nombreux patients parviendront à l'abstinence.

Le traitement de l'alcoolisme par des médicaments est en train d'évoluer rapidement. Pendant des années, le seul médicament pour traiter l'alcoolisme était le disulfirame, un inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase. Lors de la consommation d'alcool, le disulfirame produit une réaction d'aversion (bouffées vasomotrices, maux de tête, vomissements, tachycardie, douleur thoracique, confusion, etc.) et fournit un moyen de dissuasion psychologique. Son efficacité dépend de l'observance ; il est particulièrement utile pour les patients très motivés ou lorsqu'il est administré sous surveillance. Aux États-Unis, le disulfirame est généralement prescrit à la dose de 250 mg/j lorsque le patient est désintoxiqué.

La naltrexone représente une nouvelle classe de médicaments pour le traitement de l'alcoolisme qui n'agissent pas en suscitant l'aversion. La naltrexone est un antagoniste des opiacés qui s'est avéré capable de réduire le risque de reprise d'une consommation élevée et, parfois, d'accroître la probabilité de l'abstinence. On pense qu'elle agit en contrecarrant l'euphorie induite par l'alcool, ce qui rendrait les patients moins susceptibles de perdre le contrôle. La cure de naltrexone débute habituellement après plusieurs jours de sobriété ; elle est poursuivie pendant au moins plusieurs mois, en association avec un traitement psychosocial. En 2006, l'US Food and Drug Administration a approuvé une formulation injectable de naltrexone à longue durée d'action ; elle n'est administrée que 1 fois par mois. On a montré que cette formulation réduisait la fréquence des excès de consommation et renforçait l'abstinence chez les patients qui, avant l'injection, avaient respecté une période d'abstinence.

L'acamprosate, un autre agent relativement nouveau, atténuerait, pense-t-on, l'hyperactivité du *N*-méthyl D-aspartate dans le cerveau qui peut survenir après le sevrage. On a montré qu'il réduisait considérablement la fréquence des consommations et augmentait la probabilité de l'abstinence.

En raison de la valeur ajoutée apportée par les médicaments et le rapport bénéfice/risque positif, les cliniciens devraient envisager sérieusement l'utilisation des médicaments avec une thérapie psychosociale dans le traitement de l'alcoolisme.

Ces grands concepts thérapeutiques sont applicables à la prise en charge d'autres toxicomanies. Toutefois, les différentes classes de drogues ont des particularités dont les médecins doivent être conscients.

Opiacés

Le sevrage aux opiacés produit un syndrome physique classique qui consiste en diarrhée, nausées, agitation, horripilation, mydriase, rhinorrhée, tachycardie, hypertension, fièvre, insomnie et appétence pour la drogue. Les conséquences médicales graves du sevrage aux opiacés sont rares, mais le risque de rechute de la consommation d'opiacés est élevé. La prise en charge pharmacologique du sevrage aux opiacés implique l'utilisation soit d'un agoniste des opiacés comme la méthadone, soit d'un agoniste partiel des opioïdes comme la buprénorphine, soit d'un agoniste α_2- noradrénergique comme la clonidine. Une fois le sevrage aux opiacés terminé, les patients doivent être soumis à une thérapie psychosociale. Afin de parvenir à une stabilisation, certains patients peuvent avoir besoin d'un traitement à plus long terme par un agoniste, comme la méthadone ou la buprénorphine. La buprénorphine peut être prescrite par des médecins spécialement agréés, tandis que la méthadone doit être fournie par une clinique certifiée. L'avantage d'un traitement agoniste est qu'il a permis de réduire significativement la séroconversion VIH, les problèmes juridiques et la consommation d'opiacés illicites.

Benzodiazépines et barbituriques

Le sevrage aux benzodiazépines et aux barbituriques peut avoir des conséquences graves, potentiellement mortelles. Les symptômes peuvent être : agitation, anxiété, insomnie, tremblements, acouphènes, nausées, délire, hallucinations, tachycardie, hypertension, fièvre et, dans les cas graves, convulsions et mort. Le début du syndrome est rapide pour les médicaments agissant brièvement comme l'alprazolam, mais peut prendre 7 à 10 j pour des agents à longue durée d'action comme le clonazépam ou le diazépam. La prise en charge du sevrage se fait généralement par le recours à une benzodiazépine ou un phénobarbital à longue durée d'action. Aucun médicament n'est approuvé pour le traitement à long terme de la toxicomanie à une benzodiazépine ou à un barbiturique.

Cocaïne et stimulants

Le sevrage à la cocaïne ou à un stimulant ne constitue pas une menace pour la vie, et ne requiert pas une hospitalisation. Les symptômes de sevrage sont : dépression, hypersomnie, fatigue, augmentation de l'appétit, augmentation des rêves et appétence pour la drogue. Après le sevrage, les patients devraient être suivis en consultation psychologique et encouragés à assister aux réunions en 12 étapes. Aucun médicament n'est approuvé pour le traitement de la toxicomanie à la cocaïne ou à un stimulant.

Cannabinoïdes

Chez un grand consommateur, un syndrome de sevrage aux cannabinoïdes peut survenir et se manifester par de

l'irritabilité, des rêves étranges, de l'anxiété et une diminution de l'appétit. Il n'existe aucun traitement pour le syndrome de sevrage aux cannabinoïdes. La découverte d'antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes du cerveau (par exemple le rimonabant) est d'un intérêt théorique pour le traitement de cette dépendance, mais aucun résultat d'essai clinique à grande échelle n'est disponible.

Questions générales

Dans leur pratique, la plupart des cliniciens ont des malades en convalescence. Les médecins doivent respecter certains principes dans le traitement de ces patients :

1. lorsque c'est possible, utiliser des traitements non pharmacologiques ;
2. dans le traitement de l'anxiété, de l'insomnie, de la douleur et des allergies, il faut être prudent dans la prescription de sédatifs hypnotiques ou d'opioïdes, qui pourraient provoquer une rechute ;
3. la dépression et l'anxiété doivent être traitées par des médicaments qui n'induisent pas de dépendance (par exemple des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, comme la buspirone).

Quand un analgésique est nécessaire, tant pour des raisons médicales que juridiques, le médecin doit spécifier clairement dans le dossier médical les raisons du recours à un analgésique et comment il est utilisé. Enfin, il est très important pour les médecins d'offrir un soutien continu pour le rétablissement du patient.

Éviter les erreurs de traitement

La première erreur à éviter est de ne pas identifier une toxicomanie comme un facteur important des problèmes de santé d'un patient. Il faut être conscient que les patients peuvent consommer plusieurs drogues différentes. Pour cette raison, il faut fouiller davantage les antécédents et recourir à un dépistage toxicologique suffisamment large afin d'améliorer la précision du diagnostic. L'identification de la consommation de drogues multiples est essentielle pour la désintoxication et la prise en charge à long terme.

Le clinicien doit rester souple en ce qui concerne le niveau de soins dont un patient peut avoir besoin. En cas d'échec d'un traitement ambulatoire, il faut envisager soit de le renforcer soit de l'administrer en institution.

L'observance dans la prise des médicaments est un problème commun, auquel on doit veiller en utilisant des informations collatérales et en insistant sur le respect de la posologie auprès du patient. Pour les patients qui ont tendance à ne pas la respecter, il faut envisager une formulation à action prolongée, comme la naltrexone intramusculaire.

Futures directions

Considérer les toxicomanies comme de véritables maladies a été une avancée importante pour la compréhension et le traitement des troubles liés à l'alcool et aux drogues. Au cours des 30 dernières années, on a décrit de manière de plus en plus approfondie les forces biologiques et psychosociales qui conduisent à la dépendance. Cependant, beaucoup trop d'individus restent non diagnostiqués et non traités. La science continuera à révéler des mécanismes, nouveaux et inattendus, qui expliqueront les fondements génétiques et physiopathologiques de la dépendance, et conduiront sans doute à la découverte de médicaments plus efficaces. Pourtant, pour que les résultats scientifiques aboutissent à l'amélioration des soins des patients, les prestataires de soins de santé, les décideurs et le grand public auront besoin de réaliser que le traitement de la dépendance non seulement est performant, mais constitue le moyen le plus efficace d'utilisation des maigres ressources de la société. Les cliniciens seront des acteurs essentiels dans l'atténuation des stigmates liés aux toxicomanies par l'éducation et dans la mobilisation des ressources thérapeutiques adéquates.

Ressources supplémentaires

Edenberg HJ, Foroud T. The genetics of alcoholism : identifying specific genes through family studies. Addict Biol 2006 ; 11 (3-4) : 386-96.

Les auteurs passent en revue les développements récents dans l'identification des gènes qui contribuent au risque de dépendance à l'alcool.

Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. JAMA 1984 ; 252 (14) : 1905-7. PMID : 6471323.

Ceci est l'instrument, original et simple, de dépistage servant à l'identification des patients qui pourraient être atteints de troubles liés à la consommation d'alcool.

Fleming MF, Barry KL, Manwell LB, et al. Brief physician advice for problem alcohol drinkers. A randomized controlled trial in community-based primary care practices. JAMA 1997 ; 277 (13) : 1039-45. PMID : 9091691.

Cet essai bien mené démontre que de brèves interventions peuvent être efficaces dans les troubles de consommation d'alcool.

Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, et al. The 12-month prevalence and trends in DSM-IV alcohol abuse and dependence : United States, 1991–1992 and 2001–2002. Drug Alcohol Depend 2004 ; 74 (3) : 223-34. PMID : 15194200.

Les auteurs présentent l'une des plus récentes études épidémiologiques sur la prévalence des troubles dus à la consommation d'alcool.

Koob GF, Roberts AJ. Brain reward circuits in alcoholism. CNS Spectr 1999 ; 4 : 23-37.

Les auteurs passent en revue les circuits neurochimiques qui contribuent aux effets renforçateurs de l'alcool.

Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. JAMA 1997 ; 278 (2) : 144-51.

L'auteur résume les résultats d'essais cliniques de médicaments contre les troubles du sevrage alcoolique.

O'Brien CP, McLellan AT. Myths about the treatment of addiction. Lancet 1996 ; 347 (8996) : 237-40.

Cet article décrit les dépendances aux drogues comme des maladies chroniques qui peuvent répondre au traitement.

Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. Am J Psychiatry 1999 ; 156 (1) : 34-40. PMID : 9892295.

Ceci est l'un des principaux documents montrant le rôle de la génétique comme facteur contribuant aux troubles liés à l'alcool.

Saitz R. Clinical practice. Unhealthy alcohol use. N Engl J Med 2005 ; 352 (6) : 596-607. PMID : 15703424.

L'auteur propose un résumé récent de la série des problèmes liés à la consommation d'alcool.

Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, et al. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) : WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption. II. Addiction 1993 ; 88 (6) : 791-804. PMID : 8329970.

AUDIT est un autre instrument utile pour le dépistage des troubles liés à l'alcool.

Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, et al. Assessment of alcohol withdrawal : the revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-Ar). Br J Addict 1989 ; 84 (11) : 1353-7. PMID : 2597811.

Cet article explique l'échelle probablement la plus utilisée pour l'évaluation du sevrage alcoolique.

Données probantes

1. Bouza C, Angeles M, Munoz A, et al. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence : a systematic review. Addiction 2004 ; 99 (7) : 811-28. PMID : 15200577.

Cet article récent met à jour les données concernant l'efficacité de la naltrexone et de l'acamprosate contre la dépendance à l'alcool.

2. Garbutt JC, West SL, Carey TS, et al. Pharmacological treatment of alcohol dependence : a review of the evidence. JAMA 1999 ; 281 (14) : 1318-25. PMID : 10208148.

Les auteurs passent en revue l'efficacité des pharmacothérapies, notamment du lithium, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, du disulfirame, de la naltrexone et de l'acamprosate contre la dépendance à l'alcool.

3. Mattick RP, Kimber J, Breen C, et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 3 : CD002207, 2004.

Cet article examine l'efficacité de la buprénorphine contre la dépendance aux opiacés.

4. Miller WR, Wilbourne PL. Mesa Grande : a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. Addiction 2002 ; 97 (3) : 265-77. PMID : 11964100.

Les auteurs passent en revue de manière approfondie l'efficacité des multiples thérapies psychosociales et médicales de l'alcoolisme.

Nancy E. Thomas

171

Urticaire

Introduction

L'urticaire est souvent une source de grande frustration pour les patients et les médecins. Bien que la liste des associations déclarées soit longue, de nombreux patients souffrent d'une urticaire idiopathique sans que l'on ne puisse en découvrir la cause après une évaluation approfondie. En outre, il n'est pas rare que l'urticaire résiste au traitement, ce qui entraîne de multiples essais de divers médicaments.

Étiologie et pathogénie

L'urticaire est la conséquence de la transsudation de liquide à partir des petits vaisseaux sanguins cutanés, les mastocytes et l'histamine agissant souvent comme médiateurs. Le syndrome peut avoir une origine immunologique ou non immunologique. L'urticaire physique est non immunologique ; l'urticaire associée à la nourriture, à des médicaments ou des piqûres d'insectes est souvent immunologique. Le mécanisme allergique le plus commun est l'état d'hypersensibilité de type I dépendant de l'immunoglobuline E (IgE). Le type III (complexes immuns) peut également induire des réactions d'urticaire avec l'activation des cascades de la voie classique ou alternative du complément, comme dans la maladie sérique. Dans l'urticaire non immunologique, des facteurs physiques ou des substances non spécifiques provoquent la libération d'histamine par les mastocytes. Des facteurs génétiques peuvent prédisposer les individus à de l'urticaire, comme en témoignent les syndromes héréditaires repris dans l'encadré 171.1. L'œdème de Quincke, ou angio-œdème, est semblable à l'urticaire, mais implique des tissus dermiques et sous-cutanés plus profonds. Le système plasmatique de production des kinines peut jouer un rôle important dans certains types d'angio-œdème. De récents rapports mentionnent qu'une urticaire chronique auto-immune serait responsable d'environ 30 % des cas d'urticaire idiopathique chronique. Dans cette affection, des anticorps anti-IgE de la classe IgG (immunoglobuline G) ou anti-FcεRIa (anticorps anti-récepteur Fc-epsilon-RI) interconnectent des récepteurs adjacents des mastocytes en se liant aux molécules IgE ou directement à son récepteur. De nombreuses affections et substances sont signalées être associées à l'urticaire ou à l'œdème de Quincke (encadrés 171.1 et 171.2), mais ce n'est pas nécessairement prouvé. En cas d'urticaire chronique, un diagnostic étiologique est établi chez moins de 20 % des patients.

Tableau clinique

Des papules qui démangent fortement, avec un centre habituellement blanchâtre, surélevé, lisse et un pourtour érythémateux, caractérisent l'urticaire (figure 171.1). Les lésions varient en taille, allant d'une pointe d'aiguille à plusieurs centimètres ; elles sont de forme circulaire, annulaire ou serpigineuse (figure 171.2). Généralement, elles apparaissent en bouquets largement diffusés à la surface du corps. Le tableau 171.1 décrit les diverses présentations des urticaires physiques. L'urticaire chronique et l'urticaire physique peuvent coexister. L'urticaire de contact prédomine là où l'agent déclenchant est entré en contact avec la peau. L'urticaire adrénergique se manifeste par un halo de peau blanche autour d'une petite papule, et est associée au stress. Une papule unique tend à durer moins de 24 h. Habituellement, l'urticaire ne s'accompagne pas de symptômes généraux, mais dans certains cas, elle se complique de nausées, de vomissements, de crampes abdominales, de maux de tête, de salivation, de respiration sifflante et même de syncope.

L'œdème de Quincke se présente comme un gonflement douloureux, débutant souvent autour des paupières, des lèvres ou sur un membre ; il peut persister pendant plusieurs jours. Dans l'angio-œdème héréditaire, une affection autosomique dominante, les épisodes de gonflement non prurigineux surviennent spontanément ou après un traumatisme mineur. Un érythème peut se développer avant le gonflement, mais en général, l'urticaire est absente.

Encadré 171.1 Affections associées à l'urticaire ou à l'œdème de Quincke

- Angio-œdème acquis
- Urticaire adrénergique
- Atopie
- Autoanticorps anti-IgE ou anti-FcεRI
- Infections bactériennes
  - Abcès dentaire
  - Infection génito-urinaire
  - *Helicobacter pylori*
  - Infection à mycoplasme
  - Infection des sinus
  - Infections streptococciques
- Troubles endocriniens
  - Hyperthyroïdie
  - Progestérone
- Infections fongiques
  - *Candida*
  - Dermatophytose
- Troubles hématologiques
  - Anémie ferriprive
  - Paraprotéinémie
- Infestation et parasites
  - Amibiase
  - Ascaris
  - Filariose
  - Giardiase
  - Ankylostome
  - Paludisme
  - Gale
  - Schistosomiase
  - *Strongyloides*
  - Trichomonas
- Troubles et syndromes héréditaires
  - Arthrite, urticaire, angio-œdème
  - Déficit en C3b inactivateur
  - Syndrome auto-inflammatoire induit par le froid
  - Protoporphyrie érythropoïétique
  - Urticaire familiale au froid
  - Angio-œdème héréditaire
  - Syndrome de Muckle-Wells (urticaire, surdité, amylose)
  - Syndrome de Schnitzler
- Cancer
  - Carcinome
  - Leucémie
  - Lymphome
  - Myélome
  - Polycythémie (maladie de Vaquez)
- Affections rhumatologiques
  - Vasculite nécrosante
  - Polymyosite
  - Polyarthrite rhumatoïde
  - Rhumatisme articulaire aigu
  - Syndrome de Gougerot-Sjögren
  - Maladie de Still
  - Lupus érythémateux disséminé
- Infections virales
  - Virus Coxsackie
  - Virus ECHO
  - Cytomégalovirus
  - Virus d'Epstein-Barr
  - Virus de l'hépatite B et C
  - VIH
  - Mononucléose

Encadré 171.2 Substances associées à l'urticaire ou à l'œdème de Quincke

- Produits sanguins
- Produits de contact
  - Poils et salive d'animaux
  - Arthropodes
  - Aliments
  - Latex
  - Organismes marins
  - Médicaments (topiques)
  - Plantes
  - Textiles
  - Articles de toilette
- Médicaments*
  - Anesthésiques
  - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
  - Antiépileptiques
  - Aspirine
  - Bromures
  - Céphalosporines
  - Chloroquine
  - Dextran
  - Diurétiques
  - Isoniazide
  - Anti-inflammatoires non stéroïdiens
  - Opioïdes
  - Pénicillines
  - Polymyxine B
  - Quinidine
  - Sulfamidés
  - Produits de contraste radiographique
  - Vancomycine
- Aliments
  - Baies
  - Fromage
  - Chocolat
  - Œufs
  - Poisson
  - Gluten
  - Lait
  - Noix
  - Coquillages
  - Tomates
- Additifs alimentaires
  - Sulfites
  - Tartrazine
  - Implants
  - Amalgames dentaires
  - Dispositifs intra-utérins
  - Bagues orthodontiques
  - Platine
  - Agrafes de tantale
- Piqûres et morsures d'insectes et d'arthropodes
- Substances inhalées
  - Poils d'animaux
  - Fumée de cigarette
  - Poussières
  - Farine
  - Moisissures
  - Pollen

*Presque tous les médicaments, sur ordonnance ou en vente libre, peuvent provoquer une urticaire.

Tableau 171.1 Urticaire physique

Type d'urticaire	Apparence clinique	Test de mise en évidence
Aquagénique	Petites papules prurigineuses ponctuées formant des follicules sur un fond érythémateux	Compresse humide à 35–36 °C pendant 30 min
Cholinergique	Petites (2–3 mm) papules très prurigineuses sur un large fond érythémateux (figure 171.3)	Test cutané à la méthacholine ou immersion dans un bain chaud à 42 °C, élevant la température corporelle de 0,7 °C
Au froid	La papule prend la forme du stimulus avec un pourtour érythémateux	Papule avec érythème dans les 10 à 15 min à l'endroit de l'application d'un cube de glace, maintenu pendant 5 min
Dermographisme	Papule cutanée linéaire de plus de 3 mm de long, entourée d'un cercle érythémateux	Frotter fermement la peau du dos avec une pointe mousse (par ex. un abaisse-langue)
Urticaire retardée à la pression	Gonflement en profondeur, érythémateux, douloureux, qui se développe dans une zone cutanée 4 à 8 h après exposition à la pression	Le patient marche pendant 15 min avec un poids de 7 kg suspendu à son épaule
Chaleur locale	Érythème, prurit, urticaire	Application d'une compresse chaude sur l'avant-bras
Solaire	Urticaire dans les zones exposées (figure 171.4)	Exposition de la peau à un rayon lumineux de longueur d'onde définie
Angio-œdème induit par des vibrations	Prurit, érythème et gonflement limités à la zone stimulée par les vibrations	Appliquez doucement un vortex de laboratoire sur l'avant-bras pendant 4 min

Figure 171.1 Urticaire.



Figure 171.2 Urticaire annulaire et serpigineuse.

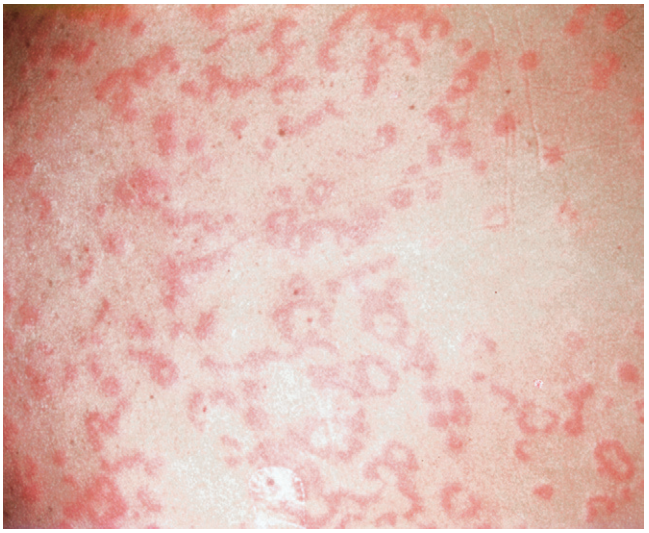


Figure 171.3 Urticaire cholinergique.



Figure 171.4 Urticaire solaire.



Un œdème laryngé, qui menace souvent le pronostic vital, et une implication gastro-intestinale peuvent compliquer le tableau clinique.

Diagnostic différentiel

Si des lésions individuelles durent plus de 24 h, si elles sont de teinte violacée, très pigmentées et douloureuses, si elles ne disparaissent pas à la pression ou sont associées à des signes et symptômes de maladie rhumatologique, une biopsie est indiquée afin d'exclure une vasculite urticarienne. Dans l'urticaire pigmentée, ou mastocytose, les patients peuvent développer des papules prurigineuses de type urticarien dans les sites où les mastocytes infiltrent la peau. Cependant, les lésions cutanées sont souvent des papules ou macules persistantes rouge-brun, qui peuvent prendre un aspect urticarien sous l'effet d'un frottement (signe de Darier). Au cours de la grossesse, généralement durant le troisième trimestre, des papules érythémateuses et des plaques prurigineuses urticariennes peuvent se développer, le plus souvent dans des vergetures abdominales. Dans l'urticaire papuleuse, un syndrome d'hypersensibilité, les lésions persistent davantage, généralement sur les membres inférieurs ; on pense qu'elles sont causées par des piqûres d'insectes. L'érythème polymorphe et la phase urticarienne de la pemphigoïde bulleuse sont souvent envisagés dans le diagnostic différentiel. En cas de maladie sérique, qui survient 8 à 10 j après l'administration d'une protéine étrangère, l'urticaire s'accompagne en général de fièvre, d'adénopathies, d'arthralgies ou d'arthrite, d'une splénomégalie et de néphrite ; les examens de laboratoire révèlent alors une leucopénie, une diminution du complément sérique et de l'albuminurie.

Démarche diagnostique

Une anamnèse et un bilan fonctionnel sont essentiels ; ils doivent mettre l'accent sur le moment des poussées, sur les facteurs déclenchants, les signes et symptômes associés (encadré 171.3). Pour l'identification de la cause sous-jacente, il peut être utile de confronter le moment des poussées à une liste d'agents potentiellement responsables. Souvent, un relevé journalier des consommations alimentaires et des contacts éventuels permettra de relever une certaine association. Presque tout médicament peut provoquer une urticaire ; aussi, un test d'exclusion du médicament est souvent nécessaire. Pour exclure une vasculite urticarienne, caractérisée par des lésions qui durent plus de 24 h, une papule devrait être encerclée et observée. Une biopsie cutanée, faite au bord d'une papule, permettra de préciser le diagnostic. Si un allergène particulier est soupçonné, des tests d'allergie par scarification cutanée ou injection intradermique d'allergène ainsi que par le dosage des anticorps IgE spécifiques au moyen du RAST (RadioAllergoSorbent Test) seront utiles. Les allergènes incriminés peuvent être des pneumallergènes, particulièrement si le patient a des antécédents de rhinite ou d'asthme ; d'autres allergènes sont des dermatophytes, certains aliments et des champignons, comme *Candida*.

L'urticaire est qualifiée de « chronique » si elle persiste pendant 6 semaines ou plus. Le bilan de laboratoire pour l'urticaire chronique comprend une numération des globules blancs, une formule leucocytaire et une vitesse de sédimentation. D'autres tests à envisager sont les dosages de la thyréostimuline et des anticorps antimicrosomes thyroïdiens (peroxydase) et antithyroglobuline. En cas d'urticaire chronique, rechercher une infection à *Helicobacter pylori* pourrait également être envisagé. Des tests supplémentaires, décidés sur la base des antécédents et de l'examen physique, pourraient comprendre des analyses et cultures d'urine, les tests de fonction hépatique, la sérologie des hépatites B et C, la détection des anticorps antinucléaires, l'analyse du complément, le dosage des anticorps IgE sériques, la culture d'un frottis de gorge pour la recherche de streptocoques, le test de la mononucléose infectieuse, la recherche de parasites dans les selles, des frottis vaginaux pour la mise en évidence de *Candida* spp. et de *Trichomonas* spp. et une radiographie thoracique. Si une maladie sérique est suspectée, une analyse d'urine, un hémogramme et une vitesse de sédimentation sont indiqués. Le test cutané avec du sérum autologue est le seul procédé in vivo pouvant mettre en évidence des autoanticorps fonctionnels dirigés contre le FcεRIa ou l'IgE. Les tests in vitro pour les autoanticorps fonctionnels ne sont pas largement disponibles.

Encadré 171.3 Diagnostic

- Procéder à une anamnèse et à un examen physique ainsi qu'à une évaluation basée sur les symptômes propres au patient.
- L'examen physique doit distinguer l'urticaire de l'œdème de Quincke et rechercher un éventuel dermatographisme.
- Dans les cas atypiques, il faut envisager les tests permettant le diagnostic d'une urticaire physique.
- Si des lésions durent plus de 24 h, ont une teinte violacée, sont très pigmentées, sont douloureuses, ne disparaissent pas à la pression ou sont associées à des signes et symptômes d'une maladie rhumatologique, une biopsie est indiquée pour le diagnostic d'une éventuelle vasculite urticarienne.
- Si l'urticaire est chronique, il faut envisager les examens suivants :
  - comptage des globules blancs, formule leucocytaire et vitesse de sédimentation ;
  - dosage de la thyréostimuline ainsi que des anticorps antimicrosomes (peroxydase) et antithyroglobuline ;
  - recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* ;
  - surtout, adapter les tests diagnostiques aux antécédents individuels et aux résultats de l'examen clinique.
- En cas d'angio-œdème isolé ou si une vasculite hypocomplémentémique est envisagée, il faut procéder à des analyses du système du complément.
- Le taux de C4 est utile au dépistage d'un déficit de l'inhibiteur de la C1 estérase, qui peut être associé à des antécédents familiaux d'œdème de Quincke.

En cas d'angio-œdème héréditaire, le dosage de C4, qui reste déprimé entre les attaques, est un test de dépistage fiable, mais le diagnostic d'angio-œdème héréditaire doit être confirmé par le dosage immunologique et fonctionnel du C1 inhibiteur. Une éosinophilie ou un taux élevé d'IgE doit faire suspecter une réaction allergique dépendante de l'IgE, une intolérance à un médicament ou une infection parasitaire. Une vitesse de sédimentation accélérée suggère une maladie systémique ou une vasculite urticarienne. Les tests d'urticaire physique sont effectués selon les modalités décrites dans le tableau 171.1. En cas d'urticaire au froid, les tests de laboratoire comprennent la recherche de cryoglobulines et de cryofibrinogène, les tests syphilitiques, la détection des hémolyses à froid ainsi que le dosage de l'α_1-antitrypsine. L'urticaire adrénergique est diagnostiquée par l'injection intradermique de noradrénaline.

Soins et traitement

Prise en charge générale

Les recommandations générales d'évitement des allergènes et la contribution du patient pour déterminer les causes possibles sont importantes (encadré 171.4). Idéalement, la cause de l'urticaire sera déterminée et éliminée. Dans l'urticaire physique, le facteur physique responsable devrait être évité. Puisque l'aspirine et les anti-inflammatoires peuvent favoriser la libération de l'histamine, exacerbant ainsi l'urticaire, ils devraient être abandonnés. Les patients atteints d'urticaire physique, comme l'urticaire au froid, devraient être avertis que l'exposition intense à l'agent en cause (par exemple la plongée dans une piscine d'eau froide) peut entraîner un angio-œdème massif et un choc anaphylactique.

Médicaments

Une urticaire aiguë est habituellement traitée par des antihistaminiques et, si elle est grave, par des corticoïdes. Un épisode aigu d'urticaire, accompagné d'asthme, d'œdème laryngé ou d'un collapsus circulatoire, doit être traité comme une urgence médicale requérant de l'épinéphrine, des corticoïdes systémiques, de l'oxygène, des solutés intraveineux et même, si nécessaire, l'intubation des voies aériennes. La prescription d'une trousse contenant une seringue d'adrénaline est essentielle pour les patients ayant des antécédents d'urticaire ou d'œdème de Quincke grave.

Encadré 171.4 Recommandations quant à la prise en charge générale

- L'urticaire accompagnée d'asthme, d'œdème laryngé ou d'un collapsus circulatoire est traitée comme une urgence médicale.
- Des trousses d'urgence contenant de l'adrénaline devraient être prescrites aux patients ayant des antécédents d'urticaire ou d'œdème de Quincke grave.
- Conseiller aux patients d'éviter l'aspirine et les anti-inflammatoires.
- Conseiller aux patients d'éviter les aliments connus pour leur contenu en allergènes, comme les noix, les arachides et les crustacés.
- Inviter le patient à dresser un relevé journalier des poussées urticariennes et des aliments ingérés.
- Pour l'urticaire chronique, envisager un régime d'exclusion.

Encadré 171.5 Antihistaminiques utilisés pour l'urticaire

- Cétirizine, 10 mg 1 fois par jour
- Chlorphéniramine, 4 mg toutes les 4–6 h
- Cyproheptadine, 2–4 mg toutes les 6–8 h
- Desloratadine, 5 mg 1 fois par jour
- Diphenhydramine, 25–50 mg toutes les 6 h
- Doxépine, 10–25 mg toutes les 12–24 h
- Fexofénadine, 120–180 mg par jour
- Hydroxyzine, 25–50 mg toutes les 6 h
- Loratadine, 10 mg 1 fois par jour

Les antihistaminiques H_1 constituent souvent le traitement de première intention (encadré 171.5). L'utilisation de la doxépine, un antidépresseur tricyclique, tire parti de son blocage combiné de H_1 et H_2. On peut également obtenir ce bénéfice en ajoutant un inhibiteur de H_2, comme la ranitidine (150 mg par voie orale toutes les 12 h) ou la cimétidine (300 mg par voie orale toutes les 8 h), à un bloqueur H_1.

Contre l'urticaire chronique, il est préférable d'éviter les corticoïdes dans la mesure du possible. D'autres traitements qui peuvent s'avérer utiles sont le mycophénolate mofétil, les antileukotriènes, les stéroïdes anabolisants (dans l'angio-œdème héréditaire), la nifédipine, la dapsone, la sulfasalazine, la colchicine, le méthotrexate, l'hydroxychloroquine, la ciclosporine, le rayonnement ultraviolet B et le psoralène plus la lumière ultraviolette de longueur d'onde A. Certains cliniciens utilisent l'estrogénothérapie dans les cas d'urticaire auto-immune à la progestérone. Chez les patients atteints de thyroïdite auto-immune, on a rapporté que l'urticaire répondait à la thyroxine, même lorsque le patient était euthyroïdien.

La cyproheptadine est efficace contre l'urticaire au froid chez certains patients. Dans l'urticaire physique, il est parfois possible d'induire une tolérance. L'urticaire adrénergique répond aux β-bloquants.

Un traitement aigu et la prophylaxie à court et à long terme de l'angio-œdème héréditaire sont importants, et la thérapie doit être adaptée à la gravité. Les agents disponibles aux États-Unis qui ont montré une certaine efficacité sont le plasma frais congelé, les androgènes atténués et l'acide epsilon aminocaproïque.

Éviter les erreurs de traitement

Le bilan diagnostique de l'urticaire chronique est important pour l'identification et l'élimination des causes sous-jacentes, mais le choix des tests doit être soigneusement

adapté aux antécédents et aux résultats de l'examen physique du patient. Dans l'urticaire chronique, l'utilisation de corticostéroïdes à long terme doit être évitée autant que possible.

Traitement optimal

Les antihistaminiques H_1 non sédatifs sont souvent préférés dans l'urticaire chronique. Des doses élevées ou l'association de deux antagonistes H_1 sont parfois nécessaires. Des antagonistes H_2 ajoutés au schéma thérapeutique peuvent améliorer le contrôle. Divers immunosuppresseurs épargneurs de corticoïdes ont été testés et se sont avérés utiles chez certains patients.

Futures directions

Des études plus poussées de l'urticaire chronique auto-immune et le développement d'un test commercial fiable d'autoanticorps fonctionnels impliqués dans ce processus semblent importants pour une meilleure classification de ces patients. En outre, il reste à déterminer si des associations de maladies comme l'urticaire chronique et l'infection par *H. pylori* sont réelles ou relèvent d'une pure coïncidence. L'allergie au latex est une cause fréquente d'urticaire et d'anaphylaxie. L'avenir devrait permettre un meilleur contrôle de l'utilisation de latex dans notre environnement et l'instauration de mesures préventives plus efficaces évitant la sensibilisation des individus.

De nouveaux antihistaminiques, actuellement en essais cliniques, pourraient améliorer les traitements. Récemment, deux populations distinctes de mastocytes ont été identifiées, et leur homéostasie entre inhibition et activation est à l'étude. La recherche pourrait aboutir à la mise au point de médicaments dirigés spécifiquement contre ces sous-types. Un meilleur classement des patients atteints d'urticaire auto-immune devrait améliorer le diagnostic et permettre un traitement plus approprié par des agents immunosuppresseurs. Plusieurs médicaments prometteurs pour le traitement de l'angio-œdème héréditaire, notamment les médicaments qui remplacent le C1 inhibiteur et d'autres qui diminuent la perméabilité vasculaire induite par la bradykinine, font l'objet d'essais aux États-Unis.

Ressources supplémentaires

Crawford MB : Urticaria. Accessible à http://www.emedicine.com/emerg/topic628.htm. Consulté le 13 mars 2007.

Ce site web fournit des renseignements sur bilan et le traitement, notamment la posologie des antihistaminiques.

Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. C1 inhibitor deficiency : consensus document. Clin Exp Immunol 2005 ; 139 : 379-94. PMID : 15730382.

Ce document de consensus traite du diagnostic et du traitement du déficit en C1 inhibiteur.

Grattan CEH, Sabroe RA, Sabroe RA, et al. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2002 ; 46 : 654-7.

Cet article d'éducation médicale continue est consacré à l'urticaire chronique dont il revoit la classification, l'évaluation et le traitement.

Leung DY, Diaz LA, DeLeo V, et al. Allergic and immunologic skin disorders. JAMA 1997 ; 278 : 1914-23. PMID : 9396653.

Ce texte propose des informations sur l'immunologie de l'urticaire et de l'angio-œdème.

Litt JZ. Drug eruption reference manual. 13e éd. New York : Informa Healthcare ; 2007.

C'est une référence pour les médicaments qui ont été signalés comme causes potentielles d'urticaire.

Metzger WJ. Urticaria, angioedema, and hereditary angioedema. In : Grammer LC, Greenberger PA, éds. Patterson's allergic diseases. 6e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins ; 2002.

Ce chapitre constitue une revue utile du sujet.

Nettis E, Dambra P, Loria MP, et al. Mast-cell phenotype in urticaria. Allergy 2001 ; 56 : 915.

Cet article traite de la distinction des phénotypes mastocytaires.

Sabroe RA, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies. Br J Dermatol 2006 ; 154 : 813-9. PMID : 16634880.

Cet article passe en revue la littérature concernant les autoanticorps fonctionnels.

Schocket AL. Chronic urticaria : pathophysiology and etiology, or the what and why. Allergy Asthma Proc 2006 ; 27 : 90-5. PMID : 16724623.

Cet article passe en revue l'urticaire chronique, ses étiologies possibles et les tests de dépistage ; il y est notamment question de thyroïdite auto-immune.

Données probantes

1. Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria : which clinical parameters are pathogenetically relevant ? A retrospective investigation of 339 patients. J Dtsch Dermatol Ges 2007 ; 5 (1) : 22-7. PMID : 17229201.

   Cette revue rétrospective examine les données de laboratoire et cliniques de 339 patients atteints d'urticaire chronique.

2. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Is there a role for antileukotrienes in urticaria ? Clin Exp Dermatol 2006 ; 31 : 327-34.

   Cet article passe en revue la littérature à propos de l'utilisation des antileukotriènes dans l'urticaire et trouve que les données sont essentiellement anecdotiques.

3. Hook-Nikanne J, Varjonen E, Harvima RJ, et al. Is Helicobacter pylori infection associated with chronic urticaria ? Acta Derm Venereol 2000 ; 80 : 425-6.

   Dans cette étude de 231 patients finlandais, aucune différence n'a été trouvée dans la prévalence de l'infection à H. pylori *chez les patients atteints d'urticaire chronique par rapport aux contrôles, et l'éradication de* H. pylori *n'a pas eu une influence marquée sur le cours de l'urticaire chronique. L'article fournit également des références d'autres études, aussi bien celles qui sont d'accord que celles qui sont en conflit avec cette étude.*

4. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, et al. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema : a systematic review. J Am Acad Dermatol 2003 ; 48 : 409-16. PMID : 12637921.

   Sur base de 29 études impliquant 6462 patients, les auteurs proposent un schéma de démarche clinique.

5. Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, et al. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. Int J Dermatol 2006 ; 45 : 1224-7. PMID : 17040448.

   Les auteurs rapportent une étude ouverte, non contrôlée de neuf patients atteints d'urticaire chronique répondant mal aux antihistaminiques et/ou aux corticostéroïdes et qui ont été améliorés par le mycophénolate mofétil.

6. Vena GA, Cassano N, Colombo D, et al ; Neo-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 2006 ; 55 (4) : 705-9. PMID : 17010756.

   Les auteurs rapportent une étude randomisée en double insu, à trois bras, de la ciclosporine contre l'urticaire chronique.

Kelly C. Nelson ▪ Dean S. Morrell ▪ David S. Rubenstein

172

Eczéma et autres dermatoses communes

Introduction

L'eczéma est un terme appliqué à de nombreuses affections cutanées inflammatoires ou dermatoses, caractérisées par du prurit, un érythème, une desquamation, des macules, des papules, des plaques ou des vésicules. L'évaluation du patient souffrant d'eczéma ou dermatite doit comprendre une anamnèse approfondie mettant l'accent sur le mode d'apparition, aigu ou chronique, les facteurs déclenchants et aggravants, les affections associées et les antécédents familiaux de maladies similaires ou apparentées. À l'examen physique, il faut accorder une attention à la morphologie des lésions isolées, à leur aspect et leur distribution. L'examen microscopique d'un prélèvement par grattage traité par l'hydroxyde de potassium est souvent très utile pour distinguer l'infection fongique superficielle d'autres causes de dermatoses desquamantes. Une biopsie à l'emporte-pièce peut aussi être utile pour l'identification des dermatoses spécifiques. Une description complète de chacune des entités cliniques qui peuvent provoquer une dermatite eczémateuse dépasse les objectifs du présent chapitre, mais de nombreuses et excellentes ressources bibliographiques sont disponibles pour l'étude approfondie de ce type de pathologie.

Dermatite atopique

Étiologie et pathogénie

La dermatite atopique est une maladie d'origine immunitaire. La plupart des patients ont des antécédents personnels ou familiaux de maladie atopique (rhinite allergique, asthme et dermatite atopique). Dans les zones touchées, des lymphocytes T auxiliaires de type 2 prédominent ; ils produisent des interleukines qui induisent une augmentation de la production de l'immunoglobuline E et du nombre d'éosinophiles. Le rôle de certains aliments et de divers allergènes de l'environnement dans la pathogénie de la dermatite atopique reste controversé.

Tableau clinique

La caractéristique majeure de la dermatite atopique est le prurit. Chez les adultes, l'implication chronique des zones de flexion avec formation de plaques érythémateuses lichénifiées est fréquente (figure 172.1). Les plaques sont réparties symétriquement sur le visage, le cou, le pli du coude et le creux poplité. Toutefois, la face dorsale des mains et les pieds peut parfois être atteinte de manière importante. Des exacerbations surviennent généralement par temps sec et lors des épisodes de stress. Même pendant les périodes de rémission relative, les individus ont habituellement la peau sèche et sensible. Des surinfections bactériennes ou virales, intéressant les régions touchées, doivent toujours être envisagées lors d'exacerbations aiguës insensibles à un traitement qui, au préalable, était efficace.

Diagnostic différentiel

Le prurit intense et la distribution symétrique distinguent la dermatite atopique d'autres éruptions squameuses. Une dermatite séborrhéique, une dermatite d'irritation ou une dermatite de contact devraient être envisagées.

Figure 172.1 Dermatite atopique. Des plaques lichénifiées dans le pli du coude sont typiques.



Démarche diagnostique

En cas de plaques secondairement infectées, des cultures bactériennes et virales pourront guider le traitement. Des biopsies cutanées sont rarement nécessaires.

Soins et traitement

Traitement optimal

La peau affectée est une barrière affaiblie permettant une perte d'eau transcutanée. Par conséquent, les efforts pour améliorer et maintenir l'hydratation de la peau sont utiles. Un bain quotidien peut être utile à la réhydratation, à la condition qu'un savon doux (Cetaphil®, Dove®) soit utilisé avec parcimonie et que des hydratants soient appliqués après le bain. Immédiatement (dans les 3 min), l'application d'une crème hydratante plus épaisse comme la vaseline, l'Eucérine® et l'Aquaphor® est efficace pendant les mois d'hiver, alors que des produits plus légers (crème Cetaphil®) sont mieux tolérés par temps chaud. Des émollients récemment approuvés par l'US Food and Drug Administration seraient capables, affirme-t-on, de réparer la fonction de barrière grâce aux céramides incorporés. Quel que soit le véhicule, un émollient devrait être appliqué 2 fois par jour, après l'application de stéroïdes topiques, si ceux-ci sont indiqués.

Les antihistaminiques oraux peuvent être assez efficaces dans le contrôle des épisodes de prurit, mais il faut sensibiliser le patient au risque lié à la sédation induite par ces produits.

Les corticostéroïdes topiques sont les agents thérapeutiques principaux. L'emplacement et l'épaisseur de la plaque guident le choix de l'agent. Il est recommandé d'appliquer les corticostéroïdes de façon intermittente (*pulsed applications*), de telle manière qu'un agent particulier améliore considérablement la zone traitée en 1 semaine. Ce caractère intermittent évite les effets néfastes d'une utilisation chronique, à savoir l'atrophie cutanée et la formation de stries. Pour le visage et le cou, on peut recourir, de façon intermittente, à des stéroïdes peu puissants. Des produits puissants et très puissants sont parfois nécessaires pour des plaques épaisses et lichénifiées sur les membres. Avec tous les corticostéroïdes topiques, il faut tenir compte du fait que les pommades sont plus puissantes que les crèmes, qui sont plus puissantes que les lotions.

Les lésions suintantes et croûteuses sont fréquemment surinfectées par des bactéries. Il est indiqué de les imbiber par des compresses contenant de l'acétate d'aluminium (Domeboro®) et d'appliquer ensuite un stéroïde. Des antibiotiques oraux (antistaphylococciques, antistreptococciques) peuvent être nécessaires en cas de multiples lésions infectées. Compte tenu de l'augmentation de la fréquence des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à l'oxacilline, il ne faut pas hésiter à demander une culture afin de se faire guider dans le choix de l'antibiothérapie.

Autres thérapies

Des données concluantes concernant la sécurité des inhibiteurs topiques de la calcineurine, comme le tacrolimus (Protopic®) et le pimécrolimus (Elidel®), ne sont pas encore disponibles. Les cancers observés après l'utilisation d'immunomodulateurs topiques ne sont pas typiques des inhibiteurs de la calcineurine utilisés par voie systémique, et ces tumeurs existaient probablement avant l'utilisation du médicament topique. La recommandation actuelle est d'employer ces préparations en tant que thérapie de seconde intention chez les patients de 2 ans ou plus. Des études à long terme et l'expérience clinique permettront de mieux aborder les effets secondaires potentiels de cette classe de médicaments. Lorsque les agents topiques échouent, l'étape suivante est la thérapie systémique, comme la photothérapie, l'azathioprine ou la ciclosporine.

Dermatite de contact

(Il faut se reporter au chapitre 173 pour une revue plus complète.)

Étiologie et pathogénie

La dermatite de contact peut être secondaire à une allergie ou à une réaction d'irritation. Le type allergique représente

Figure 172.2 Dermatite de contact. Une distribution linéaire des papules et vésicules caractérise la dermatite de contact au sumac vénéneux.



une réaction de l'immunité cellulaire à des haptènes, c'est-à-dire de petites molécules qui modifient des protéines cutanées. Une nouvelle exposition à l'antigène déclenche des épisodes répétés d'inflammation cutanée en raison de la prolifération des lymphocytes T mémoires spécifiques de l'antigène. En revanche, la dermatite de contact par irritation constitue une réaction à une lésion cutanée due à une exposition prolongée ou répétée à des substances nocives ; des savons, détergents et solvants organiques typiques sont souvent en cause.

Tableau clinique

La dermatite de contact aiguë est une éruption très prurigineuse caractérisée par un érythème, des papules, des vésicules et des bulles, les lésions étant distribuées selon la structure de l'agent en cause (figure 172.2). Une éruption vésiculaire aiguë de forme géométrique est pathognomonique de la dermatite de contact aiguë. La dermatite de contact chronique se présente sous forme de plaques ou de papules lichénifiées, squameuses, érythémateuses, hyperpigmentées, hypopigmentées ou les deux.

Diagnostic différentiel

La dermatite de contact doit être distinguée des autres processus eczémateux, incluant la dermatite atopique, l'eczéma nummulaire, la dermatite séborrhéique et le lichen simplex chronique.

Démarche diagnostique

L'apparition, la distribution et l'aspect de la réaction sont utiles pour identifier l'agent responsable. Une biopsie est rarement indiquée.

Soins et traitement

Traitement optimal

L'identification et l'élimination de l'agent responsable sont nécessaires. Y parvenir exige une anamnèse approfondie afin de déterminer la relation de l'exposition du patient à l'apparition, aux exacerbations et aux améliorations de la dermatite. Par exemple, la dermatite des paupières est souvent une dermatite de contact allergique au vernis à ongles (transféré lorsque la patiente se frotte les paupières) et l'implication du lobe auriculaire est souvent provoquée par le nickel des boucles d'oreilles. Les tests par timbre transdermique sont utiles pour l'identification des agents allergéniques potentiels. Des corticostéroïdes topiques très puissants, des émollients et des antihistaminiques seront généralement suffisants pour éliminer les lésions une fois que l'agent en cause aura été identifié et écarté. Lorsque la dermatite de contact aiguë est généralisée et grave, comme on peut l'observer dans certaines réactions au sumac vénéneux (herbe à puce), des corticoïdes systémiques peuvent être indiqués. La prednisone orale (40 à 60 mg par jour), avec une posologie décroissante en 2 à 3 semaines, évite les poussées qui peuvent survenir lors de cures de plus courte durée.

Dermatite séborrhéique

Étiologie et pathogénie

L'étiologie de la dermatite séborrhéique est incertaine. Les individus semblent réagir de manière excessive à une prolifération de la levure *Malassezia furfur* dans les lésions cutanées, mais le rôle pathogénique exact de ce microorganisme n'est pas connu.

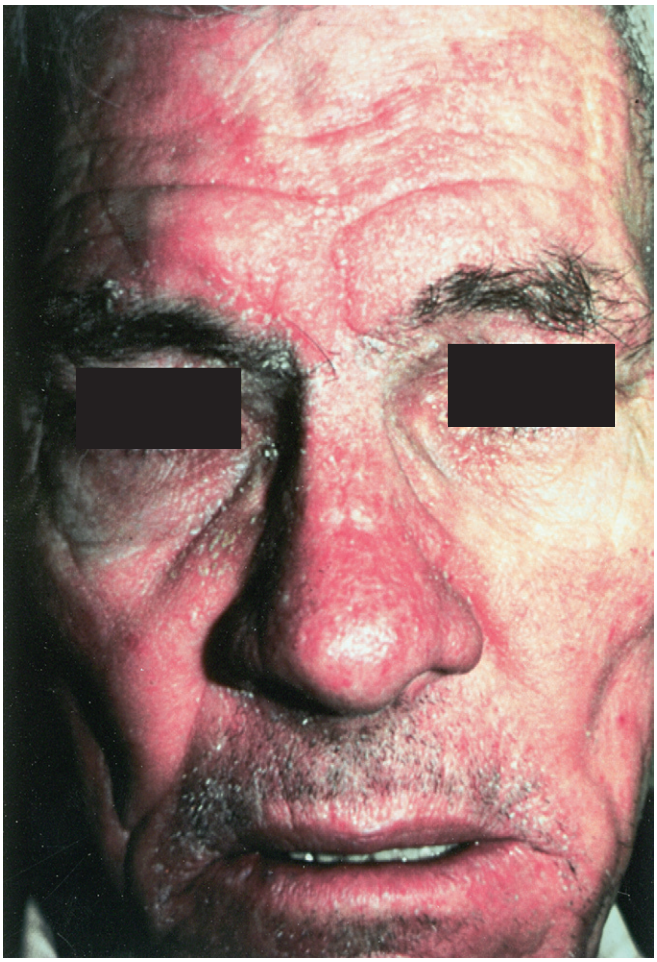
Tableau clinique

La dermatite séborrhéique est une maladie inflammatoire chronique avec des périodes de rémission et d'exacerbation. Elle est caractérisée par des squames grasses recouvrant des plaques érythémateuses impliquant les sourcils, la racine du nez et les plis nasogéniens. Une extension frontale et rétroauriculaire est souvent observée (figure 172.3). Sur le cuir chevelu, des squames sèches et diffuses (pellicules) sont fréquentes. Dans les zones des plis (aisselles et aines), il peut se former des taches érythémateuses bien délimitées avec des squames jaunâtres, grasses ou cireuses. L'évolution vers une érythrodermie exfoliante est une complication rare.

Diagnostic différentiel

Chez certains patients, la dermatite séborrhéique peut être difficile à distinguer du psoriasis. Un intertrigo, une candidose et une dermatite atopique doivent également être envisagés.

Figure 172.3 Dermatite séborrhéique. Érythème avec squames jaunes et grasses sur le front, les sourcils, la racine du nez et les plis nasogéniens.



Démarche diagnostique

Des cultures des lésions intertrigineuses permettront le diagnostic d'intertrigo à *Candida*.

Soins et traitement

Traitement optimal

En général, la dermatite séborrhéique est plus sensible au traitement que le psoriasis. Un traitement de 3 à 5 j est généralement suffisant pour contrôler les poussées. Un shampooing au pyrithione de zinc (Head and Shoulders®, DHS Zinc®), au sulfure de sélénium à 1 % ou 2,5 % (Selsun Blue®), à l'acide salicylique (T/Sal®) ou au kétoconazole (1 % ou 2 %) peut diminuer les squames du cuir chevelu. Les zones du visage et des plis répondent généralement à l'application périodique de 1 % ou 2,5 % d'hydrocortisone, à la crème de kétoconazole (1 % ou 2 %) ou aux produits à base de soufre (lotion sulfacétamide, 5 % ou 10 %). Des cas résistants peuvent nécessiter des applications brèves (2 fois par jour pendant 5 à 7 jours) de corticostéroïdes moyennement puissants (fluocinolone 0,01 % ou 0,025 %); ils devraient faire l'objet d'une recherche d'éventuelles surinfections bactériennes ou fongiques.

Dermatite de stase

Étiologie et pathogénie

Un retour veineux insuffisant entraîne un œdème, qui altère la diffusion de l'oxygène et des nutriments vers l'épiderme. Ces changements chroniques suscitent une inflammation.

Tableau clinique

Typiquement, la dermatite de stase (eczéma variqueux) se développe sur les membres inférieurs des patients âgés comme une éruption bilatérale, prurigineuse, érythémateuse, desquamante, maculaire et parfois papuleuse. La dermatite de stase chronique peut entraîner des dépôts de pigments d'hémosidérine et de l'hyperpigmentation post-inflammatoire. Un œdème prenant le godet est présent. Une dermatite de stase chronique peut évoluer vers une ulcération.

Diagnostic différentiel

Une coloration à l'hydroxyde de potassium du produit de grattage cutané contribue à la différenciation d'une dermatite de stase et d'une dermatophytie. Une cellulite est habituellement unilatérale, de début brutal et associée à des symptômes généraux et à une leucocytose.

Démarche diagnostique

Habituellement, le tableau clinique est assez caractéristique. Lorsque l'ulcération est présente, les autres causes de formation d'ulcères doivent être envisagées, notamment une maladie artériolaire, une vasculite, une infection, un cancer et un pyoderma gangrenosum. Si la suspicion clinique le justifie, une biopsie peut être utile pour exclure des lésions non liées à une stase.

Soins et traitement

Traitement optimal

Il est essentiel de diminuer l'œdème des membres inférieurs par élévation des jambes, par des bas de contention portés tous les jours et par un traitement médical de la maladie cardiovasculaire sous-jacente. Des corticostéroïdes topiques, peu ou moyennement puissants, atténuent l'inflammation cutanée et le prurit. L'application fréquente d'émollients contribue à prévenir les exacerbations après que l'inflammation a disparu. Les ulcères de stase répondent bien aux bottes d'Unna (bandage humide imprégné de pâte de zinc).

Dermatophytie

Étiologie et pathogénie

Les mycoses superficielles de la peau, des cheveux et des ongles sont dues à des champignons classés en trois genres : *Epidermophyton*, *Microsporum* et *Trichophyton*. Les champignons sont transmis à partir de sources diverses, le sol (géophiles), les animaux (zoophiles) et les humains (anthropophiles). Une susceptibilité génétique et l'immunosuppression favorisent les dermatophyties (ou dermatophytoses). Une fois la peau infectée, la période d'incubation peut être courte (2 à 4 j) avant que les lésions ne deviennent évidentes.

Tableau clinique

Les dermatophyties de la face et du corps se manifestent de manière semblable, par des taches et plaques squameuses, érythémateuses et annulaires (figure 172.4). Les bords sont décrits comme actifs ; ils sont plus érythémateux et surélevés, alors que le centre des lésions a tendance à être clair et plat. Les dermatophyties du pied peuvent être très inflammatoires, avec des vésicules et des suintements, ou non inflammatoires, avec des taches sèches, squameuses, peu érythémateuses. L'onychomycose se présente comme un épaississement d'un ongle avec des débris sous-unguéaux. L'ongle sera souvent séparé du tissu sous-jacent.

La dermatophytie du cuir chevelu (teigne) est rare chez les individus après l'adolescence. Les lésions inflammatoires peuvent se développer en tuméfactions humides, indurées, érythémateuses, appelées *kérions*. Des lésions non inflammatoires se manifestent par des papules et des taches squameuses avec des cheveux cassés. Une teigne s'accompagne souvent de prurit et d'une adénopathie occipitale.

Figure 172.4 Dermatophytie faciale. Plaque érythémateuse avec un bord serpigineux et un centre blanchi.



Diagnostic différentiel

La dermatophytie faciale peut être confondue avec le lupus érythémateux, la dermatite séborrhéique, la dermatite de contact et la dermatite atopique. L'onychomycose doit être distinguée du psoriasis, de la dermatite atopique ou de contact, du lichen plan, du périonyxis chronique et de la trachyonychie. La teigne devrait être différenciée de la pédiculose, de la dermatite atopique, de la dermatite séborrhéique, du psoriasis et des infections bactériennes.

Démarche diagnostique

Pour le diagnostic des dermatophyties, il faut traiter des squames, des cheveux ou des fragments d'ongle prélevés dans les lésions par une préparation à l'hydroxyde de potassium. Des échantillons peuvent également être prélevés à partir des zones touchées et mis en culture sur Mycosel® ou sur un milieu de culture spécifique des dermatophytes. Par ailleurs, des produits de grattage ou de brossage cutanés peuvent être soumis à une identification des dermatophytes, qui fournira également la nature de l'espèce. Dans les cas où les rognures d'ongles n'ont pas permis l'identification d'une étiologie fongique, un fragment d'ongle peut être découpé et fixé au formol pour examen histologique après coloration à l'acide périodique de Schiff. Rarement, des biopsies cutanées sont nécessaires pour le diagnostic d'une dermatophytie. L'examen du cuir chevelu à la lumière de Wood n'est plus utile pour le diagnostic de la teigne, car les champignons plus communs ne sont pas fluorescents.

Soins et traitement

Traitement optimal

De multiples préparations antifongiques sont disponibles pour les traitements topiques et oraux. L'étendue et la localisation de l'infection dictent les modalités thérapeutiques. Une dermatophytie faciale, corporelle, du pied ou de l'aine peut être traitée efficacement par des agents topiques (clotrimazole, miconazole, éconazole, oxiconazole, kétoconazole, terbinafine, naftifine, ciclopirox et buténafine) 2 fois par jour, le traitement étant poursuivi pendant 1 semaine après résolution de l'éruption. Une maladie plus étendue est traitée plus efficacement par voie orale (terbinafine, itraconazole ou fluconazole). L'utilisation régulière de poudres antifongiques peut prévenir les récidives des dermatophyties de l'aine et du pied. Si la dermatophytie du pied est érosive, elle peut être surinfectée par des microorganismes à Gram négatif ; dès lors, un traitement antibactérien topique ou oral doit être envisagé comme complément de la thérapie antifongique.

L'atteinte des cheveux ou des ongles nécessite un traitement systémique. La griséofulvine reste le médicament de choix pour la teigne des enfants, 20 à 25 mg/kg/j (micronisée) ou 15 à 20 mg/kg/j (ultramicronisée) pendant 8 à

12 semaines. Des agents plus récents ont maintenant fait leurs preuves; il s'agit des allylamines (terbinafine) et des triazoles (itraconazole, fluconazole), qui peuvent remplacer la griséofulvine, la posologie étant d'application plus facile et la durée du traitement plus brève. Une onychomycose nécessite 3 à 4 mois de traitement (terbinafine ou itraconazole). La plupart des compagnies d'assurances refusent d'approuver une cure contre une onychomycose tant que le diagnostic n'a pas été confirmé par une culture ou un examen à l'hydroxyde de potassium. De rares cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés comme effets secondaires de plusieurs des agents antifongiques pris par voie orale. Il faut rechercher une éventuelle maladie hépatique chez les patients qui vont être traités par ces médicaments systémiques. Les récidives ne sont pas rares; aussi, des mesures préventives (crème ou poudre antifongique) peuvent être utiles après une cure orale. Une administration combinée, systémique et topique des médicaments antifongiques peut entraîner un taux de guérison clinique et mycologique légèrement plus élevé.

Éviter les erreurs de traitement

Il est essentiel de distinguer les dermatoses inflammatoires non infectieuses, comme la dermatite atopique et la dermatite de contact, des dermatophyties. Les médecins qui traitent ces troubles devraient être prêts à recourir au test à l'hydroxyde de potassium et capables d'interpréter les résultats.

Futures directions

Les corticostéroïdes ont constitué le principal traitement de l'eczéma et de la dermatite; cependant, leur usage chronique conduit à une atrophie cutanée et à la tachyphylaxie. Des enquêtes approfondies menées par de nombreux chercheurs ont abouti à une compréhension plus précise des événements moléculaires et cellulaires nécessaires au déclenchement d'une inflammation cutanée. Sur la base de ces informations, des médicaments non stéroïdiens sont développés, qui visent des cibles spécifiques du système immunitaire. Par exemple, des protéines recombinantes qui modifient la réponse des cellules immunitaires en perturbant la présentation antigénique et le profil de sécrétion de cytokines élargiront probablement l'arsenal thérapeutique disponible pour traiter les eczémas et les dermatites particulièrement récalcitrantes.

Ressources supplémentaires

American Academy of Dermatology. Accessible à http://www.aad.org. Consulté le 6 décembre 2006.

Ce site web peut aider à trouver les médecins experts en dermatite eczémateuse.

Rietscel RL, Fowler JR Jr, éds. Fischer's contact dermatitis. 4e éd. Baltimore : Williams & Wilkins; 1995.

Ce traité exhaustif catalogue les nombreux agents responsables de la dermatite de contact.

Society for Investigative Dermatology. Accessible à http://www.sidnet.org. Consulté le 6 décembre 2006.

Ce site web peut aider à trouver des scientifiques experts en recherche sur les maladies cutanées.

Données probantes

1. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, et al. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis : a phase I study in adults and children. J Am Acad Dermatol 1998; 38 (1) : 69-76. PMID : 9448208.

   C'est l'un des premiers rapports décrivant l'utilisation de la pommade au tacrolimus à 0,3 % pour la dermatite atopique.
2. Griffiths CE. Ascomycin : an advance in the management of atopic dermatitis. Br J Dermatol 2001; 144 (4) : 679-81. PMID : 11298524.

   L'auteur commente la valeur des anti-inflammatoires topiques non stéroïdiens et le potentiel des ascomycines comme immunomodulateurs topiques.
3. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. Arch Dermatol 2000; 136 (8) : 999-1006. PMID : 10926735.

   Cette étude a rapporté les données concernant la sécurité et l'efficacité à 1 an d'un onguent à 0,1 % de tacrolimus dans le traitement de la dermatite atopique.
4. Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, et al. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. Arch Dermatol 1998; 134 (7) : 805-9. PMID : 9681343.

   Cet essai contrôlé contre placebo montre l'efficacité des ascomycines topiques dans le traitement de la dermatite atopique.

Emily J. Schwarz ▪ Susan Riggs Runge

173

Dermatite allergique de contact

Introduction

La dermatite allergique de contact (DAC) est une affection cutanée courante caractérisée par des papules érythémateuses prurigineuses et des vésicules qui se développent après des contacts répétés avec un allergène. La DAC représente 20 % des dermatites de contact professionnelles ; en termes de fréquence parmi les maladies dermatologiques, elle occupe la deuxième place. Dans le monde entier, l'allergène de contact le plus courant est le nickel.

Étiologie et pathogénie

Une DAC survient à la suite d'une exposition à des allergènes de l'environnement, généralement de petites molécules. Ces allergènes se lient aux molécules HLA de classe II présentes sur les cellules présentatrices d'antigène de la peau, principalement les cellules de Langerhans, et sont ensuite présentés aux lymphocytes T effecteurs dans les ganglions lymphatiques. La sensibilisation initiale peut requérir 7 à 14 j pour un antigène donné. Une fois la personne sensibilisée, l'antigène suscite une réaction clinique d'hypersensibilité dite retardée, car elle ne se manifeste qu'après plusieurs heures à quelques jours. Des personnes peuvent également être sensibilisées à certains antigènes par une exposition faible, mais prolongée durant des années. C'est le cas des ouvriers qui manipulent chroniquement du ciment ; ils entrent en contact avec de faibles quantités de chrome, mais de manière continue.

La DAC est plus fréquente chez la femme, probablement à cause des allergènes dans les bijoux, en particulier le nickel. La DAC peut survenir à tous les âges, l'exposition aux allergènes variant également avec l'âge. Aux États-Unis, les quatre principaux allergènes sont le sulfate de nickel, le sulfate de néomycine, le baume du Pérou et des ingrédients de certains parfums.

Tableau clinique

La DAC aiguë peut se manifester sous forme de papules érythémateuses très prurigineuses et de vésicules, plusieurs jours après l'exposition à l'agent sensibilisateur. Les lésions persistantes d'une DAC chronique sont des plaques lichénifiées et squameuses ; elles peuvent devenir œdémateuses dans les zones de peau mince comme les paupières, le pénis et le scrotum.

La localisation des lésions fournit d'importants indices diagnostiques (figure 173.1). La DAC classique causée par l'urushiol, allergène végétal du sumac vénéneux (herbe à la puce, *Toxicodendron radicans*) et du chêne poison (*T. diversilobum* à l'ouest des États-Unis ; *T. pubescens* à l'est des États-Unis), est caractérisée par des bandes linéaires de vésicules, présentes habituellement sur les membres. Une dermatite bien délimitée à la face dorsale des mains suggère une réaction à des produits chimiques de gants en caoutchouc. Une sensibilisation au vernis à ongles, à des préparations ophtalmologiques ainsi qu'à des aéroallergènes peut occasionner une dermatite des paupières. Des préparations topiques contenant de la benzocaïne peuvent entraîner une DAC périanale chez les patients prédisposés. Une DAC aux teintures capillaires contenant de la paraphényldiamine cause souvent des lésions dans les régions

Figure 173.1 Dermatite allergique de contact.



Tableau 173.1 Allergènes de contact, sources et localisations

Allergène	Source	Localisation
Sulfate de nickel	Bijoux, fermetures à pression des vêtements	Lobes d'oreilles, cou, nombril
Sulfate de néomycine	Antibiotique topique	Blessures
Baume du Pérou	Parfum, adhésifs	Nuque
Chromates	Cuir et ciment	Face dorsale des pieds en contact avec des bottes de cuir
Paraphénylènediamine	Teinture de cheveux	Parties voisines du cuir chevelu et oreilles
Sulfonamide de toluène	Vernis à ongles	Paupières

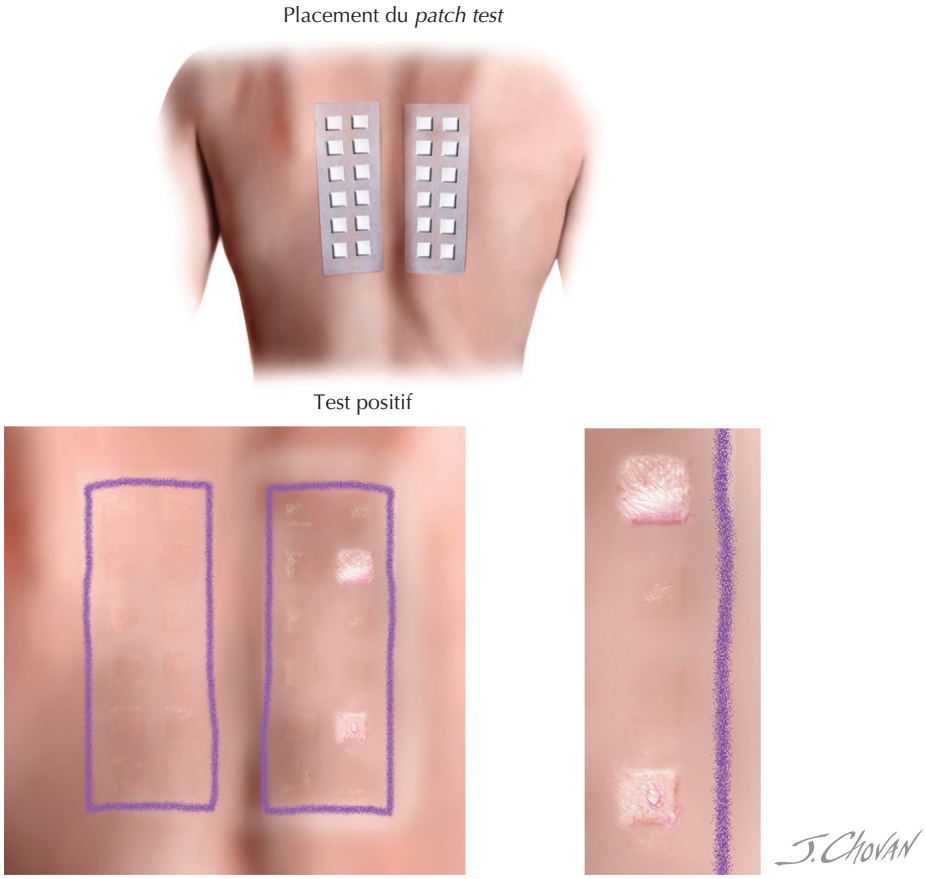
proches du cuir chevelu et sur les oreilles. Si elle survient à la face dorsale des pieds, il s'agit souvent d'une réaction à des accélérateurs présents dans le caoutchouc ou au dichromate de potassium dans le cuir tanné. Le tableau 173.1 mentionne les principaux allergènes de contact, leurs origines et la localisation habituelle des lésions.

Une éruption généralisée par autosensibilisation peut se développer à partir des sites locaux de contact avec l'agent responsable et conduire à une érythrodermie.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la DAC comprend une dermatite de contact d'irritation, une dermatite atopique, un eczéma nummulaire, un eczéma dyshidrotique et même une dermatophytie corporelle. Un test à l'hydroxyde de potassium (KOH) doit être effectué pour reconnaître les dermatophyties. Contrairement à une DAC, une dermatophytie du pied se développe généralement dans les espaces interdigitaux et est associée à des onychomycoses. Le

Figure 173.2 Test épicutané (*patch test*).



psoriasis des paumes et de la plante des pieds peut être confondu avec une DAC, mais il s'accompagne généralement d'altérations des ongles et de plaques psoriasiques dans d'autres zones cutanées. Une érythrodermie peut faire suite à une autosensibilisation induite par une DAC, mais aussi à d'autres causes, par exemple un lymphome cutané à lymphocytes T. Une biopsie cutanée apporte des informations très utiles : en cas de DAC, la microscopie montre une spongiose épidermique et un infiltrat lymphohistiocytaire, périvasculaire, dans le derme superficiel.

Démarche diagnostique

Lorsqu'une DAC est suspectée, une enquête approfondie à propos des contacts éventuels que le patient pourrait avoir lors de son travail ou de ses loisirs est essentielle. Lorsque l'exposition professionnelle est probable, il faut demander si son état s'améliore loin du lieu de travail. Un examen des produits d'hygiène personnelle est également très utile. Le rôle crucial d'une anamnèse détaillée ne saurait être trop souligné.

Les tests épicutanés restent la démarche diagnostique de référence en cas de suspicion de DAC. Des trousses commerciales prêtes à l'emploi et approuvées par l'US Food and Drug Administration sont utilisées par la plupart des dermatologues. Les trousses TRUE® (Allerdem) et TROLAB® (Hermal) sont deux produits commerciaux couramment utilisés; ils permettent de tester simultanément de nombreux allergènes. Certains dermatologues et des cliniques d'allergie préfèrent recourir à tests épicutanés personnalisés (figure 173.2). Il existe également des assortiments d'allergènes spécifiques à certaines activités professionnelles, dont une batterie de tests pour les coiffeurs ou les fleuristes. Il ne faut pas utiliser les produits chimiques fournis par les patients parce que ces substances peuvent causer de graves lésions cutanées et tous les ingrédients peuvent ne pas être connus.

Quand un allergène spécifique est suspecté, il faut pratiquer un test de confirmation. Le site le plus commun pour son application est le haut du dos, dont la surface cutanée doit être normale, c'est-à-dire exempte de coup de soleil ou de toute autre éruption cutanée importante. Les stéroïdes topiques et systémiques diminuent la possibilité de réaction positive; aussi, le patient ne doit pas avoir utilisé un de ces agents sur le site du test moins de 1 semaine avant ou, par voie orale, à une dose supérieure à 15 mg pendant 1 mois avant le test.

Les bandelettes TRUE® sont appliquées sur la partie supérieure du dos, puis maintenues par du papier à joint. Le patient doit garder la zone sèche pendant au moins

Encadré 173.1 Système de classement international

± réaction douteuse, léger érythème maculaire
\+ faible réaction non vésiculaire avec érythème, infiltration et papules
++ forte, réaction vésiculaire avec érythème, infiltration et papules
+++ réaction bulleuse étendue
– réaction négative
IR réaction d'irritation

48 h et s'abstenir d'activités qui causent une transpiration excessive. Les antihistaminiques oraux ont-ils une incidence sur les résultats du test ? La réponse reste controversée. Après 48 à 72 h, on procède à une première lecture ; avant d'enlever les bandelettes, il faut délimiter, au crayon dermographique, leur surface d'application. Idéalement, le patient doit revenir une deuxième fois, 5 à 7 j après l'exécution du test. Cette deuxième lecture est nécessaire parce que certains allergènes, notamment l'or et le colorant bleu dispersé, nécessitent plus de temps pour induire une réaction.

Les résultats des tests épicutanés sont évalués par un système de classement international (encadré 173.1) ; ils doivent être interprétés dans le contexte des expositions actuelles des patients. Par exemple, la signification clinique d'une réaction positive au thimérosal peut être minime, car beaucoup de gens sont sensibilisés dans leur enfance par les vaccins habituels. Il est recommandé d'interpréter les résultats en fonction de la clinique. Des réactions faussement positives peuvent être secondaires au *syndrome de la peau irritable*. De véritables réactions allergiques ont tendance à démanger plus que celles dues à des agents irritants. La deuxième lecture est particulièrement importante chez les patients âgés, chez qui la réaction peut être plus lente. Des résultats faussement négatifs peuvent être dus à une trop faible concentration de la substance suspectée, à l'incapacité d'effectuer une seconde lecture, à une humidification des bandelettes ou à l'influence de corticoïdes.

Soins et traitement

Une fois le diagnostic de DAC posé, la mesure principale est l'évitement de l'allergène en cause. Avec le test TRUE®, des fiches d'information sur les produits qui contiennent les substances incriminées sont disponibles. Malheureusement, tous les allergènes ne sont pas indiqués sur l'étiquette de certains produits. Les patients et les médecins doivent également être conscients des réactions croisées, par exemple entre l'herbe à la puce et les mangues.

Pour quelques allergènes, une trousse permettant leur identification dans divers produits est disponible. Par exemple, les patients allergiques au nickel peuvent vérifier, avant d'acheter un produit, si celui-ci contient l'allergène. Pour cela, il dispose de trousses commerciales basées sur la réaction de la diméthylglyoxime avec le nickel. La faisabilité et l'utilité d'un régime sans nickel sont discutables. L'élimination du nickel de l'alimentation est très difficile, et peu d'informations sont disponibles sur les recommandations nutritionnelles pour les personnes souffrant d'une véritable allergie au nickel. Les conserves et les aliments acides préparés dans des casseroles en acier inoxydable peuvent contenir du nickel, comme divers aliments non cuits, tels que des légumes à feuilles vertes.

Traitement optimal

En plus de l'évitement de l'antigène, le traitement doit se concentrer sur les soins symptomatiques. Les patients atteints de DAC au sumac vénéneux et souffrant d'une éruption vésiculaire aiguë peuvent être soulagés par un agent déshydratant comme la solution de Burow, appliquée 2 à 3 fois par jour, et par des bains tièdes de farine d'avoine. Les patients atteints de lésions plus chroniques devraient utiliser un émollient tel que la vaseline. Lorsque le prurit est important, des antihistaminiques oraux sont utiles, tels que l'hydroxyzine, (10 à 25 mg toutes les 6 à 8 h) plus un agent à action prolongée comme la cétirizine (10 mg toutes les 24 h). Ne prescrivez pas d'antihistaminiques topiques, car ils peuvent produire une DAC supplémentaire. Des lésions surinfectées et croûteuses doivent être nettoyées au moyen d'un agent doux comme le Cetaphil® et justifient une antibiothérapie orale.

Des glucocorticoïdes topiques sont indiqués dans la plupart des cas de DAC. Pour les zones de peau plus épaisse, comme les mains et les pieds, et pour les cas graves, des stéroïdes très puissants (classe I) comme un onguent au clobétasol peuvent être appliqués 2 fois par jour pendant 3 semaines. Pour une peau plus fine, comme le visage et les régions des plis, une classe de stéroïdes peu puissants (VI à VII), comme le valérate d'hydrocortisone, doit être utilisée 2 fois par jour. Pour les lésions sur les autres régions du corps, des stéroïdes moyennement puissants, comme un onguent de triamcinolone à 0,1 % 2 fois par jour, suffiront souvent. En général, les onguents sont de meilleurs véhicules que les crèmes ou les gels, car ils contiennent moins d'ingrédients et donc moins d'allergènes potentiels. Pour une DAC à l'intérieur de la bouche, un gel de stéroïde de puissance moyenne est le mieux adapté. Dans les cas d'atteinte du cuir chevelu, des stéroïdes d'activité moyenne ou élevée sont disponibles en solution.

Si la DAC s'étend sur plus de 25 % de la surface corporelle, une cure de glucocorticoïdes par voie orale se justifie. La prednisone, 40 à 60 mg par jour avec diminution progressive de la dose en 2 semaines, est généralement suffisante. Si la corticothérapie est contre-indiquée, le patient devrait être adressé à un dermatologue pour une éventuelle photothérapie aux rayons ultraviolets B à bande étroite ou pour un traitement immunosuppresseur. La disparition complète des lésions de DAC peut prendre jusqu'à 6 semaines.

Éviter les erreurs de traitement

Un piège dans le traitement de la DAC est de ne pas utiliser un glucocorticoïde topique de la puissance appropriée pour une région corporelle donnée. Par exemple, une pommade d'hydrocortisone à 2,5 % ne sera probablement pas assez forte pour traiter une DAC des mains provoquée par le mercaptobenzothiazole présent dans les gants de caoutchouc. De plus, les patients doivent appliquer le stéroïde topique souvent et durant une période suffisamment longue. Il faut leur rappeler que l'amélioration ne survient pas en un jour. Un écueil fréquent est l'impossibilité d'identifier l'allergène responsable. En conséquence, le patient reste exposé à l'antigène au cours du traitement, qui paraît ainsi peu efficace. Une anamnèse fouillée et des investigations approfondies sont importantes pour éviter les erreurs de traitement.

Futures directions

La prise en charge des DAC constitue une sous-spécialité de la dermatologie dans laquelle la combinaison de l'anamnèse et de l'examen physique est essentielle. Bien que les tests épicutanés restent la référence diagnostique, il existe de nombreux allergènes qui ne sont pas actuellement disponibles dans les trousses commerciales. On dénombre plus de 3700 allergènes potentiels dans l'environnement. Les prochaines bandelettes contiendront probablement une plus grande variété d'allergènes, ce qui contribuera à mieux orienter la thérapie et facilitera l'évitement de l'agent fautif. Dans ce domaine, l'induction d'une tolérance est également un sujet de recherche passionnant.

Ressources supplémentaires

American Academy of Dermatology. Accessible à http://www.AAD.org.
Ce site est essentiellement consacré à l'éducation des patients et contient un nombre important de ressources qui leur sont destinées, notamment les groupes de soutien.

Données probantes

1. Belsito D. Allergic contact dermatitis. In : Freedburg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al., éds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6e éd. New York : McGraw-Hill; 2003. p. 1164-76.
   Ce chapitre est une brève introduction à la pathogénie de la DAC, y compris quelques tableaux intéressants concernant les allergènes de contact.
2. Hogan D. Contact dermatitis : allergic. Accessible à http://www.emedicine.com. Consulté le 12 janvier 2005.
   Cet article donne un aperçu général de la DAC et fournit des renseignements à propos d'allergènes particuliers.
3. Mowad C, Marks J Jr. Allergic contact dermatitis. In : Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, éds. Dermatology. Saint Louis : Mosby; 2003. p. 227-39.
   Ce chapitre de traité contient des détails sur les tests épicutanés.
4. Rietchel RL, Fowler JF, éds. The pathogenesis of allergic contact hypersensitivity; and practical aspects of patch testing. In : Fisher's contact dermatitis. 5e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1-26.
   Cette référence est le traité faisant autorité sur tous les aspects de la DAC; il consacre des chapitres aux types particuliers d'allergènes de contact.

Heidi T. Jacobe ▪ Daniel J. Parsons ▪ David S. Rubenstein

174

Psoriasis

Introduction

Le psoriasis est une maladie chronique et récurrente de la peau caractérisée par des plaques rouges nettement délimitées, avec des squames argentées et une distribution caractéristique. Elle survient chez 1 à 3 % de la population. Les lésions sont généralement typiques, permettant un diagnostic fondé uniquement sur l'aspect physique. Une arthrite destructrice séronégative peut être associée à la maladie de la peau et est plus fréquente chez les patients dont le psoriasis commence dès l'enfance.

Étiologie et pathogénie

Le développement de la recherche sur les mécanismes moléculaires du psoriasis a conduit à une meilleure compréhension de la pathogénie de la maladie. Une augmentation de l'incidence chez les parents et les enfants des patients psoriasiques ainsi qu'un taux élevé de concordance chez les jumeaux homozygotes témoignent de la prédisposition génétique. À ce jour, six locus de susceptibilité (Psor1-6) ont été décrits. Les gènes localisés dans ces régions codent des protéines impliquées dans l'inflammation et dans la différenciation épithéliale. Par exemple, *Psor1* code le complexe majeur d'histocompatibilité, qui est impliqué dans la présentation antigénique. *Psor2* a été localisé sur le site de liaison du facteur de transcription RUNX1 qui régule la transcription de deux gènes dont les produits protéiques régulent l'association de protéines du cytosquelette et de protéines transmembranaires. Les gènes de S100A8 et S100A9, deux protéines chimiotactiques, ont été cartographiés à *Psor4*. *Psor6* a récemment été localisé en JunB, un composant du facteur de transcription AP-1 (*Activator Protein-1*). La nature polygénique du psoriasis peut expliquer sa présentation variable.

On pense actuellement que le psoriasis est une réponse immunitaire aberrante dans laquelle des cytokines et chimiokines sécrétées par des cellules inflammatoires stimulent la prolifération et la différenciation des kératinocytes selon un modèle qui rappelle celui de la réparation des plaies. L'augmentation de la prolifération et de la différenciation aboutit histologiquement à un épaississement de l'épiderme et à la parakératose, correspondant à des plaques de peau épaissie avec des squames argentées adhérentes. Les traitements ciblant les composants de cette cascade inflammatoire, entre autres des médicaments comme la ciclosporine ou les agents biologiques plus récents, sont très efficaces.

Tableau clinique

Le psoriasis affecte de manière égale les hommes et les femmes. Il débute habituellement dans la troisième décennie, mais peut se développer à tout âge. Le tableau clinique est caractéristique. Le psoriasis débute par des papules rouges squameuses qui fusionnent pour former des plaques bien délimitées avec des squames argentées et adhérentes (figure 174.1). L'étendue des squames varie en fonction de la partie du corps impliquée et du traitement. Les squames peuvent être assez épaisses dans le cuir chevelu et minimes dans les zones des plis et des sites traités (figure 174.2). Les plaques sont d'un rouge profond au-dessous des squames.

Le psoriasis a une prédilection pour certains sites cutanés : les coudes, les genoux, la fente interglutéale, le cuir chevelu, les ongles des doigts et des orteils (figure 174.3). L'atteinte unguéale apparaît généralement comme un piqueté ressemblant aux creux des dés à coudre ; moins fréquemment, on observe des taches brunes, de l'onychodystrophie et de l'onycholyse (figure 174.4). Le psoriasis tend à se propager à des sites de traumatisme cutané (phénomène de Koebner). Les lésions peuvent être asymptomatiques ou très prurigineuses. Le plus souvent, la maladie se cantonne aux sites énumérés, mais on distingue de nombreuses autres formes cliniques du psoriasis (encadré 174.1).

Figure 174.1 Psoriasis.

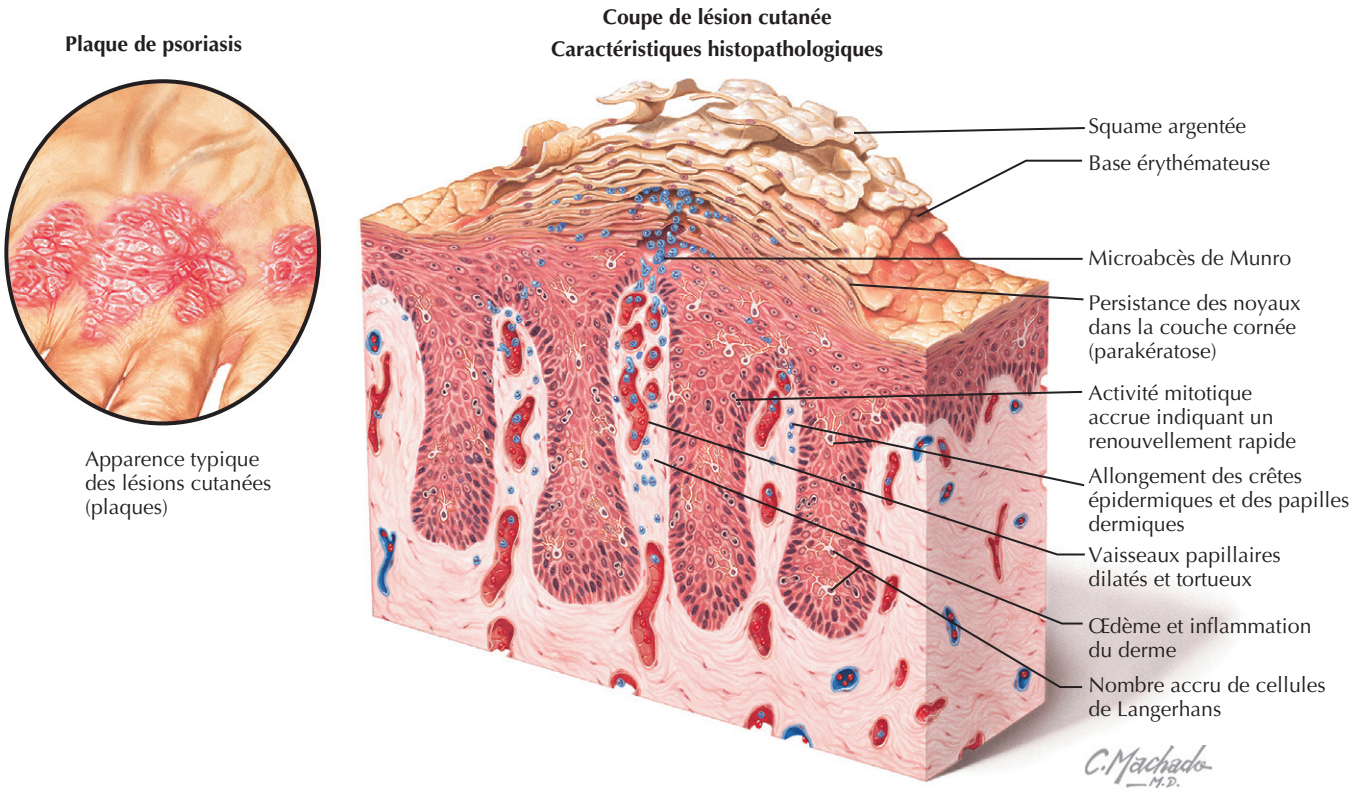
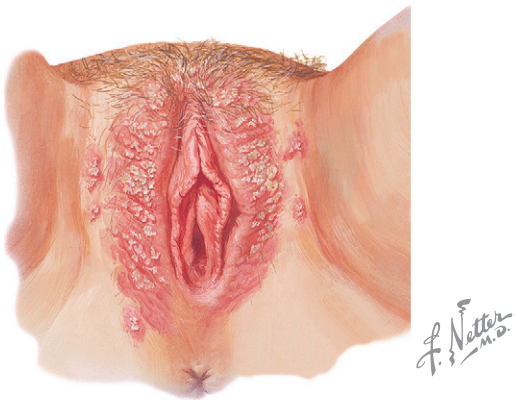


Figure 174.2 Psoriasis dans la région génitale.



Aspect typique d'une lésion intertrigineuse. Notez le peu de squames

Encadré 174.1 Manifestations cliniques du psoriasis

- Psoriasis chronique en plaques
- Psoriasis en gouttes : psoriasis éruptif aigu à la suite d'une pharyngite streptococcique
- Psoriasis pustuleux
- Psoriasis érythrodermique
- Psoriasis palmoplantaire
- Psoriasis inversé (zones de flexion)

L'arthrite psoriasique suit en général l'apparition des manifestations cutanées, mais peut se produire à tout moment. Elle se présente habituellement comme une arthrite asymétrique impliquant une ou plusieurs articulations des doigts et des orteils. Les doigts touchés sont très chauds et gonflés avec finalement un gonflement des tissus mous donnant au doigt l'aspect d'une saucisse. L'incidence de l'arthrite psoriasique est de 5 % dans la population psoriasique ; elle touche de manière égale les hommes et les femmes. L'âge habituel du début se situe entre 20 et 40 ans. Environ 80 % des patients ont une atteinte unguéale. L'arthrite psoriasique peut être progressive et déformante. Les tests de recherche du facteur rhumatoïde et des anticorps antinucléaires sont généralement négatifs.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel dépend souvent de la morphologie des lésions psoriasiques. Le psoriasis classique en plaques est tout à fait caractéristique, mais peut parfois être difficile à distinguer de l'eczéma nummulaire, du mycosis fongoïde, de la dermatite atopique ou de tinea corporis. Le psoriasis en gouttes doit être distingué de la syphilis secondaire, du pityriasis lichénoïde et du pityriasis rosé. Le psoriasis du cuir chevelu peut être confondu avec la dermatite séborrhéique ou l'eczéma. L'une des caractéristiques

Figure 174.3 Psoriasis : répartition typique.

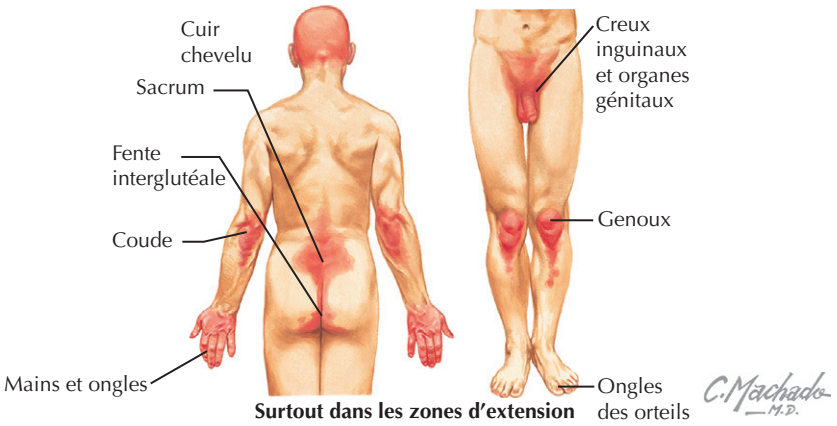
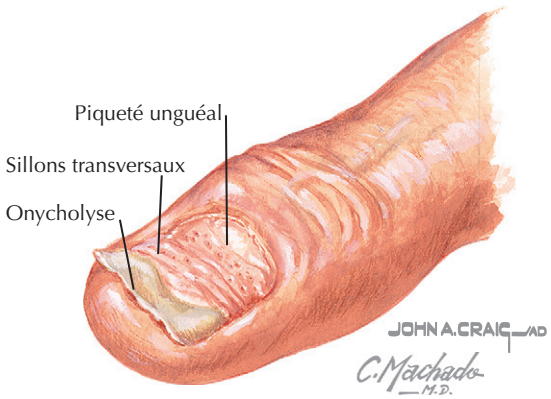


Figure 174.4 Lésion unguéale psoriasique.



distinctives du psoriasis du cuir chevelu est sa tendance à se déplacer sur le front. Le psoriasis inversé ressemble à une dermatite séborrhéique, à la teigne ou à une infection à *Candida*.

Démarche diagnostique

Le psoriasis classique en plaques est habituellement diagnostiqué cliniquement. La distinction entre psoriasis en gouttes et syphilis secondaire se fera au moyen des tests sérologiques. Le pityriasis rosé est exclu par l'anamnèse et l'examen histologique. Lorsque l'on suspecte une teigne ou candidose, un examen des squames traitées à l'hydroxyde de potassium est utile. Dans les cas difficiles, un examen histologique d'un prélèvement biopsique peut être effectué. Il faut envisager une infection à VIH (virus de l'immunodéficience humaine) de type 1 chez les patients avec un début particulièrement explosif de psoriasis étendu, et donc évaluer les facteurs de risque d'infection par le VIH. Le dépistage du VIH devrait être proposé à tous ces patients.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement du psoriasis est déterminé par plusieurs facteurs.

- *Étendue de la surface corporelle concernée*. Généralement, les patients avec moins de 10 % de la surface du corps touchée peuvent être traités par voie topique ; si l'affection s'étend à plus de 10 % de la surface, il faut recourir aux rayons ultraviolets (UV) ou à un traitement systémique.
- *Zones incriminées*. Les médicaments topiques doivent être sélectionnés en fonction de l'endroit où ils seront appliqués. Le choix de leur puissance est guidé par les caractéristiques de la peau traitée. Certaines préparations topiques (calcipotriol et tazarotène) peuvent irriter le visage ou les zones des plis. La thérapie systémique est également guidée par la répartition des lésions. Par exemple, la thérapie par la lumière UV n'est pas un bon choix pour le psoriasis des plis ou du cuir chevelu.
- *Degré d'inflammation de la plaque*. Des plaques rouges inflammatoires sont irritées et aggravées par certains traitements topiques, y compris le goudron, l'anthraline et le calcipotriol.
- *La santé et l'état mental des patients*. Certains patients sont incapables ou refusent de suivre une cure complexe qui comprend de multiples médicaments topiques. D'autres patients peuvent ne pas être candidats à un traitement systémique. Il est important d'adapter le traitement aux besoins individuels du patient.

Options thérapeutiques topiques

Les stéroïdes topiques offrent l'avantage d'atténuer rapidement l'inflammation et les démangeaisons. Une tolérance se développe assez rapidement, et les patients qui ont

Tableau 174.1 Puissance des stéroïdes dans le psoriasis

Groupe	Puissance	Médication
I	Très puissant	Propionate de clobétasol 0,05 % (crème, pommade, lotion pour cuir chevelu)
II	Puissant	Fluocinonide 0,05 % (crème, pommade, lotion pour cuir chevelu)
III	Intermédiaire	Diproprionate de bétaméthasone 0,05 % (crème)
III	Intermédiaire	7-valérate de bétaméthasone 0,1 % (pommade)
IV	Intermédiaire	Acétonide de fluocinolone 0,025 % (pommade, lotion pour cuir chevelu)
V	Faible–intermédiaire	Butyrate d'hydrocortisone 0,1 % (crème)
VI	Faible	Désonide 0,05 % (crème, lotion)
VII	Très faible	Hydrocortisone 1, 2,5 % (crème, pommade)

très bien répondu au début remarqueront une diminution de l'efficacité avec le temps. Cela conduit souvent à un recours excessif à ces préparations dans l'espoir d'une amélioration aussi spectaculaire que la première. Les patients doivent être éduqués à cet aspect particulier de l'utilisation des stéroïdes. Il faut adapter le type de préparation à la zone où elle sera appliquée et à l'épaisseur de la plaque psoriasique. Il faut traiter le visage et les zones des plis avec une crème ou un onguent contenant des stéroïdes de classe V à VII (tableau 174.1). Les extrémités et le tronc peuvent être traités avec des crèmes ou pommades de la classe IV à I en fonction de l'épaisseur des plaques. Les mains et les pieds ont une peau épaisse et nécessitent généralement un onguent de classe I ou II. Les onguents ont une meilleure absorption, les rendant plus efficaces, mais sont moins bien tolérés. Le psoriasis du cuir chevelu peut être traité avec une lotion de classe IV à I. La plupart des stéroïdes topiques sont conçus pour une utilisation 2 fois par jour. Les stéroïdes de classe I peuvent induire très rapidement une atrophie et des stries cutanées et inhiber l'axe surrénalien s'ils sont appliqués sur une grande surface corporelle. La plupart des praticiens utilisent une classe I pendant 2 semaines, en alternance avec une période de repos de 1 semaine. Au fur et à mesure de l'amélioration, la fréquence d'utilisation des stéroïdes peut être réduite. Un usage prolongé des stéroïdes devrait être découragé. Une application d'entretien 2 fois par semaine est acceptable. Les corticoïdes systémiques ne doivent pas être utilisés pour le psoriasis. Bien qu'ils maîtrisent rapidement la maladie, le retrait produit un effet de rebond et une conversion éventuelle en psoriasis pustuleux, qui nécessite une hospitalisation.

Les analogues de la vitamine D, entre autres le calcipotriol, en pommade, crème et lotion, inhibent la prolifération des kératinocytes et normalisent leur maturation. Ces médicaments peuvent être efficaces en tant qu'agents uniques, mais de meilleurs résultats sont obtenus quand ils sont utilisés avec un stéroïde topique puissant. Dans une cure typique, on commence par l'application 1 fois par jour de calcipotriol et d'une classe I de stéroïdes jusqu'à ce que les plaques commencent à s'éclaircir ; il faut habituellement 2 à 3 semaines. Par la suite, le calcipotriol est appliqué 2 fois par jour, du lundi au vendredi, et le stéroïde de classe I l'est 2 fois par jour durant le week-end. Cette posologie peut être poursuivie pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois. L'objectif à atteindre est l'utilisation du calcipotriol 1 ou 2 fois par jour comme seul agent d'entretien. Le calcipotriol offre les avantages suivants : réduction du temps de disparition des lésions, amélioration prolongée et diminution de l'utilisation des stéroïdes, et donc moins de risque de tolérance. L'effet indésirable le plus courant est une irritation au site d'application. Il ne devrait pas être utilisé sur le visage et les zones des plis. Si la dose est inférieure à 100 g par semaine, on n'observe pas d'effets sur l'os ou le métabolisme du calcium. Les substances acides comme l'acide salicylique doivent être évitées, car elles inactivent le calcipotriol.

Le tazarotène (gel à 0,05 % ou 0,1 %) est un rétinoïde développé spécifiquement pour traiter le psoriasis. Il peut être irritant et devrait être réservé au psoriasis en plaques non enflammé et stable. Les stéroïdes topiques peuvent aider à diminuer l'inflammation. Le tazarotène, classé parmi les médicaments les plus tératogènes (catégorie X dans la classification américaine), est interdit chez la femme enceinte. Il faut éviter de l'appliquer dans les plis cutanés. Les avantages du tazarotène sont les suivants : une seule application quotidienne ; il convient pour le cuir chevelu ; il diminue le recours aux stéroïdes ; ses effets sont souvent prolongés.

Les squames qui couvrent les plaques psoriasiques deviennent fréquemment si épaisses et adhérentes qu'elles limitent l'absorption et l'efficacité des médications topiques, en particulier sur le cuir chevelu. Des agents kératolytiques comme l'acide salicylique, l'urée et l'acide lactique peuvent les éliminer. Une lotion ou une crème contenant un de ces agents peut être appliquée sur les plaques de psoriasis en même temps que d'autres médicaments topiques ou séparément. Un traitement efficace pour les lésions du cuir chevelu est l'application d'une lotion contenant un kératolytique, dont l'effet est prolongé durant la nuit par le port d'un bonnet de douche. Le lendemain matin, on applique, après un shampooing, une solution de corticostéroïde. Une amélioration en 1 à 2 semaines est typique, ce qui permet l'abandon de l'agent kératolytique, qui devra être repris dès que les squames recommencent à se former.

Thérapies systémiques

Les traitements systémiques doivent être envisagés dans les cas suivants : échec des médicaments topiques ; plaques sur

plus de 10 % de la surface corporelle ; lésions palmoplantaires ; association à l'arthrite. La photothérapie par bande étroite d'UV B peut rapidement éliminer les lésions étendues, mais elle est sans effet sur l'arthrite. Ces traitements requièrent des précautions pour éviter de brûler le patient. En outre, la photothérapie par UV B est associée à un risque accru de lésions, de vieillissement précoce et de cancers de la peau. Ce risque semble être cumulatif, et les patients qui ont été soumis à une photothérapie doivent être surveillés, car ils sont exposés au développement de cancers cutanés.

Des médicaments oraux, comme les antimétabolites, les rétinoïdes systémiques et les agents immunosuppresseurs sont très efficaces, mais ils requièrent une grande prudence et ne doivent être prescrits que par des spécialistes ayant l'expérience de leur toxicité et de leurs effets secondaires. Le méthotrexate est un antimétabolite qui inhibe la dihydrofolate réductase. Il est efficace dans le traitement des manifestations cutanées et articulaires du psoriasis. Le méthotrexate peut affecter l'hématopoïèse, ce qui nécessite une surveillance constante. En outre, le méthotrexate peut être toxique pour le foie. Les tests sérologiques de la fonction hépatique et des biopsies hépatiques périodiques sont utilisés pour surveiller les effets toxiques du méthotrexate. On a rapporté également de rares effets indésirables, comme la fibrose pulmonaire. Les doses typiques de méthotrexate utilisées pour le psoriasis sont de 7,5 à 25 mg par semaine. Un supplément d'acide folique peut être utile pour atténuer les troubles gastro-intestinaux associés au méthotrexate et peut également réduire le risque de maladie cardiovasculaire qui, selon des publications récentes, serait augmenté chez les patients atteints de psoriasis. Le méthotrexate est excrété par voie rénale et doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent réduire l'excrétion rénale du méthotrexate, et les patients doivent être avertis du risque d'une utilisation concomitante de ces médicaments.

L'acitrétine est un rétinoïde systémique utilisé pour le psoriasis. En raison de ses effets tératogènes puissants, ce médicament ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer. Les rétinoïdes systémiques sont particulièrement efficaces contre le psoriasis pustuleux, mais sont également actifs dans le psoriasis à grandes plaques. Les effets secondaires, comme la sécheresse, l'alopécie, les arthralgies, peuvent souvent imposer l'arrêt du traitement. Un suivi sérologique régulier doit comprendre les triglycérides à jeun, les enzymes hépatiques et une analyse hématologique complète, car les rétinoïdes systémiques peuvent provoquer une hypertriglycéridémie, une inflammation hépatique et, plus rarement, une leucopénie.

La ciclosporine est très efficace pour traiter le psoriasis ; cependant, la toxicité systémique, comme la suppression de l'hématopoïèse et une néphrotoxicité, limite son usage chronique. Dans notre pratique, nous réservons généralement ce médicament immunosuppresseur puissant au traitement à court terme des exacerbations psoriasiques aiguës. Afin de minimiser la néphrotoxicité, la dose ne doit pas dépasser 5 mg/kg/j. La surveillance devrait comprendre la mesure de la pression sanguine, une numération et formule sanguine complètes, la batterie des tests de la fonction hépatique, de la fonction rénale (taux plasmatique d'urée et de créatinine), les dosages sériques des électrolytes, de l'acide urique et du magnésium.

Les agents biologiques représentent une classe relativement nouvelle de médicaments qui ont considérablement enrichi l'arsenal thérapeutique. Ces agents sont des protéines recombinantes produites dans des systèmes d'expression biologique et purifiées ensuite. Le facteur limitant tend à être le coût, généralement entre 12 000 et 25 000 $ par an, selon l'agent et la posologie. Plusieurs médicaments sont actuellement approuvés pour le traitement du psoriasis et de l'arthrite psoriasique, entre autres les antagonistes du facteur de nécrose tumorale α comme l'étanercept, l'adalimumab et l'infliximab. L'éfalizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité CD11a du LFA-1 (*Lymphocyte Function-associated Antigen-1*), perturbe la présentation antigénique et la capacité des lymphocytes de se lier à l'endothélium vasculaire et aux kératinocytes. Le patient peut se l'administrer lui-même par injection sous-cutanée hebdomadaire[1].

Considérations spéciales

Les patients atteints de psoriasis du cuir chevelu devraient utiliser des shampooings médicamenteux en plus des agents cités plus haut. Des préparations avec des additifs tels que l'acide salicylique, le zinc pyrithione, le sulfure de sélénium ou du goudron de charbon peuvent être utiles. Le psoriasis des plis est souvent surinfecté par *Candida*. L'ajout d'un antifongique topique actif sur les levures est utile chez ces patients.

Il existe une corrélation entre la sévérité du psoriasis et le degré de stress auquel le patient est confronté. Minimiser le stress peut aussi améliorer le psoriasis.

Certains médicaments, comme le lithium, les β-bloquants, les antipaludiques et les stéroïdes systémiques peuvent aggraver le psoriasis et devraient être évités.

Si le patient est atteint sur plus de 10 % de la surface corporelle ou ne répond pas à un traitement local, il faut envisager de l'adresser à un dermatologue. Les dermatologues utilisent la lumière UV, le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et divers autres médicaments systémiques pour contrôler le psoriasis aigu et généralisé.

Éviter les erreurs de traitement

Des médecins peuvent sous-estimer le temps et les inconvénients associés à l'utilisation de traitements topiques

1 Le médicament a été retiré du marché en 2009 car certains cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive lui ont été attribués. *(N.d.T.)*

pour les patients dont une grande partie du corps est atteinte. Les patients peuvent ne pas utiliser leurs médicaments topiques et ne pas l'avouer; dans ce cas, le médecin peut supposer à tort que le patient a besoin de médicaments plus puissants. On doit adapter le traitement au patient en tenant compte de son style de vie afin d'obtenir une efficacité optimale.

Futures directions

Des décennies d'enquête sur les mécanismes détaillés de l'inflammation psoriasique ont été traduites en nouveaux traitements basés sur ces mécanismes. D'autres molécules sont actuellement à l'étude et développées pour traiter des patients atteints de psoriasis et de polyarthrite psoriasique. Ces médicaments vont continuer à améliorer notre capacité de soigner les patients souffrant de cette maladie très fréquente de la peau.

Ressources supplémentaires

American Academy of Dermatology. Accessible à http://www.aad.org. Consulté le 22 décembre 2006.

Source d'informations pour les patients et les médecins experts du psoriasis.

National Psoriasis Foundation. Accessible à http://www.psoriasis.org. Consulté le 22 décembre 2006.

Ce site décrit des expériences de patients, des options thérapeutiques et des listes de médecins expérimentés dans le traitement du psoriasis.

Données probantes

1. Camisa C. Handbook of psoriasis. Malden : Blackwell Science; 1998.

   Cette monographie excellente et détaillée passe en revue le diagnostic et le traitement du psoriasis.

2. Fitzpatrick TB. Psoriasis. In : Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al., éds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5e éd. New York : McGraw-Hill; 1999.

   Ce chapitre passe en revue la physiopathologie, le tableau clinique, l'évolution naturelle du psoriasis et les traitements actuels.

David S. Rubenstein ▪ Luis A. Diaz

175

Dermatoses bulleuses

Introduction

Les bulles sont classées par étiologie ou par localisation : intraépidermique, à la jonction dermoépidermique ou sous-épidermique. Leurs principales causes sont des défauts héréditaires des protéines d'adhérence cellulaire ou des maladies dans lesquelles ces molécules sont les antigènes visés par des réactions auto-immunes. Les dermatoses bulleuses auto-immunes surviennent généralement chez l'adulte et tendent à persister en l'absence d'intervention clinique. Les causes secondaires sont infectieuses, traumatiques ou relèvent de mécanismes inflammatoires. Les bulles d'origine secondaire surviennent souvent brutalement, sont transitoires et disparaissent avec le traitement de la maladie sous-jacente.

Les manifestations cliniques de génodermatoses bulleuses sont apparentes dès la naissance ou peu après, et des membres de la famille affectés de la même manière peuvent être identifiés. Les examens de laboratoire, notamment une biopsie, sont indispensables pour que l'on puisse poser un diagnostic correct. L'histologie de routine révèle le plan de clivage cutané, la présence éventuelle d'un infiltrat inflammatoire et sa nature. L'immunofluorescence directe met en évidence la nature et la localisation cutanée des autoanticorps. D'autres examens sont notamment une immunofluorescence indirecte, une empreinte western, une immunoprécipitation, un test ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) et une immunoélectromicroscopie (encadré 175.1).

Pemphigoïde bulleuse

Étiologie et pathogénie

La pemphigoïde bulleuse (PB) est une maladie auto-immune dans laquelle des autoanticorps IgG (immunoglobuline G) se lient aux protéines BP180 (antigènes BP 2) et BP230 (antigène BP 1) des hémidesmosomes des kératinocytes basaux. Le transfert passif d'anticorps IgG anti-BP180 à des souriceaux nouveau-nés cause la formation de bulles sous-épidermiques, ce qui démontre que les anticorps sont pathogènes (figure 175.1).

Tableau clinique

La PB touche généralement les adultes de 50 à 70 ans. Les bulles sont tendues sur une base érythémateuse ou non inflammatoire (figure 175.2). La PB peut être localisée ou généralisée. Une phase d'urticaire peut précéder de 2 à 4 semaines le développement des bulles. La PB peut disparaître spontanément dans les 2 à 6 ans.

Diagnostic différentiel

La PB se distingue des autres dermatoses bulleuses, en particulier de l'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) par des études d'immunofluorescence sur peau clivée par du NaCl (voir la figure 175.1).

Démarche diagnostique

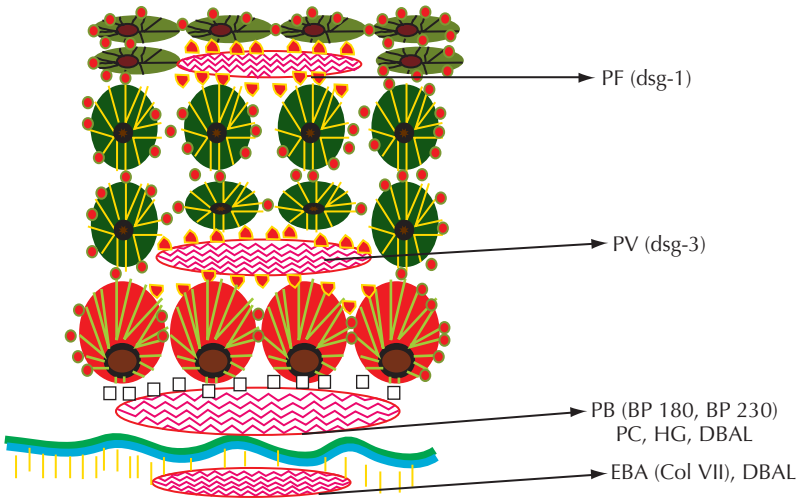
Une biopsie doit être prélevée pour les études histologiques de routine et l'immunofluorescence directe. L'histologie de la PB montre une bulle sous-épidermique avec un infiltrat à éosinophiles. L'immunofluorescence directe montre des dépôts linéaires d'IgG et de C3 sur la membrane basale. Dans la PB, les autoanticorps sont localisés dans la partie supérieure de la bulle après clivage par du NaCl. Ils sont détectés par immunofluorescence indirecte chez environ 80 % des patients ayant une maladie active.

Soins et traitement

Traitement optimal

La BP localisée peut répondre aux corticostéroïdes ultrapuissants topiques ou intralésionnels. La prise en charge initiale doit faire appel à une corticothérapie systémique avec l'ajout ultérieur d'un agent d'épargne des stéroïdes tels que l'azathioprine. Des doses plus élevées de prednisone ou d'autres agents immunosuppresseurs comme la ciclosporine

Figure 175.1 Bulles causées par des autoanticorps : site du clivage.
PB : pemphigoïde bulleuse ; col VII : collagène de type VII ; PC : pemphigoïde cicatricielle ; dsg-1 : desmogléine 1 ; dsg-3 : desmogléine 3 ; EBA : épidermolyse bulleuse acquise ; HG : herpès gestationis ; PF : pemphigus foliacé ; PV : pemphigus vulgaire ; DBAL : dermatose bulleuse à immunoglobuline A linéaire.



Encadré 175.1 Diagnostic différentiel d'une maladie cutanée bulleuse

Infection
- Herpès simplex
- Herpès zoster
- Impétigo bulleux
- Syndrome d'épidermolyse staphylococcique
- Dermatophytie bulleuse du pied

Blessure ou traumatisme
- Brûlure (thermique, solaire)
- Cryolésion
- Friction
- Ischémie
- Pression

Inflammatoire
- Dermatite allergique de contact aiguë
- Eczéma dyshidrotique
- Lichen plan
- Nécrolyse épidermique toxique

Génodermatoses bulleuses
- Épidermolyse bulleuse simple
- Épidermolyse bulleuse jonctionnelle
- Épidermolyse bulleuse dystrophique
- Hailey-Hailey (pemphigus familial bénin)

Auto-immune
- Érythème polymorphe
- Pemphigoïde bulleuse
- Pemphigoïde cicatricielle
- Herpès gestationis
- Dermatoses bulleuses à immunoglobuline A linéaire
- Épidermolyse bulleuse acquise
- Pemphigus vulgaris
- Pemphigus foliacé
- Pemphigus paranéoplasique
- Dermatite herpétiforme

peuvent être nécessaires pour lutter contre les maladies graves. Certains patients répondent à la tétracycline et à la niacinamide. Ces agents sont particulièrement utiles chez les patients âgés atteints de maladie stable focale et en cas de pathologie exacerbée par la prednisone.

Maladies de type pemphigoïde bulleuse

Des maladies auto-immunes apparentées dans lesquelles des autoanticorps sont dirigés contre le complexe des hémidesmosomes comprennent la pemphigoïde cicatricielle (PC), l'herpès gestationis (HG) et la dermatose bulleuse à IgA linéaire (DBAL). La PC est un groupe de maladies chroniques progressives dans lesquelles les autoanticorps se lient à la sous-unité intégrine β4, à la BP180 ou à la laminine 5. L'HG est une maladie bulleuse auto-immune des femmes enceintes. Dans la DBAL, une maladie des adultes et des enfants, des anticorps IgA anti-BP180 et anti-collagène de type VII ont été décrits. Ces affections se présentent comme les maladies bulleuses sous-épidermiques. Le diagnostic passe par des biopsies pour une analyse histologique de routine et pour une immunofluorescence directe. Le traitement repose sur des immunosuppresseurs, notamment la prednisone, l'azathioprine et le cyclophosphamide. Pour la PC, le risque d'une maladie oculaire aboutissant à

Figure 175.2 Pemphigoïde bulleuse. Bulles tendues et plaques urticariennes dans un cas de pemphigoïde bulleuse. *Document du Dr Walter Barkey.*



la cécité ou d'une atteinte œsophagienne et laryngée entraînant une sténose justifie un traitement agressif par de fortes doses de corticostéroïdes systémiques et des agents d'appoint (azathioprine ou cyclophosphamide). Les formes moins agressives avec une atteinte muqueuse minimale doivent être traitées par la dapsone ou par des corticostéroïdes topiques très puissants. L'HG disparaît au cours du postpartum ; par conséquent, le traitement se limite à soulager les symptômes et à diminuer la formation des bulles. Une poussée bénigne peut souvent être contrôlée par des antihistaminiques et des corticostéroïdes topiques, alors que les formes plus agressives peuvent requérir une corticothérapie systémique. La DBAL est souvent autolimitée chez les enfants, guérissant spontanément en quelques années. Chez l'adulte, la maladie peut persister pendant de nombreuses années. La dapsone ou des corticoïdes systémiques peuvent être utilisés pour contrôler la maladie. En cas d'atteinte des muqueuses, en particulier oculaires, un traitement agressif est nécessaire.

Épidermolyse bulleuse acquise

Étiologie et pathogénie

Dans ce processus auto-immun, les patients produisent des anticorps contre le collagène de type VII, qui est la composante protéique principale des fibrilles d'ancrage.

Tableau clinique

L'EBA est une maladie non inflammatoire des adultes d'âge moyen caractérisée par des vésicules, des bulles et des érosions sur les zones sujettes aux traumatismes (genoux, coudes, zones d'extension des mains et des doigts, sacrum). Elle guérit en laissant des cicatrices et la formation de grains de milium. Elle peut entraîner une dystrophie unguéale permanente ou une alopécie cicatricielle. Une variante de l'EBA ressemble à la PB ; elle se manifeste par des bulles et des vésicules sur une base inflammatoire.

Diagnostic différentiel

La porphyrie cutanée tardive se distingue par une photoexacerbation, de l'hirsutisme et la présence de porphyrines dans l'urine. Dans le lupus bulleux, les vésicules et les bulles sont identiques à celles observées dans l'EBA. Toutefois, en plus des autoanticorps contre le collagène VII, les patients ont des anticorps antinucléaires et plusieurs autres lésions typiques du lupus érythémateux. La variante de type PB de l'EBA se distingue de la PB par l'immunofluorescence cutanée après clivage par le NaCl.

Démarche diagnostique

Les biopsies révèlent une bulle sous-épidermique dans laquelle la présence d'un infiltrat inflammatoire est variable. L'immunofluorescence directe montre des dépôts linéaires d'IgG, avec ou sans C3, d'IgA et d'IgM le long de la membrane basale. L'incubation des biopsies cutanées périlésionnelles dans 1M NaCl (clivage cutané fendu par le sel) sépare l'épiderme du derme par clivage au sein de la lamina lucida. Dans l'EBA, les anticorps sont localisés du côté dermique de la peau clivée par le sel. Dans la PB, les anticorps se trouvent du côté épidermique. L'immunofluorescence indirecte est positive chez plus de 50 % des patients atteints d'EBA. La microscopie électronique montre que les anticorps se trouvent sous la lamina densa.

Soins et traitement

Le traitement immunosuppresseur ne modifie pas le cours de la maladie. La prévention des traumatismes, des environnements chauds et les soins de plaies sont bénéfiques.

Pemphigus vulgaire

Étiologie et pathogénie

Le pemphigus vulgaire (PV) est une maladie auto-immune dans laquelle des autoanticorps se lient à la desmogléine 3 (dsg-3), une cadhérine constitutive des desmosomes. Le transfert passif d'anticorps IgG anti-dsg-3 du PV à des souriceaux nouveau-nés reproduit les résultats cliniques et histologiques du PV, ce qui démontre que les anticorps IgG sont pathogènes. Des études sur la peau humaine en culture et sur un modèle de PV chez la souris suggèrent que les IgG du PV déclenchent une signalisation intracellulaire dépendant de la p38MAPK (*p38 Mitogen-Activated Protein Kinase*) et de la protéine de choc thermique 27. L'inhibition pharmacologique de la p38MAPK empêche la formation des bulles induites par les IgG de PV dans le modèle murin.

Figure 175.3 Pemphigus vulgaire.
Bulles flasques et érosions du pemphigus.



Tableau clinique

Les patients dans la cinquantaine et la soixantaine présentent des vésicules et des bulles flasques, ainsi que des érosions cutanées, les lésions prédominant dans les muqueuses (figure 175.3). La recherche des lésions oculaires est impérative, les cicatrices pouvant entraîner une perte de vision. La plupart des patients ont des lésions buccales, souvent dès le début. Les lésions sont douloureuses, mais généralement non prurigineuses. La douleur buccale peut être telle qu'elle conduit à la dénutrition et à la déshydratation. La perte de la fonction barrière de la peau fait courir un risque important d'infection secondaire et de perturbations liquidiennes et électrolytiques. La fragilité de la peau est démontrée par le signe de Nikolsky, dans lequel une traction mécanique minimale provoque un mouvement latéral de l'épiderme par rapport aux structures sous-jacentes.

Diagnostic différentiel

Des études histologiques et d'immunofluorescence distinguent le PV de l'érythème polymorphe et du syndrome de Lyell.

Démarche diagnostique

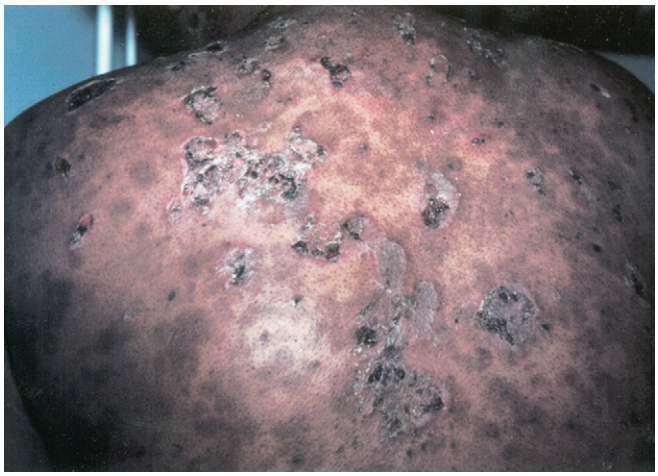
Les biopsies révèlent une acantholyse suprabasale, qui est une perte d'adhérence intercellulaire juste au-dessus de la couche basale (voir la figure 175.1). L'immunofluorescence directe montre des IgG soulignant les membranes cellulaires des kératinocytes.

Soins et traitement

Traitement optimal

La PV met la vie en danger. Sans traitement, le taux de mortalité est proche de 60 %. Une réponse thérapeutique rapide nécessite de fortes doses de corticostéroïdes systémiques. Il faut envisager d'ajouter des agents d'épargne des stéroïdes (azathioprine ou cyclophosphamide). Le mycophénolate mofétil, en monothérapie ou comme agent d'épargne des stéroïdes, est efficace dans le traitement du PV, du pemphigus foliacé (PF) et du pemphigus paranéoplasique (PPN). L'atteinte oculaire doit être prise en charge par un ophtalmologiste.

Figure 175.4 Pemphigus foliacé.
Érosions croûteuses du tronc dans le pemphigus foliacé.



Pemphigus foliacé

Étiologie et pathogénie

Dans cette maladie auto-immune, les anticorps sont dirigés contre la desmogléine 1 (dsg-1), un composant important des desmosomes des kératinocytes suprabasaux. Les IgG anti-dsg-1 du PF sont pathogènes ; leur transfert passif à des souriceaux nouveau-nés reproduit les signes cliniques et histologiques du PF. Un PF endémique, fogo selvagem, s'observe dans les populations indigènes du Brésil. Il est probable qu'une susceptibilité héréditaire se combine à des facteurs environnementaux pour induire la production d'autoanticorps chez les individus sensibles.

Tableau clinique

Une acantholyse dans l'épiderme supérieur produit des vésicules fragiles qui, souvent, ne sont pas cliniquement identifiées. L'examen montre, dans le cuir chevelu, le visage et le tronc, des érosions croûteuses, squameuses, douloureuses ou suscitant une sensation de brûlure (figure 175.4).

Diagnostic différentiel

Le PF se distingue de la dermatite exfoliative par l'examen histologique et l'immunofluorescence directe.

Démarche diagnostique

Les biopsies révèlent une acantholyse dans les couches sous-cornéennes et granuleuses de l'épiderme (voir la figure 175.1). L'immunofluorescence directe montre des IgG dessinant les membranes cellulaires des kératinocytes. L'immunofluorescence indirecte sur des échantillons de peau démontre une activité antikératinocyte des IgG chez 80 à 90 % des patients. Un test ELISA très sensible et spécifique est disponible pour détecter les IgG anti-dsg-1 dans les sérums de PF.

Soins et traitement

Traitement optimal

La maladie locale est traitée par des corticostéroïdes topiques puissants. La prednisone systémique est nécessaire lorsque la maladie est très étendue. Des agents d'épargne des stéroïdes (azathioprine ou cyclophosphamide) sont ajoutés pour réduire la dose de prednisone ou si les patients ne répondent pas suffisamment à la prednisone seule.

Pemphigus paranéoplasique

Étiologie et pathogénie

Le PPN est une maladie bulleuse associée à un syndrome lymphoprolifératif sous-jacent. La production d'autoanticorps pourrait représenter une réponse immunitaire à des antigènes tumoraux et comprend des anticorps dirigés contre la desmoplakine I (250 kD), la desmoplakine II, l'antigène BP 1 (230 kD), l'envoplakine (210 kD), la périplakine (190 kD), dsg-3 et dsg-1. Les expériences de transfert passif ont montré que les IgG anti-dsg-3 causent l'acantholyse.

Tableau clinique

Le PPN agresse fortement les muqueuses buccale et oculaire. Les épithéliums œsophagien et pulmonaire peuvent également être touchés. Les patients souffrent d'érosions et d'ulcérations douloureuses buccales ainsi que de diverses lésions cutanées qui peuvent ressembler aux bulles flasques et aux érosions du PV, aux plaques croûteuses du PF, aux lésions sombres en cocarde de l'érythème polymorphe ou même à l'érythème généralisé et à la nécrose cutanée de la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).

Diagnostic différentiel

Le PPN se distingue du PV, du PF, du lichen plan ulcéreux, de l'érythème polymorphe majeur et du syndrome de Lyell par immunofluorescence indirecte sur un épithélium vésical ainsi que par des études d'immunoprécipitation.

Démarche diagnostique

L'histologie est variée; elle montre une acantholyse suprabasale, une nécrose des kératinocytes, un infiltrat lichénoïde dense à la jonction dermoépidermique et des bulles sous-épidermiques. En immunofluorescence directe, des IgG et du C3 paraissent dessiner les membranes cellulaires des kératinocytes. Des caractères compatibles avec une PB sont les dépôts d'IgG ou de C3 sur la membrane basale. Le PPN peut être différencié des autres variantes du pemphigus :

1. par immunofluorescence indirecte des sérums de patients sur l'épithélium de la vessie du rat (positive chez 75 à 85 % des patients atteints de PPN, mais rarement dans le PV et le PF);
2. par la détection d'autoanticorps contre la périplakine et l'envoplakine dans le PPN, mais pas dans le PV ni le PF.

Le PPN peut affecter la paume des mains et la plante des pieds, ce qui est inhabituel dans le PV.

Soins et traitement

Traitement optimal

Chez les patients atteints de PPN, il faut d'abord rechercher une néoplasie sous-jacente. L'excision chirurgicale de tumeurs bénignes est souvent suivie de la disparition de l'affection dans les 6 à 18 mois. En revanche, associé à un cancer, le PPN est difficile à traiter. De nombreuses thérapies ont été essayées, en commençant par le traitement de la tumeur ou en recourant à divers médicaments : prednisone, azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine, dapsone; la plasmaphérèse a également été appliquée. Cependant, aucun de ces traitements ne s'est avéré régulièrement efficace. La plupart des patients atteints de PPN compliquant un cancer meurent dans les 2 ans suivant l'apparition du PPN. Une atteinte de l'épithélium pulmonaire peut entraîner une insuffisance respiratoire.

Dermatite herpétiforme

Étiologie et pathogénie

La dermatite herpétiforme (DH) est une maladie bulleuse auto-immune associée à une entéropathie par hypersensibilité au gluten (maladie cœliaque); des autoanticorps IgA peuvent être mis en évidence dans le derme papillaire.

Tableau clinique

La DH est une maladie chronique qui affecte généralement les personnes âgées de 20 à 50 ans. Elle se caractérise par des bouquets de vésicules extrêmement prurigineuses; ils sont distribués symétriquement à la surface des zones d'extension, généralement sur le cuir chevelu, le dos, les coudes, les genoux et les fesses. Lors de l'examen physique, en raison du grattage, il est souvent difficile de trouver des

vésicules intactes ; on constate alors des lésions secondaires croûteuses et groupées.

Diagnostic différentiel

La DH se différencie de la maladie à dépôts linéaires d'IgA, du PB, HG, de la gale, et de l'érythème polymorphe par l'histologie et l'immunofluorescence.

Démarche diagnostique

Les biopsies révèlent une vésicule sous-épidermique avec des neutrophiles et un nombre variable d'éosinophiles dans le derme papillaire. L'immunofluorescence directe montre des dépôts granuleux d'IgA au sommet des papilles dermiques.

Soins et traitement

Traitement optimal

La dapsone est le traitement de choix. Les patients répondent dans les 1 à 2 j avec une diminution du prurit sans formation de nouvelles lésions. Une fois que le contrôle a été obtenu, il faut réduire la posologie jusqu'à une dose qui reste efficace. Le risque d'agranulocytose nécessite une surveillance de l'hémogramme. La dapsone peut causer une hémolyse et de la méthémoglobinémie, qui peut être grave chez les patients avec un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Pour cette raison, l'activité de la G6PD doit être contrôlée avant la prescription de dapsone. Le développement d'une neuropathie périphérique est un autre effet secondaire de la dapsone, qui peut être remplacée par la sulfapyridine. Le régime sans gluten peut améliorer les lésions de DH, mais la plupart des patients ne tolèrent pas les régimes restrictifs et la disparition des lésions cutanées peut prendre près de 1 an.

Éviter les erreurs de traitement

Beaucoup de maladies bulleuses décrites dans ce chapitre sont traitées par de puissants agents systémiques ou des immunosuppresseurs. L'utilisation de ces agents nécessite une connaissance de leurs effets secondaires potentiels. Une vigilance constante et un suivi attentif sont essentiels pour réduire le risque d'événements indésirables.

Futures directions

Les recherches actuelles sur la maladie bulleuse auto-immune visent les objectifs suivants :

1. déterminer le mécanisme par lequel les autoanticorps entraînent une perte d'adhérence des kératinocytes ;
2. développer des traitements qui empêchent la perte d'adhérence intercellulaire, sans la nécessité d'une immunosuppression globale ;
3. identifier les éléments déclencheurs qui incitent à la production d'autoanticorps.

Par exemple, les IgG du PV déclenchent l'activation de la p38MAPK dans les kératinocytes, et les inhibiteurs pharmacologiques de p38MAPK empêchent les IgG du PV d'induire des bulles dans le modèle murin du PV. Plusieurs firmes développent des inhibiteurs de p38MAPK. Si ces médicaments s'avéraient suffisamment sûrs, ils pourraient s'avérer efficaces dans le traitement du PV. En outre, les études en cours du fogo selvagem, la forme endémique du PF, ont révélé des liens étroits entre certains déclencheurs de l'environnement qui induisent chez le patient des réactions immunitaires croisées. Les études du fogo selvagem sont susceptibles de fournir des informations sur la biologie de l'auto-immunité qui vont bien au-delà de la pathologie cutanée.

Ressources supplémentaires

Des informations actuelles destinées aux patients ou aux médecins ayant une expertise dans les maladies dont il était question dans le présent chapitre peuvent être trouvées dans les sites web suivants.

American Academy of Dermatology. Accessible à http://www.aad.org. Consulté le 6 décembre 2006.

Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association of America (DebRA). Accessible à http://www.debra.org. Consulté le 6 décembre 2006.

International Pemphigus and Pemphigoid Foundation. Accessible à http://www.pemphigus.org. Consulté le 6 décembre 2006.

Society for Investigative Dermatology. Accessible à http://www.sidnet.org. Consulté le 6 décembre 2006.

Données probantes

1. Anhalt GJ, Diaz LA. Prospects for autoimmune disease : research advances in pemphigus. JAMA 2001 ; 285 (5) : 652-4. PMID : 11176877.

   Cet article passe en revue les caractéristiques structurelles de l'assemblage immunologique impliqué dans la maladie et constitué du récepteur des lymphocytes T attaché au peptide présenté par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Il est également question du rôle des facteurs environnementaux et génétiques qui induisent l'auto-immunité contre la desmogléine 1.

2. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus : an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N Engl J Med 1990 ; 323 (25) : 1729-35. PMID : 2247105.

   Il s'agit de la première description clinique, histologique et immunobiologique de cette variante de pemphigus qui est associée à des néoplasies sous-jacentes.

3. Berkowitz P, Hu P, Liu Z, et al. Desmosome signaling : inhibition of p38MAPK prevents pemphigus vulgaris IgG-induced cytoskeleton reorganization. J Biol Chem 2005 ; 280 (25) : 23778-4. PMID : 15840580.

   Cet article rapporte l'identification de la signalisation induite dans les cellules cutanées par les anticorps anti-desmogléine-3 des patients atteints de PV. Les IgG du PV induisent la phosphorylation de la p38MAPK et de l'HSP27. En bloquant cette phosphorylation, on prévient les modifications cytosquelettiques précoces qui précèdent la perte d'adhérence, ce qui suggère que la p38MAPK et l'HSP27 sont impliquées dans l'acantholyse du pemphigus.

4. Berkowitz P, Hu P, Warren S, et al. p38MAPK inhibition prevents disease in pemphigus vulgaris mice. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103 (34) : 12855-60. PMID : 16908851.

Dans le modèle murin de transfert passif in vivo, des IgG du PV activent, dans les kératinocytes, la signalisation qui passe par la p38MAPK et l'HSP25. Cet article rapporte que le blocage pharmacologique de ces processus prévient la formation des bulles induite par les IgG du PV in vivo. Ce qui montre, avec la référence précédente, que la p38MAPK peut être une cible pharmacologique pour le traitement du pemphigus.

5. Diaz LA, Giudice GJ. End of the century overview of skin blisters. Arch Dermatol 2000; 136 (1) : 106-12. PMID : 10632212.

Cet article concis et bien écrit passe en revue la pathophysiologie des défauts d'adhérence dans les dermatoses bulleuses auto-immunes ou héréditaires. Il décrit, avec diagrammes et tableaux, les protéines de structure qui servent de cibles dans chaque maladie bulleuse et leur localisation dans l'épiderme.

6. Rubenstein DS, Diaz LA. Pemphigus antibody induced phosphorylation of keratinocyte proteins. Autoimmunity 2006; 39 (7) : 1-10.

Une revue récente de données suggère que les autoanticorps du pemphigus causent une perte d'adhérence intercellulaire en activant des processus de signalisation biochimique dans les kératinocytes cibles.

7. Stanley JR. Pemphigus and pemphigoid as paradigms of organ-specific, autoantibody-mediated diseases. J Clin Invest 1989; 83 (5) : 1443-8. PMID : 2651476.

L'auteur passe en revue les travaux qui ont conduit à l'identification des antigènes servant de cibles pathophysiologiques, la desmogléine 3 et la desmogléine 1 dans le pemphigus et la BP180 dans la PB.

8. Woodley DT, Briggaman RA, Gammon WR. Acquired epidermolysis bullosa. A bullous disease associated with autoimmunity to type VII (anchoring fibril) collagen. Dermatol Clin 1990; 8 (4) : 717-26. PMID : 2249362.

Cet article passe en revue les données qui suggèrent que l'EBA est une dermatose bulleuse, auto-immune, sous-épidermique et chronique causée par des anticorps contre le collagène de type VII.

Diem N. Wu ▪ David S. Rubenstein

176

Alopécies

Introduction

Une perte de cheveux résulte de divers processus pathologiques et physiologiques (figure 176.1). L'identification des agents responsables permet au clinicien de concevoir une démarche thérapeutique rationnelle. Ce chapitre a pour but de familiariser brièvement le lecteur avec les outils diagnostiques de base et les options de traitement pour les causes les plus fréquentes d'alopécie (encadré 176.1).

Alopécie non cicatricielle

Une alopécie non cicatricielle est une perte de cheveux qui survient alors que le cuir chevelu paraît normal. Le test de traction permet de différencier la rupture d'une extraction.

La traction s'exerce délicatement sur une mèche de 50 à 100 poils. L'opération est répétée plusieurs fois sur tout le cuir chevelu. Le résultat du test est positif si plus que quelques poils se détachent. Il faut alors examiner au microscope les bulbes des cheveux afin de déterminer si les poils sont anagènes ou télogènes (figure 176.2). Cela contribuera à la différenciation des différentes causes d'alopécie non cicatricielle.

Chez le patient avec des cheveux cassants, le test de traction montrera que les cheveux sont rompus, sans bulbe visible. Les patients ayant des cheveux cassants devraient être interrogés sur leurs soins capillaires. Chez les adultes, l'insuffisance des soins capillaires est la cause la plus fréquente de fragilité du cheveu. Des soins peu agressifs pourront y remédier. Chez les enfants, des cheveux cassants en l'absence de teigne peuvent être la conséquence d'un défaut structurel héréditaire de la tige pilaire. Ces patients doivent être orientés vers un dermatologue.

Pelade

Étiologie et pathogénie

L'étiologie précise de la pelade est inconnue. Toutefois, une prédisposition génétique et un processus auto-immun semblent importants. La pelade est associée à diverses maladies immunitaires, notamment l'atopie, les maladies thyroïdiennes auto-immunes, le vitiligo, le diabète, la maladie d'Addison, l'anémie pernicieuse, le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde.

Tableau clinique

La pelade est plus fréquente chez les enfants et les jeunes adultes. Elle affecte aussi bien les hommes que les femmes. Les patients notent une perte soudaine de cheveux par plaques ovales (figure 176.3). Les poils sont rarement touchés. La pousse reprend après 1 à 3 mois. La perte de cheveux peut recommencer dans de nouvelles zones, alors que la repousse a débuté.

L'examen révèle des plaques ovales d'alopécie de 1 à 4 cm avec un cuir chevelu lisse ou de courts moignons de cheveux (poils en point d'exclamation). Les ongles deviennent ponctués chez 3 à 30 % des patients.

Diagnostic différentiel

La syphilis secondaire fait partie du diagnostic différentiel.

Démarche diagnostique

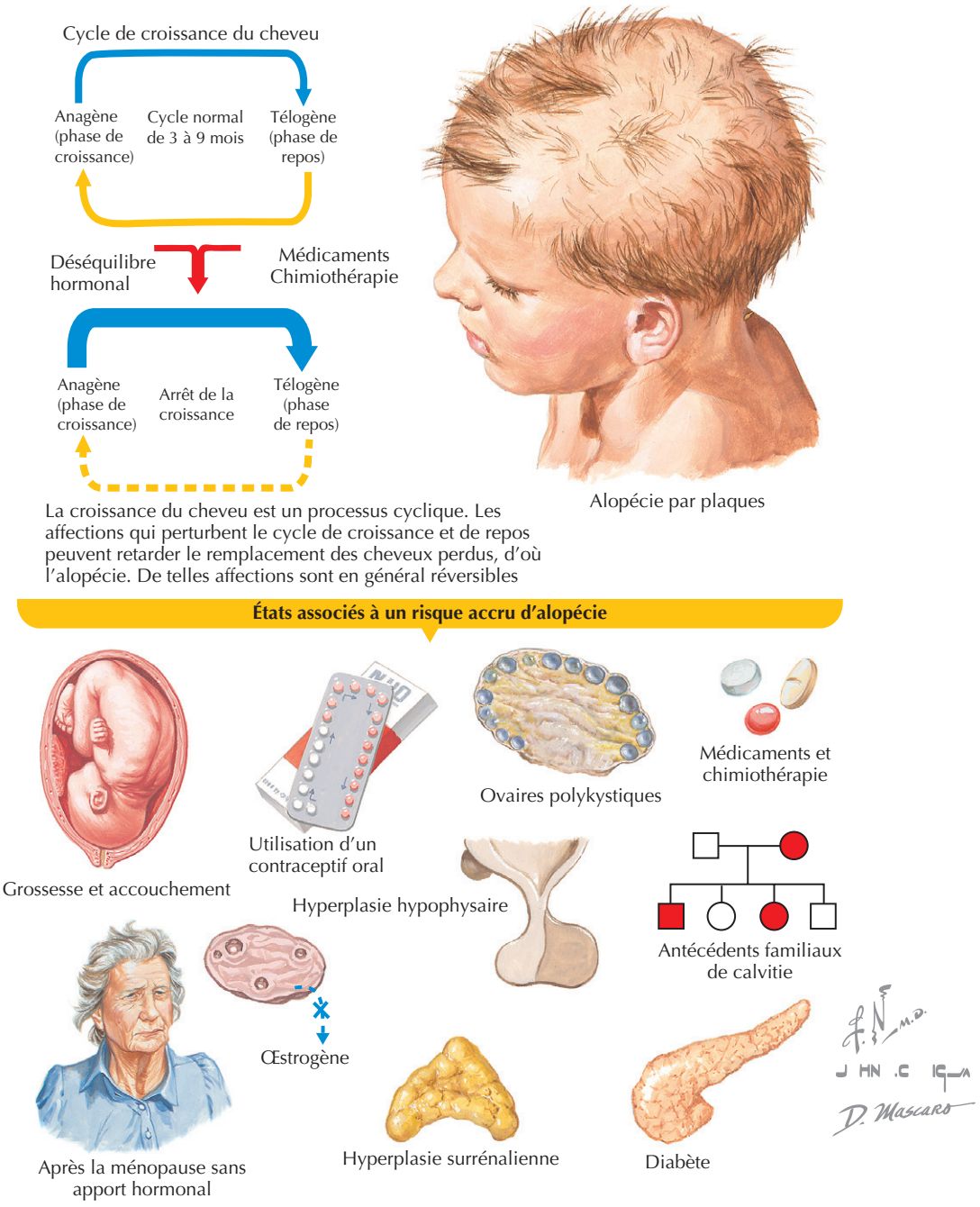
Le diagnostic est habituellement clinique. Le test de traction montre des cheveux anagènes et télogènes dystrophiques. Les tests sérologiques pour la détection des troubles thyroïdiens sont justifiés. Une biopsie est rarement nécessaire.

Soins et traitement

Traitement optimal

Une pelade limitée guérit souvent spontanément, et un traitement n'est pas toujours nécessaire. Le traitement de choix est l'injection intradermique d'acétonide de triamcinolone, répétée toutes les 4 semaines, jusqu'à ce que la repousse reprenne. Une atrophie est l'effet secondaire majeur. De

Figure 176.1 Perte de cheveux.



puissants stéroïdes topiques (clobétasol propionate) en cycles de 2 semaines avec 1 semaine de repos conviennent également, en particulier lorsque la maladie est étendue et chez les enfants. D'autres options comprennent l'onguent de tacrolimus, l'acide squarique et le minoxidil topique.

Alopécie androgénétique

Étiologie et pathogénie

L'alopécie androgénétique prédispose certaines personnes à perdre les cheveux dont les follicules sont sensibles aux androgènes. Les mécanismes proposés comprennent une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète et une hérédité polygénique.

Tableau clinique

Touchant les hommes aussi bien que les femmes, la perte de cheveux débute à partir de l'âge de 20 ans et est complète à l'âge mûr. Les hommes ont une récession frontale, suivie d'une perte de cheveux dans la couronne et parfois d'une perte totale des cheveux dans la partie centrale. Le

Encadré 176.1 Évaluation du patient atteint d'alopécie

Antécédents

- Déterminer si la perte de cheveux est anormale. Afin de distinguer la perte pathologique d'une perte physiologique, il faut inviter le patient à recueillir, pendant 7 j, les cheveux perdus. La perte de plus de 50 à 100 cheveux par jour indique que le processus est pathologique.
- Déterminer certaines caractéristiques chronologiques de la chute des cheveux. Est-elle aiguë ou progressive? A-t-elle commencé dès la naissance?
- Rechercher des symptômes associés tels que de la douleur, de la sensibilité et du prurit.
- Vérifier s'il y a d'autres lésions cutanées.
- Rechercher dans les antécédents une maladie récente, un stress ou la prise de médicaments.
- Identifier des problèmes médicaux associés.
- Demander si des membres de la famille sont affectés.

Examen clinique

- Déterminer si la perte de cheveux est cicatricielle ou non. Une alopécie cicatricielle est caractérisée par une perte permanente de follicules pileux dans les foyers d'alopécie.
- Vérifier si le processus est inflammatoire ou non inflammatoire. Un processus inflammatoire se manifeste par de l'érythème, du prurit ou de la douleur.
- Rechercher la présence ou l'absence de squames, de pustules et d'adénopathies.
- Examiner la distribution de la perte de cheveux. Est-elle limitée à certaines zones focales du cuir chevelu? D'autres régions pileuses sont-elles affectées?

Examens de laboratoire

- Le test de la traction des cheveux identifie les alopécies pathologiques. On tire délicatement sur une mèche d'environ 50 cheveux en les prenant à la base. Une libération de deux ou plusieurs est anormale.
- Examiner au microscope les bulbes des poils libérés pour déterminer la phase du cycle pilaire. Les cheveux télogènes ont un bulbe arrondi, non pigmenté. Les cheveux anagènes sont pigmentés, avec un bulbe cylindrique ou conique (figure 176.2).
- L'examen de la tige du cheveu identifie les causes traumatiques ou génétiques de l'alopécie.
- Une biopsie à l'emporte-pièce permet l'identification d'une pathologie sous-jacente, en particulier en cas de perte permanente ou cicatricielle.
- Une préparation à l'hydroxyde de potassium et des cultures fongiques sont effectuées en cas de suspicion de teigne.

cuir chevelu se couvre alors d'un duvet et, dans les cas avancés, il devient lisse et brillant. Chez les femmes, les cheveux deviennent plus fins, plus courts et plus dispersés, la ligne frontale étant préservée.

Diagnostic différentiel

La pelade et l'effluvium télogène sont les deux autres conditions à prendre en considération.

Figure 176.2 Bulbes des cheveux télogènes et anagènes.

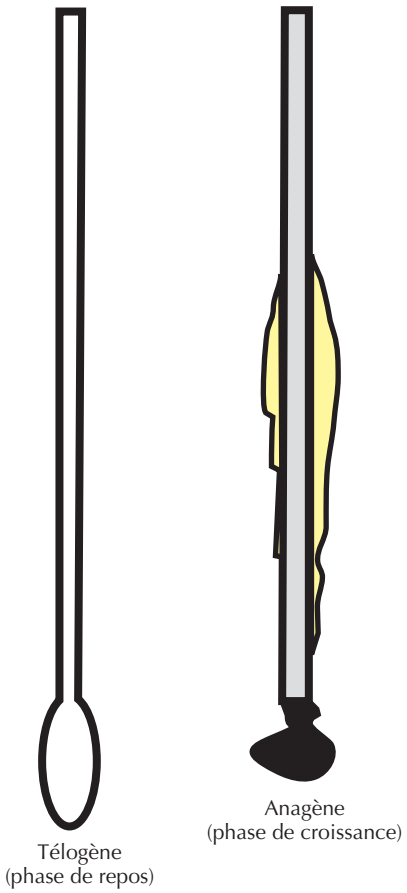
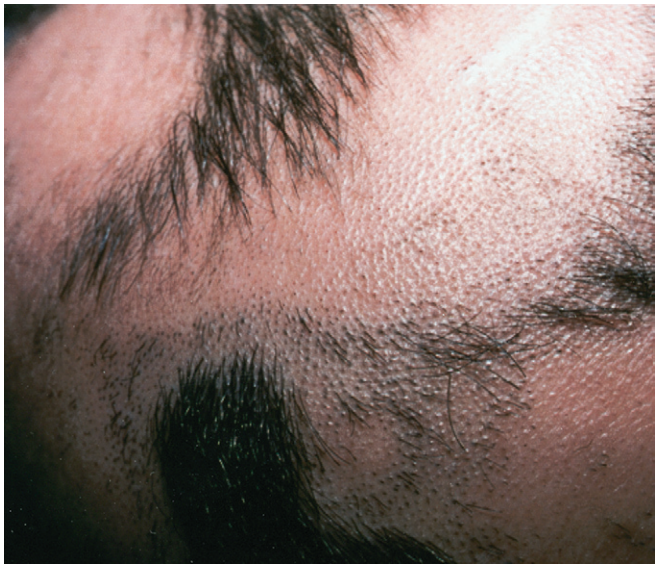


Figure 176.3 Pelade.
Des cheveux courts en forme de points d'exclamation sont visibles dans les plaques d'alopécie non cicatricielle.



Démarche diagnostique

Une anamnèse poussée et un examen sont généralement suffisants. Il faut s'enquérir de la prise éventuelle de médicaments. Les agents associés à la perte des cheveux sont les anticoagulants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les β-bloquants, le lithium, les contraceptifs oraux, les rétinoïdes, l'acide valproïque et des excès de vitamine A. Chez les femmes, une évaluation endocrinologique s'impose lorsque l'alopécie s'accompagne d'irrégularité menstruelle, d'hirsutisme, d'acné étendue ou d'une stérilité, signes qui traduisent un état hyperandrogénétique.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le minoxidil, appliqué 2 fois par jour sur un cuir chevelu sec, est le meilleur traitement. Il bloque la perte de cheveux et permet une repousse modérée au sommet du cuir chevelu chez 30 % des patients. Les effets bénéfiques prennent au moins 3 mois avant de se manifester. Il doit être utilisé en permanence pour préserver l'effet bénéfique. Chez les hommes, le finastéride à 1 mg/j, utilisé en permanence pour entretenir la repousse, est efficace pour la perte des cheveux de la couronne. Une baisse de la libido et une dysfonction érectile surviennent chez moins de 2 % des hommes. Le finastéride est contre-indiqué chez les femmes. Le minoxidil et le finastéride peuvent être utilisés en combinaison. Une perte étendue des cheveux nécessite une intervention chirurgicale (greffe de cheveux ou réduction du cuir chevelu).

Effluvium télogène

Étiologie et pathogénie

Un événement traumatique (encadré 176.2) peut induire une entrée prématurée d'un grand nombre de cheveux anagènes (croissance) en phase catagène, puis télogène (repos). Les cheveux télogènes tombent 2 à 3 mois après l'événement, 50 % des cheveux étant touchés.

Tableau clinique

L'effluvium télogène touche les deux sexes et tous les groupes d'âge ; il se manifeste par une perte brutale et diffuse.

Encadré 176.2 Causes de l'effluvium télogène

- Stress psychologique
- Stress physique : maladie systémique, chirurgie
- Anémie
- Endocrines : postpartum, états de périménopause ou de ménopause, hypothyroïdie ou hyperthyroïdie, contraceptifs oraux
- Nutritionnelles : privation calorique et protéique, carence en acides gras essentiels, carence en zinc, carence en biotine, carence en fer, excès de vitamine A
- Médicaments

Un événement précipitant 3 mois avant le début de la chute des cheveux peut généralement être identifié. L'examen physique peut paraître normal.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel inclut l'alopécie androgénétique, une pelade diffuse et l'effluvium anagène. L'effluvium anagène commence dans les 2 à 4 semaines après une chimiothérapie, cause des pertes beaucoup plus marquées et se caractérise par la présence de poils anagènes au test de traction.

Démarche diagnostique

Les antécédents caractéristiques chez un patient avec un cuir chevelu normal sont généralement suffisants. Le test de traction est positif, montrant des cheveux télogènes non dystrophiques. Une biopsie n'est pas indiquée.

Soins et traitement

Cette affection guérit spontanément en 6 à 12 semaines.

Teigne

Étiologie et pathogénie

La teigne, ou dermatophytie du cuir chevelu, est une infection contagieuse du cuir chevelu et des cheveux causée par des champignons superficiels (*Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*). Elle est courante chez les enfants et chez les patients utilisant, de manière chronique, des corticostéroïdes topiques dans le cuir chevelu. La réplication des champignons à l'intérieur et autour de la tige du cheveu conduit à sa rupture dès sa sortie du follicule pileux, ce qui entraîne une perte de cheveux non cicatricielle. Une réaction inflammatoire vigoureuse appelée « kérion » peut se développer. L'inflammation chronique du kérion ou d'une infection bactérienne secondaire peut conduire à une fibrose du cuir chevelu et à une alopécie permanente.

Tableau clinique

Les manifestations de la teigne sont des plaques squameuses avec de nombreux cheveux cassés à leur sortie du follicule (teigne tonsurante), avec ou sans bord inflammatoire. Un kérion se caractérise par des plaques indurées, suintantes, avec des pustules et souvent associées à des adénopathies préauriculaires, rétroauriculaires et cervicales.

Diagnostic différentiel

Les symptômes de la dermatite séborrhéique peuvent être semblables.

Démarche diagnostique

Une préparation à l'hydroxyde de potassium (KOH) des cheveux et du produit de grattage de la peau du contour de la lésion permet l'identification des hyphes ainsi que des spores à l'intérieur (endothrix) ou à l'extérieur (ectothrix) de la tige du cheveu. Des cultures fongiques sont utiles pour l'identification des cas suspects négatifs au KOH. Une biopsie avec coloration à l'acide périodique de Schiff peut révéler la présence de champignons.

Soins et traitement

Traitement optimal

La griséofulvine, l'itraconazole, la terbinafine sont efficaces. Il faut y ajouter un lavage quotidien avec un shampooing au kétoconazole afin de diminuer le risque d'infecter les proches. L'utilisation concomitante de corticostéroïdes systémiques peut réduire l'inflammation et le risque de fibrose associée aux kérions.

Alopécie cicatricielle

Les processus qui conduisent à une alopécie cicatricielle entraînent une perte des cheveux irréversible. Les caractéristiques de l'alopécie cicatricielle sont la perte visible de l'ostium folliculaire à l'examen clinique et la destruction du follicule pileux à l'histopathologie. Les différentes affections qui conduisent à une alopécie cicatricielle au stade terminal peuvent être identifiées par une biopsie du cuir chevelu. Il est recommandé d'en pratiquer deux, l'une par une section transversale et l'autre par une section verticale.

Lupus érythémateux discoïde

Étiologie et pathogénie

Le lupus érythémateux discoïde est une maladie auto-immune d'étiologie incertaine. La lumière ultraviolette et les traumatismes sont des facteurs contributifs potentiels. Parmi les patients atteints de lupus discoïde, 5 à 10 % ont des signes et des symptômes de lupus érythémateux disséminé.

Tableau clinique

Les lésions précoces sont des taches et des plaques érythémateuses ou violacées avec des squames adhérentes et des bouchons folliculaires. Le test de traction peut montrer des cheveux anagènes. Avec la progression, les patients développent des taches de dépigmentation, d'atrophie, de télangiectasies, de fibrose ou de cicatrice (figure 176.4). Des lésions cutanées d'aspect similaire peuvent être trouvées dans des sites autres que le cuir chevelu. On constate souvent des ulcérations superficielles du palais ainsi qu'un érythème et des télangiectasies dans le sillon unguéal proximal.

Figure 176.4 Lupus érythémateux discoïde. Notez les zones de formation de cicatrices et l'absence complète des follicules pileux.



Diagnostic différentiel

Un psoriasis, la teigne et le lichen plan pilaire peuvent être écartés par une biopsie à l'emporte-pièce.

Démarche diagnostique

La biopsie prélevée au bord de la lésion montrera un infiltrat lymphocytaire périvasculaire superficiel et profond, une dermatite d'interface, des bouchons folliculaires et une augmentation des dépôts de mucine.

Soins et traitement

Traitement optimal

Les lésions focales peuvent être traitées par des corticostéroïdes topiques très puissants ou par injection de l'acétonide de triamcinolone dans les bords inflammatoires des lésions. Si la maladie est étendue, il faut recourir aux agents systémiques (hydroxychloroquine, quinacrine, chloroquine ou acitrétine). Les lésions fibreuses au stade terminal ne se prêtent pas au traitement médical. Des cosmétiques peuvent être utiles pour masquer les taches atrophiques hypopigmentées des lésions avancées.

Lichen plan pilaire

Étiologie et pathogénie

Le lichen plan pilaire est une perte de cheveux inflammatoire, cicatricielle, progressive, qui résulterait d'un processus auto-immun. Un antigène déclencherait le processus de la maladie.

Tableau clinique

Cette affection touche généralement les adultes d'âge moyen et est plus fréquente chez les femmes. Les lésions sont des plaques focales de perte de cheveux avec des papules kératosiques brunes ou violacées, inflammatoires à leur périphérie. Des mèches de quelques cheveux peuvent survivre dans des foyers cicatriciels. Le test de traction est positif pour des cheveux anagènes. On peut observer des lésions cliniques de lichen plan dans des sites autres que le cuir chevelu, notamment dans les muqueuses (réticulum de stries blanchâtres, dites de Wickham, dans la cavité buccale), dans la peau (plaques et papules à sommet plat, polygonales et violacées) et dans les ongles (ptérygion).

Diagnostic différentiel

Le lupus discoïde est le seul diagnostic différentiel.

Démarche diagnostique

La biopsie à l'emporte-pièce montre un infiltrat lymphocytaire périfolliculaire lichénoïde. La coloration de Giemsa montre une diminution ou l'absence des fibres élastiques périfolliculaires. L'immunofluorescence directe montre des dépôts globulaires d'IgM et d'IgA sur la membrane basale folliculaire ; ils sont appelés « corps cytoïdes ».

Soins et traitement

Traitement optimal

Des corticostéroïdes topiques très puissants ou l'acétonide de triamcinolone intralésionnel conviennent pour la maladie locale. Une corticothérapie systémique dégressive durant 3 mois peut être efficace pour ralentir ou stopper la perte de cheveux avant l'utilisation de l'acitrétine ou de l'hydroxychloroquine. Les rechutes sont fréquentes après l'arrêt du traitement.

Acné chéloïdienne

Étiologie et pathogénie

L'acné chéloïdienne est une affection inflammatoire qui peut être liée aux propriétés cutanées uniques des sujets afro-américains, qu'il s'agisse de l'unité pilosébacée, de la tige du cheveu ou du cuir chevelu. Elle peut être précipitée par un traumatisme mécanique, une excoriation, la séborrhée, une infestation par *Demodex* (un minuscule acarien) ou une infection bactérienne et par une réaction auto-immune.

Tableau clinique

Cette affection survient essentiellement après l'adolescence chez les hommes afro-américains. Les lésions sont des papules folliculaires fermes, de couleur chair ou érythémateuses, situées à l'arrière du cou et dans le cuir chevelu occipital. Ces papules peuvent fusionner pour former des nodules ou des plaques chéloïdes associées à une perte de cheveux. Les patients se plaignent de prurit et de brûlure.

Diagnostic différentiel

Une folliculite fait partie du diagnostic différentiel.

Démarche diagnostique

Le diagnostic est habituellement clinique. Une biopsie à l'emporte-pièce montre des infiltrats lymphocytaires et plasmocytaires importants autour des follicules à la hauteur des glandes sébacées. La maladie aboutit à la destruction complète des follicules.

Soins et traitement

Traitement optimal

Une forme légère peut être contrôlée par des stéroïdes topiques très puissants en association avec l'application locale d'antibiotiques. Lorsque c'est plus grave, il faut recourir à l'acétonide de triamcinolone intralésionnel mensuel et aux antibiotiques par voie orale. Une utilisation complémentaire de savons antibactériens est recommandée.

Cellulite disséquante

Étiologie et pathogénie

La cellulite disséquante pourrait représenter une réponse immunitaire aberrante à *Staphylococcus aureus* ou à *Propionibacterium acnes*, mais l'étiologie reste inconnue.

Tableau clinique

Les lésions actives se présentent comme une vigoureuse réaction inflammatoire caractérisée par des pustules, des abcès fluctuants et des fistules. Ce processus suppuratif, progressif, chronique, douloureux touche généralement les jeunes hommes afro-américains et finit par provoquer une vraie alopécie cicatricielle et permanente. Mis en culture, le liquide des pustules est stérile ou ne contient que des bactéries commensales cutanées.

Diagnostic différentiel

Les kérions et la furonculose font partie du diagnostic différentiel.

Démarche diagnostique

Il faut effectuer une culture pour exclure les pathogènes fongiques et bactériens. La biopsie à l'emporte-pièce montre un abcès folliculaire contenant des polynucléaires neutrophiles. Des lymphocytes, des plasmocytes et des cellules

géantes à corps étranger peuvent également être présents. Des lésions au stade terminal montrent une destruction des follicules avec une véritable alopécie cicatricielle. Les colorations spéciales pour les agents pathogènes microbiens doivent être effectuées. La surinfection bactérienne n'est pas rare.

Soins et traitement

Traitement optimal

Les principaux médicaments sont : tétracycline, doxycycline, minocycline, céfalexine et isotrétinoïne. Des antagonistes du TNFα (*Tumor Necrosis Factor* α), tels que l'étanercept et l'infliximab, peuvent être utilisés en cas de résistance.

Sarcoïdose

Étiologie et pathogénie

La formation de granulome pourrait représenter une réponse immunitaire contre un antigène persistant.

Tableau clinique

Cette perte lente et progressive de cheveux est plus fréquente chez les femmes afro-américaines. Les lésions ont une morphologie variable et peuvent se manifester sous forme de papules, de plaques, de zones atrophiques ou d'ulcérations avec ou sans croûte ou squames ; elles sont souvent associées à la sarcoïdose pulmonaire et à d'autres lésions cutanées sarcoïdes (érythème noueux). La sarcoïdose entraîne une véritable alopécie cicatricielle (figure 176.5), bien qu'une alopécie sarcoïde ait été rapportée.

Diagnostic différentiel

Un lupus érythémateux discoïde peut généralement être écarté par la biopsie à l'emporte-pièce.

Démarche diagnostique

La biopsie révèle des granulomes non caséeux et une alopécie cicatricielle véritable, avec diminution des fibres élastiques. La démarche diagnostique inclut un examen complet à la recherche d'autres manifestations cutanées de la sarcoïdose et de radiographies thoraciques à la recherche de la maladie pulmonaire.

Soins et traitement

Traitement optimal

Des corticostéroïdes topiques très puissants, des corticostéroïdes intralésionnels, la prednisone systémique, l'hydroxychloroquine et le méthotrexate à faible dose sont des traitements efficaces.

Figure 176.5 Sarcoïdose.
Aucun follicule pileux n'est perceptible dans cette plaque d'alopécie.



Néoplasies primaires ou métastatiques

Étiologie et pathogénie

Des infiltrats de cellules tumorales ont pour conséquence la destruction de l'architecture de la peau normale, y compris des follicules pileux.

Tableau clinique

L'examen révèle un nodule ferme, une plaque ou une masse envahissante qui, visiblement, remplace les annexes cutanées.

Diagnostic différentiel

En font partie les cancers communs qui s'infiltrent dans le cuir chevelu et causent la perte de cheveux ; ils comprennent notamment les lymphomes cutanés à cellules T ou B, les carcinomes métastatiques du sein, du poumon et de la prostate.

Démarche diagnostique

Une biopsie à l'emporte-pièce ou par incision est essentielle pour démontrer l'histologie maligne.

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement comprend une exérèse locale et le traitement de la tumeur maligne sous-jacente.

Éviter les erreurs de traitement

Pour tous les types d'alopécie, il est important de poser le diagnostic correct. Si l'étiologie n'est pas claire ou si l'affection ne répond pas au traitement, une biopsie à l'emporte-pièce du cuir chevelu est indiquée. Le traitement par l'acétonide de triamcinolone intralésionnel ou par des corticostéroïdes topiques très puissants peut causer, à long terme, une atrophie cutanée.

Futures directions

Des études récentes ont montré que le récepteur nucléaire HR (*Hairless Receptor*) contrôle la signalisation Wnt nécessaire au cycle de croissance des cheveux. Cette observation soulève la possibilité intéressante que des médicaments pourraient être conçus pour activer cette voie et stimuler ainsi la croissance de nouveaux cheveux. De telles thérapies seraient utiles dans les cas d'alopécie non cicatricielle, en particulier la forme androgénétique.

Ressources supplémentaires

American Academy of Dermatology. Accessible à http://www.aad.org. Consulté le 9 décembre 2006.
Ce site web fournit aux patients des informations médicales élémentaires mais correctes sur la perte de cheveux.

National Alopecia Areata Foundation. Accessible à http://www.alopeciaareata.com. Consulté le 9 décembre 2006.
Ce site est dédié à la pelade et permet aux patients d'entrer dans un réseau de soutien.

Society for Investigative Dermatology. Accessible à http://www.sidnet.org. Consulté le 9 décembre 2006.
Ce site est dédié à la recherche scientifique fondamentale sur les maladies de la peau et fournit des liens vers diverses ressources cliniques pour les patients.

Données probantes

1. Chartier MB, Hoss DM, Grant-Kels JM. Approach to the adult female patient with diffuse nonscarring alopecia. J Am Acad Dermatol 2002 ; 47 (6) : 809-18. PMID : 12451364.
   Cet article fournit un schéma servant au diagnostic des principales causes d'alopécie diffuse non cicatricielle chez la femme.
2. Cotsarelis G. Epithelial stem cells : a folliculocentric view. J Invest Dermatol 2006 ; 126 (7) : 1459-68. PMID : 16778814.
   L'auteur explique l'importance des cellules souches dans le follicule pileux comme cible potentielle pour le développement de nouveaux traitements contre la perte de cheveux.
3. Olsen EA. Disorders of hair growth : diagnosis and treatment. 2e éd. New York : McGraw-Hill ; 2003.
   Cet ouvrage, écrit par des dermatologues experts en maladies des cheveux, traite de manière exhaustive des différents aspects de l'alopécie.
4. Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on primary cicatricial alopecias. J Am Acad Dermatol 2005 ; 53 (1) : 1-37. PMID : 15965418.
   Cet article passe en revue l'étiologie, les caractéristiques diagnostiques et les options thérapeutiques pour les alopécies cicatricielles.

Susan Riggs Runge ▪ Craig Burkhart

177

Gale et pédiculose

Gale

La gale est une maladie contagieuse caractérisée par un prurit extrême. Les infestations graves et les complications sont plus fréquentes dans les établissements, comme les maisons de retraite et les hôpitaux, ainsi que parmi les populations socialement défavorisées et chez les sujets immunodéprimés. La gale survient dans tous les groupes d'âge, dans les deux sexes, dans tous les groupes ethniques et à tous les niveaux socioéconomiques.

Étiologie et pathogénie

La gale est la conséquence de l'infestation cutanée par *Sarcoptes scabiei hominis*. Le cycle de vie de cet acarien se déroule entièrement sur la peau humaine. La femelle creuse une galerie (sillon) à travers la couche cornée, y pond trois à quatre œufs par jour pendant 1 mois. Les œufs éclosent et les larves mûrissent, ce qui perpétue le cycle.

Bien que la gale se transmette principalement par contact cutané intime, elle peut se transmettre indirectement par la literie et les vêtements. La probabilité de transmission de l'infestation est proportionnelle au nombre d'acariens hébergés, comme le montre l'infestation massive en cas de gale croûteuse (voir plus bas).

Les lésions cutanées sont la conséquence directe de l'infestation, mais aussi de la réaction d'hypersensibilité retardée à l'acarien, à ses excréments et à ses œufs. Après l'infestation initiale, le délai habituel avant l'apparition du prurit et des lésions cutanées est de 3 à 6 semaines. Cette réaction d'hypersensibilité retardée explique très probablement pourquoi les démangeaisons persistent chez la plupart des patients durant 2 à 4 semaines après l'éradication de l'acarien.

Tableau clinique

Les patients se plaignent d'un prurit qui s'aggrave généralement durant la nuit. Souvent, d'autres membres du ménage se plaignent également de démangeaisons.

L'examen physique révèle des papules inflammatoires, souvent écorchées. On les trouve surtout dans les palmures interdigitales, à la face antérieure des poignets et des coudes, dans les plis axillaires antérieurs, sur les fesses et les organes génitaux (figure 177.1). Dans ces endroits, le sillon scabieux est pathognomonique; il a l'aspect d'un fil de 2 à 5 mm, blanc sale et légèrement squameux. Parfois, un point noir représentant l'acarien est observé à l'extrémité (« éminence acarienne »). Des surinfections (impétiginisation) et des altérations eczémateuses secondaires sont fréquentes.

Chez les nourrissons et les jeunes enfants, la gale se manifeste souvent par une éruption prurigineuse étendue, touchant le visage, le cuir chevelu, les paumes des mains et les plantes des pieds. Les patients âgés et les immunodéprimés se plaignent surtout de prurit; leur réaction inflammatoire est plus faible et les lésions cutanées sont plus rares. La gale croûteuse (norvégienne) est une infestation massive par des milliers d'acariens présents dans les squames. Cette forme de gale s'observe le plus souvent chez les personnes âgées séjournant en institution ou chez des personnes dont le système immunitaire est affaibli. Les lésions cutanées peuvent ressembler au psoriasis; le prurit est souvent absent.

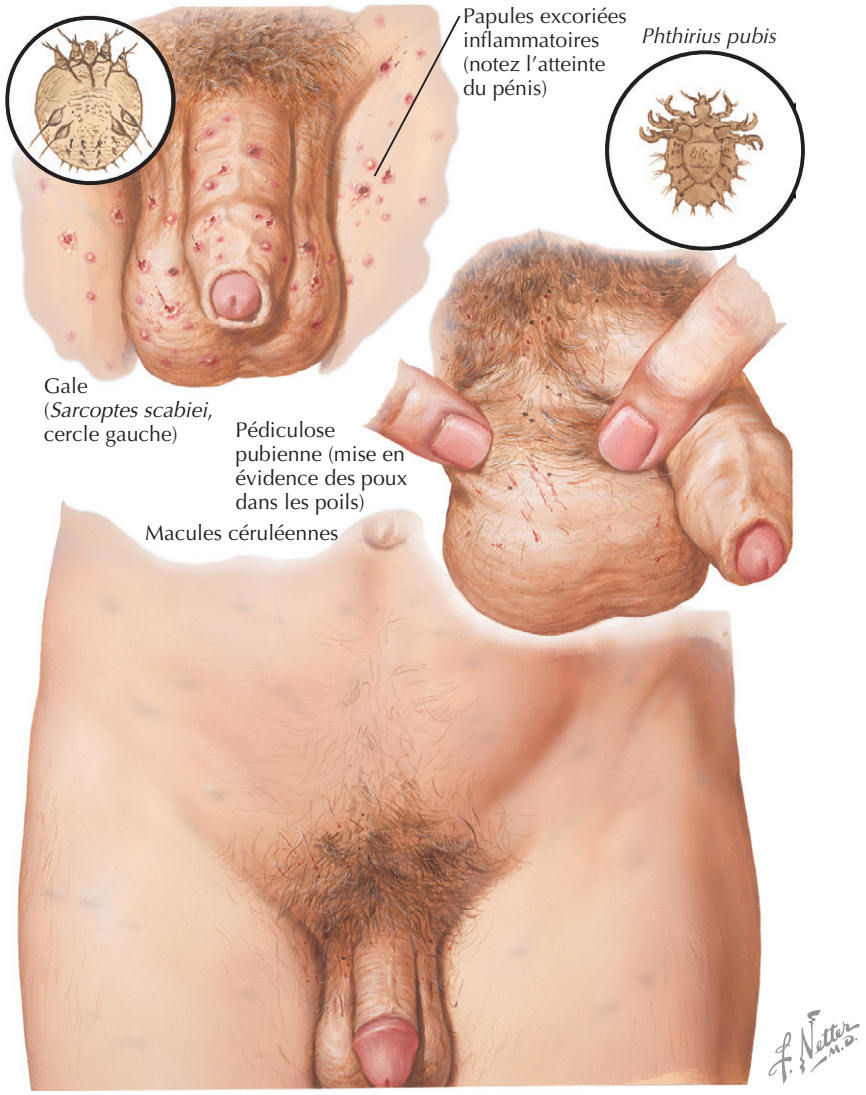
Diagnostic différentiel

Chez les patients avec de rares lésions cutanées, la gale peut être considérée faussement comme une neurodermatose avec excoriations. La gale croûteuse est facilement confondue avec une pathologie papulosquameuse. La gale peut imiter de nombreuses maladies, comme la dermatite atopique, l'urticaire papuleuse, une pyodermite, des piqûres d'insecte et la dermatite herpétiforme.

Démarche diagnostique

Le diagnostic clinique de la gale chez un patient atteint de prurit est basé sur les antécédents d'exposition et la recherche des lésions cutanées caractéristiques dans les sites de prédilection. Il sera définitif lorsque les acariens, leurs œufs ou leurs matières fécales seront identifiés dans le produit

Figure 177.1 Dermatoses secondaires à des ectoparasites.



d'un grattage cutané (voir la figure 177.1). En raison de la très faible sensibilité de ce procédé, ne pas trouver d'acariens n'exclut pas la gale.

Soins et traitement

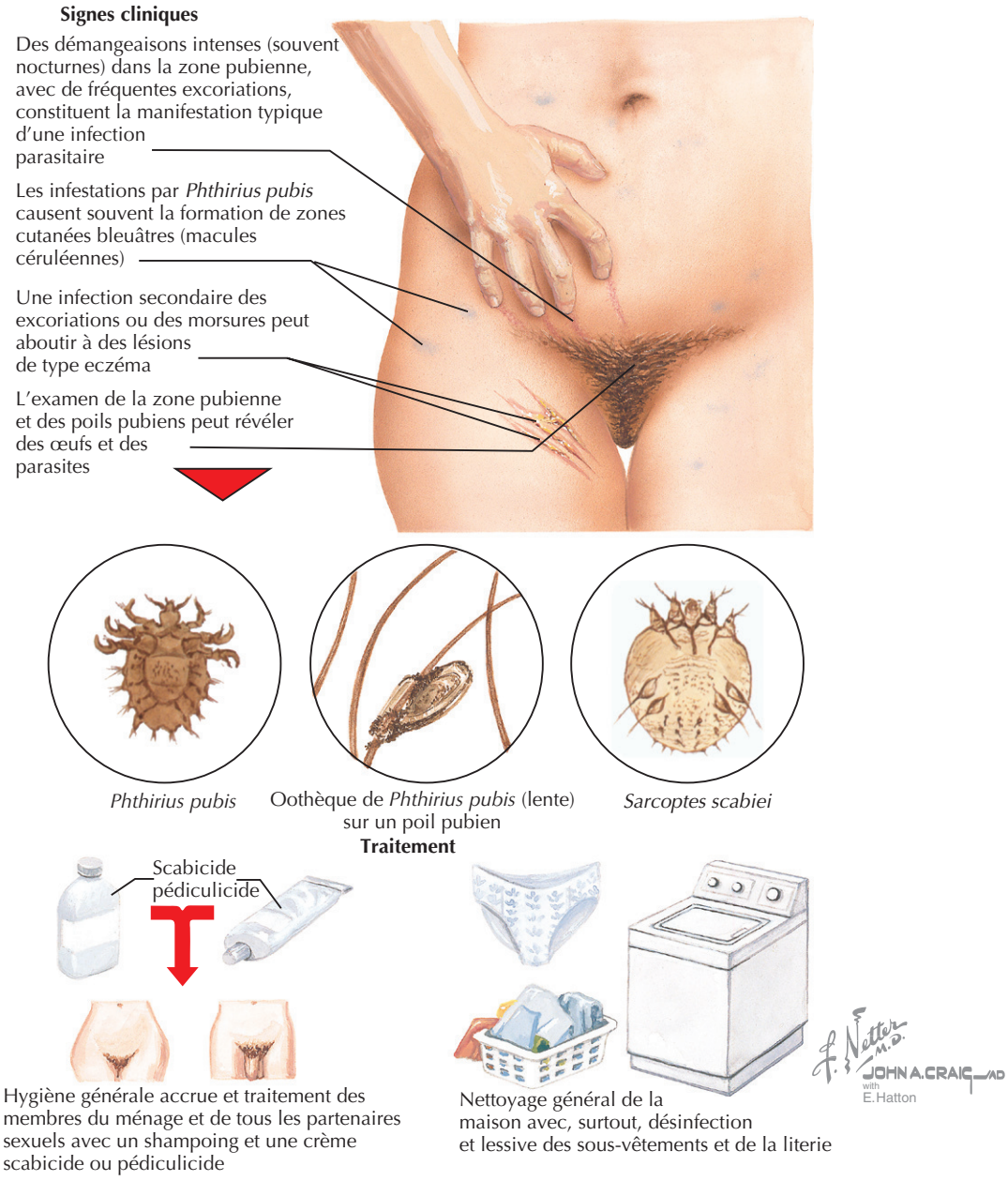
La gale a été traitée classiquement avec des scabicides topiques (figure 177.2); toutefois, l'ivermectine par voie orale est devenue un autre type de traitement très utile. Il est essentiel que tous les membres du ménage et le partenaire sexuel soient traités même s'ils sont asymptomatiques. La facilité de transmission de la gale croûteuse nécessite le traitement de tous les contacts, y compris les prestataires de soins et le personnel d'encadrement dans les institutions.

Les scabicides devraient être appliqués en couche mince de la tête jusqu'à la plante des pieds, avec une attention particulière à certains sites : entre les doigts et les orteils, sous les ongles, l'ombilic, les organes génitaux et entre les fesses. Le médicament doit être éliminé par lavage après 8 à 14 h. Après le traitement, tous les draps, serviettes, literie et sous-vêtements doivent être lessivés avec une eau à 60 °C. Les jouets en peluche des enfants, s'ils ne sont pas lavables, doivent être écartés de tout contact humain pendant 72 h, temps de survie maximale des acariens. Pour les deux traitements oraux et topiques, la plupart des experts préconisent de répéter le traitement 1 à 2 semaines plus tard.

La crème à 5 % de perméthrine est le premier choix parmi les scabicides topiques en raison de son efficacité élevée et de sa faible toxicité. Même si ce traitement n'est pas approuvé pour les nourrissons de moins de 2 mois ou pour les femmes enceintes ou allaitantes, il est classé par l'US Food and Drug Administration dans la catégorie B des médicaments utilisables durant la grossesse et considéré comme sûr pour une utilisation chez le jeune enfant.

Le lindane en crème à 1 % a une efficacité similaire à la perméthrine, mais le risque de toxicité du système ner-

Figure 177.2 Ectoparasites sexuellement transmissibles.



veux central est beaucoup plus élevé. Le lindane ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 3 ans, les femmes enceintes ou qui allaitent, ni chez les patients atteints de troubles neurologiques. Il ne devrait pas être appliqué sur une peau éraflée ni être prescrit à des personnes qui pourraient ne pas respecter la posologie.

Un précipité de soufre à 6 % dans de la vaseline est une option pour les nourrissons de moins de 2 mois et les femmes enceintes ou allaitantes. Le crotamiton est également sans danger chez les enfants et les nourrissons, mais son efficacité est douteuse.

L'ivermectine, un agent antiparasitaire oral utilisé couramment pour plusieurs autres infections parasitaires, est sûre et efficace contre la gale ; elle ne peut cependant être administrée aux patientes enceintes ou allaitantes ni aux enfants de moins de 15 kg. L'ivermectine est prescrite à la dose de 200 mg/kg ; elle est reprise 7 à 14 j plus tard. Ce médicament convient particulièrement aux patients qui ne répondent pas à un scabicide topique, qui sont atteints d'eczéma généralisé ou qui sont incapables de tolérer ou de se conformer à un traitement topique.

Les antihistaminiques oraux et des stéroïdes topiques moyennement puissants apportent un soulagement symptomatique du prurit qui persiste souvent pendant 1 mois après le traitement.

Éviter les erreurs de traitement

Le traitement échoue lorsque les personnes proches du patient ne sont pas traitées ou lorsque les patients ne traitent pas l'entièreté de leur surface cutanée. Même s'ils sont asymptomatiques, tous les membres du ménage et les partenaires sexuels doivent être traités en même temps que le patient. Rappelons aussi que, lors de l'application du scabicide topique, le patient doit porter une attention particulière aux régions suivantes : entre les doigts et les orteils, sous les ongles, l'ombilic, les organes génitaux et entre les fesses.

Pédiculose

La pédiculose est une infestation par *Pediculosis capitis* (pou de tête), *Pediculosis humanus* (pou de corps), *Phthirius pubis* (pou du pubis). Les poux de tête infestent principalement les enfants, alors que les poux du pubis contaminent les adultes sexuellement actifs. Les poux de tête et du pubis se retrouvent chez les patients de tous les niveaux socioéconomiques, alors que les poux du corps sont associés à une mauvaise hygiène, à la pauvreté et au surpeuplement.

Poux de tête

Quel que soit leur niveau social ou leur race, la plupart des personnes peuvent être infestées par les poux de tête, à l'exception des Afro-Américains, chez qui l'incidence est extrêmement faible. Un contact direct ou un usage commun de serviettes de toilette ou d'instruments de coiffure permet la transmission du parasite. Les infestations par les poux de tête sont fréquentes.

Tableau clinique

Un prurit intense du cuir chevelu est la manifestation distinctive de l'infestation. L'examen physique révèle des lentes et des poux adultes dans les cheveux. Les lentes sont des oothèques ovales de couleur grise ou brune qui adhèrent fermement à la tige du cheveu (voir la figure 177.2). La réaction immunitaire à la salive ou aux excréments du parasite produit des altérations comme un érythème du cuir chevelu et des papules rougeâtres dans la nuque ainsi que des excoriations secondaires au grattage. Celui-ci peut conduire à une infection du cuir chevelu avec adénopathie et formation de croûtes couleur miel, collant aux cheveux emmêlés.

Diagnostic

Les infestations actives sont confirmées par l'observation des poux adultes vivant sur le cuir chevelu ou dans les cheveux. Les lentes qui adhèrent à la tige du cheveu sont visibles à l'œil nu et, au microscope, on peut reconnaître l'ouverture supérieure de l'oothèque qui lui permet de respirer. La présence de lentes à elle seule ne confirme pas une infection active. Comme elles sont attachées fermement aux cheveux et comme elles résistent à la dégradation, les lentes qui ont éclos ou qui sont non viables peuvent rester accrochées aux cheveux pendant plusieurs semaines après la résolution de l'infestation.

Diagnostic différentiel

Les autres causes de prurit du cuir chevelu, notamment la teigne et la dermatite séborrhéique, doivent être envisagées, en particulier chez les enfants.

Soins et traitement

Un après-shampooing à 1 % de perméthrine et la pyréthrine avec du pipéronyl butoxyde sont disponibles sans ordonnance. Les deux sont très efficaces avec un profil de toxicité faible. Après le traitement, les lentes peuvent être enlevées avec un peigne fin. Contrairement aux instructions des notices commerciales recommandant une seule application, il vaut mieux la répéter après 1 semaine quelle que soit la préparation topique. Ainsi, aucune lente ne peut survivre et le risque de résistance est moindre.

Après le traitement, tous les vêtements, serviettes, draps de lit, rubans à cheveux devraient être lessivés et séchés ou nettoyés à sec. Les peluches devraient être entreposées dans des sacs en plastique dans un endroit chaud pendant 2 semaines. Laver les instruments de coiffure dans l'eau chaude et savonneuse pendant 20 min est essentiel ; aspirer soigneusement les planchers et les meubles est important pour éliminer les cheveux porteurs d'œufs viables. La plupart des médecins recommandent de traiter tous les membres de la famille avec des signes d'infection active.

La résistance croissante à la perméthrine et à la pyréthrine avec du pipéronyl butoxyde a accru la nécessité d'utiliser des produits de prescription. Aux États-Unis, jusqu'à présent, le malathion topique, appliqué toute la nuit pendant 8 à 12 h, n'a fait l'objet d'aucun rapport de résistance. L'utilisation du lindane topique doit être limitée en raison des cas de toxicité du système nerveux central chez les patients qui en ont abusé ou l'ont mal utilisé. Ce médicament est uniquement recommandé chez les patients qui ne répondent pas aux autres médicaments approuvés pour cette indication. Une dose d'ivermectine par voie orale à 250 mg/kg, avec une dose de rappel après 7 à 10 j, n'a pas été étudiée à fond dans des essais cliniques, mais il semble très efficace dans les cas résistants.

Le traitement est efficace quand des poux vivants ne peuvent plus être trouvés dans les cheveux ou sur le cuir chevelu. La persistance de lentes ne signifie pas que l'infestation est active et ne constitue pas un argument pour exclure un enfant de l'école.

Poux de corps

Les poux de corps se propagent là où une hygiène insuffisante et une grande promiscuité prédominent. Aux

États-Unis, les poux de corps sont habituellement présents chez les personnes sans abri. Le pou se propage par les vêtements infestés et la literie.

Manifestations cliniques

Le principal symptôme est un prurit important. Ces patients ont souvent de nombreuses excoriations linéaires sur le tronc et le cou en raison du grattage intense. Une surinfection bactérienne secondaire est fréquente. Un examen attentif peut révéler quelques macules ou papules sur les sites où le pou s'est nourri. Les parasites sont rarement présents sur le patient, mais les poux et les lentes se retrouvent souvent dans les coutures des vêtements.

Diagnostic

Le diagnostic doit être suspecté chez les patients indigents se plaignant d'un prurit tenace et montrant peu de lésions cutanées primaires. Bien que le pou soit rarement présent sur la personne infestée, les lentes sont présentes dans les vêtements, en particulier les coutures près des plis corporels. L'identification directe des lentes ou des poux dans les vêtements confirme le diagnostic.

Diagnostic différentiel

Si les vêtements du patient ne sont pas examinés, l'infestation par le pou de corps peut facilement être confondue avec la dermatite atopique.

Soins et traitement

L'acte thérapeutique principal est la désinfestation des vêtements et de la literie. Les vêtements, les serviettes et les draps doivent être lavés à l'eau chaude savonneuse, nettoyés à sec ou bouillis. Une application de crème à 5 % de perméthrine est le traitement habituel comme décrit pour le traitement de la gale.

Poux de pubis (morpions)

La pédiculose du pubis est une maladie sexuellement transmissible. Bien qu'on en trouve dans tous les niveaux socio-économiques et les groupes ethniques, il est plus fréquent chez les hommes homosexuels. La présence de poux du pubis doit susciter une vigilance accrue pour les autres maladies sexuellement transmissibles.

Manifestations cliniques

Les poux du pubis infestent le plus souvent le pubis, mais aussi n'importe quels poils, notamment les poils courts des régions inguinale, périanale, des cuisses et du tronc. Chez les enfants, les cils et les cheveux périphériques peuvent être impliqués. Les patients se plaignent de prurit dans la zone touchée.

Les patients se présentent le plus souvent en se plaignant de prurit dans la région pubienne. Un examen attentif révèle les poux et les lentes adhérant aux poils pubiens et périanaux (voir la figure 177.2). Des excoriations, une infection bactérienne secondaire et une adénopathie peuvent accompagner l'infestation.

Diagnostic

Le diagnostic est confirmé par examen microscopique de quelques poils de la région infestée. La présence de lentes témoigne d'une infestation passée ou actuelle, alors que des poux vivants confirment une infestation active. Il est important d'examiner tous les sites pileux chez les patients infectés parce que des poils autres que pubiens sont souvent impliqués.

Soins et traitement

Le traitement consiste en l'application topique de diverses préparations. Outre la région pubienne entière, les cuisses, le tronc et les régions axillaires doivent aussi être traités. Le traitement simultané des partenaires sexuels est essentiel. Les membres du ménage non infestés ne nécessitent pas de traitement. Après le traitement, tous les sous-vêtements, vêtements, draps et serviettes qui sont entrés en contact avec la personne infestée doivent être lavés à l'eau chaude savonneuse.

Comme pour les poux de tête, le traitement par tous les insecticides topiques nécessite deux applications à 1 semaine d'intervalle. Les agents les plus couramment utilisés sont la perméthrine à 1 %, des shampoings synergisés à la pyréthrine, une crème à 5 % de perméthrine et un shampooing à 1 % de lindane. Un peigne fin peut être utilisé pour enlever les lentes et les poux résiduels. Lorsque le traitement topique est infructueux ou indésirable, l'ivermectine est indiquée par voie orale à une dose de 250 mg/kg répétée 7 j plus tard. L'infestation des cils doit être traitée par l'ivermectine par voie orale ou par l'application de vaseline 2 fois par jour pendant 1 semaine, avec ensuite enlèvement de toutes les lentes restantes.

Éviter les erreurs de traitement

Les cas de résistance des poux sont le plus souvent dus à l'application inappropriée des pédiculicides, à une réinfestation ou à un mauvais diagnostic. Les pédiculicides doivent être appliqués sur des surfaces sèches, qu'il s'agisse des cheveux ou du reste du corps, et toujours réappliqués après 7 à 10 j. Pour prévenir la réinfestation, il faut traiter tous les membres de la famille en même temps, lessiver les draps et vêtements dans l'eau chaude et laver les instruments de coiffure à l'eau chaude et savonneuse pendant 20 min ou les garder dans des sacs en plastique durant 1 semaine. La présence uniquement de lentes ne confirme pas l'infestation active, et l'on doit chercher des poux vivants avant de conclure à une résistance du parasite.

Futures directions

La future prise en charge de la pédiculose et de la gale impliquera probablement des changements dans le diagnostic et le traitement de ces infestations. La trousse de détection des anticorps sériques contre le parasite de la gale par ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) est disponible dans le commerce pour les animaux domestiques et le sera probablement bientôt pour la détection de la gale chez les humains. Comme on observe une résistance croissante des parasites envers les médicaments en vente libre, les patients atteints de pédiculose souhaitent de plus en plus être traités par des médicaments qui ont fait l'objet d'une prescription médicale.

Ressources supplémentaires

Meinking TL, Burkhart CN, Burkhart CG. Infestations. In : Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, éds. Dermatology. New York : Mosby; 2003.

Ce chapitre passe en revue de manière approfondie les infestations cutanées communes.

Données probantes

1. Chosidow O. Clinical practices. Scabies. N Engl J Med 2006; 354 (16) : 1718-27. PMID : 16625010.

   L'auteur propose une revue exhaustive du diagnostic et du traitement de la gale.

2. Frankowski BL, Weiner LB; Committee on School Health, the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Head lice. Pediatrics 2002; 110 (3) : 638-43. PMID : 12205271.

   C'est le rapport de consensus de l'American Academy of Pediatrics sur le diagnostic et le traitement des infestations par les poux.

3. Heukelbach J, Feldmeier H. Scabies. Lancet 2006; 367 (9525) : 1767-74. PMID : 16731272.

   Les auteurs fournissent une excellente revue de l'étiologie, de la pathologie et de la prise en charge de la gale.

4. Schachner LA. Treatment resistant head lice : alternative therapeutic approaches. Pediatr Dermatol 1997; 14 (5) : 409-10. PMID : 9336820.

   L'auteur passe en revue le problème croissant de la résistance des poux aux pédiculicides.

Debra L. Bynum

178

Médicaments et personnes âgées : la prescription appropriée

Introduction

En accordant une attention accrue à la sécurité des patients et à la réduction des erreurs, le corps médical a progressivement réalisé à quel point les patients âgés sont vulnérables aux complications liées à la prise, souvent inappropriée, des médicaments. Des enquêtes montrent que les médicaments de prescription sont consommés surtout par les vieillards ; plus la personne est âgée, plus sa consommation augmente. Plus de 90 % des femmes qui vivent à domicile prennent au moins un médicament, et plus de 10 % en prennent plus de 10. Les personnes qui vivent dans une résidence-service ou dans des centres de soins infirmiers qualifiés sont encore plus susceptibles de recourir aux médicaments. Avec le vieillissement de la population, ce problème de santé publique prendra une importance croissante. Le défi pour le médecin est de trouver un équilibre entre les risques et la nécessité de traiter les patients âgés qui peuvent bénéficier de cures médicamenteuses fondées sur des données probantes. Près d'un tiers de tous les aînés connaissent annuellement un effet secondaire des médicaments nécessitant une intervention médicale ; le risque est proportionnel au nombre de médicaments consommés.

Étiologie et pathogénie

L'étiologie de la polypharmacie et des effets secondaires (événements indésirables) des médicaments est complexe. Même la définition n'est pas claire ; que signifie-t-on par polypharmacie ou polymédication ? Est-ce simplement le nombre de médicaments qu'un patient prend ? Combien est trop ? Avec une société vieillissante, les maladies chroniques, comme le diabète, l'insuffisance cardiaque et l'hypertension, sont de plus en plus communes. Il existe des normes de soins basées sur des données probantes pour chaque affection ; or, elles requièrent souvent l'utilisation de plusieurs médicaments. Nous reconnaissons maintenant que ces traitements seront d'autant plus bénéfiques pour les patients âgés que ceux-ci courent un risque plus élevé d'évolution défavorable de certaines maladies. En outre, nous sommes moins souvent enclins à nous baser sur l'âge en soi comme une raison de ne pas traiter une affection donnée. Aujourd'hui, pour compliquer les choses, les médicaments sont prescrits par plusieurs médecins, proviennent de pharmacies différentes, et le patient est amené à en prendre dans diverses circonstances ou milieux. Désormais, les compagnies pharmaceutiques s'adressent directement aux patients, notamment les plus âgés, en tant que consommateurs. L'utilisation d'agents à base de plantes et de médicaments en vente libre a augmenté chez les aînés. Selon certaines enquêtes, près de 25 % de ceux-ci utilisent un médicament à base de plantes, et plus de la moitié d'entre eux ne l'ont jamais signalé à leur médecin traitant.

La pathogénie des événements indésirables chez les patients âgés est tout aussi complexe. Plusieurs facteurs importants les rendent plus sensibles aux complications.

1. Les modifications pharmacocinétiques du vieillissement comprennent l'altération de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion des médicaments. Le volume de distribution des médicaments chez les

personnes âgées est altéré par une diminution de la masse maigre et une augmentation des graisses. La clairance hépatique est souvent diminuée, et la réduction du flux sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire est bien documentée. Il en résulte une augmentation de la demi-vie et une diminution de l'excrétion de nombreux médicaments. En raison de la diminution de la production de créatinine liée à l'atrophie de la masse maigre chez de nombreux adultes plus âgés, une créatinine normale peut représenter en fait une dégradation importante de la fonction rénale.

2. Des changements pharmacodynamiques sont responsables de différences dans l'effet d'un médicament donné sur un individu. Le fait qu'une posologie thérapeutique d'un certain agent puisse encore avoir des effets néfastes oblige à un recours à de plus faibles doses initiales ainsi qu'à un ajustement prudent de la plupart des médicaments.
3. Comme les patients âgés prennent plus de médicaments, les interactions sont évidemment plus fréquentes.
4. Un médicament prescrit pour une maladie donnée peut agir sur une autre (interaction médicament-maladie), ce qui arrive plus fréquemment chez les patients âgés en raison de la grande prévalence de comorbidités. Une personne âgée souffrant de troubles cognitifs peut devenir complètement délirante après avoir pris une faible dose de diphénhydramine, contrairement à un patient plus jeune qui, lui, bénéficiera simplement d'une sédation nocturne. Après avoir pris un antidépresseur tricyclique, un patient jeune peut devenir légèrement hypotendu et avoir quelques étourdissements, alors qu'une personne âgée risque de faire une syncope et, à cause de son ostéoporose, se briser la hanche.
5. L'utilisation de multiples médicaments sous ordonnance, la polymédication, est plus probable chez les aînés en raison d'une prévalence croissante de maladies chroniques importantes. Le risque absolu d'un événement indésirable est directement lié au nombre de médicaments consommés ; plus les médicaments sont nombreux, plus le risque est grand. C'est le facteur de risque principal de subir un effet secondaire, même lorsqu'on neutralise, au plan statistique, l'influence des comorbidités et d'autres facteurs confondants.
6. Ne pas reconnaître un événement indésirable des médicaments est fréquent chez le vieillard. Les effets secondaires tels que vertiges, confusion et constipation sont souvent attribués à d'autres processus pathogéniques. Quand un symptôme n'est pas reconnu comme effet secondaire et qu'il est ensuite traité par un agent pharmacologique supplémentaire, la « cascade des prescriptions » peut commencer. Il en existe de nombreux exemples. Prenons le cas d'une femme âgée qui se procure du naproxène en vente libre. Il s'ensuit une élévation de la pression artérielle pour laquelle on lui prescrit de l'hydrochlorothiazide, qui augmente son incontinence urinaire. Le médecin lui prescrit alors un agent tel que l'oxybutynine, ce qui entraîne de la constipation, qui sera traitée par du polyéthylène glycol. L'histoire pourrait, bien sûr, continuer.

Tableau clinique

Malheureusement, chez la personne âgée, le tableau clinique en cas de prescription inappropriée est trop souvent un événement secondaire grave suite à un médicament qui entraîne une morbidité et une mortalité importantes. Les effets indésirables fréquents sont : délire, chutes, fractures, orthostatisme, constipation et rétention urinaire. Devant de tels troubles, il faut prêter une attention particulière au dépistage de leur éventuelle origine médicamenteuse afin d'éviter le déclenchement de la cascade des prescriptions, et de corriger la cause sous-jacente aux manifestations cliniques. En termes simples, lorsqu'un patient âgé présente de nouveaux symptômes, il est capital de « penser d'abord aux médicaments ».

Soins et traitement

Traitement optimal

Une prescription appropriée chez les personnes âgées requiert essentiellement que le médecin soit vigilant et s'efforce de trouver un équilibre entre le traitement adéquat et le risque d'effets secondaires. Quelques stratégies de base sont utiles.

1. Reconnaître et éviter les médicaments potentiellement inappropriés (MPI). Une liste complète des médicaments à haut risque est incluse dans les critères de Beers mis à jour, un document bien connu qui traite la question des médicaments inappropriés chez les patients âgés. Le groupe de Beers a examiné les médicaments qui devraient en général être évités ou qui devraient l'être dans certaines affections en fonction du taux de risque d'effets indésirables, d'un manque d'efficacité établi et de l'existence d'autres médicaments plus sûrs. La liste des médicaments dangereux comprend plusieurs myorelaxants, des antidépresseurs tricycliques, les benzodiazépines à action longue, les médicaments antispasmodiques comme la dicyclomine et la belladone, les agents anticholinergiques tels que la diphénhydramine, les narcotiques tels que la mépéridine et le dextropropoxyphène/acétaminophène ainsi que de nombreux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
   Il importe de reconnaître que les MPI doivent être évités de manière absolue ; il existe souvent des exceptions à prendre en considération. Par exemple,

un malade gravement inquiet, en fin de vie et qui demande un anxiolytique peut bénéficier d'une faible dose d'une benzodiazépine à action rapide. Concevoir un plan de traitement adapté à l'individu tout en étant conscient des effets potentiels négatifs constitue le problème essentiel.

2. Il faut savoir reconnaître que des résultats négatifs sont de possibles événements indésirables du médicament et arrêter ce traitement pour éviter de déclencher la cascade des prescriptions.
3. Poser systématiquement des questions sur l'utilisation de médicaments en vente libre, d'extraits de plantes, de vitamines et d'autres suppléments, et objectiver leur utilisation.
4. Envisager le recours à des bases de données qui identifient les interactions médicamenteuses les plus communes.
5. Établir des protocoles ayant pour but l'amélioration de la qualité dans la surveillance de certains paramètres, de la fonction hépatique et rénale, de l'effet d'une anticoagulation, etc.
6. Enregistrer et rapporter les événements indésirables qui pourraient être dus à un médicament.
7. Utiliser les noms génériques des médicaments lorsque c'est possible. L'utilisation des noms génériques et commerciaux peut provoquer de la confusion, avec la conséquence que des patients prennent plusieurs agents qui sont similaires ou identiques.
8. Informer les patients sur leur traitement, y compris les indications pour chaque agent.
9. Demander aux patients d'avoir toujours sur eux une liste actualisée des médicaments, ce qui est particulièrement utile lorsque les patients sont hospitalisés et pour le bilan comparatif des médicaments à la sortie.
10. Envisager le sevrage médicamenteux comme faisant partie de la prise de décision dans le diagnostic de routine. Ceci est particulièrement important si les objectifs de soin ont changé pour être orientés davantage vers le confort ou si d'autres changements sont survenus tels que perte de poids, démence ou retour d'une hospitalisation. Des agents tels que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent avoir été administrés à l'hôpital, mais ils seront peut-être devenus inutiles après la sortie du patient. Il en est de même pour un traitement aux stéroïdes qui aura été lancé pour une affection aiguë sans que le sevrage ait été entrepris. Les objectifs des prescriptions de médicaments psychotropes peuvent manquer de clarté et d'efficacité. Point capital : si un médicament ne s'est pas avéré bénéfique, il faut envisager d'arrêter ce traitement.
11. Demander aux patients d'apporter les flacons de médicaments, pas seulement une liste, pour contrôle. Des erreurs qui, autrement, ne seraient pas reconnues peuvent être commises par la pharmacie, le patient ou le prescripteur.
12. Identifier les facteurs qui, chez un patient donné, peuvent augmenter le risque de complications liées à un médicament sur ordonnance. Il s'agit notamment du degré d'alphabétisme, d'une baisse éventuelle de l'acuité visuelle, d'une limitation de la mobilité à cause d'une arthrite ou d'un déclin cognitif.

Éviter les erreurs de traitement

L'objectif est d'atteindre un équilibre optimal entre les indications pour le traitement et les effets secondaires potentiels qui peuvent faire suite à l'utilisation de tout médicament. Les patients plus âgés atteints d'une maladie chronique peuvent, bien sûr, bénéficier de manière significative d'un traitement, et il est particulièrement important d'éviter de recourir à une posologie insuffisante par crainte d'une sensibilité trop grande liée à l'âge.

Futures directions

Prescrire des médicaments pour les patients âgés est un défi auquel tous les médecins, quelle que soit leur spécialité, vont être de plus en plus confrontés, car cette partie de la population ne fait que croître. Pour les essais cliniques, qui ont traditionnellement exclu les personnes âgées, il faut continuer à élargir les conditions d'éligibilité, et même en consacrer certains spécifiquement à cette population. L'équilibre entre trop et trop peu chez le patient âgé est quelque chose qui deviendra de plus en plus difficile car le nombre de nos aînés ainsi que nos options thérapeutiques continuent à croître.

Ressources supplémentaires

Institute of Medicine. Accessible à http://www.iom.edu.

Ceci est la page d'accueil de l'Institute of Medicine, avec des liens vers des programmes visant à réduire les erreurs de médication et vers d'autres initiatives cherchant une amélioration des soins.

Données probantes

1. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults : results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med 2003 ; 163 : 2716-24. PMID : 14662625.

Cet article met à jour le travail accompli dans la revue initiale de Beers à propos des médicaments inappropriés pour les patients âgés. La revue porte sur les médicaments qui devraient être limités ou n'être jamais utilisés en raison des taux élevés d'effets secondaires, de leur manque d'utilité ou de la disponibilité de meilleurs médicaments de remplacement.

2. Petrone K, Katz P. Approaches to appropriate drug prescribing for the older adult. Prim Care 2005 ; 32 : 755-75. PMID : 16140126.

Cet article fournit une revue rationnelle des médicaments à prescrire pour les patients âgés.

Nurum F. Erdem

179

Chutes

Introduction

Une chute est un accident fréquent et grave chez les personnes âgées. Environ 35 à 40 % des adultes de plus de 65 ans vivant à domicile et plus de 50 % de ceux séjournant dans une maison de retraite ou à l'hôpital chuteront chaque année. Les chutes sont associées à une mortalité et une morbidité considérables, ainsi qu'à une admission prématurée en maison de retraite. Parmi ceux qui ont fait une chute, 25 % mourront dans les 6 mois, 60 % auront une mobilité restreinte et 25 % resteront fonctionnellement plus dépendants. En outre, la peur de tomber peut entraîner une baisse d'activité, conduire à l'isolement et accélérer le déclin. Aux États-Unis, les frais médicaux dus aux chutes dépassent annuellement 2 milliards de dollars et comptent pour 6 % de toutes les dépenses médicales pour les personnes âgées de 65 ans et plus.

Étiologie et pathogénie

Les causes des chutes sont multiples et souvent évitables. Il existe des facteurs intrinsèques, comme les affections médicales et les changements normaux liés au vieillissement, ainsi que des facteurs extrinsèques, comme les médicaments ou l'environnement. Ces facteurs peuvent soit prédisposer à la chute ou la précipiter. Dans au moins deux études, on a constaté que des affections comme l'arthrite, les symptômes dépressifs, l'orthostatisme, des troubles de la cognition, de la vue, de l'équilibre, de la marche ou de la force musculaire, ainsi que la consommation d'au moins quatre médicaments sous prescription augmentaient le risque de chute.

Plusieurs études ont montré que l'exercice, la musculation et la rééducation de l'équilibre diminuaient l'incidence des chutes chez les personnes âgées. Plus précisément, la force des muscles abducteurs de la hanche est considérée comme un bon indicateur du risque de chute chez les personnes âgées. Un affaiblissement de ce groupe musculaire gêne l'extension protectrice et allonge le temps de réponse de la correction posturale, ce qui peut augmenter le risque de chute.

La polymédication seule (au moins quatre médicaments sous prescription) peut prédisposer aux chutes. Divers médicaments sont couramment en cause chez les personnes âgées : ce sont les sédatifs hypnotiques, en particulier les benzodiazépines à action prolongée et les neuroleptiques. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les antidépresseurs tricycliques sont également associés à une augmentation de la fréquence des chutes. En revanche, des médicaments pour le cœur comme la digoxine, des diurétiques, des antiarythmiques de type 1A interviennent peu.

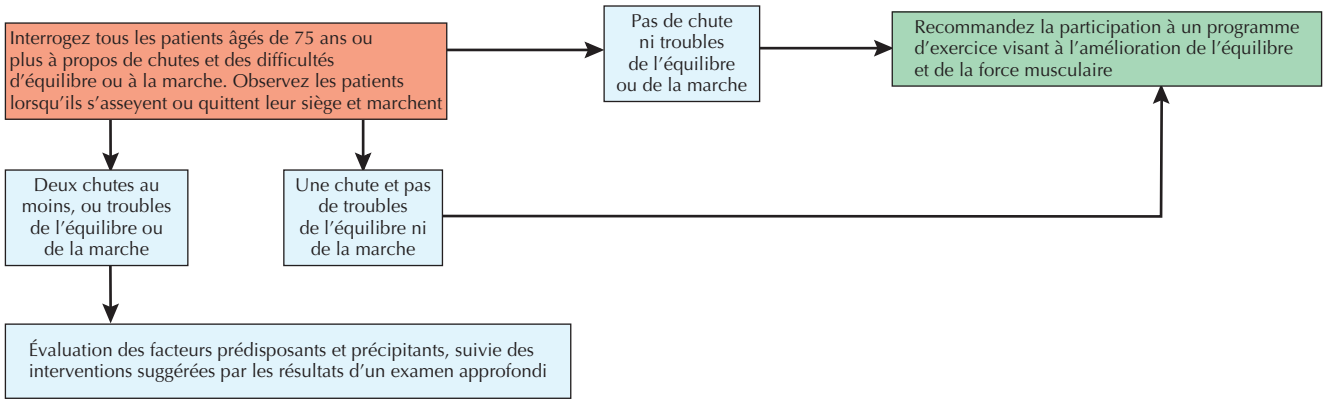
Plusieurs études suggèrent que le risque de chute augmente fortement avec le nombre de facteurs de risque. Une étude a rapporté que, pour des personnes âgées vivant à domicile avec aucun ou un seul facteur de risque, le pourcentage de chutes était de 27 %, alors que ce pourcentage passait à 78 % lorsqu'elles avaient quatre facteurs de risque ou plus.

Cette prédisposition aux chutes, en raison des multiples facteurs de risque, associée aux blessures favorisées par les comorbidités, telles que l'ostéoporose et les changements liés à l'âge, font que les chutes constituent un problème important chez les personnes âgées.

Tableau clinique

Les chutes à domicile surviennent couramment à la suite d'accidents ou de facteurs environnementaux (37 %). Elles peuvent aussi être liées à de la faiblesse, à des troubles de la marche ou de l'équilibre (12 %). De brèves crises atoniques (11 %), des étourdissements ou des vertiges (8 %) et une hypotension orthostatique (5 %) contribuent également à une proportion significative des chutes. Une

Figure 179.1 Approche clinique de la prévention des chutes.
D'après Tinetti M. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. N Engl J Med 2003 ; 348 (1) : 42–9.



maladie aiguë, de la confusion, des médicaments ou une diminution de la vision expliquent 18 % des chutes. Enfin, dans 8 % des cas, on ignore la raison de la chute.

Dans les institutions de soins, les causes les plus fréquentes de chute sont la faiblesse généralisée (31 %) et les risques environnementaux (27 %). L'hypotension orthostatique est responsable d'environ 16 % des cas. Les autres causes sont une maladie aiguë (5 %), des troubles de la marche ou de l'équilibre (4 %) et l'effet de médicaments (5 %). Dans environ 10 % des chutes, la raison n'est pas connue.

La plupart des chutes entraînent diverses lésions, en général des tissus mous, comme des contusions ou des plaies cutanées. Près de 10 à 15 % ont pour conséquence une fracture ou d'autres blessures graves.

La moitié seulement des victimes d'une chute sont capables de se relever sans aide, vivant ainsi le *syndrome post-chute*, qui entraîne un déclin de l'état fonctionnel et peut compliquer les blessures liées aux chutes[1].

Diagnostic différentiel

Bien que la chute soit considérée comme un syndrome gériatrique en tant que tel, elle peut également survenir en association avec d'autres diagnostics. Les chutes associées à une perte de conscience devraient conduire à un bilan de syncope (voir le chapitre 38). Elles peuvent également se produire dans le cadre d'une maladie aiguë comme une infection des voies urinaires ou une pneumonie. Un diagnostic de maladie de Parkinson peut parfois être posé après une chute. Il est important de toujours suspecter ces associations, ainsi que le rôle d'autres facteurs susceptibles de favoriser les chutes.

Démarche diagnostique

L'approche clinique de la prévention des chutes est présentée dans la figure 179.1.

Antécédents

Bien que certains patients se présentent à la suite d'une chute, qui constitue la plainte principale, de nombreuses personnes âgées ne peuvent pas raconter comment cela s'est passé ; il faut donc recourir aux proches pour connaître les circonstances. Chez tout patient de 75 ans ou plus, il faudrait, au moins une fois par an, s'enquérir des antécédents de chutes et de troubles de l'équilibre ou de la marche.

À la suite d'une chute, l'anamnèse devrait porter sur l'endroit et les circonstances (interroger un témoin est utile), les symptômes associés, les chutes antérieures, les facteurs de risque, comme la prise de médicaments (sur prescription ou en vente libre), l'état fonctionnel et les blessures (si le patient se présente après la chute).

Il faut examiner la liste des médicaments en relevant leur nombre total avec une attention particulière pour ceux qui sont réputés comme étant à haut risque. Chez les patients qui prennent quatre médicaments ou plus, une réduction du nombre total doit être sérieusement envisagée. Pour des médicaments comme les benzodiazépines, d'autres somnifères, les neuroleptiques, les antidépresseurs, les anticonvulsivants ou les antiarythmiques de classe 1A, il faut peser les risques et les bénéfices respectifs, et tenter de diminuer progressivement les doses.

Examen physique

En particulier chez les patients qui se présentent avec des symptômes de présyncope ou de syncope associés à la chute, il faut mesurer la pression sanguine orthostatique (figure 179.2) et procéder à des examens cardio vasculaires et neurologiques. En plus de la fréquence et du rythme cardiaques, l'examen cardiovasculaire devrait inclure un massage du sinus carotidien avec prise du pouls. De nombreuses chutes, non accidentelles, peuvent être expliquées par une hypersensibilité du sinus carotidien et justifient le placement d'un pacemaker. L'examinateur doit effectuer ce

1 Notamment par des troubles psychologiques, comme l'anxiété. *(N.d.T.)*

Figure 179.2 Hypotension orthostatique.



Une chute due à une hypotension orthostatique peut survenir à la sortie du lit. La pression sanguine orthostatique est évaluée par la mesure de la pression sanguine après ≥ 5 min en position couchée et immédiatement après le passage à la station debout. Une chute de ≥ 20 mmHg (ou 20 %) de la pression systolique, avec ou sans symptômes, soit immédiatement soit après 2 min de station debout, est pathognomonique d'une hypotension orthostatique

massage du sinus carotidien dans un environnement contrôlé avec accès au contrôle de la fonction cardiaque et au matériel de réanimation.

La possibilité pour les patients de maintenir leur centre de masse dans leur aire d'appui est indispensable pour enrayer une chute. Les trois principaux sens réceptifs impliqués dans l'équilibre sont les systèmes visuel, proprioceptif et vestibulaire. L'examen neurologique doit se concentrer sur la recherche des troubles de la vision ou des sensations, ainsi que d'une dysfonction vestibulaire ou de la cognition. L'acuité visuelle peut être testée avec une carte Snellen ou simplement en demandant au patient de lire n'importe quel texte disponible dans la salle d'examen. Dans la population âgée, la sensibilité aux vibrations est un marqueur plus sensible à une neuropathie qu'à un trouble de la proprioception. Le test peut être effectué au moyen d'un diapason grave de 128 ou 256 Hz, en demandant au patient quand il perçoit l'arrêt des vibrations. La fonction vestibulaire peut être évaluée par la manœuvre de Dix-Hallpike et l'examen des mouvements oculaires de nystagmus. L'examen neurologique doit également tester la cognition et chercher des changements liés à la maladie de Parkinson, qui se reconnaît à la marche festinante, aux tremblements, à la rigidité musculaire avec le signe de la roue dentée et à la bradykinésie (figure 179.3).

L'examen de l'appareil locomoteur devrait rechercher les anomalies des articulations des membres inférieurs et des dysfonctionnements, comme la limitation de l'amplitude de mouvement en raison d'une arthrose ainsi que la diminution de la force musculaire. Avec l'âge, les muscles squelettiques, dans leur ensemble, s'atrophient, mais leur force peut se maintenir relativement bien.

Si une chute est signalée, une évaluation plus approfondie de la marche et de l'équilibre doit être réalisée. Cela peut facilement être fait à la clinique en effectuant le « *get up and go test* » (levez-vous et marchez). Les patients sont invités à se lever d'un siège sans l'aide des bras, marcher 3 m, tourner, puis revenir jusqu'au siège et s'y asseoir. Cela devrait se faire en 10 à 20 s. Les patients qui prennent plus de 20 s sont à haut risque de chute. Ce test peut facilement être utilisé pour le dépistage des troubles d'équilibre et de la marche, même dans le cadre d'une pratique ambulatoire chargée.

On peut évaluer l'équilibre du patient en lui demandant de prendre successivement trois positions : debout pieds joints, position semi-tandem (un talon touche le gros orteil de l'autre pied) et position tandem (un talon est posé devant les orteils de l'autre pied). Le patient doit être en mesure de se tenir dans chaque position pendant 10 s. Un autre procédé d'évaluation de l'équilibre est une simple poussée

Figure 179.3 Changements dans la démarche liés à l'aggravation de la maladie de Parkinson.



Stade 1 : atteinte unilatérale ; pâleur faciale ; le bras touché est en position semi-fléchie et tremble ; le patient se penche du côté normal

Stade 2 : atteinte bilatérale avec changements posturaux précoces ; le patient marche lentement en traînant les pieds et à petits pas

Stade 3 : troubles prononcés de la marche et perte fonctionnelle généralisée, mais modérée ; instabilité posturale avec tendance à la chute

sur le sternum ; le patient doit être capable de résister sans tomber en arrière. Beaucoup de gens tombent en ramassant un objet sur le sol ; aussi, l'équilibre peut être testé par l'observation du patient en train de ramasser un objet quelconque, par exemple un trousseau de clés.

Tests de laboratoire et d'imagerie

En cas de chute, seuls des tests généraux comme l'hémogramme et la chimie de base sont utiles pour exclure une anémie, une déshydratation, une hyperglycémie comme facteurs étiologiques de la chute. En outre, le dosage de la vitamine B_{12} et les tests fonctionnels de la thyroïde peuvent être utiles pour écarter des troubles réversibles de la marche et de l'équilibre. Des examens plus coûteux, comme l'imagerie par résonance magnétique de la tête, une échocardiographie ou un Holter, doivent être réservés aux patients chez lesquels une anomalie est suspectée sur la base des résultats de l'anamnèse ou de l'examen physique.

Évaluation des risques de l'habitat

Parce que l'environnement est souvent un facteur responsable de chutes à domicile, une évaluation de la sécurité par une infirmière, un ergothérapeute, un physiothérapeute est essentielle. Il faut contrôler l'encombrement, l'éclairage, les escaliers, les rampes et les tapis. D'autres mesures comprennent le placement des barres d'appui dans la salle de bains ou de douche. Les chaussures doivent être adaptées aux déplacements dans la maison et à l'extérieur. Des souliers plats à semelle dure sont considérés comme les plus sûrs. On doit également vérifier si les chaussures sont bien ajustées, car elles peuvent ne pas assurer un soutien suffisant ou faire trébucher si leur taille est inadéquate.

Facteurs de risque de blessure

L'évaluation des facteurs de risque de blessure devrait comprendre une densitométrie osseuse et faire envisager un éventuel traitement anticoagulant.

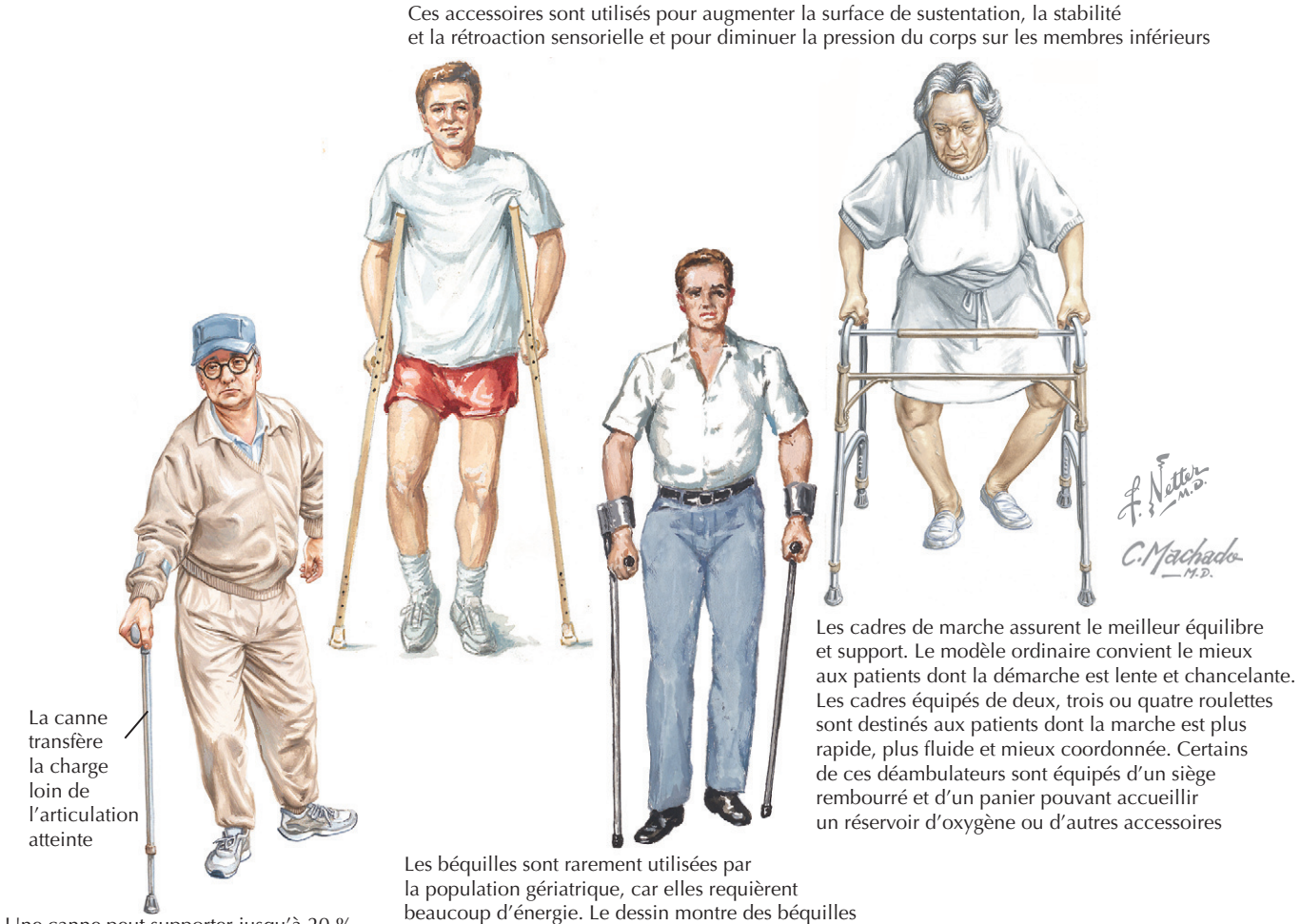
Soins et traitement

La prise en charge est nécessaire non seulement pour les victimes récentes d'une chute, mais aussi pour les personnes que l'on considère comme étant à haut risque. Des stratégies basées sur des interventions sur un ou plusieurs facteurs ont été proposées pour la prise en charge des personnes âgées prédisposées aux chutes.

Une revue systématique des essais randomisés d'interventions conçues pour minimiser les facteurs de risque de chute chez les personnes âgées a été effectuée en association avec la Cochrane Collaboration, un groupe de volontaires qui passent en revue les divers et multiples essais cliniques. Les résultats les plus intéressants concernaient le nombre de victimes de chute et la fréquence des chutes. Les essais ne rapportant que des résultats intermédiaires ont été exclus. Soixante-deux études portant sur 21 668 personnes ont été retenues. Les stratégies basées sur un seul type d'intervention et qui se sont avérées efficaces comprenaient :

1. un programme supervisé par un professionnel d'entraînement visant à améliorer l'équilibre, la marche et la musculature ;
2. le retrait des médicaments psychotropes (les benzodiazépines, les autres somnifères, les neuroleptiques et les antidépresseurs) ;
3. un exercice de groupe comme le tai-chi ;
4. l'évaluation et la correction, par des professionnels, des facteurs de risque à domicile ;
5. la mise en place d'un pacemaker en cas d'hypersensibilité du sinus carotidien.

Figure 179.4 Cannes, béquilles et cadres de marche (déambulateurs).



Le dépistage multidisciplinaire des nombreux facteurs de risque et les programmes d'intervention à domicile auprès des personnes âgées, qu'elles aient ou non des antécédents de chute ou des facteurs de risque, s'est avéré bénéfique. Cela s'est vérifié également pour les patients séjournant dans les maisons de repos. Cette conclusion a été confortée par une autre étude réalisée également avec la Cochrane Collaboration; elle a montré que la proportion de blessures causées par des chutes avait diminué après l'instauration des programmes de prévention. Cependant, les experts qui ont jugé ces travaux considèrent que des études de meilleure qualité étaient encore nécessaires pour étayer ces conclusions.

Une canne, des béquilles ou un cadre de marche (figure 179.4) peuvent contribuer à soutenir le poids et assurer un plus grand équilibre en élargissant la base de soutien. Ces accessoires doivent être bien choisis et adaptés afin d'assurer une sécurité maximale. Des physiothérapeutes devraient montrer aux patients comment les utiliser correctement. Cet apprentissage servira, par exemple, à sélectionner un cadre de marche à trois ou quatre roues, qui peut fortement améliorer la sécurité sans limiter la vitesse de la marche ou la mobilité à l'extérieur sur des terrains variés.

La prise en charge d'une personne susceptible de tomber porte sur la prévention et les complications des chutes. Afin de prévenir les fractures en cas de chute, la détection de l'ostéoporose et son traitement sont essentiels. Les protecteurs de hanche sont des sous-vêtements rembourrés servant à prévenir une fracture du col du fémur. Les premières études de ce moyen de prévention avaient montré

son utilité, mais celle-ci n'a pas été confirmée par des méta-analyses ultérieures d'essais randomisés. Il est possible que ce manque d'efficacité des protecteurs de hanche soit dû au fait que les patients n'aiment pas les porter et préfèrent s'en passer.

L'anticoagulation chez les patients atteints de fibrillation auriculaire est un autre sujet méritant considération chez les patients qui ont des antécédents de chute ou qui en courent le risque. Bien qu'un hématome sous-dural à la suite d'un traumatisme crânien soit une complication importante de l'anticoagulation, des études récentes ont montré que les avantages de l'anticoagulation justifiaient les risques. Plus précisément, pour que les risques de l'anticoagulation l'emportent sur ses avantages, les personnes exposées à un risque moyen d'accident vasculaire cérébral (AVC) suite à une fibrillation auriculaire devraient chuter environ 300 fois en 1 an.

Le syndrome postchute peut compliquer les blessures. Ce risque peut être partiellement évité par le placement d'une ligne de sécurité ou d'un téléphone facilement accessible. Les personnes âgées isolées devraient bénéficier d'appels téléphoniques amicaux ou de visites sur une base quotidienne. En outre, apprendre aux patients comment pouvoir se relever après une chute peut être utile dans la prévention du syndrome postchute.

Traitement optimal

L'étiologie des chutes étant multifactorielle, le traitement optimal est celui qui est adapté à chaque individu. Même si un praticien est expérimenté dans l'évaluation et le traitement de patients qui courent le risque de chutes ou en sont victimes, une orientation vers des services de gériatrie est souvent nécessaire pour optimiser la prise en charge. La contribution d'un physiothérapeute et d'un ergothérapeute peut être fort utile, non seulement pour l'évaluation du patient et de son domicile, mais aussi pour diriger et mettre en œuvre un plan de traitement. Ces consultations initiales sont généralement couvertes par Medicare, mais un rapport sur les progrès est nécessaire pour une couverture continue des services de thérapie.

Éviter les erreurs de traitement

En face d'un cas pour lequel la prévention et le traitement sont mêlés, un entretien clinique bien mené est indispensable pour éviter les erreurs de traitement. Un patient peut se présenter avec une blessure liée à une chute, mais beaucoup ne mentionnent pas spontanément des chutes antérieures. Il revient donc au fournisseur de soins de les interroger sur ce point. Les patients peuvent éviter de parler d'une chute récente en raison d'une certaine gêne, ou parce qu'ils jugent qu'il s'agit là de conséquences inévitables du vieillissement. En vue de la prévention des chutes, l'American Geriatrics Society, la British Geriatrics Society et l'American Academy of Orthopaedic Surgeons, dans une directive commune fondée sur des données probantes, recommandent que tous les patients âgés soient interrogés sur les chutes qui se sont produites durant l'année précédente, et qu'ils fassent l'objet d'un test rapide de la marche et de l'équilibre. En outre, l'US Preventive Services Task Force recommande que toutes les personnes de 75 ans ou plus, ainsi que celles de 70 à 74 ans qui ont un facteur de risque connu, soient conseillées sur les mesures préventives des chutes. Elle recommande également des interventions multifactorielles et individualisées pour les personnes âgées à risque élevé de chutes.

En identifiant ces patients à haut risque et en intervenant de manière appropriée, nous pouvons diminuer la morbidité et la mortalité causées par des chutes et leurs complications.

Futures directions

L'American Geriatrics Society Panel on Falls Prevention a relevé plusieurs points hautement prioritaires pour les futures recherches et analyses. Le rapport coût/efficacité de stratégies recommandées et les éléments spécifiques de stratégies efficaces doivent être évalués afin que la prise en charge puisse être rationalisée. Par exemple, dans les programmes d'exercices, quels sont les éléments qui comptent le plus : le type, la durée, l'intensité ou la fréquence ? Est-il possible, pour les individus prédisposés aux chutes, de stratifier le risque et de savoir ainsi qui bénéficiera le plus de l'évaluation et des interventions ? Puisque l'étiologie des chutes est multifactorielle et la population âgée hétérogène, il sera très difficile de répondre à ces questions.

Remerciements

Merci à Jan Busby-Whitehead, MD, Anthony Caprio, MD, et Joshua Cohen, PT, MS pour leur aide dans la révision de ce chapitre.

Ressources supplémentaires

Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti MD. Drugs and falls in older people : a systematic review and meta-analysis. II. Cardiac and analgesic drugs. J Am Geriatr 1999 ; Soc 47 : 40-50. PMID : 9920228.

Cette méta-analyse évalue de façon critique le lien entre les médicaments cardiaques et analgésiques et le risque de chutes chez les personnes âgées. Les données actuelles sont uniquement basées sur des observations, mais elles indiquent une faible association entre les chutes chez les personnes âgées et l'utilisation de digoxine, d'un agent antiarythmique de type IA et d'un diurétique. On remarque aussi que les personnes âgées qui prennent plus de trois ou quatre médicaments courent un risque accru de chutes récurrentes.

Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people : a systematic review and meta-analysis. I. Psychotropic drugs. J Am Geriatr Soc 1999 ; 47 : 30-9. PMID : 9920227.

Cette méta-analyse évalue de manière critique les rapports concernant les médicaments psychotropes et le risque de chutes chez les personnes âgées. Bien que les éléments de preuve à ce jour soient uniquement fondés sur des observations, il existe une association cohérente entre l'utilisation de la plupart des classes de médicaments psychotropes et les chutes.

Thapa PB, Gideon P, Cost TW, et al. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. N Engl J Med 1998 ; 339 : 875-92. PMID : 9744971.

Cet article passe en revue les risques de chute associés à des antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine par rapport à d'autres antidépresseurs tricycliques et hétérocycliques. Les auteurs constatent peu de différences dans la fréquence des chutes entre ceux qui sont traités par des antidépresseurs tricycliques et ceux qui sont traités par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. N Engl J Med 1988 ; 319 : 1701.

Dans cette enquête prospective, les auteurs ont étudié pendant 1 an les facteurs de risque de chute chez les personnes de 75 ans ou plus vivant à domicile. Ils ont noté que ce risque augmente linéairement avec le nombre de facteurs prédisposants. Les chutes chez les personnes âgées à domicile sont fréquentes, et l'évaluation clinique peut identifier les personnes âgées qui sont le plus à risque.

Rubenstein LZ, Robbins AS, Josephson KR, et al. The value of assessing falls in an elderly population. Ann Intern Med 1990 ; 113 (4) : 308-16. PMID : 2115755.

Un essai contrôlé randomisé des personnes âgées en soins de longue durée assignées soit à une évaluation globale postchute, soit aux soins habituels, a montré que l'évaluation avait permis la détection de nombreux problèmes remédiables, ce qui a conduit à une diminution statistiquement significative des hospitalisations et à une réduction des jours d'hospitalisation.

Données probantes

1. Assessing Care of Vulnerable Elders (ACOVE) Physician Education Program for Falls and Mobility Disorders. Santa Monica : RAND Corporation ; 2004.

   Il s'agit d'un programme d'éducation, sur cédérom, destiné aux médecins et produit par Pfizer, la RAND Corporation et l'American Geriatrics Society afin d'améliorer la qualité des soins pour les personnes âgées. Le programme est interactif avec des formulaires imprimables et du matériel pédagogique pour le médecin et le patient.

2. Center for Disease Control and Prevention National Center for Injury Prevention and Control Web Site. Acessible à http://www.cdc.gov/ncipc/pub-res/toolkit/toolkit.htm. Consulté le 14 octobre 2006.

   Il s'agit d'un site web des Centers for Disease Control and Prevention and National Center for Injury Prevention and Control. Le site propose des fiches d'information pour les médecins, du matériel d'éducation du patient et des liens vers d'autres sites qui traitent également des chutes.

3. Cummings RG, Thomas M, Szony G, et al. Home visits by an occupational therapist for assessment and modification of environmental hazards : a randomized trial of falls prevention. J Am Geriatr Soc 1999 ; 47 (12) : 1397-402. PMID : 10591231.

   Cet essai contrôlé randomisé a été le premier à montrer l'efficacité d'une visite à domicile d'un ergothérapeute formé pour évaluer et modifier l'environnement. Cette étude comportait cependant certaines faiblesses en raison de facteurs de confusion potentiels. Les chutes loin de la maison ont également été réduites dans le groupe traité, ce qui suggère que l'intervention a modifié non seulement l'environnement, mais a aussi influencé l'individu.

4. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, et al. Interventions for preventing falls in elderly people. Cochrane Database Syst Rev (4) : CD000340, 2003.

   Il s'agit d'une recension systématique et exhaustive des essais randomisés pour évaluer les effets des interventions visant à minimiser les facteurs de risque de chute et les conséquences chez les personnes âgées. La revue est vaste et constitue une bonne référence.

5. Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. J Am Geriatr Soc 2001 ; 49 (5) : 664-72. PMID : 11380764.

   Le site web de l'American Geriatrics Society (http://www.americangeriatrics.org/news/media_adv_5.shtml.) contient un lien vers Falls Intervention Evidence Tables (PDF). Ces tableaux reprennent une liste exhaustive des études aboutissant à la réunion de 2001 et aux commentaires quant à la solidité des données probantes. Il propose aussi aux patients d'examiner un Consumer Pamphlet et présente une liste de tous les médicaments dont l'usage doit être discuté avec le médecin lors d'une prochaine visite.

6. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation : physicians' fears often unfounded. Arch Intern Med 2003 ; 163 (13) : 1580-6.

   Cette revue systématique de la littérature évalue de manière critique si des facteurs cliniques qui accroissent le risque de saignement modifient le risque d'hémorragie lié à une anticoagulation. Les auteurs ont constaté que de nombreux facteurs qui sont censés être des obstacles chez les patients âgés, comme la prédisposition aux chutes et la vieillesse elle-même, ne devraient pas influer sur le choix de la prophylaxie des accidents vasculaires cérébraux.

7. McClure R, Turner C, Peel N, et al. Population-based interventions for the prevention of fall-related injuries in older people. Cochrane Database Syst Rev (1) : CD004441, 2005.

   Cette revue systématique évalue l'efficacité des interventions à l'échelle des populations qui visent à réduire les blessures liées aux chutes chez les personnes âgées. Les auteurs ont repris des études qui rapportent des changements dans la fréquence des blessures liées aux chutes et traitées médicalement chez les personnes âgées, après la mise en œuvre d'une intervention contrôlée basée sur la population. Des cinq études qui répondaient aux critères d'inclusion, aucune n'était randomisée ni contrôlée ; les auteurs ont constaté une diminution significative, ou une tendance à la baisse, des blessures liées aux chutes avec une réduction relative de 6 à 33 %. Les conclusions sont limitées en raison de la qualité des études examinées.

8. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. Cochrane Database Syst Rev (3) : CD001266, 2005.

   Cette revue exhaustive et systématique de tous les essais randomisés, ou quasi randomisés, a comparé l'utilisation des protecteurs de hanche avec un groupe témoin afin de déterminer si ces dispositifs réduisaient l'incidence des fractures de la hanche chez les personnes âgées. Les 15 essais comprenaient des participants vivant en maison de retraite ou à domicile. Des observations antérieures avaient montré que, dans les établissements où les fractures de hanche étaient fréquentes, l'utilisation de protecteurs de hanche réduisait le risque de fracture. Cependant, de nouvelles données montrent que l'effet bénéfique est douteux. Pour les personnes âgées vivant à domicile, on ne dispose d'aucune observation suggérant que ces protecteurs soient utiles. Par ailleurs, en raison de l'inconfort et de certains aspects pratiques, l'observance à long terme est faible.

9. Tinetti M. Clinical practice : preventing falls in elderly persons. N Engl J Med 2003 ; 2 ; 348 (1) : 42-9.

   Cette revue de pratique clinique commence par un rapport de cas suivi par des éléments probants justifiant les diverses stratégies d'évaluation et de prise en charge des chutes chez les personnes âgées. Elle est concise et bien écrite, avec une longue liste de références.

Debra L. Bynum ▪ M. Janette Busby-Whitehead

180

Hypertension chez la personne âgée

Introduction

Avec l'âge, nous sommes de plus en plus confrontés au risque d'hypertension. En 2025, on estime que 20 % de la population américaine aura plus de 65 ans. Le sous-groupe des personnes âgées de plus 80 ans est celui qui croît le plus rapidement. Il est maintenant reconnu que l'hypertension, particulièrement la systolique seule, est liée à l'âge. Jusqu'à 50 % des personnes âgées de 60 à 69 ans sont hypertendues, mais près de 75 % des personnes âgées de 70 ans ont un certain degré d'hypertension. Plus surprenante est la conclusion que le risque de développer une hypertension artérielle si l'on vit jusqu'à 85 ans est de 80 à 90 %. Chez les patients âgés, il est clair que la pression artérielle systolique prédit mieux les futurs événements cardiovasculaires que la pression sanguine diastolique. Et le risque de développer une hypertension artérielle et une maladie cardiovasculaire est également augmenté chez ceux qui ont une pression artérielle dans la fourchette de 120 à 139 mmHg, des niveaux jusque-là considérés comme normaux. Plusieurs essais ont montré que le traitement réduisait la mortalité, la mortalité cardiovasculaire, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et l'insuffisance cardiaque congestive. Malgré cela, l'hypertension systolique chez les personnes âgées est souvent mal traitée pour plusieurs raisons. Pour atteindre la pression artérielle souhaitée, il faut généralement recourir à plusieurs médicaments ; les patients et les médecins peuvent avoir une attitude négative à l'égard de traitement dans ce groupe d'âge ; les patients plus âgés ont plus de complications d'orthostatisme et d'autres effets secondaires.

Étiologie et pathogénie

La plupart des cas d'hypertension artérielle systolique et diastolique combinée surviennent avant l'âge de 55 ans. L'hypertension systolique, définie comme une tension artérielle systolique de plus de 140 mmHg avec une pression artérielle diastolique de moins de 90 mmHg, est principalement associées au vieillissement. D'autres différences chez les personnes âgées comprennent une réduction des taux de la rénine, une sensibilité plus élevée à la charge sodique et une augmentation de la résistance vasculaire périphérique.

Tableau clinique

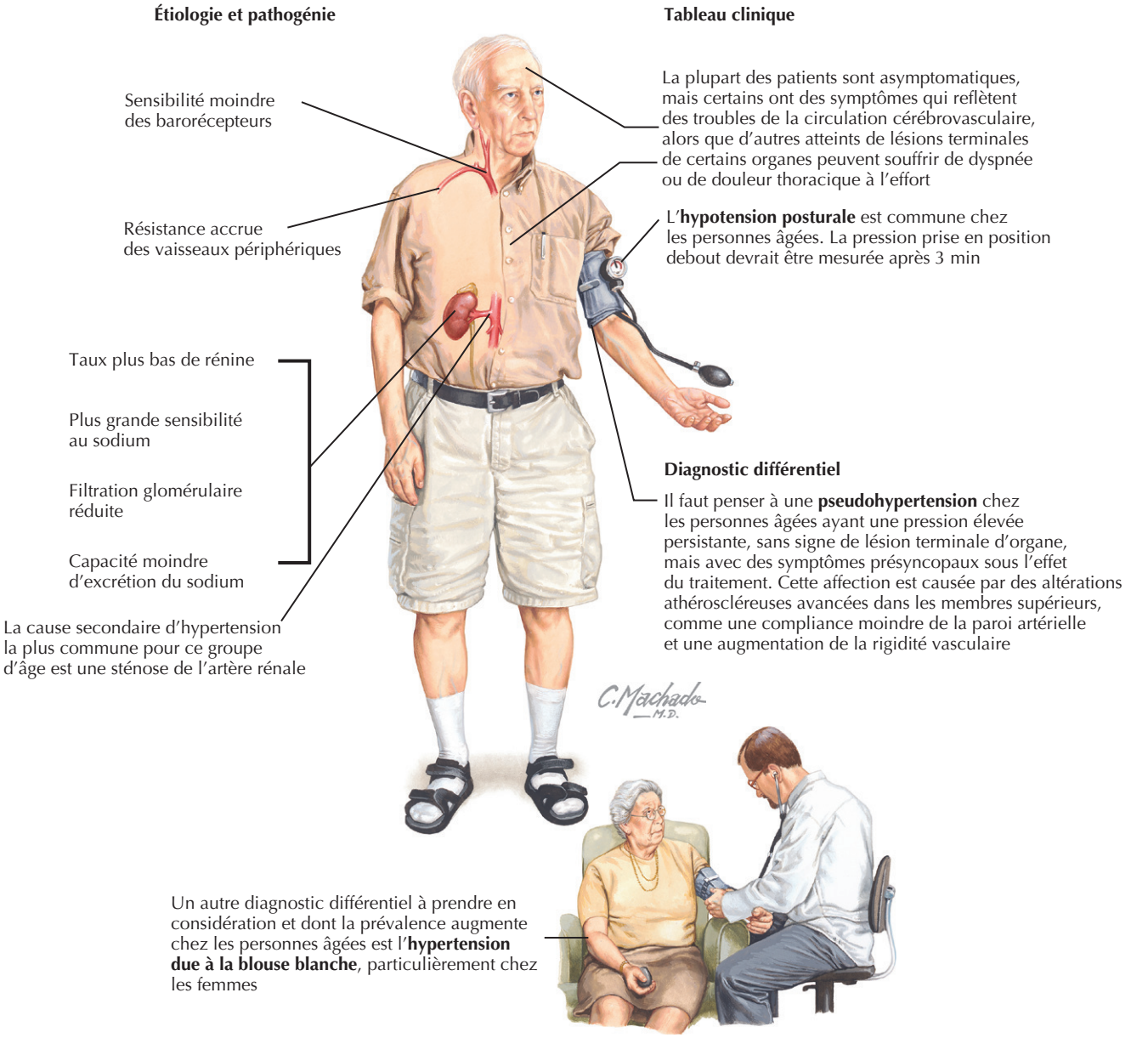
La plupart des patients n'ont pas de symptômes, ce qui contribue à l'absence de reconnaissance de ce problème et à l'épidémie qu'il représente en santé publique. Les patients peuvent se présenter avec des symptômes de maladies cardiovasculaires, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance rénale. L'examen physique peut révéler des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche, indiquant un risque accru de maladie cardiovasculaire (figure 180.1).

Diagnostic différentiel

Par « pseudohypertension », on entend des lectures sphygmomanométriques faussement élevées secondaires à une moindre compliance de la paroi artérielle et à une rigidité vasculaire accrue. Elle doit être envisagée chez les personnes âgées qui ont une pression artérielle élevée de manière persistante, sans manifestation de lésion terminale d'organe, mais avec des symptômes présyncopaux sous l'effet du traitement ou avec une différence de pression entre les bras.

Figure 180.1 Hypertension chez la personne âgée.

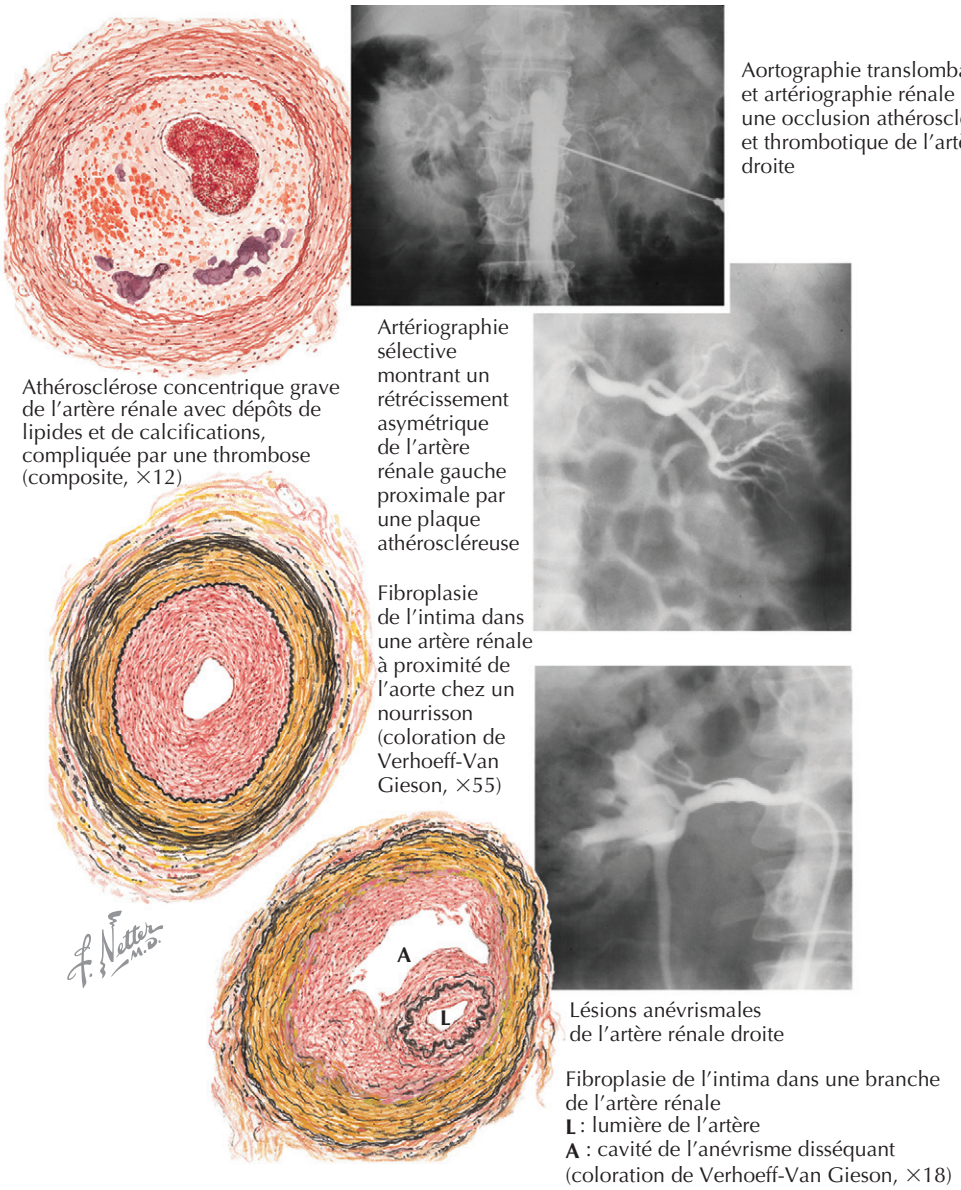
Pour tous les adultes, une pression systolique dépassant 140 mmHg avec une pression diastolique de plus de 90 mmHg, après au moins deux lectures, est signe d'hypertension. Chaque lecture doit être effectuée après que la personne est restée assise durant 3 min. Une seule lecture avec une pression systolique de plus de 210 mmHg ou une pression diastolique de plus de 120 mmHg est également signe d'hypertension



On parle d'«hypertension due à la blouse blanche» lorsque la tension artérielle prise en clinique dépasse considérablement celle qui est prise à la maison ou après que le patient a eu le temps de se détendre. Elle est plus souvent observée chez les patients âgés. L'arbre vasculaire moins compliant rend probablement les aînés plus vulnérables aux fluctuations d'une pression sanguine labile. Pour identifier ce syndrome, un suivi de la pression artérielle en ambulatoire (Holter tensionnel) peut être utile; Medicare rembourse la prestation. En plus de la détection d'une pression artérielle plus faible qui peut mieux correspondre aux futurs événements cardiovasculaires que les lectures en clinique, l'absence d'une diminution de la pression artérielle durant la nuit peut identifier les patients qui courent un risque particulièrement élevé de futures complications cardiovasculaires.

Les causes secondaires d'hypertension sont beaucoup moins fréquentes chez les patients âgés, et une évaluation plus poussée n'est indiquée que lors de l'apparition objectivée d'une hypertension prononcée ou si le contrôle de la pression artérielle s'avère difficile. Une sténose de l'artère rénale est la cause la plus fréquente de pression élevée dans ce groupe d'âge (figure 180.2), mais parmi ces patients,

Figure 180.2 Diverses maladies de l'artère rénale pouvant provoquer de l'hypertension.



nombreux sont ceux qui ont une athérosclérose diffuse des petits vaisseaux. Aussi, lever une sténose de l'artère rénale ne corrige pas nécessairement l'hypertension.

Démarche diagnostique

Le diagnostic de l'hypertension est basé sur le système de classification utilisé par le Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure chez tous les adultes (pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg ou pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg). L'hypertension systolique, jadis appelée « hypertension systolique isolée », est définie comme une pression artérielle systolique de plus de 140 mmHg avec une pression artérielle diastolique de moins de 90 mmHg. Le diagnostic repose sur au moins deux lectures au moyen d'un brassard de taille appropriée, après que la personne est restée assise pendant 3 min. Parce que la variabilité de pression artérielle est plus grande chez les personnes âgées, de multiples lectures sont d'une grande importance. L'hypotension orthostatique est fréquente chez les aînés ; aussi, avant d'entreprendre ou de modifier le traitement, la pression artérielle doit être mesurée après que le patient est resté debout durant 3 min.

Soins et traitement

Pourquoi traiter ?

Il est démontré que le traitement pharmacologique de l'hypertension systolique chez les patients les plus âgés réduit

la fréquence des événements cardiovasculaires, notamment les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance cardiaque. Chez les patients âgés traités, des études ont montré régulièrement des réductions de 35 % des AVC, de 50 % des insuffisances cardiaques congestives et de 30 % de l'ensemble des événements cardiovasculaires. Une méta-analyse des risques et des avantages du traitement de l'hypertension systolique isolée chez les personnes âgées a révélé que le traitement a diminué la mortalité totale de 13 %, la mortalité cardiovasculaire de 18 %, toutes les complications cardiovasculaires de 26 % et les AVC de 30 %. Des avantages plus importants ont été observés chez les hommes, chez les patients de plus de 70 ans et chez les patients qui avaient déjà souffert de complications cardiovasculaires. Il faut souligner que les bénéfices sont observés surtout chez les patients les plus âgés, ceux de plus de 80 ans, avec 22 % de réduction des événements cardiovasculaires et 39 % de réduction des insuffisances cardiaques. Une amélioration de la mortalité par le traitement chez les patients très âgés est moins évidente, mais la qualité de vie est nettement améliorée et, dans ce groupe d'âge, la réduction des accidents vasculaires cérébraux et des insuffisances cardiaques est significative.

Traitement optimal

Les directives thérapeutiques pour les personnes âgées et les patients plus jeunes sont similaires. Les diurétiques thiazidiques doivent être considérés comme médicaments de première ligne ; ce sont les agents qui ont été utilisés dans de vastes essais de traitement de l'hypertension systolique chez les patients âgés. En outre, ces agents sont peu coûteux, généralement bien tolérés et se sont récemment avérés d'efficacité égale ou meilleure dans la réduction des futurs événements cardiovasculaires. La plupart des patients âgés atteints d'hypertension systolique requièrent plus d'un médicament ; beaucoup auront besoin de trois médicaments pour atteindre la pression artérielle optimale. D'autres agents tels que les β-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les inhibiteurs calciques sont également efficaces et devraient être ajoutés en fonction des comorbidités spécifiques des patients comme l'insuffisance cardiaque congestive.

Éviter les erreurs de traitement

Les patients âgés sont beaucoup plus susceptibles d'avoir des baisses de pression artérielle orthostatique, des pressions labiles et de l'hypertension due à la blouse blanche. La pression artérielle en position debout doit être contrôlée chez tous les patients âgés, et le traitement doit être basé sur cette lecture. Le suivi ambulatoire de la pression artérielle est souvent utile chez les patients qui connaissent des effets secondaires importants et des symptômes d'orthostatisme sous les effets du traitement malgré une tension artérielle normale, voire élevée, lorsqu'elle est mesurée en clinique.

L'âge seul ou la crainte d'effets indésirables ne doivent pas conduire à l'évitement du traitement. Des données fiables ont montré que les patients âgés tolèrent un traitement avec peu ou sans aucune altération de leur qualité de vie.

Futures directions

Une plus grande attention est accordée à la diminution du risque de démence. De plus en plus de données probantes provenant de multiples et vastes essais de traitement de l'hypertension systolique chez des personnes âgées objectivent l'association de la démence à une hypertension préalable. Le risque semble inclure non seulement la démence vasculaire, mais aussi la démence de type Alzheimer. Peut-on prévenir ou modifier le développement de la démence en traitant de manière plus agressive l'hypertension ? Étant donné les liens complexes entre l'âge, la démence et l'hypertension, accompagnant le vieillissement des adultes aux États-Unis, cette question revêt une grande importance en santé publique.

Les connaissances sur le traitement de l'hypertension chez les personnes âgées augmenteront avec la reconnaissance de la prévalence de la maladie dans cette tranche d'âge et avec l'organisation d'essais spécifiquement conçus pour ces patients. Dans le passé, par crainte de causer un dommage, on avait tendance à traiter insuffisamment les patients âgés. Puisque ceux-ci courent un risque élevé de maladie cardiovasculaire, toute intervention bénéfique sur ce point le sera effectivement de manière absolue. Commencerons-nous à reconnaître l'âge comme un nouvel équivalent cardiovasculaire et à traiter l'hypertension chez les patients âgés de manière plus agressive ?

Ressources supplémentaires

Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). Accessible à http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.htm.

Ce rapport a été parrainé par le National Heart, Lung and Blood Institute et fournit des informations pour les patients, le public et les professionnels de santé. On y trouve également une revue complète des données et un résumé de recommandations.

Données probantes

1. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic in Europe (Syst-Eur) Trial. Lancet 1998 ; 352 : 1347-51. SHEP Cooperative Research Group : Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991 ; 265 : 3255-64. PMID : 2046107.

Les études de suivi à partir du travail original qui examinait les effets du traitement de l'hypertension systolique chez les personnes âgées montrent que les groupes traités à l'origine ont eu une réduction significative du risque de troubles cognitifs en comparaison du groupe placebo. L'une des observations particulièrement intéressante est le fait que toutes les causes de démence, vasculaire et maladie d'Alzheimer, ont été moindres dans les groupes traités.

2. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people : a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. INDANA Group. Lancet 1999 ; 353 : 793-6. PMID : 10459960.

   Cette étude répond à la question du traitement des personnes très âgées, la plus forte croissance démographique aux États-Unis. Il a été constaté que, même dans ce groupe, le traitement de l'hypertension systolique semble être bénéfique dans la réduction des insuffisances cardiaques et des AVC. Bien qu'aucune diminution évidente de la mortalité n'ait été démontrée, on pense que le bénéfice important lié à la réduction des AVC chez les personnes très âgées justifie une thérapie.

3. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients : cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. Lancet 1999 ; 354 : 1751-6. PMID : 10577635.

   Cette étude marquante traite de la question de savoir quel est le meilleur antihypertenseur. Elle révèle que des agents plus anciens comme les diurétiques thiazidiques sont d'efficacité égale, sinon supérieure, dans la prévention des accidents cardiovasculaires lorsqu'on les compare aux agents plus récents, actuellement souvent utilisés et promus.

4. Straessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. A randomised double-blind companison of placeso and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet 1997 ; 350 : 757-64. PMID : 9297994.

   Ce vaste essai et d'autres organisés durant la même période concernaient des patients âgés avec hypertension systolique isolée. Ils ont démontré clairement que le traitement de l'hypertension systolique conduit à une diminution des accidents cardiovasculaires, des AVC et des insuffisances cardiaques.

Michael A. Hill

181

Délire

Introduction

Le délire est un trouble physiologique bilatéral de la fonction corticale. Associé à des perturbations de la conscience, de l'attention, de la cognition et de la perception, il se développe de manière aiguë ou subaiguë et fluctue typiquement au cours de la journée. Le délire est aussi appelé «syndrome cérébral organique aigu», «encéphalopathie métabolique» ou «toxique», «état confusionnel aigu» et «syndrome cérébral toxique». Cette affection potentiellement mortelle passe souvent inaperçue ou est diagnostiquée erronément par les professionnels des soins de santé, ce qui fait de la reconnaissance de l'affection ainsi que de la recherche des facteurs déclenchants et de leur atténuation les objectifs centraux du traitement.

Historiquement, l'absence de critères clairs pour la définition du délire a brouillé les estimations de prévalence, mais à tous égards, c'est une affection commune. Les coûts sont estimés à plus de 8 milliards de dollars par an. Le délire est très fréquent chez les patients hospitalisés (10 à 30 %), avec un nombre particulièrement remarquable dans certaines populations, comme les patients âgés (jusqu'à 50 %), les malades du sida (30 à 40 %), les patients opérés (jusqu'à 50 %) et les patients brûlés. La prévalence chez les patients en phase terminale peut atteindre 80 %. De plus, 6 à 7 % des patients en maison de repos, 5 à 10 % des personnes âgées admises dans les services d'urgence et 1 à 2 % des populations vivant à domicile souffrent de délire.

Les facteurs de risque comprennent l'âge avancé, des troubles cognitifs (en particulier la démence), une lésion cérébrale préexistante, des maladies médicales chroniques et une intoxication médicamenteuse. Chez les patients hospitalisés, la démence est un facteur de risque particulièrement important de délire. Presque la moitié des patients atteints de démence admis à l'hôpital ont eu, ou auront, un délire. Inversement, chez 25 à 80 % des patients hospitalisés avec délire, on trouvera une démence préexistante. La démence est un tel facteur prédisposant au délire que toute modification subite de l'état mental chez un individu dément doit être considérée comme un délire, jusqu'à preuve du contraire. D'autres risques prédictifs pour les patients hospitalisés comprennent l'utilisation de contentions physiques, la malnutrition, la consommation de plus de trois nouveaux médicaments, l'utilisation de sonde vésicale, une déficience auditive ou visuelle, de nombreux changements de chambre, de fortes douleurs postopératoires, l'utilisation de mépéridine ainsi que tout événement iatrogène.

Étiologie et pathogénie

En sachant ce dont le cerveau a besoin au plan physique et métabolique pour fonctionner normalement, on peut imaginer quelles sont les causes potentielles de délire. Les facteurs essentiels sont une oxygénation et une nutrition adéquates, l'absence de toxine et d'infection, une régulation étroite de la température et une hydratation normale. Ainsi, les causes sont variées et comprennent habituellement une combinaison de facteurs qui perturbent cet équilibre physiologique délicat (tableau 181.1). La physiopathologie exacte reste incertaine, mais des déficiences dans le système d'activation réticulaire et de la transmission cholinergique peuvent être sous-jacentes dans la plupart des délires. En fin de compte, le délire peut être vu comme un signe précoce d'insuffisance cérébrale imminente, la fonction des zones du cerveau moins immédiatement indispensables à la vie (par exemple le cortex) s'affaiblissant, tandis que celle de plusieurs régions essentielles (mésencéphale et tronc cérébral) se maintient. Vue sous cet angle, la gravité de ce trouble peut être mieux appréciée.

Sur la base de critères diagnostiques proposés par l'ouvrage *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition (*DSM-IV*), les causes peuvent être grossièrement classées comme relevant d'une affection médicale générale,

Tableau 181.1 Causes potentielles du délire

Causes potentielles du délire	Exemples (liste partielle)
Médicaments	Syndrome malin dû aux neuroleptiques (SMN), toxicité anticholinergique, neurotoxicité idiosyncrasique, réactions allergiques, effets combinés (par ex., stupéfiants plus antihistaminiques)
Anomalies métaboliques	Hypoxie, anémie, hypoglycémie, déséquilibre électrolytique, déséquilibre aqueux (notamment déshydratation), urémie, encéphalopathie hépatique
Processus infectieux	Intracrâniens (encéphalopathie, méningite), systémiques (pneumonie, septicémie, hépatite, grippe)
Troubles du système nerveux central	Traumatisme crânien, masse intracrânienne, maladie dégénérative, maladie cérébrovasculaire, vasculite
Carences en vitamine	Thiamine (encéphalopathie de Wernicke), cyanocobalamine
Toxines	Organophosphates, CO, solvants organiques, éthylène glycol, métaux lourds
Intoxications	Stimulants, anticholinergiques, hallucinogènes, phéncyclidine
États de sevrage	Alcool (delirium tremens), sédatifs hypnotiques, opiacés
Divers	Épilepsie (état de mal partiel, délire postcritique) Privation sensorielle Privation du sommeil paradoxal Dérégulation de la température (fortes fièvres)

Encadré 181.1 Symptômes et signes fréquents du délire

Symptômes courants du délire

- Désorientation dans le temps, de lieu et de situation (et parfois de personne)
- Mémoire récente perturbée, rappel confus, troubles visuospatiaux
- Troubles de la perception (mauvaises interprétations, illusions, hallucinations)
- Désorganisation de la pensée et de la parole, conversation non pertinente, illusions sensorielles
- Labilité émotionnelle, en particulier crainte (qui peut mener à de l'agressivité et à des comportements d'évasion)

Signes courants de délire

- Troubles psychomoteurs, entre autres hyperactivité (souvent avec psychose), hypoactivité avec somnolence, états mixtes
- Électroencéphalogramme avec ralentissement généralisé (sauf dans les états de sevrage des sédatifs hypnotiques ou de l'alcool)
- Dysarthrie, aphasie, dysgraphie, dysnomie
- Résultats spécifiques de l'examen physique : astérixis dans l'encéphalopathie hépatique et paralysie des nerfs crâniens dans l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke

de l'abus d'une drogue ou de son sevrage, d'étiologies multiples ou d'une étiologie indéterminée.

Les variantes de l'*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10th revision (ICD10) sont les suivantes : délire non induit par l'alcool ni par d'autres substances psychoactives ; délire non superposé à une démence ; délire superposé à une démence ; autres délires (y compris délire d'origine mixte, états confusionnels subaigus).

Tableau clinique

La caractéristique essentielle du délire est une diminution du niveau de conscience avec altération de la capacité de soutenir, de déplacer ou encore de focaliser l'attention (figure 181.1). En raison de ce déficit de base, une foule d'autres signes et de symptômes peuvent être attendus (encadré 181.1). Typiquement, les symptômes fluctuent au fil du temps et sont souvent plus intenses la nuit (*état crépusculaire*). Le début peut être aigu ou subaigu, les symptômes avant-coureurs sont l'agitation, l'anxiété, l'irritabilité, l'inattention ou des troubles du sommeil évoluant vers un délire en 24 à 72 h. Les symptômes peuvent durer moins de 1 semaine à plusieurs mois, la plupart disparaissant dans les 10 à 12 j ; 15 % durent plus longtemps que 30 j, et les symptômes persistent souvent après la sortie de l'hôpital. Un déficit cognitif persistant après récupération maximale est fréquent chez les patients âgés et chez les patients atteints de sida, et peut représenter un démasquage de la démence. Un délire chez le patient atteint d'affection médicale est associé à une morbidité importante : pneumonie, escarres de décubitus, hospitalisation plus longue et augmentation des complications postopératoires ; 25 % décèdent dans les 6 mois, et la mortalité des patients délirants hospitalisés est 3 à 7 fois plus élevée que celle des patients non délirants (appariés pour l'âge et la gravité de la maladie). La présentation générale peut être un état hyperactif (le plus souvent reconnu), hypoactif (souvent méconnu) ou mixte (plus courant). Un délire calme peut être plus grave en raison du risque accru de déshydratation, de malnutrition et de diagnostic erroné.

Diagnostic différentiel

Le délire est le plus souvent confondu avec la démence, la dépression grave ou d'autres troubles fonctionnels psychotiques, mais il est essentiel de ne pas laisser les symptômes psychiatriques conduire à une moindre surveillance médicale. Une évolution de la démence peut ressembler à un délire, en particulier dans les cas avancés où des antécédents

Figure 181.1 Délire.



fiables sont difficiles à obtenir, mais les changements les plus aigus de l'état mental chez les patients atteints de démence sont causés par le délire (même s'il n'est pas rare, quand le délire se résout, de constater que la démence s'est aggravée). Dans le cas de troubles de l'humeur, les perturbations cognitives sont généralement la conséquence d'un manque d'effort plutôt que d'un véritable déficit. La psychose avec une grave désorganisation cognitive peut ressembler à un délire avec désorientation, troubles de la mémoire et confusion générale. Toutefois, une diminution du niveau de conscience n'est pas observée en cas de psychose seule, et un électroencéphalogramme normal est plus compatible avec une psychose non délirante. *Bien que les symptômes de toutes ces affections puissent parfois se chevaucher, le caractère fluctuant de l'expression des symptômes, combiné à une réduction de l'état de conscience, est propre au délire.*

Démarche diagnostique

Tous les patients avec un délire d'*étiologie incertaine* requièrent des analyses sanguines (électrolytes, glucose, calcium, albumine, urée, aspartate transaminase, alanine transaminase, bilirubine, phosphatase alcaline, magnésium, PO_4), un hémogramme complet, un électrocardiogramme, une radiographie pulmonaire, une mesure de la saturation en O_2 ou des gaz du sang artériel, une analyse d'urine avec culture avec antibiogramme et un dépistage urinaire de drogues.

Quand cela est cliniquement indiqué, il faut envisager des examens sanguins spécifiques : tests syphilitiques de routine ou recherche d'anticorps antitréponèmes en fluorescence, dépistage de métaux lourds, dosages de la vitamine B_{12} et de l'acide folique, des anticorps antinucléaires,

des porphyrines urinaires, de l'ammoniac du sang, détection du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), dosage de la thyréostimuline, hémocultures, taux sanguins de médicaments (par exemple de la digoxine, du lithium, du phénobarbital, de la diphénylhydantoïne [phénytoïne], de la théophylline, des antidépresseurs tricycliques), ponction lombaire et neuro-imagerie (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique). Un électroencéphalogramme est probablement plus utile pour exclure (lorsqu'il est normal) que pour diagnostiquer le délire.

Un interrogatoire minutieux permet d'identifier les facteurs déclenchants ou les affections prédisposantes, alors que l'examen physique peut être utile pour l'identification des troubles favorisants. Le plus important est peut-être l'examen attentif des médicaments consommés, y compris tous les médicaments en vente libre et les produits nutraceutiques ; il faut se concentrer en particulier sur les agents anticholinergiques et les dépresseurs du système nerveux central. Pour les patients hospitalisés, il est important de noter que la cause d'un délire est souvent multifactorielle ; *aussi, la recherche d'une cause ne doit pas s'arrêter à l'identification du premier facteur identifié*.

Soins et traitement

Traitement optimal

La prise en charge optimale requiert que le diagnostic du délire soit suivi d'une recherche intensive de *toutes* les causes médicales susceptibles d'être traitées efficacement. Une reconnaissance précoce de délire offre d'importantes possibilités de prévention des handicaps et de détérioration irréversible. Toutefois, selon une estimation, 32 à 67 % de tous les délires passent inaperçus. Alors que la recherche des causes est en cours, il faut réduire la détresse des patients et assurer la sécurité. L'encadré 181.2 indique comment y parvenir.

Les médicaments peuvent parfois être utiles pour contrôler les symptômes ou pour augmenter le confort du patient, mais ils ne doivent jamais nuire à l'objectif principal d'identifier et d'atténuer les facteurs en cause. Les antipsychotiques et les benzodiazépines ont été les piliers du traitement pharmacologique, bien que d'autres agents soient parfois utiles pour des conditions spécifiques.

Les *antipsychotiques* peuvent être utiles contre la psychose, l'agitation, la labilité émotionnelle associée au délire. Ils se sont avérés plus efficaces que les benzodiazépines, avec moins d'effets secondaires dans la plupart des études, sauf dans les syndromes de sevrage à l'alcool et aux sédatifs hypnotiques. Des agents très puissants sont préférés en raison de leurs effets anticholinergiques et sédatifs minimes. Des effets secondaires extrapyramidaux sont possibles, mais ils ne constituent généralement pas une contre-indication à un usage à court terme contre le délire. Les antidotes anticholinergiques doivent être évités. Les antipsychotiques sont absolument contre-indiqués dans le syndrome malin des neuroleptiques (SMN). Si l'intervalle QTc dépasse 450 ms, il faut évaluer de plus près l'état cardiaque avant de commencer ou de poursuivre l'utilisation de ces agents.

Les choix traditionnels comprennent l'*halopéridol*, 1 à 2 mg toutes les 4 h par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse (0,25 à 0,50 mg pour les patients âgés), avec ajustement à des doses plus élevées, comme indiqué pour l'agitation continue (l'administration par voie intraveineuse ne doit pas être supérieure à 1 mg/min afin de réduire les complications cardiaques) et le *dropéridol* (il agit plus rapidement, est plus sédatif, les directives posologiques sont similaires, mais il peut allonger l'intervalle QTc).

Peu de données empiriques concernant l'utilisation de nouveaux agents antipsychotiques atypiques en cas de délire sont disponibles, et le fait qu'ils aient moins d'effets secondaires en cas d'utilisation à long terme dans les

Encadré 181.2 Stratégies thérapeutiques générales

- Identifier les facteurs étiologiques et les atténuer si possible.
- Assurer la sécurité et le confort des patients ainsi que de l'entourage.
- Éviter, si possible, les contraintes physiques, mais si c'est nécessaire pour assurer la sécurité, il faut y recourir.
- Améliorer la fonction et diminuer les symptômes (envisager des médicaments pour des symptômes graves).
- Réduire les facteurs qui peuvent exacerber le délire (tels que les médicaments anticholinergiques).
- Fournir un degré optimal de stimulation environnementale : la salle doit être convenablement éclairée, avec éventuellement un éclairage nocturne en soirée.
- Éviter une stimulation excessive ou une stimulation insuffisante. Maintenir au minimum l'exposition à des environnements chaotiques, car de nombreux patients délirants sont hyperréactifs à tout stimulus.
- Réduire les déficiences sensorielles (si l'état clinique le permet, il faut laisser les patients utiliser des lunettes et des prothèses auditives).
- Fournir des indices environnementaux pour faciliter l'orientation : la chambre doit comporter un calendrier et une horloge bien visibles.
- Le personnel et la famille doivent faire l'effort de rappeler souvent au patient quelle est la journée, quelle est la date et où il se trouve. Il peut aussi être nécessaire de lui rappeler qui sont les gens qui l'entourent.
- Si possible, des éléments familiers de la maison devraient être introduits dans le local.
- Encourager les interactions fréquentes avec le personnel et la famille.
- Envisager de parler au patient de sa confusion et de sa désorientation.
- Éliminer les médicaments non essentiels et assurer une hydratation ainsi qu'une nutrition adéquates.

troubles psychotiques primaires peut ne pas être pertinent pour le délire. Néanmoins, des agents récents comme la *rispéridone* (de 0,25 à 1 mg toutes les 6 h par voie orale) et l'*olanzapine* (2,5 à 5 mg 1 fois ou 2 fois par jour par voie orale ou intramusculaire) se sont avérés efficaces dans de petites études ouvertes et dans des rapports de cas. La *quétiapine* peut également être utile, surtout dans le délire hyperactif, quand une sédation est nécessaire (25 à 50 mg par voie orale 2 à 3 fois par jour).

Les *benzodiazépines* peuvent être utiles contre l'agitation et la peur. Ils conviennent en monothérapie contre le délire de sevrage des sédatifs hypnotiques ou de l'alcool, ainsi qu'en appoint des antipsychotiques, si les antipsychotiques seuls s'avèrent inefficaces contre l'agitation. Le lorazépam est le médicament de choix, car il agit de manière brève et n'a pas de métabolites actifs. Mais il faut éviter son utilisation chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique. Rappelez-vous que les benzodiazépines peuvent induire de l'amnésie et une dépression respiratoire, ce qui pourrait aggraver la confusion.

Des *anticholinestérasiques* (physostigmine, donépézil, rivastigmine) peuvent être utiles dans le délire anticholinergique et s'avérer actifs contre d'autres types de délire, parce que les neurones cholinergiques du tronc cérébral soutiennent l'activation corticale, et de nombreux délires peuvent résulter d'hypoactivité dans ce système (même si, dans le sevrage alcoolique, le problème peut être une suractivation catécholaminergique). La posologie pourrait être la suivante : physostigmine, 0,50 à 2 mg par voie intraveineuse ou intramusculaire ou par perfusion intraveineuse continue à 3 mg/h ; le donépézil, 5 à 10 mg 2 fois par jour ou la rivastigmine, 1,5 mg par voie orale 2 fois par jour, dose maximale 6 mg 2 fois par jour.

D'autres stratégies thérapeutiques comprennent la correction de causes spécifiques (comme la thiamine pour l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke) ou l'atténuation du dysfonctionnement cortical (comme la *thérapie par électrochocs* pour un SMN réfractaire ou un délire prolongé).

Éviter les erreurs de traitement

L'erreur la plus courante dans le traitement du délire est l'erreur d'identification du syndrome ou même le fait de ne pas le détecter. Ce qui empêche les interventions appropriées d'atténuation et peut conduire à la prescription de médicaments susceptibles de l'aggraver, comme les antipsychotiques anticholinergiques ou les benzodiazépines.

Futures directions

Pour le délire, l'amélioration du traitement sera probablement parallèle aux progrès dans la reconnaissance et la prise en charge des affections médicales en cause. Des travaux supplémentaires portant sur les perturbations neurochimiques du délire seront également nécessaires ; ils permettront de savoir si des agents qui améliorent la mémoire par des mécanismes cholinergiques peuvent inverser les symptômes du délire anticholinergique ou si des modulateurs excitotoxiques, comme la mémantine, peuvent également être bénéfiques dans d'autres types de délire. Dans ce même ordre d'idée, il est justifié de continuer à s'efforcer de prévenir, ou de réduire, la probabilité d'un délire dans les situations à haut risque, notamment en recourant de manière prophylactique à des agents anticholinestérasiques.

Ressources supplémentaires

American Family Physician. Accessible à http://www.aafp.org/afp/20030301/1027.html.

Ce site donne un aperçu du délire et de son traitement pour les médecins de famille.

American Geriatrics Society. Accessible à http://www.americangeriatrics.org/.

Ce site met à la disposition des patients et de leur famille du matériel d'éducation à propos de nombreuses affections gériatriques, notamment le délire.

American Psychiatric Association. Accessible à http://www.psych.org/.

On trouve ici les dernières directives pour la pratique médicale, mais aussi des conseils pour les patients et leur famille à propos du délire.

Sage Journals Online : Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology. Accessible à http://jgp.sagepub.com/cgi/content/abstract/19/2/83.

Notez l'article de 2006 intitulé « Delirium in Older Patients Admitted to General Internal Medicine ».

Données probantes

1. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with delirium. Am J Psychiatry 1999 ; 156 : 5 (Suppl) : 1-20.
   Ces directives ont été mises à jour en août 2004 ; elles constituent la meilleure mise au point du sujet actuellement disponible.
2. Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium : a review of the empirical literature. Palliat Support Care 2003 ; 3 (3) : 227-37.
   Cet article concerne l'utilisation de nouveaux agents antipsychotiques pour le traitement de l'agitation et de la psychose en cas de délire.
3. Coffey CE, Cummings JL, éds. Textbook of geriatric neuropsychiatry. 2e éd. Arlington : American Psychiatric Publishing ; 2000.
   Il s'agit du traité le plus complet et le mieux à jour actuellement disponible sur les questions de gériatrie neuropsychiatrique.
4. Cole MG. Delirium in elderly patients. Am J Geriatr Psychiatry 2004 ; 12 (1) : 7-21. PMID : 14729554.
   Cette revue se concentre sur la détection systématique et les stratégies de prévention pour les patients hospitalisés.
5. Dautzenberg PL, Mulder LJ, Olde Rikkert MG, et al. Delirium in elderly hospitalised patients : protective effects of chronic rivastigmine usage. Int J Geriatr Psychiatry 2004 ; 19 : 641-4. PMID : 15254920.
   Cet article aborde la question de savoir si les anticholinestérasiques pourraient être utiles contre le délire en général.
6. Lipowski ZJ. Delirium in the elderly patient. N Engl J Med 1989 ; 325 (9) : 578-82.
   Il s'agit de l'article pionnier sur le délire chez les personnes âgées.
7. Wilber ST. Altered mental status in older emergency department patients. Emerg Med Clin North Am 2006 ; 24 (2) : 299-316. PMID : 16584959.
   Des exemples précis sont décrits, notamment de délire, d'état stuporeux et de coma, ainsi que de démence, avec une attention particulière pour les patients plus âgés, visant l'amélioration de leur confort clinique.

Michael A. Hill

182

Démence

Introduction

La démence est un syndrome caractérisé par de multiples déficits cognitifs acquis menant à une réduction des capacités intellectuelles et à des déficiences dans le fonctionnement social ou professionnel. Les déficits comprennent toujours des troubles de la mémoire à court terme et un ou plusieurs des éléments suivants : diminution des compétences linguistiques (aphasie), difficultés de planification motrice (apraxie), déficits sensoriels (agnosie) et difficultés de jugement, de planification ou de pensée abstraite (fonction exécutive).

La prévalence de la démence augmente considérablement avec l'âge. Bien que les chiffres exacts ne soient pas connus, on estime que 4,5 millions de personnes aux États-Unis souffrent de la maladie d'Alzheimer (MA). Les chiffres de l'incidence et de la prévalence augmentent de façon spectaculaire chez les personnes âgées de 85 ans, avec des taux de prévalence de la MA proche de 50 % dans cette population (tableau 182.1). En plus de la MA, les démences les plus fréquentes comprennent la démence vasculaire (DVa), la démence à corps de Lewy (DCL) et les démences liées à l'alcool.

Les démences peuvent être sommairement classées comme primaires ou secondaires, sur la base de la physiopathologie conduisant aux lésions cérébrales ; corticales ou sous-corticales, en fonction de l'emplacement des déficits primaires ; réversibles ou irréversibles, en fonction des attentes du traitement ; à début précoce ou tardif, selon l'âge d'apparition. Les démences frontotemporales, la MA familiale et certaines DVa sont les démences les plus courantes à début précoce, tandis que la MA est la plus commune des démences tardives. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est la cause la plus commune des démences commençant avant l'âge de 55 ans.

La plupart des démences ont un début insidieux avec un déclin progressif sur plusieurs années. Certaines formes de démence ont un cours plus rapide (maladie de Creutzfeldt-Jakob [MCJ]) ; d'autres peuvent guérir spontanément ou avec un traitement (carence en vitamine B_{12}). En dépit des différences initiales dans les manifestations, les démences à un stade avancé sont souvent semblables. Les causes fréquentes de décès dans la démence avancée comprennent la pneumonie par aspiration, une septicémie à partir d'ulcères de stase, la déshydratation et les infections des voies urinaires.

Étiologie et pathogénie

La MA est la démence la plus commune et représente 50 à 75 % du nombre total des cas (avec un pourcentage encore plus élevé de cas après 80 ans). Elle a une évolution prévisible qui peut être divisée en stades de manière fiable. Les habiletés cognitives et sociales sont souvent perdues dans l'ordre inverse de leur développement, et les individus peuvent sembler bien fonctionner sur un plan social superficiel longtemps après qu'ils sont devenus incapables de prendre des décisions complexes, comme une planification financière. Les patients atteints de MA vivent habituellement 8 à 10 ans après le diagnostic, et celui-ci est souvent posé 3 à 4 ans après l'apparition des premiers symptômes.

La physiopathologie consiste en des concentrations anormalement élevées de plaques séniles (fragments insolubles de protéine amyloïde) et en des enchevêtrements neurofibrillaires (complexes perturbés des microtubules et des protéines tau), en particulier dans les zones hippocampiques et temporopariétales postérieures (figure 182.1). Le système cholinergique est dégénéré avec une diminution du taux de l'acétylcholine (ACh) et une importante perte de neurones dans des domaines comme le noyau basal de Meynert. Des diminutions de la sérotonine et de la

Figure 182.1 Pathologie microscopique dans la maladie d'Alzheimer.

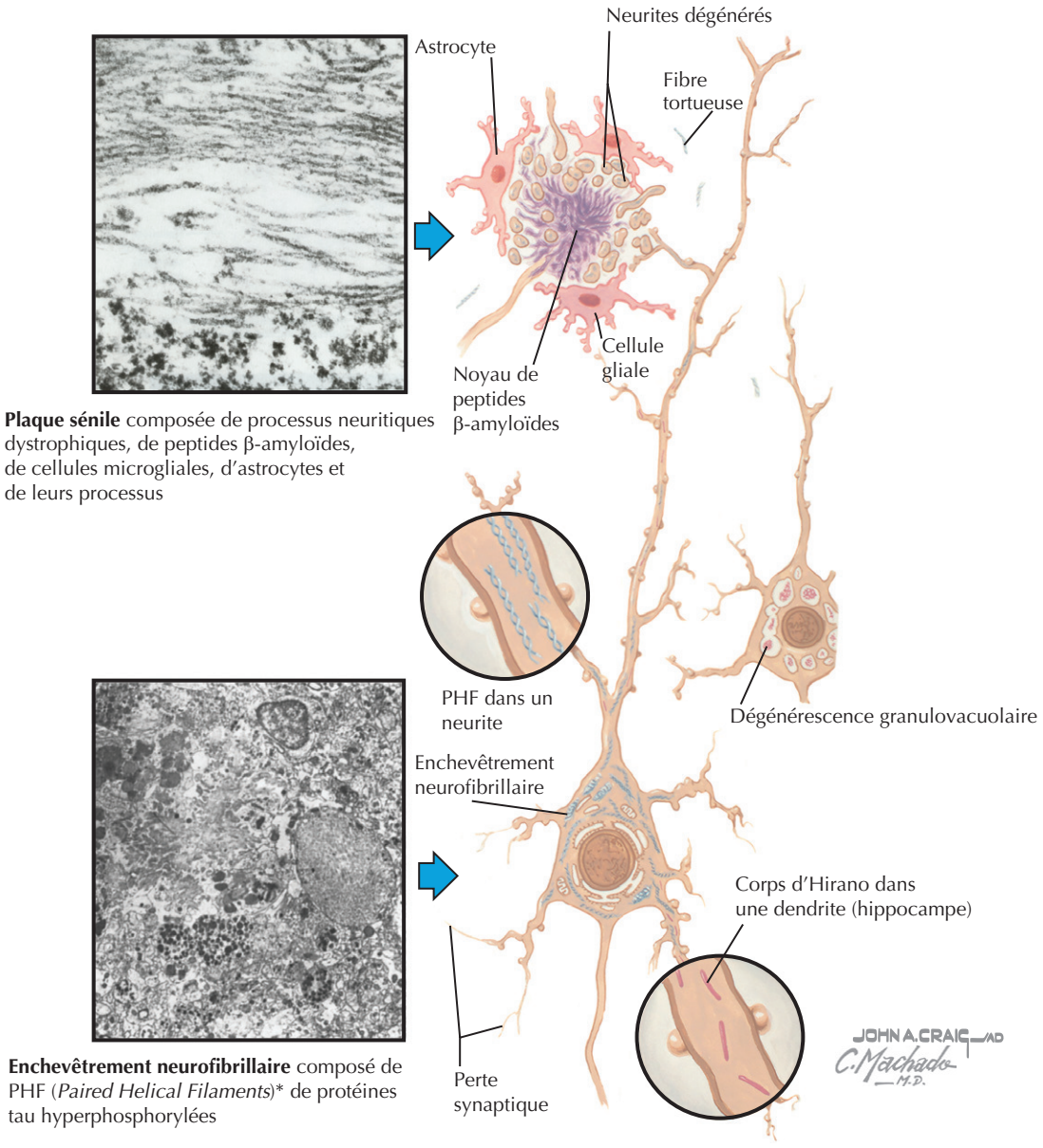


Tableau 182.1 Estimations de la prévalence de la démence

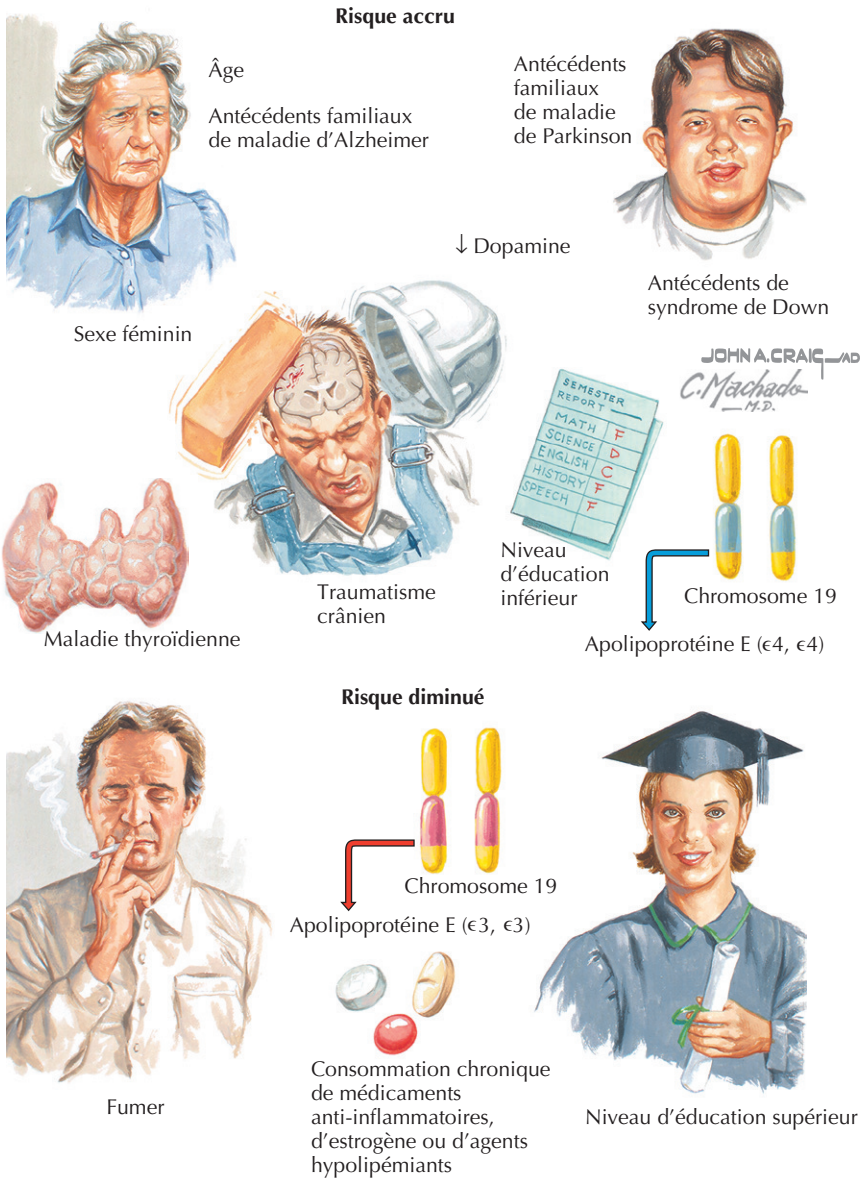
Âge	Estimations de la prévalence de la démence*	Âge (années)	Estimations d'incidence de la démence
> 65	5–10 %	65–74	0,5–1 %
> 75	10–20 %	75–84	2 –4 %
> 85	25–50 %	85–95	6–8 %
> 95	40–70 %	100 +	Peut se stabiliser ou diminuer après l'âge de 100 ans

* Les nombres inférieurs reflètent la prévalence des démences modérées à sévères.

noradrénaline et une augmentation de l'activité de la glutamine ont également été signalées dans la MA.

Des facteurs de risque bien établis sont : l'âge, des antécédents familiaux, le syndrome de Down, un traumatisme crânien, le sexe féminin et la génétique. L'allèle de l'apolipoprotéine E-4 (APO E-4) sur le chromosome 19 a été associé à la maladie d'apparition tardive, et de multiples mutations autosomiques dominantes sur les chromosomes 1, 14 et 21 ont été associées à des cas à début précoce. Des facteurs de risque comprennent l'origine ethnique (les

Figure 182.2 Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer.



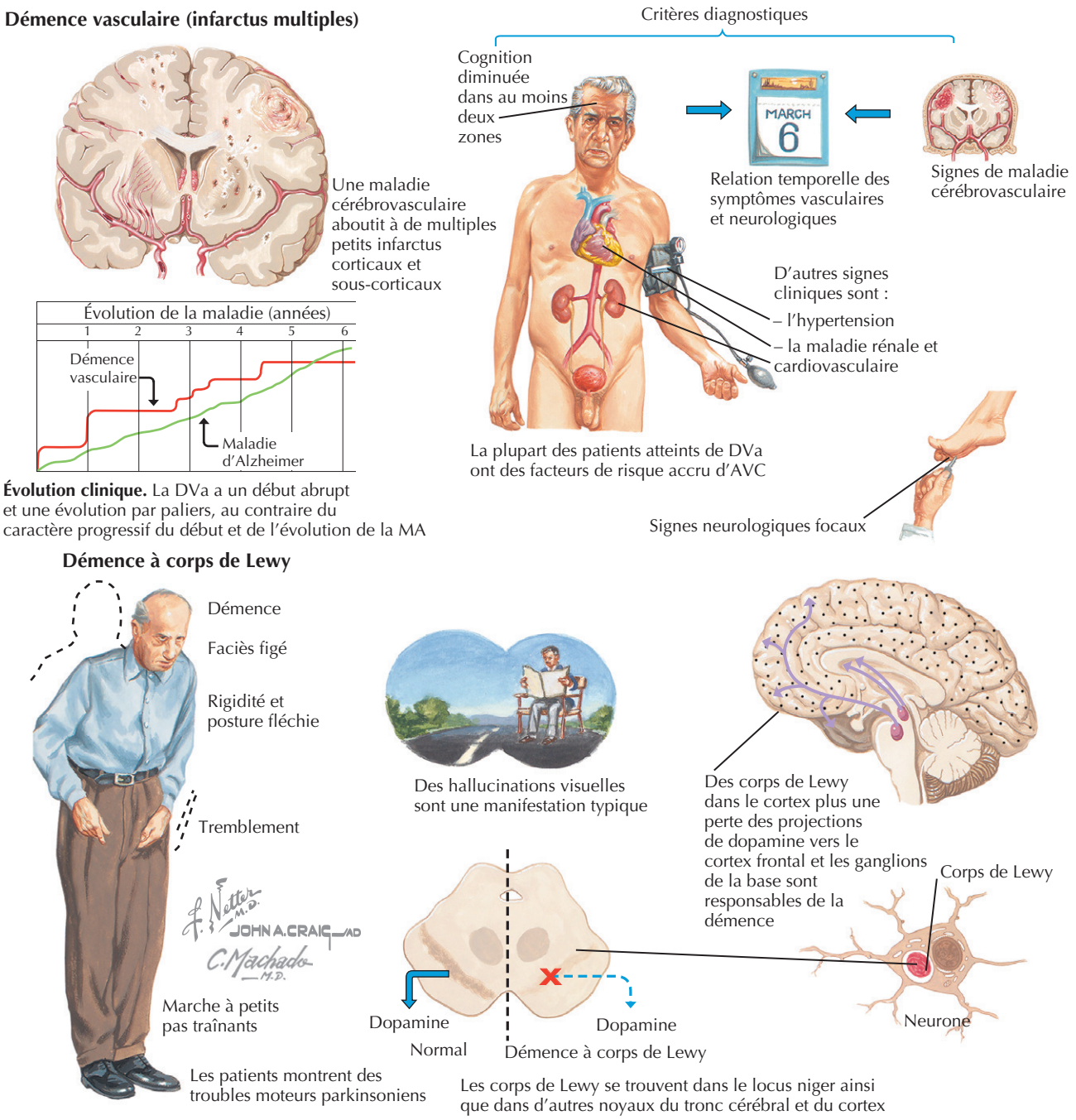
Afro-Américains sont plus touchés que les Blancs), une dépression d'apparition tardive, le diabète et les maladies cérébrovasculaires. Des facteurs potentiels de protection sont : l'éducation, l'utilisation de certains agents anti-inflammatoires, la prise d'estrogène, les antioxydants, les statines et les génotypes APO E-3 (figure 182.2).

La DVa est la deuxième démence en ordre de fréquence (15–20 %) et comprend la maladie de Binswanger, la démence par infarctus multiples, les dommages anoxiques, les affections compliquant un pontage coronarien et les maladies inflammatoires. L'âge, l'hypertension, le diabète et l'hyperlipidémie sont des facteurs de risque objectivés. Une DVa peut évoluer par étapes; elle est fréquemment associée à des lésions neurologiques focales. L'imagerie crânienne révèle le plus souvent une atrophie corticale et des changements dans la substance blanche périventriculaire qui sont consistants avec une maladie microvasculaire. La DVa a généralement une durée plus courte et un début plus précoce que la MA, mais les deux coexistent fréquemment (démence mixte). La DCL peut avoir une présentation similaire à celle de la MA, quoiqu'elle puisse se reconnaître sur la base des symptômes sous-corticaux, une plus grande fréquence d'hallucinations visuelles, une sensibilité aux médicaments antipsychotiques et un caractère plus fluctuant des symptômes (figure 182.3). Les démences liées à l'alcool sont également fréquentes (encadré 182.1).

Tableau clinique

La démence est toujours associée à des perturbations cognitives et à des troubles fonctionnels, alors que les déficits visuospatiaux et les troubles du comportement sont

Figure 182.3 Démence vasculaire et démence à corps de Lewy.



également fréquents. Les manifestations initiales peuvent varier selon le type de démence, le stade de la maladie, la volonté de demander de l'aide et la tolérance culturelle à certains types de symptômes. Les troubles de la mémoire et du langage comprennent la difficulté à retenir de nouvelles informations (échec de l'apprentissage); les déficits dans la recherche d'information (difficultés à retrouver un nom ou un mot); l'altération de la mémoire épisodique personnelle (objets égarés); les difficultés à dresser une liste; les déficiences de la mémoire déclarative (quoi) plus prononcées que celles de la mémoire procédurale (comment). La structure de la phrase devient typiquement moins complexe, alors que la compréhension auditive et la conversation sociale sont généralement préservées. Les troubles visuospatiaux peuvent conduire à ne pas reconnaître des proches, à se perdre dans un environnement familier et aux difficultés à dessiner en trois dimensions.

Les symptômes comportementaux sont presque universels et sont souvent l'objet principal des préoccupations et des plaintes des familles. L'incapacité à gérer ces types de symptômes entraîne souvent la nécessité d'un placement institutionnel. Le changement de personnalité survient tôt

Encadré 182.1 Démences moins communes

Démences primaires dégénératives

- Démences frontotemporales (maladie de Pick), démences de la sclérose latérale amyotrophique, maladie de Huntington

Troubles neurologiques associés à la démence

- Paralysie supranucléaire progressive (apathie profonde, paralysie du regard vers le bas)
- Démence due à la maladie de Parkinson (20–60 % des patients)
- Hydrocéphalie à pression normale (démence, incontinence, ataxie)
- Tumeurs (en particulier tumeurs frontales et temporales)
- Traumatismes crâniens (par ex., démence pugilistique)
- Hématome sous-dural (chronique), vasculite du système nerveux central, lupus
- Maladies démyélinisantes

Causes infectieuses de démence

- Neurosyphilis, maladie de Lyme, VIH
- Méningite ou encéphalite virale, parasitaire, bactérienne et fongique
- Démence postencéphalitique (en particulier après encéphalite herpétique)
- Infections opportunistes ou abcès cérébral
- Maladies humaines à prion (encéphalopathies spongiformes transmissibles, y compris la MCJ, la variante de la MCJ [maladie de la «vache folle»] et le kuru)

Causes médicales générales de démence

- Liée à l'alcool (syndrome de Korsakoff)
- Maladie de la thyroïde et des glandes surrénales
- Carence en vitamine (thiamine, niacine ou B_{12})
- Troubles métaboliques (démence de dialyse, encéphalopathie hépatique, hypercalcémie, troubles de la régulation de la glycémie, troubles électrolytiques, posthypoxie)
- Médicaments (sédatifs, antihypertenseurs, médicaments cardiaques, narcotiques, anticholinergiques)
- Maladie de Whipple, sarcoïdose, maladie de Wilson
- Toxines (métaux lourds, poisons organiques)

et comprend la passivité (par exemple l'apathie, le retrait social), la désinhibition (par exemple un comportement sexuel ou un langage déplacé) et des comportements centrés sur soi (par exemple enfantillage et perte de générosité). L'agitation est très fréquente et s'aggrave souvent avec l'évolution de la maladie. Elle est verbale (25 %) et physique (30 %), et comprend des comportements non agressifs comme les déambulations et les fugues (25 à 50 %). L'agression est fortement liée à l'épuisement des aidants familiaux, en particulier lorsque le patient se met à errer.

Des caractéristiques associées à la démence comprennent la dépression (se produit souvent au début, fréquente en cas de MA et de DVa); les délires (typiquement paranoïaques : soupçons de vol ou d'infidélité); les hallucinations (souvent visuelles, particulièrement fréquentes dans la DCL); les troubles du sommeil (insomnie, perturbations du cycle sommeil-réveil).

Les troubles fonctionnels et de performance aux tests cognitifs peuvent ne pas corréler fortement au début de la démence, parce qu'une personne peut fonctionner raisonnablement bien dans de nombreux domaines en dépit de déficits détectés au dépistage précoce de la maladie ou vice-versa. La vitesse et le caractère spécifique de la perte varient selon les individus. Des déficits apparaissent d'abord dans les activités instrumentales de la vie quotidienne telles que la gestion des finances, la conduite automobile, l'utilisation du téléphone, la prise de médicaments et le respect des rendez-vous. Finalement, des déficits se manifestent dans des aptitudes plus basiques comme l'alimentation, la toilette, s'habiller, manger et aller aux toilettes (activités de la vie quotidienne).

Diagnostic différentiel

Des déficiences légères de la mémoire sans baisse nette des capacités fonctionnelles sont appelées *déficiences cognitives légères*. Avec des scores du Mini Mental State Examination (MMSE) habituellement de l'ordre de 24 à 30, beaucoup de ces personnes sont au stade prémorbide de démence, et environ 15 % par an évoluent vers un syndrome démentiel intégral. Toutefois, d'autres restent stables ou se rétablissent complètement avec le temps.

Dans un syndrome purement amnésique, la mémoire à court terme est altérée sans déficiences significatives dans d'autres domaines cognitifs (par exemple syndrome amnésique alcoolique), alors que le déficit essentiel dans le délire est une baisse du niveau de la conscience et de l'attention avec une fluctuation rapide des symptômes (même si la plupart des symptômes de la démence sont également présents).

Le *retard mental* est un trouble du développement lié à des capacités intellectuelles déficientes qui peuvent avoir, ou ne pas avoir, d'incidence sur la mémoire. Par *pseudodémence*, on entend une déficience cognitive dans le cadre d'un autre trouble psychiatrique, comme la dépression; cette déficience est souvent attribuée à une concentration moindre ou à la faiblesse des efforts durant les tests. Enfin, une aphasie réceptive peut être confondue avec la démence en raison de tests cognitifs déficients secondaires à une insuffisance de compréhension.

Fait intéressant, plusieurs de ces affections ont un lien avec la démence : par exemple, les patients atteints du syndrome de Down courent un grand risque de développer une MA précoce; une pseudodémence et une déficience cognitive légère annoncent souvent l'apparition d'une démence vraie, et le délire est une complication extrêmement fréquente des démences.

Démarche diagnostique

Un interrogatoire minutieux du patient et d'un informateur fiable est indispensable pour la détection précoce, la chronologie des symptômes et des troubles fonctionnels

Tableau 182.2 Types de démence et diagnostic

Type de démence	Suggéré par	Type de démence	Suggéré par
Maladie d'Alzheimer	Début insidieux et aggravation progressive Déficits surtout de la mémoire de rétention au début de l'évolution Apparition après l'âge de 70 ans sans signes focaux ou troubles de la marche Exclusion de démences réversibles Difficultés à dresser une liste	Démence vasculaire	Apparition relativement brusque avec une évolution par paliers ou fluctuante Antécédents d'AVC, d'hypertension ou de diabète Signes ou symptômes neurologiques focaux Labilité émotionnelle, dépression Plaintes somatiques avec préservation relative de la personnalité
Démence à corps de Lewy	Au début, troubles de la fonction exécutive plus marqués que les troubles de la mémoire Déficits fluctuant au cours de la journée Hallucinations visuelles Léger parkinsonisme et sensibilité aux antipsychotiques	Syndrome de démence de la dépression (pseudodémence)	Déficiences de la mémoire et de la concentration en l'absence d'apraxie, d'agnosie et d'aphasie Apathie, faible motivation et autres signes neurovégétatifs de la dépression Plaintes exagérées quant aux troubles de mémoire, peu d'effort dans les tests Antécédents de changements cognitifs avec dépression
Démence frontotemporale	Changements importants et précoces de personnalité avec apathie, désinhibition et comportement antisocial Comportement étrange et stéréotypes verbaux tels que «allons-y, allons-y» Aptitudes visuospatiales conservées	Démence liée au VIH/sida	Perte de mémoire, ralentissement psychomoteur, difficultés dans la résolution de problèmes, apathie Signes neurologiques tels que tremblements, ataxie, hyperréflexie, syndrome frontal Âge < 55 ans
Démence sous-corticale	Ralentissement psychomoteur, dysfonctionnement des systèmes frontaux, perte de la mémoire à court terme Dépression et apathie Signes neurologiques tels que parkinsonisme, ataxie, incontinence urinaire Difficultés de langage moins prononcées même après une longue évolution	Délire *(par opposition à la démence)*	Début aigu ou subaigu Troubles de la conscience et de l'attention Évolution fluctuante Pensée désorganisée Maladie médicale Changement de l'état mental chez le patient atteint de démence préexistante

étant d'une importance particulière. Un examen physique complet avec un accent particulier sur l'examen neurologique est un élément important du bilan initial. Des outils de dépistage cognitif sont utiles pour objectiver les déficits et pour surveiller l'évolution. Il s'agit par exemple du MMSE ou du Six-Item Blessed Orientation-Memory-Concentration Test (test de concentration, de mémoire et d'orientation en six points selon Blessed). Le MMSE est largement disponible et facile à utiliser et doit être envisagé chez tous les nouveaux patients âgés de plus de 65 ans. Des scores inférieurs à 24/30 sont considérés comme inquiétants pour les personnes ayant atteint au moins un niveau de scolarité de fin d'école primaire (± 12 ans). Le test de dessin d'une horloge est une autre épreuve facile pour le dépistage de la démence, en particulier de la MA. L'évaluation neuropsychologique ou la consultation d'un spécialiste doit être envisagée lorsque les tests cognitifs et d'évaluation fonctionnelle sont en conflit, quand une démence débutante est fortement suspectée chez une personne de quotient intellectuel (QI) élevé avec un MMSE normal, pour des évaluations d'aptitude dans le cadre d'une procédure judiciaire ou si un léger déficit est observé dans le contexte suivant : un faible QI ou une éducation limitée, des difficultés de langue ou l'appartenance à une minorité raciale ou ethnique.

La démarche diagnostique cherche à exclure les troubles autres que la démence, à identifier les démences réversibles (13 %), comme l'hydrocéphalie à pression normale,

Figure 182.4 Options pharmacologiques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

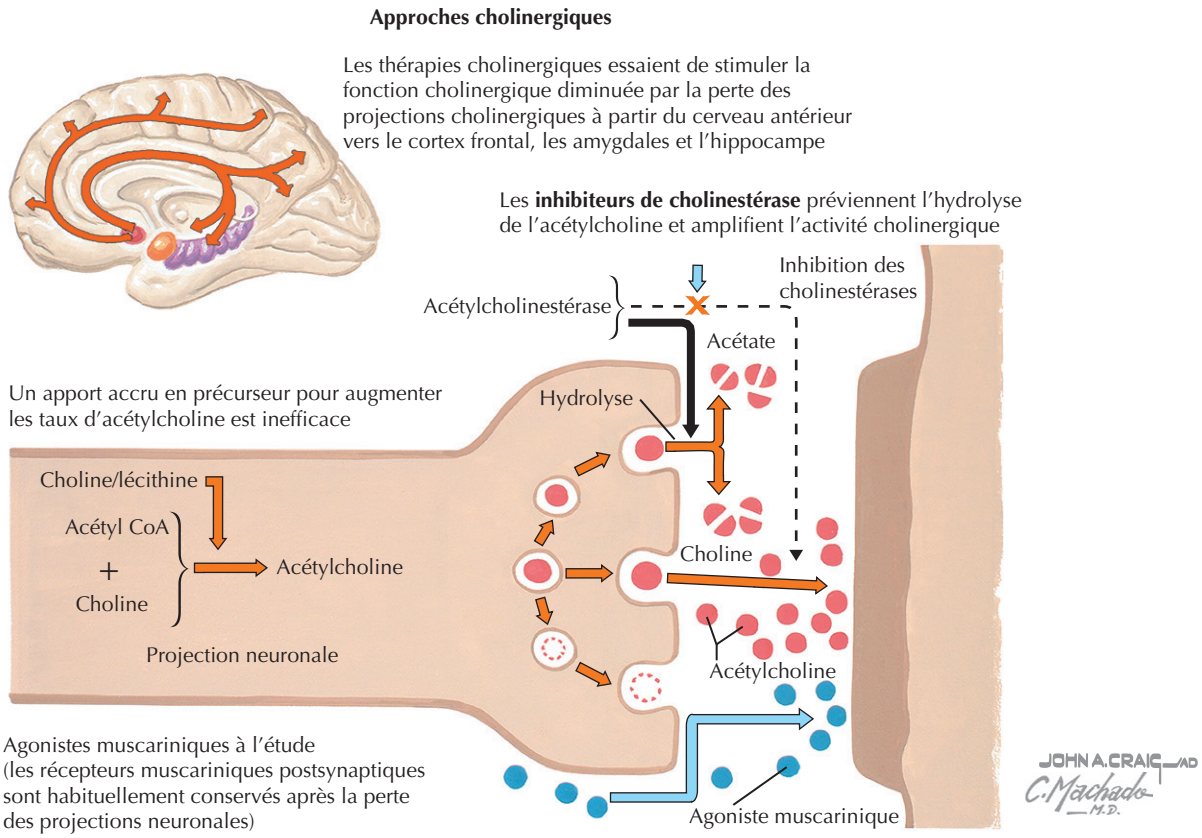
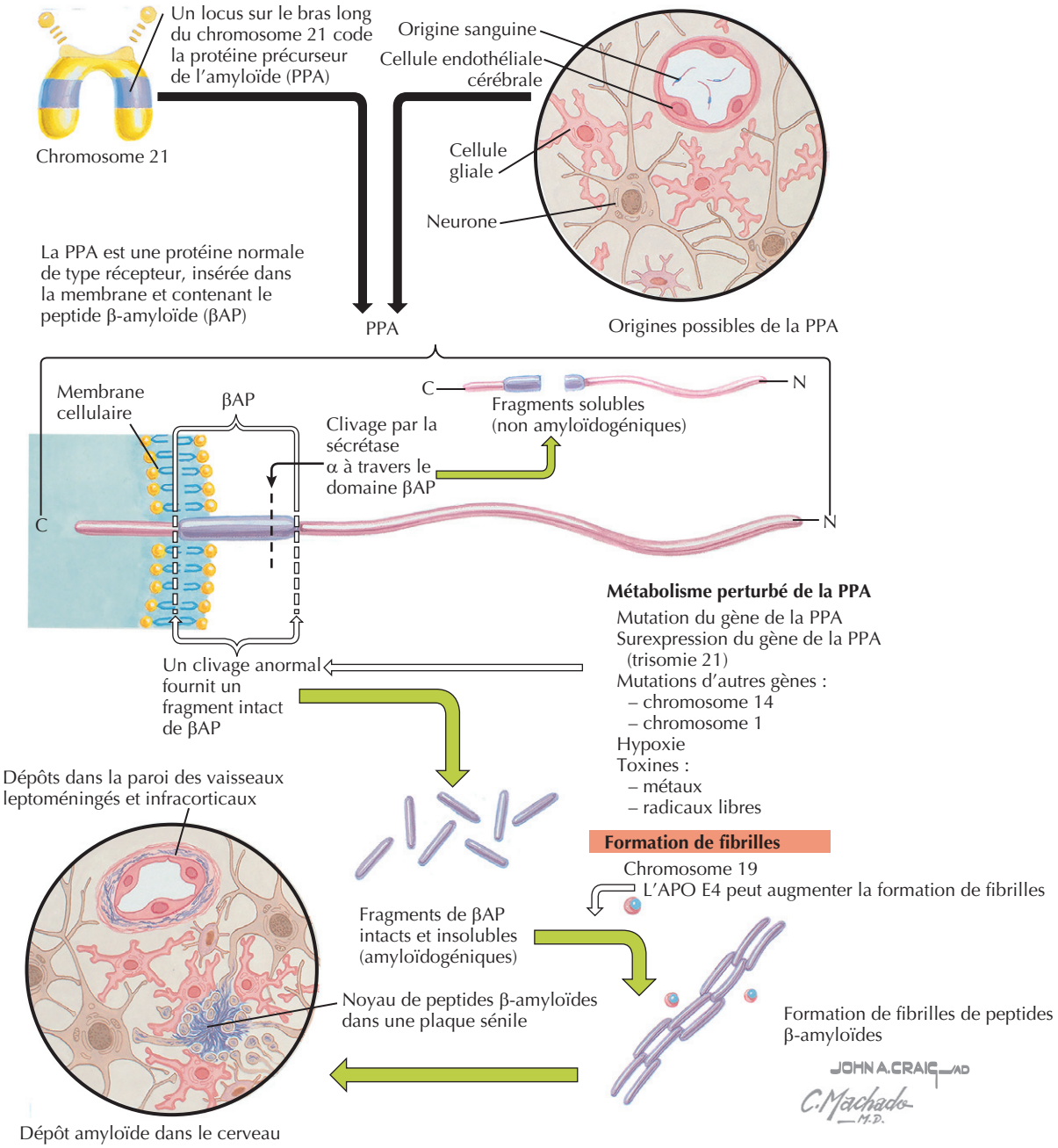


Tableau 182.3 Inhibiteurs des cholinestérases

Médicament	Dose initiale	But	Remarques
Tacrine	10 mg 4 fois par jour	120–160 mg/j	PAS EN PREMIÈRE LIGNE, car la posologie est de 4 fois par jour et peut perturber les tests hépatiques
Donépézil	5 mg tous les jours	10 mg chaque jour	Maintenir la dose de départ durant 1–3 semaines pour minimiser les effets secondaires
Rivastigmine	1,5 mg 2 fois par jour	6–12 mg/j	Effets indésirables similaires à ceux de la tacrine, du donépézil et de la galantamine : nausées, vomissements, bradycardie
Galantamine	4 mg 2 fois par jour	8–12 mg 2 fois par jour	Inhibiteur anticholinestérasique réversible avec modulation des récepteurs pour augmenter la libération d'acétylcholine

les carence en B_{12} et en folate, une maladie thyroïdienne ou des troubles psychiatriques, mais aussi à identifier le syndrome spécifique de la démence (tableau 182.2). Une évaluation de routine comprend un hémogramme complet, des dosages sériques (électrolytes, calcium, glucose, urée, créatinine, enzymes hépatiques, B_{12} et acide folique), des tests de fonction thyroïdienne, une analyse d'urine et les tests sérologiques de détection de la syphilis. Il faut également envisager, lorsque cela paraît indiqué, une vitesse de sédimentation, le dépistage du VIH, une radiographie pulmonaire, une recherche de métaux lourds dans les urines de 24 h, un dépistage toxicologique, une imagerie neurologique, une ponction lombaire, un électroencéphalogramme (EEG), une imagerie fonctionnelle, les tests de détection de la maladie de Lyme, des études du système endocrinien (autres que la thyroïde) et la sérologie des connectivites. L'imagerie neurologique doit être envisagée dans tous les nouveaux cas, bien qu'elle puisse être considérée comme facultative chez les personnes âgées de 80 ans sans symptômes, signes focaux, convulsions ou troubles de la marche. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est préférée si le patient peut la tolérer. Une ponction lombaire est indiquée en cas de suspicion de cancer métastatique, d'infection du système nerveux central (SNC), de sérologie positive pour la syphilis, d'hydrocéphalie, de démence avant l'âge de 55 ans, de démence rapidement progressive, d'immunosuppression et de suspicion de vasculite du SNC. Un EEG peut être utile pour distinguer le délire de la démence, le diagnostic de la MCJ et pour identifier les troubles épileptiques. Si elle est disponible,

Figure 182.5 Amyloïdogenèse dans la maladie d'Alzheimer.



l'imagerie fonctionnelle (tomographie par émission monophotonique, tomographie par émission de positons [PET], spectroscopie par résonance magnétique) peut contribuer à clarifier le type de démence dans les cas au diagnostic confus. La stadification identifie les besoins actuels en matière de soins et prévoit les besoins futurs. Les échelles d'évaluation fonctionnelle, comme le questionnaire sur les activités fonctionnelles, peuvent être utiles pour clarifier les déficiences et le suivi des réponses aux interventions. L'évaluation psychosociale doit aborder les problèmes des patients (sécurité et caractère approprié des conditions de vie actuelles, éventuelle comorbidité psychiatrique), la question du personnel soignant (adéquation du réseau de soutien, caractère dépressif du patient, planification financière) et les conditions environnementales (sécurité à domicile et conduite automobile).

Soins et traitement

Traitement optimal

Le traitement optimal nécessite une approche systémique qui tienne compte des besoins à la fois du patient et du personnel soignant. L'objectif principal est d'assurer la

sécurité du patient et de sa famille, d'améliorer la qualité de vie du patient et de son entourage et, finalement, d'éviter l'épuisement des proches du patient ainsi que, si possible, la mise en institution. Pour le patient, il faut tenter de minimiser les symptômes cognitifs, de reconnaître et traiter les comorbidités psychiatriques et comportementales et d'optimiser l'adaptation fonctionnelle. Pour les soignants, il est essentiel de reconnaître la nécessité d'un soutien émotionnel, physique et financier et de surveiller attentivement le développement d'une dépression clinique (elle surviendrait chez 50 % des aidants isolés). S'adresser à des groupes de soutien comme les associations « Alzheimer » ou chercher une aide juridique pour des questions de compétence peuvent souvent être utiles.

Des stratégies de traitement primaire sont entre autres les efforts pour atténuer ou corriger les symptômes cognitifs, prévenir la progression de la maladie ou optimiser les fonctions compensatoires. Dans certains cas, pour inverser un processus sous-jacent, des thérapies spécifiques (comme la vitamine B_{12} ou le traitement d'une insuffisance thyroïdienne) peuvent être tout ce qui est nécessaire. Dans la plupart des cas, cependant, la meilleure pratique consiste à essayer d'atténuer les dysfonctionnements physiopathologiques. Dans la MA (dysfonction cholinergique), un excès d'activité glutaminergique et l'accumulation anormale de protéines amyloïdes ont été les cibles d'intervention médicale. Les efforts visant à augmenter l'activité cholinergique comprennent des stratégies recourant à des précurseurs (comme la lécithine) pour accroître la production d'acétylcholine, à des agonistes cholinergiques (non disponibles actuellement) afin d'imiter l'acétylcholine et aux inhibiteurs de la cholinestérase pour prolonger la disponibilité synaptique (figure 182.4). Ces derniers se sont avérés les plus utiles, et un certain nombre d'anticholinestérasiques sont disponibles (tableau 182.3). Ces agents peuvent également être utiles dans les démences autres que la MA, ce qui paraît particulièrement vrai pour la DVa et la DCL. La mémantine, un faible antagoniste des canaux récepteurs de NMDA (*N*-méthyl *D*-aspartate) dépendant du glutamate, s'est avérée capable d'améliorer la fonction dans des cas modérés et graves de MA. En empêchant une suractivation pendant l'enregistrement des souvenirs, elle peut également ralentir la progression de ces troubles en prévenant les dommages excitotoxiques.

D'autres thérapies prometteuses sont des stratégies de remplacement de gènes, la transplantation de tissus, des vaccins antiamyloïdes et des agents qui interfèrent avec l'amyloïdogenèse anormale (figure 182.5).

Les stratégies visant à prévenir la progression comprennent notamment : contrôler les facteurs de risque (hypertension et traitement du diabète, prévention des accidents

Encadré 182.2 Agents anticholinergiques courants

- Antiparkinsoniens (benztropine, trihexyphénidyl)
- Antidépresseurs tricycliques (surtout l'amitriptyline et l'imipramine)
- Antipsychotiques traditionnels (surtout les médicaments peu puissants)
- Antipsychotiques atypiques (surtout la clozapine et l'olanzapine)
- Agents pour traiter l'incontinence urinaire (toltérodine, oxybutynine)
- Autres (cimétidine, ranitidine, digoxine, furosémide, nifédipine, théophylline, paroxétine)
- Somnifères (diphénhydramine)

Tableau 182.4 Antipsychotiques

Agent atypique	Utile pour	Avantages	Désavantages*	Posologie
Rispéridone	Agitation, psychose	Bien étudiée, généralement bien tolérée	SEP fréquent chez le sujet âgé, possibilité d'élévation de la prolactine	0,25–2 mg 2 fois par jour
Olanzapine	Manie, psychose, agitation	Gain de poids peut être utile chez certains patients, comprimés solubles disponibles (Zydis®)	Gain de poids, hyperglycémie, effets anticholinergiques	2,5–10 mg tous les jours
Quétiapine	Psychose, agitation, insomnie	Faibles doses utiles pour l'insomnie ; non anticholinergique	Sédatif, posologie compliquée	12,5–200 mg 2 fois par jour
Ziprasidone	Psychose, agitation	Sédation faible et gain de poids	Prolonge les intervalles QTc	20–60 mg 2 fois par jour
Clozapine	Psychose réfractaire (ne pas utiliser en première intention)	Les parkinsoniens peuvent en tirer bénéfice	Sédation, déplétion de la moelle osseuse, très anticholinergique	12,5–300 mg tous les jours
Halopéridol	Agitation, psychose, manie	Le mieux étudié, bien toléré chez les sujets âgés, peu d'effets secondaires, peu coûteux, nombreuses formulations	SEP (esp. akathisie) ; risque élevé de DT en cas d'utilisation prolongée	0,5–2 mg 1 ou 2 fois par jour

* Orthostatisme potentiel et coût élevé sont les inconvénients de tous ces agents, sauf de l'halopéridol.
SEP : syndrome extrapyramidal ; DT : dyskinésie tardive.

vasculaires cérébraux [AVC]), traiter les causes médicales sous-jacentes de manière agressive et utiliser des pontages cérébraux en cas d'hydrocéphalie à pression normale (ce qui peut également inverser les symptômes). Des observations limitées suggèrent que des antioxydants (vitamine E, ginkgo, sélégiline), des anti-inflammatoires, des stratégies de réduction de l'homocystéine et divers agents neuroprotecteurs (carnitine acétyl) pourraient être utiles dans les démences progressives. Toutefois, les arguments ne sont pas assez convaincants pour que ces agents puissent être recommandés de façon routinière et la sécurité, même d'agents relativement non toxiques comme la vitamine E, est remise en question.

Des stratégies pour améliorer la fonction du SNC (ou promouvoir des mécanismes compensateurs) comprennent la prise d'estrogène (qui pourrait retarder le développement de la MA chez les femmes ménopausées), la formation à des aptitudes d'adaptation (notamment pour les démences non progressives ou lentement progressives) et l'élimination d'agents connus pour interférer avec la fonction cognitive, comme les anticholinergiques et les benzodiazépines (encadré 182.2).

Le traitement des symptômes associés (secondaires) à la démence devient souvent le principal objectif, car une grande partie de la morbidité compliquant la vie du patient, mais aussi de la personne qui le soigne, est liée à ces symptômes, qui sont : dépression, agitation, psychose, insomnie et errance. Une évaluation médicale attentive, surtout en cas de brusque changement de l'état mental, d'apparition ou d'aggravation d'une psychose et d'une agitation accrue, est une première étape nécessaire. Lorsqu'on est convaincu que les nouveaux problèmes médicaux, ou en cours, sont pris en charge de manière adéquate, des interventions symptomatiques spécifiques peuvent être tentées.

En cas de psychose, si la détresse ou le danger est faible, il peut suffire de réconforter calmement le patient et de chercher à le distraire. Bien que les antipsychotiques atypiques deviennent rapidement les médicaments de choix, l'halopéridol reste une option utile pour les patients âgés en raison du peu d'effets secondaires, d'une efficacité prouvée et de son faible coût (tableau 182.4). L'orthostatisme et des effets anticholinergiques sont des complications potentielles du traitement par les neuroleptiques classiques et les agents de nouvelle génération.

Maintenir un seuil bas pour le diagnostic de dépression est souhaitable, car cette affection est fréquente et peut aggraver les symptômes cognitifs et le fonctionnement global. Dans ce cas, il faut préserver l'autonomie, réconforter et encourager les activités agréables. Parmi les médicaments, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine constituent le premier choix, mais la paroxétine doit être évitée en raison de ses effets anticholinergiques.

En cas d'agitation, il faut répondre de manière directe et calme (plutôt que d'argumenter); déterminer ce qui bouleverse le patient peut être utile. Les médicaments, s'ils sont nécessaires, devraient d'abord viser les affections spécifiques (par exemple des antidépresseurs en cas d'agitation dans le contexte de la dépression). Des médicaments non spécifiques contre l'agitation sont les antipsychotiques, les anticonvulsivants, les benzodiazépines, le trazodone et le buspirone. Pour cette indication et d'autres symptômes secondaires, s'ils ne sont déjà prescrits, il faut envisager le recours aux anticholinestérasiques, qui peuvent s'avérer efficaces. On s'attend à ce que les antipsychotiques soient efficaces, mais depuis peu, on suspecte qu'ils augmenteraient le risque d'AVC chez les patients âgés atteints de démence. Le trazodone à faible dose (25 mg toutes les 6 h, au besoin) ou la quétiapine (12,5 à 25 mg toutes les 6 h, au besoin) sont souvent bien tolérés et efficaces, bien qu'ils puissent, tous deux, causer de l'orthostatisme. Les benzodiazépines doivent toujours être utilisées avec prudence dans cette population en raison du risque d'ataxie, d'aggravation des troubles de la mémoire et de désinhibition.

On peut minimiser l'errance en rassurant les patients anxieux ou inquiets, mais aussi en prenant des mesures de sécurité, comme l'amélioration de l'éclairage, l'adaptation des serrures et une délimitation des lieux de passage par des indications au sol ou sur les murs. En cas d'insomnie, il faut habituer les patients et les soignants aux mesures d'hygiène de sommeil et vérifier si ce symptôme est une manifestation d'une autre maladie, comme la dépression. Les benzodiazépines sont déconseillées en raison de leurs effets favorisant l'ataxie et l'amnésie, ainsi d'ailleurs que la diphénhydramine, qui a des effets anticholinergiques. Si des médicaments sont nécessaires, il faut envisager le trazodone (25 à 100 mg) ou la quétiapine (25 à 50 mg). Le zolpidem (5 à 10 mg) ou l'ésopiclone (2 à 3 mg) peuvent être utiles pour de courtes périodes.

Éviter les erreurs de traitement

Ignorer les besoins de la personne qui s'occupe du patient et ne pas reconnaître une crise de délire lors d'un changement brusque de l'état mental chez un patient atteint de démence sont deux erreurs courantes. De plus, ne pas diagnostiquer des comorbidités traitables comme la dépression et ne pas réduire au minimum les médicaments anticholinergiques, comme l'oxybutynine, sont également des erreurs évitables.

Futures directions

La recherche progresse à grands pas dans le traitement de la MA, la forme de démence la plus courante et dont la prévalence augmente le plus rapidement. Des vaccins anti-amyloïdes, des inhibiteurs de sécrétase (éliminateurs de plaques), des stratégies anti-inflammatoires et des agents améliorant la mémoire de manière plus spécifique sont en cours d'essais avec de premiers résultats encourageants. La manipulation génétique et les techniques chirurgicales d'implantation sont à l'étude, ainsi que des stratégies qui améliorent la capacité du cerveau à éliminer les protéines

anormales. À côté de l'excitation justifiée dans le domaine thérapeutique, les stratégies de détection précise et précoce revêtent une importance croissante ; le développement d'un test de dépistage sûr, fiable et facile à utiliser pour l'Alzheimer (et les autres démences dégénératives) est prioritaire. Actuellement, l'imagerie fonctionnelle, les marqueurs biologiques et les tests génétiques sont les plus prometteurs.

Ressources supplémentaires

Alzheimer's Association. Accessible à http://www.alz.org/. Consulté le 17 novembre ; 2006.

Ce site est une excellente ressource pour les familles et les fournisseurs de soins. L'organisation se tient au courant des recherches en cours, assure la formation des soignants et des patients et fournit des liens aux sites de soutien.

Alzheimer's Disease Education and Referral Center (ADEAR). Accessible à http://www.nia.nih.gov/Alzheimers. Consulté le 17 novembre ; 2006.

Ce site est une ressource du NIH pour les fournisseurs de soins, les patients et les familles.

Alzheimer's Research Forum. Accessible à http://www.alzforum.org/. Consulté le 17 novembre ; 2006.

Ce site suit les recherches actuelles et comprend une section sur le développement de nouveaux médicaments.

American Association for Geriatric Psychiatry. Accessible à http://www.aagpgpa.org/. Consulté le 17 novembre ; 2006.

Ce site peut être utilisé pour localiser les fournisseurs de soins, suivre les actions menées par le Congrès sur des sujets gériatriques et obtenir du matériel éducatif.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Accessible à http://www.ninds.nih.gov/disorders/dementias/dementia.htm. Consulté le 17 novembre ; 2006.

Cette page d'informations sur la démence comprend une liste d'études en cours ainsi que des propositions de recrutement.

Données probantes

1. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. Am J Psychiatry 1997 ; 154 (Suppl 5) : 1-39.

   Ces recommandations sommaires pour le traitement des patients atteints de MA sont basées sur des données probantes et des justifications menant aux meilleures pratiques.

2. Blazer DG, Steffens DC, Busse EW, éds. Textbook of geriatric psychiatry. 3e éd. Washington : American Psychiatric Press ; 2004.

   Cette revue à jour de la psychiatrie gériatrique comporte un aperçu du diagnostic de la démence et de son traitement.

3. Feldman HH, Jacova C. Mild cognitive impairment. Am J Geriatr Psychiatry 2005 ; 13 (8) : 645-55. PMID : 16085780.

   Les auteurs présentent une excellente revue de cette question de plus en plus importante.

4. Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. Am J Psychiatry 2004 ; 161 (6) : 1113-5. PMID : 15169702.

   Les auteurs fournissent une analyse approfondie des données débouchant sur la mise en garde émise par la Food and Drug Administration quant à l'utilisation des antipsychotiques atypiques dans la MA.

5. Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. N Engl J Med 1999 ; 341 (22) : 1670-9. PMID : 10572156.

   Il s'agit d'une bonne revue concise du sujet à l'occasion de la publication d'un article paru en 1999. Le contenu reste en grande partie pertinent.

6. Practice parameters for diagnosis and evaluation of dementia (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 1994 ; 44 (11) : 2203-6. PMID : 7969988.

   Cet article présente le point de vue neurologique sur le diagnostic et le traitement de la démence.

7. Rabins PV. Guideline watch : practice guideline for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias of late life. APA Practice Guidelines Update, 2006.

   Cet article met à jour les directives de pratique publiées en 1997 par l'APA (voir la référence 1).

8. Schulz R, Martire LM. Family caregiving of persons with dementia : prevalence, health effects and support strategies. Am J Geriatr Psychiatry 2004 ; 12 (3) : 240-9. PMID : 15126224.

   Les auteurs présentent un bon aperçu des difficultés auxquelles sont confrontés les soignants.

9. Small GW, Rabins PV, Barry PP, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. JAMA 1997 ; 278 (16) : 1363-71. PMID : 9343469.

   Cette déclaration de consensus sur le diagnostic et le traitement était antérieure de 2 ans aux directives de l'APA ; elle a servi de modèle pour les directives plus récentes.

Gary S. Winzelberg

183

Directives préalables

Introduction

Les directives préalables (ou anticipées) sont des documents qui spécifient les préférences d'une personne quant à son traitement en fin de vie et qui désignent les décideurs de substitution si l'intéressé n'est plus capable de prendre de décision. L'objectif principal des directives préalables, y compris le testament de vie et les formulaires de désignation d'un mandataire en matière de soins de santé, est de promouvoir le respect des préférences des patients incapables de communiquer. En dépit d'une loi fédérale adoptée il y a 15 ans pour accroître l'utilisation des directives anticipées, on y recourt peu souvent ; ce qui paraît étonnant puisque, selon des études antérieures, les patients souhaiteraient discuter avec leur médecin des directives préalables.

Historique

La prolifération des traitements salvateurs dans les années 1960, comme la réanimation cardiopulmonaire, la ventilation mécanique et l'hémodialyse, a non seulement permis la prolongation de la vie des patients, mais a aussi maintenu en vie végétative ceux qui ne pouvaient être guéris. Au cours des trois dernières décennies, les cas de trois jeunes femmes en état végétatif persistant, Karen Ann Quinlan au cours des années 1970, Nancy Cruzan dans les années 1980 et Terri Schiavo au cours de cette décennie, incarnent pour de nombreux Américains le problème central des soins en fin de vie : les patients mourants incapables de communiquer leurs préférences sont maintenus en vie par des technologies médicales dont ils auraient pu refuser l'utilisation s'ils n'étaient devenus impuissants à déterminer leur traitement. Les conflits juridiques impliquant ces femmes ont contribué à consolider les droits des patients mourants à déterminer leurs choix médicaux, soit eux-mêmes, par l'expression préalable de leurs désirs, soit par la voix de décideurs de substitution. Le principe que le respect de l'autonomie du patient doit rester valable indépendamment de sa capacité de décision est maintenant bien ancré dans le système des soins de santé.

Avant les cas Quinlan, Cruzan et Schiavo, les milieux juridiques et médicaux ont reconnu que les patients pleinement conscients avaient le droit de prendre leurs propres décisions médicales, même celles qui pouvaient accélérer leur mort. Cependant, comme avec ces femmes, la plupart des décisions de retrait d'un traitement destiné à maintenir en vie concernent des patients qui ne sont pas capables de prendre une décision et ne peuvent donc fournir un consentement éclairé. Les troubles cognitifs de la démence, du délire ou d'une maladie grave empêchent les patients de comprendre leur état, de peser les risques et les avantages des décisions thérapeutiques et d'exprimer une préférence.

Les décisions prises dans les cas de ces jeunes femmes ont établi les principes éthiques utilisés pour prendre des décisions médicales pour les patients atteints d'incapacité et ont fourni la base juridique soutenant le développement des directives préalables. Dans la décision Quinlan, un tribunal a appuyé la demande de ses parents de disposer d'un pouvoir décisionnel fondé sur le principe éthique de « jugement substitué », ce qui signifie qu'ils pourraient respecter au mieux les décisions que Mme Quinlan aurait prises si elle avait été consciente. Cette décision reconnaissait que le recours à un décideur de substitution, généralement un conjoint ou un parent par le sang, pouvait proroger l'autonomie de décision du patient de prise jusqu'aux moments où il était devenu incapable. Les médecins demandent aux décideurs de substitution, lorsqu'ils doivent prendre des décisions, d'examiner d'abord toutes les préférences exprimées préalablement par le patient, ou sinon de se baser sur leur propre jugement quant à l'intérêt supérieur du patient lorsque des instructions spécifiques ne sont pas disponibles.

L'affaire Quinlan a démontré la nécessité pour les patients frappés d'incapacité d'avoir des proches qui puissent les représenter et exprimer leurs choix thérapeutiques. À la suite de cela, les défenseurs du patient ont proposé les directives anticipées comme mécanisme permettant aux patients d'indiquer leurs préférences de traitement et de sélectionner leurs décideurs préférés avant que toute affection n'entraîne une incapacité de prise de décision. Une décision de la Cour suprême des États-Unis dans l'affaire Cruzan a eu pour effet de promouvoir l'utilisation des directives préalables en jugeant que les États pourraient établir des normes concernant la preuve « claire et convaincante » nécessaire pour établir les préférences de traitement d'un patient frappé d'incapacité. Sur la base de cette décision, tous les états ont inclus les directives anticipées comme mécanisme pour répondre à leurs normes de preuve.

L'affaire Terri Schiavo, connue à l'échelle nationale, vient de nous rappeler que les directives anticipées peuvent jouer un rôle important dans la prise de décision à propos des soins en fin de vie. Le long contentieux juridique concernant Mme Schiavo aurait probablement été évité si elle avait signé un testament de vie ou désigné formellement soit son mari, soit un de ses parents comme mandataire en soins de santé.

Définitions et considérations juridiques

Les deux directives préalables les plus fréquemment exprimées sont le *testament de vie* et la désignation d'un *mandataire de soins de santé* (ou d'un *fondé de pouvoir en matière de santé*). Les testaments de vie peuvent fournir des informations générales ou spécifiques sur les préférences du patient en matière de traitement palliatif en cas d'incapacité de prise de décision, de maladie en phase terminale ou d'état végétatif persistant. Dans un testament de vie, une personne peut déclarer qu'elle souhaite éviter d'être soumise à des « mesures extraordinaires », sans détailler les traitements considérés par elle comme extraordinaires. D'autres testaments de vie fournissent une liste des décisions thérapeutiques allant de la ventilation mécanique à l'antibiothérapie, les patients notant si oui ou non ils sont disposés à recevoir chaque traitement.

Bien que les testaments de vie puissent fournir des informations permettant la compréhension des préférences des patients en ce qui concerne les tentatives de réanimation cardiorespiratoire, une ordonnance séparée « ne pas réanimer » doit être signée par un médecin si les patients ont souhaité éviter les mesures de réanimation cardiaque.

Les formulaires de procuration de soins de santé désignent la personne qui sera le décideur de substitution dans le cas où le patient est frappé d'incapacité. Ce formulaire peut également inclure le nom d'un suppléant, si le premier mandataire est indisponible. Les médecins ont l'obligation éthique et légale de communiquer avec les mandataires de soins de santé pour recevoir leur consentement pour toutes les décisions de santé qui concernent le patient. Bien que le champ d'application d'un testament de vie soit généralement limité aux décisions concernant les soins de fin de vie, la responsabilité d'un mandataire de soins de santé s'étend à toutes les considérations thérapeutiques. Le pouvoir décisionnel des mandataires de soins de santé ne concerne que les décisions médicales ; d'autres documents accordent des pouvoirs, tels que celui de prendre une décision financière, lorsque les patients sont inaptes.

Les patients peuvent rédiger un testament de vie, une déclaration de procuration des soins de santé, ou les deux. Les deux documents, testament de vie et procuration, deviennent juridiquement valables lorsqu'ils ont été signés en présence des témoins requis, la présence d'un notaire pouvant être nécessaire. L'assistance d'un avocat n'est pas requise pour compléter une directive anticipée. À moins que ce ne soit spécifié par le patient, une directive anticipée n'a pas de date d'expiration et peut être modifiée à tout moment par un patient en pleine possession de ses moyens. Les lois régissant les directives préalables varient d'un État à l'autre ; il est donc important pour les patients de rédiger et de signer des directives qui soient conformes au droit de leur État. Une directive préalable d'un État peut ne pas être considérée comme juridiquement valable dans d'autres États. Certains États honorent des directives émanant d'autres États ; d'autres accepteront des directives d'un autre État dans la mesure où celles-ci sont conformes à leur propre loi. Enfin, certains États ne fournissent pas de directives claires concernant la validité juridique des directives venant d'un autre État.

Bien que l'utilisation d'un formulaire reconnu par un État offre certains avantages par rapport à d'autres documents écrits ou à une note d'un médecin qui résume une discussion sur les préférences thérapeutiques déclarées par un patient, une directive écrite qui ne répond pas à toutes les formalités juridiques peut encore contribuer à guider la prise de décision quant aux soins en fin de vie. Ce document peut représenter la meilleure preuve des souhaits d'un patient au sujet du traitement de survie. En outre, dans certains États, les déclarations orales émises précédemment par le patient sont aussi légalement valables.

Un site web parrainé par la National Hospice and Palliative Care Organization fournit des informations générales sur les directives préalables et le libre accès aux formulaires utilisés dans les 50 États et le District de Columbia, ainsi que les instructions sur la manière de les remplir. Un service d'assistance téléphonique gratuit est également disponible pour les patients ayant des questions sur les directives anticipées (voir « Ressources supplémentaires »). La figure 183.1 est une copie du formulaire de directive préalable d'application en Caroline du Nord.

Figure 183.1 Exemple de testament de vie.
Notez que ce testament de vie est celui utilisé en Caroline du Nord et que les lois des États varient.

Formulaire statutaire de Caroline du Nord, N. C. Gen. Stat. § 90-321
Déclaration d'un désir de mort naturelle (Testament de vie)

Déclaration d'un désir de mort naturelle

ÉTAT DE CAROLINE DU NORD COMTE DE_____

Je, _____, étant sain d'esprit, désire, comme indiqué ci-dessous, que ma vie ne soit pas prolongée par des moyens extraordinaires ou par une alimentation ou hydratation artificielle, si mon affection est considérée comme incurable ou terminale et si je suis considéré comme étant dans un état végétatif persistant. Je suis conscient et je comprends que cet écrit autorise un médecin à refuser ou à interrompre des moyens extraordinaires de nutrition artificielle ou d'hydratation, conformément à mes spécifications indiquées ci-dessous.

(*Paraphez chacun des points suivants, comme vous le désirez.*)

_____ Si mon état est considéré comme terminal et incurable, j'autorise ce qui suit :
_____ mon médecin peut refuser ou interrompre seulement des moyens extraordinaires ;
_____ en plus de refuser ou d'interrompre des moyens extraordinaires si de tels moyens sont nécessaires, mon médecin peut refuser ou interrompre soit la nutrition artificielle, soit l'hydratation, ou les deux.

_____ Si mon médecin détermine que je suis dans un état végétatif persistant, j'autorise ce qui suit :
_____ mon médecin peut refuser ou interrompre seulement des moyens extraordinaires ;
_____ en plus de refuser ou d'interrompre des moyens extraordinaires si de tels moyens sont nécessaires, mon médecin peut refuser ou interrompre soit la nutrition artificielle, soit l'hydratation, ou les deux.

En ce _____ jour de _____ 20_____

Signature _____, déclarant.

Je déclare ici que le déclarant, _____, étant sain d'esprit, a signé la déclaration ci-dessus en ma présence et que je ne suis pas lié au déclarant par le sang ou le mariage, et que j'ignore ou que, raisonnablement, je ne m'attends pas à être en droit de recevoir toute partie de la succession du déclarant en application d'un testament ou codicille du déclarant ou comme un héritier en vertu de la Loi sur les successions si le déclarant venait à mourir à cette date sans laisser de testament. Je déclare également que je ne suis pas médecin traitant du déclarant ou un employé du médecin traitant du déclarant, ou un employé d'un établissement de santé dans lequel le déclarant est un patient ou un employé d'une maison de soins infirmiers ou de tout foyer de groupe de soins où le déclarant réside. Je déclare en outre qu'actuellement je n'ai aucune réclamation à formuler contre le déclarant.
Témoin _____

Témoin _____

CERTIFICAT

ÉTAT DE CAROLINE DU NORD COMTE DE_____

Je, _____, notaire pour le comté de _____, certifie ici que le déclarant a comparu devant moi et m'a juré, ainsi qu'aux témoins en ma présence, que cet instrument est sa déclaration de désir de mort naturelle, et qu'il avait volontiers et volontairement exécuté comme acte libre accompli aux fins qui y sont exprimées.

Je certifie en outre que _____ et _____, témoins, ont comparu devant moi et ont juré qu'ils ont assisté à la signature de la déclaration ci-jointe par _____, déclarant, et qu'ils croyaient qu'il était sain d'esprit ; ils ont aussi juré qu'à l'époque où ils ont été témoins de la déclaration (i) ils n'étaient pas liés au troisième degré au déclarant ou au conjoint du déclarant, et (ii) ils ignoraient ou, raisonnablement, ne s'attendaient pas à être en droit de recevoir toute partie de la succession du déclarant en application d'un testament ou codicille du déclarant existant alors ou en vertu de la Loi sur les successions en vigueur à cette époque, et (iii) ils n'étaient pas un médecin traitant s'occupant du déclarant, ou un employé d'un médecin traitant, ou un employé d'un établissement de santé dans lequel le déclarant a été un patient, ou un employé d'une maison de soins infirmiers ou de tout foyer de groupe de soins où le déclarant a résidé, (iv) ils n'avaient pas de réclamation à formuler contre le déclarant. De plus, je certifie que je suis convaincu de l'authenticité et de l'exécution en bonne et due forme de la déclaration.

En ce _____ jour de _____ 20_____

_____
notaire

(cachet du notaire)

Ma commission expire le _____.

Implications cliniques

Des interventions multiples ont été mises en œuvre pour généraliser le recours aux directives préalables, notamment le Patient Self-Determination Act. Cette loi fédérale, adoptée en 1991, exige que tous les établissements de soins de santé qui reçoivent un financement fédéral, y compris les hôpitaux et les maisons de soins infirmiers, demandent, à l'admission des patients, s'ils ont rempli une directive préalable; sinon, ils doivent fournir au patient, s'il le demande, l'aide nécessaire pour remplir une directive. Malheureusement, cette législation et d'autres efforts n'ont pas augmenté sensiblement le nombre de déclarations; moins de la moitié des patients gravement malades ont une directive signée. Il faut remarquer également que des études suggèrent que les directives anticipées ont eu, globalement, un impact limité sur la qualité des soins de fin de vie.

Des études ont relevé plusieurs facteurs qui limitent l'utilisation des directives préalables et ses effets sur les décisions médicales de fin de vie. Les taux de directives préalables diffèrent de manière significative en fonction de la race et de l'ethnicité. Les Afro-Américains et les Latino-Américains remplissent moins souvent que les Blancs un testament de vie, ou désignent plus rarement un mandataire de soins. Les individus appartenant à ces groupes minoritaires préfèrent généralement la poursuite des traitements de survie et perçoivent un testament de vie comme contraire à leurs intérêts, alors que celui-ci est généralement considéré comme une protection des patients contre une prolongation de la vie. Ils peuvent également être plus habitués à recourir à un consensus familial comme fondement de leurs décisions et se sentent mal à l'aise pour choisir un seul mandataire de soins de santé, une norme légaliste qui les oblige à sélectionner un seul décideur parmi leurs proches.

Les patients ne remplissent pas de directive préalable pour diverses autres raisons : ils préfèrent éviter d'envisager leur propre mort; ils croient à tort qu'ils doivent engager un avocat pour compléter une directive et ne peuvent se permettre cette dépense, ou ils pensent que la rédaction d'une directive limitera la capacité de leur famille à prendre de bonnes décisions en leur nom. Les patients peuvent également avoir l'idée erronée que les directives anticipées sont réservées aux gens très malades ou très âgés.

Le facteur le plus important qui limite l'utilisation et l'impact des directives préalables est peut-être le manque de participation des médecins lorsque les patients envisagent de signer une directive ou après qu'ils ont rempli leur déclaration. Toute directive préalable n'est utile que dans la mesure où elle a été rédigée à la suite d'une communication personnelle entre le patient, son médecin et sa famille. Dans une étude, seulement 12 % des patients avec une directive préalable avaient reçu des commentaires de leur médecin lors de la préparation du document. La plupart des médecins ignorent si leurs patients ont signé une directive. Si les médecins ne communiquent pas à propos des motivations d'un patient qui sous-tendent la rédaction d'un testament de vie ou la désignation d'un mandataire de soins de santé, il est peu probable que la directive puisse contribuer de manière constructive aux décisions médicales.

Des programmes communautaires ont réussi à augmenter le nombre de directives préalables. À La Crosse, Wisconsin, dans une communauté relativement homogène avec un ensemble défini de services de soins de santé, un groupe a pris l'initiative de promouvoir la rédaction de directives préalables dans le cadre d'un programme intitulé Respecting Choices (le respect des choix). Sa mise en œuvre a été suivie d'une cohérence presque complète entre les mesures thérapeutiques qui furent effectivement appliquées et les préférences exprimées antérieurement par les patients; ce programme pourrait aussi avoir réduit les soins hospitaliers en fin de vie.

Dans l'État de l'Oregon, l'attention du public a été attirée sur les directives anticipées par le débat sur la légalisation du suicide assisté. Un groupe de professionnels de santé et de défenseurs des patients a conçu un ensemble de directives reprises sur une fiche que le patient pouvait porter sur lui et dans laquelle il exprimait ses désirs quant au traitement de fin de vie. Les directives, contraignantes, ont été suivies dans les différents milieux de soins de santé. Le programme, appelé Physician Orders for Life-Sustaining Treatment Program (POLST) [directives médicales en cas de traitement de survie], concernait tous les patients quel que soit le contexte, mais a surtout été utilisé pour mieux documenter les résidents des maisons de soins infirmiers sur le concept des préférences thérapeutiques pour la fin de vie; la plupart des maisons de soins infirmiers et hospices de l'Oregon y ont participé volontairement. Une étude a montré qu'aucun patient n'avait reçu de soins intensifs non désirés, qu'il s'agisse de ventilation mécanique ou de réanimation cardiorespiratoire. Les succès des deux initiatives, Respecting Choices et le programme POLST, ont amené d'autres communautés et d'autres États à mettre en œuvre ce genre d'initiative.

Rôle du médecin

Les patients apprécient les informations du médecin concernant les directives préalables (encadré 183.1). Des études ont montré que l'entretien entre le patient et son médecin sur les directives préalables procurait une satisfaction accrue des patients, atténuait leur peur et leur anxiété à propos de la mort et renforçait leur conviction que les médecins avaient compris leurs désirs. La communication entre médecin et patient à propos des soins de survie augmente aussi la probabilité que les patients signeront les directives anticipées. Dans une étude, un tiers des patients ont discuté des directives anticipées lorsque les médecins ont abordé le sujet, ce qui suggère que certains patients ne rédigeront pas une directive à moins que celle-ci n'ait été préalablement proposée par un médecin.

Encadré 183.1 Stratégies de communication du médecin quant aux directives préalables

1. Demandez si le patient a rédigé une directive préalable (testament de vie et/ou désignation d'un mandataire).
2. Si le patient dispose d'une directive, demandez une copie et confirmez sa validité juridique conformément à la loi de l'État. En outre, posez des questions sur les motivations du patient qui l'ont poussé à rédiger une directive.
3. Demandez si le patient a des préférences de soins en cas de maladie grave et d'incapacité de participer au processus décisionnel.
4. Demandez si le patient a un mandataire préféré chargé des décisions éventuelles (ou des décideurs). Il faut aussi demander au patient s'il préfère que certaines personnes ne participent pas à la prise de décision.
5. Considérez avec chaque patient les obstacles éventuels à la rédaction d'une directive préalable.
6. Conseillez les patients sur le rôle et les limites des directives préalables dans la prise de décision en fin de vie, en signalant qu'un document distinct peut devoir être rempli si le patient préfère qu'une tentative de réanimation cardiaque ne soit pas tentée.
7. Informez les patients que l'assistance d'un avocat n'est pas requise pour compléter une directive préalable.
8. Aidez les patients en fournissant des informations écrites sur les directives préalables, en signalant les sites web qui offrent des ressources de planification des soins et en proposant un suivi pour répondre aux questions qui peuvent se poser après la visite.
9. Assurez aux patients que les directives anticipées peuvent être modifiées à tout moment, tant qu'ils conservent la capacité de décision.
10. Reprenez le contenu de la communication dans le dossier du patient.
11. Rappelez aux patients de discuter de leurs préférences avec les membres de leur famille.

De nombreuses possibilités existent pour les médecins de discuter des directives préalables avec leurs patients, notamment les consultations de routine ou lorsque le patient éprouve un changement dans son état de santé, par exemple une maladie qui nécessite une hospitalisation. Si c'est à l'hôpital que les médecins leur parlent des directives préalables, certains patients peuvent craindre que leur vie ne soit réellement en danger. En revanche, les explications données au cours de consultations peuvent sembler très théoriques en l'absence de maladie grave.

Éviter les erreurs

La principale erreur commise par les médecins à propos des directives préalables est peut-être de ne pas demander aux patients s'ils ont signé une directive. Des patients peuvent l'avoir fait sans jamais en informer leur médecin et, à moins que le médecin ne le leur demande, ils ne parleront pas des motivations qui les ont conduits à rédiger un testament de vie ou à choisir un mandataire de soins de santé. Or, à moins que les médecins ne sachent qu'elles existent, ces directives n'auront évidemment aucune incidence sur la prise de décision ; elles auront davantage d'influence si les médecins les utilisent comme une occasion de mieux s'informer sur les objectifs et préférences du patient quant aux mesures de survie.

Une autre erreur commise par les médecins comme les patients est de supposer que les testaments de vie fournissent des instructions concernant les préférences de traitement spécifique, notamment tenter ou non une réanimation cardiorespiratoire. Pour le patient qui préfère ne pas être ranimé, il peut être nécessaire pour son médecin de remplir un document séparé indiquant les préférences du patient ainsi que sa capacité de prendre une décision. Les médecins devraient prendre connaissance de la politique concernant l'application, dans leur État, de la directive « ne pas ressusciter ». En outre, les médecins doivent enregistrer les préférences spécifiques de soins de fin de vie exprimées par les patients et les patients devraient être encouragés à discuter de ces préférences avec leur famille. Si ces discussions familiales n'ont pas eu lieu, le risque est grand qu'un malentendu et des tensions inutiles ne surviennent au moment de l'application d'une directive préalable.

Futures directions

Les directives anticipées ont un rôle important, quoique limité, dans la prise de décision des soins en fin de vie. Bien que l'intérêt dans la promotion du recours aux directives préalables ait diminué, les efforts pour améliorer les aptitudes à la communication des médecins à propos des soins palliatifs sont en augmentation. En effet, des études ont démontré le rôle critique de la communication entre médecin et patient ainsi qu'entre médecin et famille à propos des expériences de fin de vie. Ces programmes enseignent aux médecins comment communiquer efficacement à propos des directives préalables, sur la base de stratégies culturellement appropriées ; ils fournissent également une éducation plus large dans des domaines comme susciter des objectifs de soins, favoriser la confiance et réagir adéquatement aux émotions du patient et de sa famille.

Ressources supplémentaires

Caring Connections. National Hospice and Palliative Care Organization (800-658-8898). Accessible à http://www.caringinfo.org. Consulté le 2 février ; 2007.

Ce site web offre aux patients diverses ressources gratuites sur le sujet des soins en fin de vie, y compris la planification anticipée des soins et l'accès aux documents et instructions à propos des directives préalables, qui sont propres à chaque État américain.

End of Life/Palliative Education Resource Center (EPERC). Accessible à http://www.eperc.mcw.edu. Consulté le 22 mars ; 2007.

Ce site offre aux professionnels des soins de santé des ressources de formation contrôlées par des experts, y compris des documents sur la communication et sur la prise de décision en fin de vie.

Données probantes

1. Kagawa-Singer M, Blackhall LJ. Negotiating cross-cultural issues at the end of life : « You got to go where he lives ». JAMA 2001 ; 286 : 2993-3001.

   Cet article décrit certaines des principales difficultés dans la fourniture transculturelle des soins en fin de vie et recommande des techniques pour résoudre les problèmes influencés par la culture, particulièrement importants en cas de soins palliatifs.

2. Kass-Bartelmes BL, Hughes R. Advance care planning : preferences for care at the end of life. J Pain Palliat Care Pharmacother 2004 ; 18 : 87-109.

   Cet article passe en revue les données probantes provenant des recherches sur la planification anticipée des soins et propose certaines interventions visant à améliorer la prise de décision en fin de vie du patient.

3. Meisel A, Snyder L, Quill T ; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine End-of-Life Care Consensus Panel. Seven legal barriers to end-of-life care : myths, realities, and grains of truth. JAMA 2000 ; 284 : 2495-501. PMID : 11074780.

   Les auteurs discutent, à propos des soins de fin de vie, de mythes juridiques qui peuvent interférer dans des soins de qualité et dans l'éthique de la pratique médicale. Ce groupe de consensus d'experts médicaux et de bioéthique conclut en rappelant que les médecins doivent connaître la loi de l'État dans lequel ils exercent.

4. Teno JM, Gruneir A, Schwartz A, et al. Association between advance directives and quality of end-of-life care : a national study. J Am Geriatric Soc 2007 ; 55 : 189-94.

   Cette étude a complété une enquête nationale auprès des membres de familles en deuil afin d'examiner le rôle des directives anticipées en soins palliatifs. La conclusion est que la réalisation d'une directive préalable conduit à plus de décès à domicile, à plus de recours aux soins palliatifs et à moins de difficultés de communication pour le médecin.

5. Teno J, Lynn J, Wenger N, et al. Advance directives for seriously ill hospitalized patients : effectiveness with the patient self-determination act and the SUPPORT intervention. J Am Geriatr Soc 1997 ; 45 : 500-7. PMID : 9100721.

   Cet article évalue l'impact des directives anticipées sur la prise de décision en cas de réanimation cardiaque par un essai clinique qui cherchait à améliorer la prise de décision en soins palliatifs chez des patients hospitalisés gravement malades. Les auteurs concluent que les directives anticipées n'ont pas amélioré sensiblement la communication médecin–patient ou la prise de décision quant à la réanimation, bien que les directives aient été respectées et malgré l'application du Patient Self-Determination Act (loi sur l'autodétermination du patient).

6. Tulsky JA. Beyond advance directives : importance of communication skills at the end of life. JAMA 2005 ; 294 : 359-65. PMID : 16030281.

   Cet article clinique destiné aux médecins praticiens aborde le défi de la mise en œuvre des directives préalables et suggère des mesures pratiques pour améliorer la communication et la prise de décision à propos de la fin de vie.

7. Winzelberg GS, Tulsky JA, Hanson LC. Beyond autonomy : diversifying end-of-life decision-making approaches to better serve patients and families. J Am Geriatr Soc 2005 ; 53 : 1046-50. PMID : 15935032.

   Cet article propose aux médecins des stratégies de communication à propos de la fin de vie lorsqu'ils interagissent avec les patients et les aidants familiaux en l'absence de directives anticipées.

Index

A

Abcès
  de Bezold, 102
  périamygdalien, 55, 56
  région sous-mandibulaire, 100
  rétropharyngien, 55
Abcès anorectaux
  traitement chirurgical, 454
Abcès périrectal, 452, 450
Abcès tubo-ovarien, 860
Acanthocytes, 1083
Accident vasculaire cérébral, 176, 969
  activateur tissulaire recombinant du plasminogène, 968
  artère basilaire, 967
  artère carotide interne, 966
  attaques ischémiques transitoires, 963
  lacunaire, 964
  mécanismes étiologiques moins fréquents, 965
  sous-types, 964
Acétate de glatiramère, 1024
Acétate de mégestrol, 689
Acétylcholine, 1028
Achalasie, 484
Acide nicotinique, 281
Acide urique, 1125
Acidose avec trou anionique augmenté, 48
Acné chéloïdienne, 1340
Acromégalie, 366, 368
ACTH, 354, 358, 362
Actinomycose, 100
Activateur tissulaire recombinant du plasminogène (rt-PA), 966
Addison, maladie d', 355, 356
Adénome
  acidophile, 367
  basophile, 368
Adénome thyroïdien, 344
Adénopathies
  diagnostic différentiel, 583
Adénovirus, 1214
Adolescents et jeunes adultes, 1290
  TDAH, 1289
  toxicomanie, 1288
  trouble affectif bipolaire, 1288
  trouble anxieux, 1288
  troubles alimentaires, 1288
  troubles dépressifs, 1288
  troubles émotionnels et comportementaux, 1287
  troubles schizophréniques, 1289
Affections anorectales, 451, 453, 455, 459
Agents antirétroviraux, 845
  traitements initiaux, 846
Agoraphobie
  critères diagnostiques, 1257
AINS, 407
AIT. *Voir* Attaques ischémiques transitoires
Alanine aminotransférase, 487
Alcoolisme, 1295
  dommages cellulaires, 1294
  lésions d'organe, 1294
  questions des tests CAGE et AUDIT, 1297
  signes suggestifs, 1296
  toxicomanies, 1293
  traitement, 1298
Aldostérone, 195
  contrôle de la sécrétion, 355
Aldostéronisme idiopathique, 196
Aldostéronisme primaire, 195
  démarche diagnostique, 199
  manifestations cliniques, 197
  mécanismes, 197
Aldostéronisme traitable par des glucocorticoïdes, 196
Algie
  vasculaire, 955
Allergènes de contact, 1318
Allergie
  coquart allergique, 66
  inflammation, 65
  rhinite, 64
Allodynie, 32
Alopécie
  acné chéloïdienne, 1340
  androgénétique, 1336
  cellulite disséquante, 1340
  cicatricielle, 1339
  états associés, 1336
  évaluation du patient, 1337
  lichen plan pilaire, 1339
  lupus érythémateux discoïde, 1339
  néoplasies primaires ou métastatiques, 1341
  non cicatricielle, 1335
  pelade, 1335
  sarcoïdose, 1341
  teigne, 1338
Aménorrhée, 899, 902
Amibiase, 821, 822, 835
Amylose, 1138
Androgènes, 371
Anémie, 565, 567
  aplasique, 568, 574
    classification, 570
    traitements, 570
  carence en fer, 563
  carence en folate et en vitamine B_{12}, 563
  classification, 566
  des maladies chroniques, 564
    traitement, 567
  drépanocytaire, 564
    complications, 566
    crises, 566
    traitement, 567
  proportion de réticulocytes, 566
  thalassémie, 563
Anévrysme ventriculaire, 254
Angéite cutanée leucocytoclasique, 1145
Angine de Ludwig, 56, 100
Angine de poitrine, 205
  chronique stable, 207
Angine de Vincent, 56
Angio-œdème héréditaire, 1309
Angioplastie par ballonnet, 193
Angor chronique stable
  traitements pharmacologiques, 211
Angor de Prinzmetal, 207
Anguillulose, 817
Ankylostomiase, 816
Anneaux de Schatzki, 484
Anorexie
  cancéreuse, 689
  mentale, 1288
Antagoniste de la vitamine K, 545, 546
  dépassements du RIN, 550
  effets secondaires, 550
  fluctuation du RIN, 550
  hémorragies, 550
  nécrose cutanée, 549
  posologie et suivi, 549
Antagonistes des leucotriènes, 139, 141
Antagonistes des récepteurs d'androgènes, 374
Antagonistes des récepteurs H_2, 405
  de l'histamine, 409
Anticholinergiques, 68, 152
Anticoagulants, 545, 547, 549
  éducation du patient, 551
  grossesse, 551
  oraux, 548
  périopératoires, 551
Anticorps antiphospholipides, 525, 526
Anticorps antithyroïdiens, 345

Anticorps anti-transglutaminase, 514
Anticorps hétérophiles, 767
Antidépresseurs, 26
Antiépileptiques, 37
Antihistaminiques, 67
Antihypertenseur, 185
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
  asthme, 135
Antileucotriènes, 68
Antithrombine, 524
Anus. *Voir* Affections anorectales
Anxiété, 1255, 1258, 1259
  affections médicales fréquentes associées, 1257
  troubles anxieux communs, 1256
Aphérèse thérapeutique, 1032
Aphtes
  herpétiformes, 70
  majeurs, 70
  mineurs, 70
Aplasies médullaires, 571, 573, 575
  anémie aplasique, 568
  métaplasie myéloïde agnogène, 568
  myélodysplasie, 568
  myélofibrose, 568
  tableau clinique, 569
Apnée du sommeil, 982
Appendicite, 458
  aiguë, 459
  gangreneuse, 459
Artérite à cellules géantes, 697, 1153–1155, 1157
Artérite temporale, 1145
Arthrite
  entéropathique, 1186
  psoriasique, 1186, 1190
  réactionnelle, 1186, 1189
Arthrite goutteuse
  évolution spontanée, 1127
Arthrite psoriasique, 1323
Arthrite rhumatoïde juvénile, 697
Arthrite septique, 739, 740, 742
  traitement, 741
Arthrocentèse, 741
Arthropathie microcristalline, 1131
Arthrose, 1101, 1108, 1109
  changements dégénératifs avancés, 1103
  changements dégénératifs précoces, 1102
  colonne vertébrale, 1105
  distribution articulaire, 1104
  genou, 1102
  hanche, 1102, 1106
  main, 1103, 1106, 1107
  pied, 1107
  signes cliniques, 1105
Arythmies, 232
Arythmies cardiaques, 284, 310
  conduction atrioventriculaire, 289, 290
  évaluation, 285
  rythmes ventriculaires, 291, 293
  traitement d'urgence, 286
  traitement d'urgence et à long terme, 287
Ascaridiose, 815
Ascite, 506, 507
  physiopathologie de la formation, 508
Aspergillose, 807, 808
Aspergillus, 807
  manifestations cliniques, 809
  traitement, 809
Aspirine, 240
Assistance cardiaque
  dispositif d'assistance ventriculaire, 262
  mécanique, 262
Asthme, 109, 110, 132
  diagnostic différentiel, 140
  expectoration, 137
  extrinsèque, 65
  histopathologie, 133
  hypersensibilité de type 1, 65
  mécanisme, 134
  omalizumab, 142
  tableau clinique, 136
  test de provocation, 135
  traitement, 138
Astigmatisme, 1205
Athérogenèse, 208, 214, 234
  facteurs de risque, 278
Athérosclérose, 189
Attaques ischémiques transitoires, 963, 965, 967, 969
Atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse, 491, 492
  classes des médicaments, 493
  diagnostic différentiel, 493
  plantes utilisées en médecine douce, 493
Augmentation du trou osmolaire, 48
Aura, 953
AVC. *Voir* Accident vasculaire cérébral
Avortement, 882

B

β_2-agonistes, 140
β_2 glycoprotéine I, 1165
Bacille de Calmette-Guérin (BCG), 791
Bactériurie asymptomatique, 1037
Bagassose, 163
Basedow, maladie de, 340–342, 345
  exophtalmie, 343
  ophtalmopathie, 343
Bell, paralysie de. *Voir* Paralysie de Bell
Bilirubine, 487
Biofilm, 751
Biopsie rénale, 1087
Bisphosphonates, 390, 396
Blastomycose, 809
Blennorragie, 854
Blépharite, 1211, 1212
Blocs nerveux, 37
Blue bloater, 149
Boses hémorroïdaires, 450
Bouche, lésions de la
  aphtes, 70
  candidose buccale, 72
  fibrome, 74
  fréquentes, 71, 74, 75
  herpès oral, 71
  infectieuses, 71
  langue, 74, 75
  leucoplasie, 73
  lichen plan, 73
  mucocèle, 74
  non infectieuses, 73
  papillome, 73
  stomatite fongique, 72
  stomatite virale, 71
  torus, 73
  verrue, 73
Bowen, maladie de, 652
Bradycardies, 285
Breslow, indice de, 654
Bromure d'ipratropium, 141
Bronchectasies, 149
Bronchiolite oblitérante, 150
Bronchite
  à éosinophiles, 109
  aiguë, 144
  chronique, 108–110, 112, 144, 148
Bronchodilatateurs, 152
Bullectomie, 154

C

Cachexie
  cancéreuse, 689
Calcitonine, 391, 397
Calcitriol, 348
Calculs biliaires, 427
  pathogénie, 429
Calculs urinaires, 1059, 1065
  calculs rénaux, 1062
  d'acide urique, 1064
  de cystine, 1064
  de struvite, 1064
  obstruction urinaire, 1063
Canal lacrymonasal
  obstruction, 1213
Cancer colorectal, 617, 622, 625
  algorithme pour le dépistage, 621
  indicateurs pronostiques, 624
  manifestations cliniques, 618
  métastases, 623
  stadification, 621
  techniques de dépistage, 619
Cancer de l'estomac, 642
  adénocarcinome polypoïde, 644
  carcinome squirrheux, 644
  facteurs de risque, 643
Cancer de l'œsophage, 645
  facteurs de risque, 643
Cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx, 656, 657, 661
Cancer de la peau, 651, 655
  carcinome basocellulaire, 650
  carcinome spinocellulaire, 652
  mélanomes, 653
Cancer de la prostate, 633, 637, 639
  classification de Gleason, 634
  histopathologie, 635
  prostatectomie radicale, 636
  stadification du risque, 635
  suppression androgénique en cas de métastases, 638
Cancer de la thyroïde, 680, 683, 685
  carcinome papillaire
    caractéristiques cliniques, 682
  diagnostic différentiel des nodules, 681

Cancer du col de l'utérus
altérations du col utérin, 668
dépistage, 665
divers stades et types, 666
grades et types cellulaires, 665
prévention, 663
stadification, 669
système de Bethesda, 667
vues colposcopiques, 668
Cancer du pancréas, 640
Cancer du poumon, 110, 609
bronchoscopie, 612
classification histologique, 610
cytologie, 612
démarche diagnostique, 612
dépistage, 611
diagnostic différentiel, 612, 614
facteurs de risque, 610
stadification, 612–614
tableau clinique, 610
traitement, 615, 616
Cancer du sein, 631
étiologie, 626
mammographies, 629
palpation, 627
pathogénie, 626
prévention, 630
traitement, 630
voies d'extension tumorale, 628
Cancer du testicule, 671, 675, 678, 679
algorithme thérapeutique, 677
calendrier du suivi, 677
carcinome embryonnaire, 674
définition des stades, 677
échographie testiculaire, 673
marqueurs sériques, 676
séminome, 673, 674, 676
stades TNM, 676
stadification, 673
survie à 5 ans, 677
tumeur germinale non séminomateuse, 673
tumeurs non séminomateuses, 676
tumeurs stromales gonadiques, 673
Cancers de la cavité orale et de l'oropharynx
stadification, 661
Cancers du tractus gastro-intestinal supérieur, 640, 641, 643, 645, 647
Cancers, soins palliatifs, 687, 689
hydratation, 690
prise en charge de la douleur, 688
Candida, 805–807
Candidose, 805
orale, 72
pseudomembraneuse du palais, 843
Carbamazépine, 1014–1016
Carcinome
basocellulaire, 650, 651
des îlots de Langerhans, 641
du pancréas, 642
embryonnaire, 674
hépatique primitif, 647
hépatocellulaire, 646
kystique adénoïde, 102
spinocellulaire, 652
Cardiomyopathie
anomalies de la voie d'éjection du ventricule gauche, 259
diagnostic différentiel, 255
dilatée, 253–255
traitement, 259
hypertrophique, 255
traitement, 260
inexpliquée
démarche diagnostique, 261
myocardite virale, 255
non classée, 255, 259
restrictive, 255, 256
amyloïdose, 260
causes, 260
idiopathique, 260
sarcoïdose, 260
transplantation cardiaque, 262
ventriculaire droite arythmogène, 255, 258
Cardioversion, 300
Carence en fer, 563
diagnostic, 565
traitement, 566
Carence en vitamine B_{12} et en folate, 563
diagnostic, 566
traitement, 567
Cassures antigéniques, 759
Cataracte, 1223
étiologies, 1224
évaluation diagnostique, 1227
lentille intraoculaire, 1229
liées à l'âge, 1226
opacification postérieure de la capsule, 1231
phacoémulsification, 1230
symptômes, 1225
Catatonie, 927
Cathéter
placement, 752
Cavité buccale
cancer du, 656, 657
tumeurs malignes, 658
Cavité nasale, 60
Cellules de Leydig, 377
Cellules de Sertoli, 377
Cellules germinales, 377
Cellulite disséquante, 1340
Cellulite infectieuse, 717, 719
agents pathogènes rares, 718
facteurs prédisposants, 720
types d'infections, 718
variantes anatomiques, 720
Cellulite orbitaire, 1212
Cellulite périauriculaire, 77
Cellulite préseptale, 1211
Céphalée, 952, 953, 956, 957, 959
de tension, 955, 958
Cestodes, 818
Chalazion, 1209, 1212
Champignons, 802
Chéilite angulaire, 72
Cheiroarthropathie diabétique, 1181
Chélateurs des acides biliaires, 281
Chéloïde, 1181
Chlamydia trachomatis, 849, 860
Chlorure d'édrophonium, 1030
Choc septique, 702
Cholangite, 430, 433, 434
Cholécystite aiguë, 428, 431, 432, 434
Cholécystite chronique, 427, 432
Cholédocholithiase, 428, 430, 432–434
Cholélithiase, 427–429, 431, 433
aspects cliniques, 430
Cholestérol, 276
synthèse et métabolisme, 277
Chondrocalcinose articulaire, 1133
Chorée de Sydenham, 1279
Chutes, 1354, 1359
cannes, béquilles et cadres de marche, 1358
hypotension orthostatique, 1356
maladie de Parkinson, 1357
prévention, 1355
Chylomicrons, 276
Cirrhose, 504, 511
ascite, 506, 507
causes, 506
cryptogénique, 490
septale, 505
syndrome hépatorénal, 510
transplantation hépatique, 510
Clairance de la créatinine
méthodes de calcul, 1067
Claudication, 235
diagnostic différentiel, 238
Clostridium difficile, 442, 697
Coagulation, 555
anticoagulants, 544
cascade de la, 546
hypercoagulabilité, 523
intravasculaire disséminée, 538
maladies hémorragiques, 554
Coagulation intravasculaire disséminée, 538, 542, 543, 554
affections cliniques associées, 539
physiologie et réactions moléculaires, 540
septicémie fulminante, 541
traitement, 558
Coagulopathie, 557
tableau clinique, 556
tests diagnostiques, 558
Coccidioïdomycose, 810
Cœliaquie, 512
Cœur
pulmonaire, 158, 160
Col de l'utérus, cancer du. *Voir* Cancer du col de l'utérus
Colique biliaire, 432
Colique hépatique, 427
Colite, 475
à *Clostridium difficile*, 469, 477
diagnostic différentiel, 471
pseudomembraneuse, 478
ulcéreuse, 471
Côlon irritable, syndrome du, 461, 464
axe cérébro-intestinal, 463
critères diagnostiques, 465
diagnostic différentiel, 465
récepteurs de la sérotonine, 462
traitement, 466
traitements psychologiques, 467
Côlon, maladies du, 450, 451, 453, 455, 459
Colonne lombosacrée et ligaments, 1111
Colposcopie, 664

Coma, 925
  psychogène, 927
Compulsions, 1278
Concentré d'antithrombine (III), 542
Concha bullosa, 59
Condylomes, 865, 868
  acuminés chez la femme, 866
  acuminés du pénis, 866
Congestion pulmonaire, 268
Conjonctivite
  allergique, 1214
  bactérienne, 1213
  vernale, 1215
  virale, 1214
Conscience emmurée, 927
Conscience, état de, 927, 929, 931
  diagnostic différentiel des altérations, 926
  échelle de Glasgow, 928
  pronostic en cas de dépression, 930
  troubles, 925
Constipation, 445, 449
  causes, 446
  démarche diagnostique, 447
  diagnostic, 448
  traitement, 447, 448
Contraception, 879, 883
  avantages de la prévention de grossesse, 880
  avortement, 882
  dispositifs intra-utérins, 882
  méthodes comportementales, 880
  méthodes de barrière, 880
  méthodes hormonales, 881
  spermicides, 881
  stérilisation permanente, 882
Coqueluche, 107
Cordes vocales
  dysfonctionnement des, 94, 96
  enrouement, 87
  lésions des, 90
Cornée
  abrasion, 1217
  lentilles de contact portées trop longtemps, 1217
  lésions chimiques, 1217
Cortex surrénalien, maladies du, 354, 355, 357
Corticolibérine, 354
Cortisol, 354
  contrôle de la sécrétion, 355
Cou, 100, 102
  tuméfactions cervicales, 99
Cowden, maladie de, 680
Coxsackie A, 72
Crohn, maladie de, 469–471
Cryoprécipité, 542
Cryopyrinopathies, 1138, 1143
Cryptococcose, 803, 805
Cryptorchidie, 378, 671
Cushing, maladie de, 369
Cushing, syndrome de, 373
  causes, 203, 358
  diagnostic différentiel, 360
  signes cliniques, 203, 359
Cystadénocarcinome, 641
Cysticercose, 818, 819
Cystite, 1037
  facteurs étiologiques, 1038
Cytopénies
  causes, 570
  isolées, 570

D

Débit de filtration glomérulaire
  méthodes de calcul, 1067
Décongestionnants, 67
Défécographie, 447, 448
Défibrillateur auriculaire implantable
  pontage coronarien, 307
Défibrillateur automatique implantable, 286, 315
Déficit en protéine C, 523
Déficit en protéine S, 524
Déficit en α_1-antitrypsine, 147, 148, 152, 154
Délire, 925, 1366
  causes potentielles, 1367
  état crépusculaire, 1368
  stratégies thérapeutiques, 1369
  symptômes et signes fréquents, 1367
Démence, 1371, 1373, 1375, 1377, 1378, 1380
  à corps de Lewy, 1374
  agents anticholinergiques, 1379
  antipsychotiques, 1379
  diagnostic, 1376
  prévalence, 1372
  types, 1376
  vasculaire, 1374
Densité minérale osseuse, 351
Dépression, 1261, 1265
  induite par une substance, 1262
  phase dépressive du trouble bipolaire, 1262
  secondaire à une maladie médicale, 1262
  traitement, 1264, 1280
  unipolaire, 1263
Dérive antigénique, 759
Dérivés de l'acide fibrique, 281
Dermatite
  allergique de contact, 1317, 1318, 1321
    système de classement international, 1320
    tests épicutanés, 1319
  atopique, 1311, 1312
  de contact, 1312, 1313
  de stase, 1314
  herpétiforme, 1332
  séborrhéique, 1313, 1314
Dermatomes sensoriels, 933
Dermatomyosite, 1193, 1197
  arbre de décision thérapeutique, 1198
  manifestations cutanées, 1194, 1195
Dermatophytie
  faciale, 1315
Dermatoses
  bulleuses, 1328, 1330, 1331, 1333
  communes, 1311
    diagnostic différentiel, 1329
    site du clivage, 1329
  secondaires à des ectoparasites, 1344
Désafférentation, 33
Déviation de la cloison nasale, 59
Diabète
  algorithme de prise en charge, 322
  complications microvasculaires et macrovasculaires, 329
  grossesse, 891
  infection fongique, 331
  neuropathie, 331
  prévention et traitement des complications, 327
  traitement non médicamenteux, 323
  type 1, 319
  type 2, 320
    agents antihyperglycémiants, 324
Diabète gestationnel, 895, 897
  algorithme de dépistage, 893
  calcul des besoins caloriques, 894
  complications fœtales, 892
  complications maternelles, 892
  critères diagnostiques, 893
  lésions des racines nerveuses, 896
  paralysie d'Erb, 896
  pathophysiologie en cause, 892
Dialyse
  facteurs influençant le choix, 1073
Diarrhée, 444
  aiguë, 440
  chronique, 440
  démarche diagnostique, 442
  diagnostics différentiels, 441
  du voyageur, 834
  inflammatoire, 441
  osmotique, 440
  sécrétoire, 440
  traitement, 443
Dioxyde de soufre, 169, 170
Diphtérie, 56
Directives préalables, 1382
  définitions et considérations juridiques, 1383
  implications cliniques, 1385
  rôle du médecin, 1385
  stratégies de communication du médecin, 1386
Disque intervertébral, 1116
Diverticulite, 455–457
Diverticulose, 455
Dopamine, 1001
Dorsalgie non spécifique, 1113
Dosage des D-dimères, 532
Douleur
  classification de la, 688
  physiopathologie de la, 688
  traitement optimal de la, 688
Douleur biliaire
  mécanismes, 431
Douleur chronique, 31
  antidépresseurs, 36
  antiépileptiques, 36
  anti-inflammatoires non stéroïdiens, 34
  antispasmodiques, 36
  interventions physiques, 37
  opiacés, 35
Douleur dorsale basse, 1110, 1113
  autres syndromes, 1112
  cancer métastatique, 1111
  chronique, 1117
  infection discale et ostéomyélite, 1111
  spondylarthrite ankylosante, 1112
  sténose spinale, 1115

syndrome de la queue de cheval, 1111
traumatisme, 1112
Douleur, transmission de la, 32
Douleurs faciales
diagnostic différentiel, 1016
Drain transtympanique, 85
DREAMS, 1273
Drépanocytose
diagnostic, 566
Drotrécogine α, 542
Dyscrasie plasmocytaire
critères diagnostiques, 595
évaluation diagnostique, 595
Dysenterie bacillaire, 443
Dysfonction érectile, 917, 920
dispositifs pour le traitement, 921
étiologie et pathogénie, 919
mécanismes cellulaires, 918
traitement par androgène, 922
Dysgueusie, 1009
Dyslipidémie spécifique, 282
Dysménorrhée, 904
Dysphagie, 480, 482–484
étiologie, 481
traitement, 485
Dysphagie œsophagienne
diagnostic différentiel, 646
Dysplasie fibromusculaire, 189
Dysprotéinémie, 948

E

ECG normal, 223
Échappement de l'aldostérone, 196
Échelle de Glasgow, 929
Échographie Doppler
fonction diastolique, 270
Écoulement post-nasal, 90, 108
Ectoparasites sexuellement transmissibles, 1345
Eczéma, 1311–1313, 1315
Effluvium télogène
causes, 1338
Egodystonie, 1279
Électrocardiographie, 221
anomalies de l'intervalle QT, 228
bloc de branche, 225
changements de l'onde T, 230
dérivations électrocardiographiques, 222
hypertrophie ventriculaire gauche, 226
hypokaliémie, 227
ischémie myocardique, lésion et infarctus, 230
normal, 223
onde U, 227
préexcitation ventriculaire, 225
rythme auriculaire ectopique, 224
rythmes cardiaques anormaux, 231
rythmes cardiaques irréguliers, 232
syndrome du QT long congénital, 228
Électroneurographie, 1013
Embolie pulmonaire, 15, 529, 533, 534, 537
embolisation massive, 535
facteurs de prédisposition, 531
Emphysème, 110, 149, 158
Empoisonnement, 45
démarche diagnostique, 47
pupilles, 47
Encéphalite, 781–783, 787–789
causes virales, 786
diagnostic différentiel, 785
herpès simplex, 784
Encéphalopathie hépatique, 509
Endocardite bactérienne, 714, 724
effets des embolies à distance, 725
Endocardite de Libman-Sacks, 1167
Endocardite infectieuse, 723
à bactéries à Gram négatif, 727
à hémoculture négative, 727
de prothèse valvulaire, 727
échocardiographie, 728
entérocoques, 726
fongique, 727
HACEK, 727
staphylococcique, 725
streptococcique, 725
traitement antimicrobien, 729
voies d'entrée fréquentes des bactéries, 726
Endométriose, 907, 910
sites d'implantation dans le bassin, 908
tableau clinique, 909
traitement, 909
vues laparoscopiques, 908
Endométrite, 860
Enrouement, 87
Entérite
diagnostic différentiel, 471
Entérite régionale
maladie de Crohn, 470, 472
Entérobiase, 813, 814
Enthésopathie, 1185
Enzyme de conversion de l'angiotensine, 108
Épanchement pleural, 124
diagnostic différentiel, 125
Épanchements
exsudatif, 127
transsudatif, 127
Épidermolyse bulleuse acquise, 1330
Épiglottite, 56
Épilepsie, 987
causes, 988
causes des crises, 989
en fonction de l'âge, 990
classification
des crises, 988
crises
d'absence, 994
diagnostic différentiel, 991
motrices, 992
partielles, 992
somatosensorielles, 992
tonicocloniques généralisées, 993
crises d'absence, 990
crises partielles, 989
gènes altérés, 991
grand mal, 990
médicaments pour le traitement, 993
petit mal, 990, 994
Épisclérite, 1215, 1218
Épitope partagé, 1171
Érysipèle, 717
Érythroplasie, 658
Érythropoïétine, 1069
Escherichia coli, 1037
Estomac, cancer, 642
État d'affliction, 1267–1269
Examen électrophysiologique, 947
Exophtalmie, 343
Expulsion du ballonnet, 447
Ézétimibe, 281

F

Facteur de nécrose tumorale, 689, 703
Facteur V Leiden, 523, 525
Faiblesse musculaire
diagnostic différentiel, 1196
Fasciite
à éosinophiles, 1181
gangréneuse, 719
nécrosante, 719
type I, 719
type II, 719
Fatigue chronique, syndrome de, 39
causes psychologiques, 40
dysfonctionnement du système immunitaire, 40
maladie de Lyme, 40
signes et symptômes, 42
virus, 40
Fibrillation auriculaire, 284, 286, 290, 296
anticoagulants, 304
cardioversion, 298
causes sous-jacentes, 297
complications, 302
défibrillateur implantable, 298
isolée, 304
paroxystique, 299
traitement à long terme, 299
permanente
traitement à long terme, 301
persistante
traitement à long terme, 300
prévention non pharmacologique, 305
traitement chirurgical, 306
Fibrillation ventriculaire, 284
Fibrome, 74, 75
Fibromyalgie, 1123
articulation temporomandibulaire douloureuse, 1118
côlon irritable, 1118
diagnostic différentiel, 1120
éléments clés dans les antécédents, 1121
fatigue chronique, 1118
manifestations, 1119
pièges diagnostiques, 1122
points douloureux, 1121
signes physiques, 1122
tests diagnostiques, 1122
variables psychologiques, 1119
variables sociologiques, 1120
Fièvre après un voyage
démarche diagnostique, 832
diagnostic différentiel, 833
étiologie et pathogénie, 832
Fièvre d'origine inconnue, 697, 701
causes possibles, 696
démarche diagnostique, 698, 699
prise en charge, 700
Fièvre méditerranéenne familiale, 1138, 1139, 1142

Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, 781
Fièvre typhoïde, 834, 836, 837
Fissure anale, 450, 452, 453
Fistule périlymphatique, 977
Flutter auriculaire, 286
Foie, 492, 493
  ascite, 504
  atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, 491
  cirrhose, 504–506, 508, 646
  encéphalopathie hépatique, 509
  hépatite A, 495
  hépatite B, 497, 498, 500
  hépatite C, 501
  hépatite D, 501
  hépatite E, 496
  hépatite virale, 496, 499
  hépatite virale B, 646
  maladies du, 487
  tests hépatiques, 487
  tumeurs, 647
Folliculostimuline, 377
Fonction pulmonaire
  maladie obstructive, 151
Fonction vésicale, troubles de la, 1047
  incontinence urinaire, 1045
  maladies systémiques, 1049
  médicaments, 1049
Fondaparinux, 544, 547
FSH, 362

G

Gale, 1343
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée, 595
Gardner, syndrome de, 680
Gériatrie
  chutes, 1354
  délire, 1366
  démence, 1371
  directives préalables, 1382
  hypertension, 1361
  médicaments et personnes âgées, 1351
Ghréline, 23
Giardiase, 819, 820
Glandes parathyroïdes
  physiologie, 349
Glasgow, échelle de, 929
Glaucome
  à angle fermé, 1220, 1233
  à angle ouvert, 1233
  champ visuel, 1236
  disque optique, 1236
  médicaments topiques, 1237
  pression intraoculaire, 1234
  primaire à angle fermé, 1235
Glomérule rénal
  structure, 1054
Glomérulonéphrite, 1085, 1089
  aiguë, 1083
    évolution clinique, 1086
    pathogénie hypothétique, 1084
  chronique
    évolution clinique, 1088
  complexes immuns, 1082, 1084
  maladie à membrane basale mince, 1082
  maladies à anticorps antimembrane basale glomérulaire, 1082
  membranoprolifératives, 1090, 1094, 1097
  post-streptococcique, 56
  rapidement progressive, 1083
  sérologie, 1087
  syndrome d'Alport, 1082
  tableau clinique, 1083
Glomérulopathie
  à changements minimes, 1090, 1091, 1097
  membraneuse, 1090, 1093, 1097
Glomérulosclérose segmentaire et focale, 1092, 1097
  variantes histologiques, 1096
Glossite rhomboïde, 71, 72
Gluten, 512
Glycoprotéine G du VHS, 772
Gonadolibérine, 377
Gonioscopie, 1236
Gonococcie, 854
Gonorrhée, 854, 858
  chez la femme, 856
  urétrite, 855, 857
Gourme des mineurs, 816
Goutte
  acide urique, 1125
  aiguë, 1125
    récurrente, 1129
  chronique, 1126, 1129
  tophacée, 1127, 1128
    traitement, 1130
  traitement, 1129
  voie biochimique d'élimination des purines, 1126
Granulomatose de Wegener, 1145
Grains de Fordyce, 74
Greffe de cellules souches hématopoïétiques, 600, 605
  complications, 601, 604
  maladies qui répondent, 602
  sources, 603
Grippe, 145, 759, 760, 762, 763
  pneumonie, 761
Grossesse
  complications de la, 884–889
  diabète, 891, 893, 895, 897
  médicaments, 889
  prééclampsie, 890
Groupes ABO, 577

H

Helicobacter pylori, 407, 413
  carcinogenèse gastrique, 414
  diagnostic, 417
  étiologie, 415
  pathogénie, 415
  schémas thérapeutiques, 418
  séroprévalence, 414
  tests diagnostiques, 416
  traitement, 417
Hémagglutinine, 759
Hémangiomes, 101
Hématologie
  anémie, 563
  greffe de cellules souches hématopoïétiques, 600
  lymphomes, 581
  myélome multiple, 594
  transfusion, 576
Hématurie, 1054, 1055, 1057
  causes, 1056
  familiale bénigne, 1082
  origines, 1053
  tractus inférieur, 1052
  tractus supérieur, 1052
Hémicrânie paroxystique chronique, 956
Hémophilie, 555
Hémophilie A
  traitement, 558
Hémorragie gastro-intestinale, 420, 421
  basse aiguë, 424, 425
  haute, 422, 423
Hémorragie sous-conjonctivale, 1215
Hémorroïdes, 450, 451
Hémothorax, 126, 129
Héparine, 544, 545
  de bas poids moléculaire, 547
  saignement, 547
  thrombopénie, 547, 548
Hépatite A, 495
  immunoglobulines, 496
  vaccination, 496
Hépatite B, 497, 498
  aiguë
    traitement optimal, 499
  chronique
    traitement optimal, 499
  facteurs de risque, 500
  histoire naturelle de l'infection, 500
  prévention, 501
  profil sérologique, 500
  vaccin, 501
Hépatite C, 501
  traitement optimal, 502
Hépatite D, 501
Hépatite E, 496
Hépatite virale, 495, 501, 503
  forme aiguë, 497
  forme fatale subaiguë, 499
  forme fulminante, 498
Hernie discale cervicale
  manifestations cliniques, 936
Hernie discale lombaire
  noyau pulpeux lombaire, 1114
  signes cliniques, 1114
Herpangine, 72
Herpès génital, 771–773
Herpès simplex, 71, 772
  lésions, 771
Herpès zoster, 778
Hippocratisme digital, 725
Hirsutisme, 371, 372, 374, 375
  idiopathique, 373
  médicaments, 373
Histocompatibilité, 602
Histoplasmose, 810, 811
HLA-DQ2, 512
HLA-DQ8, 512

Hodgkin, maladie de, 581, 584
Homocystéinémie, 524
Homocystéinurie, 524
Hormone corticotrope, 354
Hormone de croissance, 362
Hormone lutéinisante, 377
Hydrops endolymphatique, 976
Hyperacousie, 1009
Hyperandrogénie
  causes, 372
  manifestations cliniques, 372
Hypercholestérolémie, 276
  facteur de risque, 278
  médicaments hypolipémiants, 281
  mesures thérapeutiques générales, 281
Hypercoagulabilité, 525–527
  déficit en antithrombine, 524
  déficit en protéine C, 523
  déficit en protéine S, 524
  facteur V de Leiden, 523
  homocystéinémie, 524
  homocystéinurie, 524
  mutation 20210 de la prothrombine, 523
Hypercorticisme, 358
Hyperkaliémie, 229
Hyperménorrhée, 899
Hypermétropie, 1205
Hyperopie, 1205
Hyperparathyroïdie, 348, 349, 351, 352
  manifestations cliniques, 350
  pathologie, 350
Hyperplasie surrénalienne, 373
  primaire, 196
Hyperprolactinémie, 367, 373
Hypersensibilité
  carotidienne, 311
  sinus carotidien, 315
Hypertension artérielle, 175, 179
  causes, 182
  chez la personne âgée, 1361, 1363, 1364
    diagnostic différentiel, 1362
    due à la blouse blanche, 1362
    étiologie et pathogénie, 1362
    hypotension posturale, 1362
    pseudohypertension, 1362
    tableau clinique, 1362
  crise hypertensive, 186
  définition, 176
  épidémiologie, 178
  erreurs de traitement, 186
  maladies de l'artère rénale, 1363
  maligne, 181
  risque d'accidents cardiovasculaires, 177
  secondaire à des maladies des glandes surrénales, 195
  secondaire à des maladies rénovasculaires, 189
Hypertension rénovasculaire, 189
  pathophysiologie, 190
Hyperthyroïdie, 340, 341, 345
  induite par l'iode, 344, 346
  maladie de Basedow, 342
  nodules thyroïdiens, 343
Hypertrophie septale asymétrique, 256
Hypertrophie ventriculaire gauche, 181, 226
Hyperuricémie, 1125
Hyphéma, 1218, 1219
Hypocalcémie
  ECG, 229
Hypoglycémie, 325
Hypogonadisme, 378, 381, 382, 386
  chez l'homme, 377
  diagnostic différentiel, 383
  insuffisance testiculaire, 379
  primaire, 377
    causes, 379
  secondaire
    causes, 380
Hypokaliémie, 227
Hypophyse
  anatomie, 362
  antérieure, 363
  déficience du lobe antérieur, 364
  déficiences hormonales
    tests diagnostiques, 365
  hypersécrétion d'hormones spécifiques, 365
  physiologie, 362
Hypopituitarisme
  causes iatrogènes, 363
  conséquences, 364
Hypotension
  orthostatique, 311, 315, 1356
Hypothyroïdie, 334, 336
  signes cliniques, 338
Hypoxémie, 156

I

IgE, 134
Ilôts de Langerhans, carcinome des, 641
Imiquimod, 651, 655, 867
Immunoglobuline E, 64, 132, 142
Immunoglobulines intraveineuses, 1033
Immunohématologie de base, 576
Immunosuppresseurs, 1032
Immunothérapie, 68
Incontinence urinaire, 1045
  autres causes, 1048
  d'effort, 1047
  déficit du sphincter interne, 1047
  hyperactivité du détrusor, 1048
  par regorgement, 1049
  traitements, 1050
Index cheville-bras, 236
Indice de Breslow, 654
Infarctus, 229
Infarctus du myocarde, 205, 206, 210, 213
  avec ST élevé, 217
  dosages des biomarqueurs, 215
  électrocardiographie, 215
  localisation, 216
  sans élévation du ST, 218
  traitement non médicamenteux, 219
Infection à VHS-2
  conseils, 773
  médicaments et posologie, 773
  prévention, 774
Infection urinaire
  algorithme pour le traitement, 1042
  compliquée, 1039
  cystite, 1037, 1039
  pyélonéphrite aiguë, 1039
  récurrente, 1039
  sans complication, 1037
Infections fongiques, 802
  agents antifongiques, 804
  aspergillose, 808
  Aspergillus, 807, 809
  candidose, 805
  coccidioïdomycose, 811
  cryptococcose, 805
  histoplasmose, 810, 811
  immunodéficience liée au VIH, 803
  mycoses endémiques, 809
  personnes à risque, 803
  pneumonie à pneumocystes, 804, 806
  principaux agents, 803
  sporotrichose, 811
  zygomycètes, 808
Infections liées aux cathéters intravasculaires, 750, 757
  dispositifs intravasculaires, 751
  facteurs de risque, 753
  pathogènes isolés, 755
  pathogénie de l'infection, 753
  prévention, 753
  principales recommandations, 756
  risque de bactériémie, 754
Infections nosocomiales, 709
Infections parasitaires
  amibiase, 821, 822
  ankylostomiase, 816
  ascaridiose, 815
  cysticercose, 819
  entérobiase, 814
  giardiase, 819
  nécatoriases, 816
  nématodes, 813
  oxyures, 813
  strongyloïdose, 817
  téniase, 818
  trichocéphalose, 814
Infections staphylococciques, 709, 715
  choc toxique, 711
  endocardite, 712
  intoxications alimentaires, 711
  peau, 711
  pneumonie, 712, 713
  syndrome d'épidermolyse staphylococcique, 711
  tissus mous, 711
Infections tropicales, 832
  diarrhée, 834
  fièvre typhoïde, 834
  signes physiques, 833
Inflammasome, 1138
Inhibiteurs de cholinestérase, 1031
Inhibiteurs de la neuraminidase, 761
Inhibiteurs de la pompe à protons, 405, 409
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, 1280
Insomnie, 982

Insuffisance aortique, 246, 247
Insuffisance cardiaque, 253, 267
  algorithme pour le traitement, 271
  congestion pulmonaire, 268
  congestive, 181
  diagnostic différentiel, 268
  examens de laboratoire, 269
  fraction d'éjection, 265
  fraction d'éjection préservée, 266, 273
    traitement, 273
  hypertension, 266
  systolique, 265, 270, 272, 273
    dispositif thérapeutique, 273
    médicaments pour, 272
    traitement optimal, 270
Insuffisance mitrale, 250, 251
Insuffisance rénale aiguë, 1075
Insuffisance rénale chronique
  calcification des tissus mous et des vaisseaux, 1072
  débit de filtration glomérulaire, 1066
  étiologie, 1070
  hyperparathyroïdie, 1072
  maladie cardiovasculaire, 1067
  traitement de l'hypertension, 1071
Insuffisance surrénalienne, 354, 365
  causes, 356
  diagnostic différentiel, 357
Insuffisance testiculaire, 379, 382
Insuffisance ventriculaire gauche, 110
Insuline-like growth factor 1, 362
Interféron (IFN) β1a et l'IFN β1b, 1024
Interleukine, 703
Intestin, maladies inflammatoires, 475
  manifestations extra-intestinales, 473
Intoxication, 45, 47, 50
  alimentaire staphylococcique, 711
  décontamination gastro-intestinale, 48
  diagnostic différentiel, 46
  effets muscariniques, 46
  effets nicotiniques, 46
  état mental altéré, 48
Iritis, 1186, 1219, 1220
Ischémie aiguë, 229

J

Jitter, 1030

K

Kératite infectieuse, 1218
Kérions, 1315, 1338
Klinefelter, syndrome de, 378
  caryotype, 382
Kystes
  conduit thyréoglosse, 101
  dermoïdes, 101
  fentes branchiales, 101

L

Labyrinthes osseux et membraneux, 972
Labyrinthite, 976
Lambliase, 819
Langue
  chevelue, 74, 75
  géographique, 74, 75
Laryngite, 89
Larynx, 90, 94, 95
  cancer du, 91, 100
  cordes vocales, 87, 91
  enrouement, 87, 88
  examen, 88
  inflammation, 89
  laryngite, 89
  muscles du, 97
  reflux, 89
Lavage bronchoalvéolaire, 163
Lavage gastrique, 49
Légionellose, 119
Leptine, 22
Lésion rénale aiguë, 1080, 1081
  causes, 1079
  classification, 1076
  intrinsèque, 1078
  maladie hépatique, 1076
  postrénale, 1077
  prérénale, 1075
  stadification, 1076
Leucémie
  lymphoblastique aiguë, 590
  lymphocytaire chronique, 591
  myéloïde aiguë, 588
  myéloïde chronique, 590
  tableau clinique, 589
Leucoplasie, 658, 660
  chevelue, 73
  chevelue de la langue, 843
Lévodopa, 1004
Levures, 802
LH, 362
Libérines, 362
Lichen plan, 71
  buccal, 73
  pilaire, 1339
Liddle, syndrome de, 196, 200
Lipoprotéines
  de basse densité, 276
  de densité intermédiaire, 276
  de haute densité, 276
  de très basse densité, 276
  structure, 277
Lithiase biliaire
  facteurs de risque, 429
Lithiase rénale, 1059
Lithiases calciques, 1059, 1064
  d'acide urique, 1061
  de cystine, 1061
  de struvite, 1061
  fuite rénale, 1059
  hypercalciurie d'absorption, 1059
  hypercalciurie hormonale, 1059
  hyperoxalurie, 1060
  hyperuricosurie, 1061
  hypocitraturie, 1060
Livedo
  manifestations cutanées, 1166
Löfgren, syndrome de, 165
Lombalgie, 1110
Lupus érythémateux discoïde, 1339
Lupus érythémateux disséminé, 1163
  atteinte cardiaque, 1159
  critères, 1162
  grossesse, 1160
  lésions rénales, 1161
  pathologie cardiopulmonaire, 1160
  pathologie cutanée, 1159
  pathologie musculosquelettique, 1158
  pathologie neuropsychiatrique, 1160
  pathologie rénale, 1160
Lymphangiomes, 102
Lymphocytes T CD4+, 841
Lymphomes diffus à grandes cellules B, 586
Lymphomes folliculaires de bas grade, 584
Lymphomes malins, 581, 583, 587
  cotation pronostique, 586
  stadification, 585
Lymphomes non hodgkiniens, 581, 583

M

Macula diabétique, 1241
Mal de dos chronique, 1116
Maladie à dépôts denses, 1095
Maladie à membrane basale mince, 1082
Maladie artérielle périphérique, 234, 238
  angioplastie périphérique percutanée, 241
  évaluation, 238
  mécanismes pathologiques, 235
  pontage chirurgical, 241
Maladie biliaire
  complications rares, 432
Maladie cœliaque, 512–519
Maladie d'Alzheimer, 1376
  amyloïdogenèse, 1378
  facteurs de risque, 1373
  inhibiteurs des cholinestérases, 1377
  pathologie microscopique, 1372
  traitement, 1377
Maladie de Bowen, 652
Maladie de Cowden, 680
Maladie de Henoch-Schönlein
  néphropathie, 1148
Maladie de Hodgkin, 583
Maladie de Lyme, 1012
Maladie de Ménière, 976
Maladie de Parkinson, 1001, 1004–1006
  changements dans la démarche, 1357
  diagnostic différentiel, 1003
  signes cliniques, 1002
Maladie de Reiter, 850
Maladie de Still, 697
Maladie de Takayasu, 1145
Maladie des griffes de chat, 103
Maladie diverticulaire, 455–457
Maladie du greffon contre l'hôte, 601
Maladie du parenchyme rénal, 189
Maladie inflammatoire néonatale multisystémique, 1141
Maladie inflammatoire pelvienne, 860, 861
  antibiothérapie orale, 863
  antibiothérapie parentérale, 863
  diagnostic différentiel, 862
Maladie occlusive artérielle
  membres inférieurs, 237

Maladie pulmonaire liée à l'environnement
index de la qualité de l'air, 171
ozone, 169
particules, 167, 169
pollution à l'ozone et aux particules, 171
tableau clinique, 169
Maladie pulmonaire obstructive chronique, 107, 147
traitement, 153
Maladie pulmonaire restrictive, 156
algorithme diagnostique, 161
maladies neuromusculaires, 159
maladies pleurales et thoraciques, 159
physiologie, 157
tableau clinique, 157
Maladie rénale chronique
calcium, phosphore et métabolisme osseux, 1070
correction de l'anémie, 1069
débit de filtration glomérulaire, 1066
diagnostic différentiel, 1069
dialyse, 1073
évaluation diagnostique, 1071
remplacement rénal, 1073
stades, 1067
traitement de l'hypertension, 1069
Maladie vasculaire périphérique, 330
examen au Doppler, 239
techniques diagnostiques, 239
Maladies cardiaques
congénitales, 243
valvulaires, 243
Maladies cardiovasculaires
hypertension artérielle, 175
pression artérielle, 176
Maladies cutanées
alopécie, 1335
dermatite allergique de contact, 1317
dermatoses bulleuses, 1328
dermatoses communes, 1311
eczéma, 1311
gale, 1343
œdème de Quincke, 1305
pédiculose, 1346
poux de corps, 1346
poux de tête, 1346
poux du pubis, 1347
psoriasis, 1322
urticaire, 1305
Maladies des glandes surrénales, 195
Maladies hémorragiques, 557, 559
acquises, 554
anomalies qualitatives des plaquettes, 554
congénitales, 554
maladie du foie, 555
Maladies hypophysaires, 362, 365, 367, 369
maladies de l'hypophyse antérieure, 363
Maladies infectieuses
arthrite septique, 739
cellulite infectieuse, 717
du voyageur, 834
amibiase, 835
fièvre, 832, 833
fièvre typhoïde, 836, 837
prévention, 831
encéphalite, 781
endocardite infectieuse, 723
fièvre d'origine inconnue, 695
grippe, 759
infections fongiques, 802
infections parasitaires, 813
infections staphylococciques, 709
infections tropicales, 831
liées aux cathéters intravasculaires, 750
méningite, 731
mononucléose infectieuse, 764
nématodes, 813
ostéomyélite, 743
paludisme, 824
septicémie, 702
tuberculose, 791
virus herpès simplex, 770
virus varicelle zona, 776
Maladies microcristallines, 1131, 1133, 1135, 1136
Maladies rénovasculaires, 189, 191, 193
Maladies sexuellement transmissibles
gonorrhée, 854
maladie inflammatoire pelvienne, 860
sida, 841
syphilis, 870
urétrite non gonococcique, 849
verrues génitales, 865
VIH, 841
Mandataire de soins de santé, 1383
Manométrie anorectale, 447
Mastoïdite, 85
Médecine palliative, 687
Médecine préventive, 6
cancer, 11
changement de mode de vie, 10
dépistage, 9
dépression, 11
infections sexuellement transmissibles, 12
maladies cardiovasculaires, 10
mesures de prévention pour les adultes, 7
prévention des blessures, 11
prophylaxie, 10
risques liés au mode de vie, 11
risques liés aux toxicomanies, 12
troubles de la vision et de l'audition, 12
vaccinations, 8
Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, 35
Meibomite aiguë, 1212
Mélanome, 653
Membre inférieur
innervation sensorielle et motrice, 1113
Ménière, maladie de, 976
Méningite
algorithme diagnostique, 734
analyses du liquide céphalorachidien, 735
aseptique
étiologie, 732
autres causes, 731
bactérienne, 733, 734
bactérienne aiguë, 731
doses recommandées des antimicrobiens, 736
ponction lombaire, 734
prévention, 737
prophylaxie, 737
signe de Kernig, 733
signe de la nuque de Brudzinski, 733
thérapie spécifique aux antimicrobiens, 735
virale aiguë, 731
Ménométrorragie, 899
Ménopause, 912, 916
changements hormonaux pituitaires ou ovariens, 913
hormonothérapie substitutive, 915
maladie cardiovasculaire, 914
ostéoporose, 915
Ménorragie, 899
Menstruation
aménorrhée, 902
cycle menstruel, 900
dysménorrhée, 904
endométriose, 905
irrégularités des cycles, 899
ovaires polykystiques, 902
saignements utérins anormaux
causes, 901
syndrome prémenstruel, 904
troubles de la
diagnostic différentiel, 903
troubles menstruels, 899
Métaplasie myéloïde agnogène, 572, 574
Metformine, 27
Métrorragie, 899
Migraine, 978
aura, 952, 953, 957
avec aura, 954
critères diagnostiques, 954
crise, 954
de l'artère basilaire, 955
facteurs déclenchant, 956
mécanismes, 953
médicaments pour la prévention, 960, 961
prise en charge, 957
prodromes, 954
sans aura, 954
critères diagnostiques, 954
théorie trigéminovasculaire, 952
traitement, 958, 959
Mitoxantrone, 1024
Moelle osseuse, 594
Moisissures, 802
Mononucléose infectieuse, 764
complications, 766
diagnostic différentiel, 765
signes cliniques, 767
symptômes typiques, 766
tableau clinique, 765
Monoxyde de carbone, 169, 170
Morphée, 1181
Morpions, 1347
Mort cardiaque subite, 285
Mort cérébrale, 927
Mucocèle, 74
Mucormycose, 1213
Mucoviscidose, 149
Muguet, 72, 806
Mutation 20210 de la prothrombine, 525
Mutisme akinétique, 927
Myasthénie, 1028, 1032
anomalie de la glande thymique, 1031
électromyographie d'une seule fibre, 1031
grave
concepts pathophysiologiques, 1029

Myasthénie *(Suite)*
manifestations cliniques, 1029
stimulation nerveuse répétitive, 1031
Mycobactéries, 791
Mycoses endémiques, 809
traitements, 810
Myélodysplasie, 570, 574
traitement, 572, 573
Myélofibrose, 572, 574
avec métaplasie myéloïde
survie, 574
Myélome multiple, 594, 595, 599
algorithme thérapeutique, 597
stadification, 596
Myocardite virale, 255
Myopathies inflammatoires, 1195
signes, 1195
Myopie, 1203–1205, 1207
Myosite
à corps d'inclusion, 1197
anticorps spécifiques, 1194
Myringite bulleuse, 85
Myxœdème
étiologie, 335, 337
manifestations cliniques, 335, 337

N

Narcolepsie, 982
Natalizumab, 1025
Nécatoriase, 816
Neisseria gonorrhoeae, 854, 860
Nématodes, 813
Néphrolithiase, 1059, 1061, 1063, 1065
évaluation des patients, 1064
Néphropathie à IgA, 1083
Néphropathie ischémique, 190
Néphropathie lupique, 1084
Nerf facial (VII), 1009
Nerf spinal, 934
Nerf vestibulocochléaire (VIII), 972
Nerfs rachidiens, 933
Neuraminidase, 759
Neurologiques, troubles
accident vasculaire cérébral, 963
accidents ischémiques transitoires, 963
conscience, 925
épilepsie, 987
étourdissement, 971
maladie de Parkinson, 1001
migraine, 952
myasthénie, 1028
neuropathie périphérique, 942
névralgie du trijumeau, 1014
paralysie de Bell, 1008
radiculopathies, 932
sclérose en plaques, 1019
sténose rachidienne, 932
tremblements, 995
troubles du sommeil, 980
vertige, 971
Neuromyélite optique, 1025
Neuropathie périphérique, 942, 947, 951
amyloïde, 948
atteinte multisystémique, 949
dysprotéinémie, 948
étiologie, 943
examen électrophysiologique, 950
héréditaire sensorimotrice de type I, 950
intoxication à un métal lourd, 944
manifestations cliniques, 943
périartérite noueuse, 949
signes et symptômes, 946
Neuropathies douloureuses, 33
Neuropeptide Y, 22
Névralgie du trijumeau, 1014, 1017
approches chirurgicales, 1016
distribution typique, 1015
relations anatomiques, 1015
Névrite vestibulaire, 976
Nodosités d'Heberden, 1103
Nodosités de Bouchard, 1103
Nystagmus, 974

O

Obésité, 19
agrafage gastrique vertical, 28
anneau gastrique ajustable, 28
chirurgie, 27
classes socioéconomiques, 22
dérivation gastrique, 28
exercice, 24
médicaments, 25
prédisposition génétique, 22
régime alimentaire, 24
Obsessions, 1278
Oculaires, troubles
anamnèse, 1209
causes, 1209
Ocytocine, 363
Œdème de Quincke, 1305
affections associées, 1306
substances associées, 1306
Œdème maculaire, 1239
Œdème néphrotique
étiologie, 1093
Œdème pulmonaire rapidement résolutif, 190
Œil rouge, 1208
démarche diagnostique, 1210
manifestations fréquentes, 1211
Œil sec
syndrome de, 1215
Œsophage, 481, 484
cancer, 643
dysphagie, 480
hémorragie, 509
sténose, 482
tumeurs malignes, 483
varices œsophagiennes, 509
Oligoménorrhée, 899
Omalizumab, 141
Opiacés à longue durée d'action, 35
Oreille, 77
cavité tympanique, 82
mastoïdite, 85
myringite bulleuse, 85
otite externe aiguë, 76
otite moyenne aiguë, 81
otorrhéa, 85
Orgelet, 1209, 1212
Orlistat, 26
Oropharynx
cancer du, 656, 657
tumeurs malignes, 659
Os trabéculaire, 386
Ostéite
déformante, 393
fibrokystique, 1072
Ostéomyélite, 743
agents pathogènes, 746
choix d'antibiotiques, 749
chronique, 744
contextes cliniques, 746
hématogène, 744
infections contiguës, 745
traitement, 747, 748
Ostéoporose, 385
aspects radiographiques, 390
causes, 389
manifestations cliniques, 388
médicaments, 389
ménopause, 915
prévention, 389
remodelage osseux, 387
tableau clinique, 386
Otite externe aiguë, 76
diagnostic différentiel, 77, 78
traitement, 78
Otite moyenne aiguë, 81, 83, 85
diagnostic, 82, 84
traitement, 84
Otite séreuse, 82
Ovaires polykystiques, 372, 373
Oxydes d'azote, 169, 170
Oxyures, 813
Ozone, 168, 169

P

Paget, maladie osseuse de, 393, 396, 397
manifestations, 395
physiopathologie, 394
traitement, 394
Paludisme, 824, 826
algorithme des directives thérapeutiques, 829
cycle vital des parasites, 825
diagnostic, 828
distribution géographique, 825
évolution clinique, 828
évolution clinique et diagnostic, 827
prophylaxie, 830
Pancréas, cancer du, 640
Pancréatite
aiguë, 435–437
biliaire, 430, 434
causes, 438
chronique, 437, 439
chronique et récidivante, 641
facteurs de risque, 438
Panique, 1255, 1259
affections médicales fréquentes associées, 1257
Papillome, 73, 74
Paragangliomes, 102
Paralysie de Bell, 1008, 1009, 1012, 1013
diagnostic différentiel, 1011
gradation de House-Brackmann, 1011

sites des lésions et leurs manifestations, 1010
trajet et distribution du nerf facial (VII), 1010
Parasomnies, 983
Parathormone, 348
Parkinson, maladie de. *Voir* Maladie de Parkinson
Particules, 167, 169
Pathologie lombaire
manifestations douloureuses, 1115
Peau, cancer de la. *Voir* Cancers de la peau
Pédiculose, 1343, 1346
Pelade, 1335, 1337
Pemphigoïde bulleuse, 1328, 1330
maladies auto-immunes apparentées, 1329
Pemphigus
foliacé, 1331
paranéoplasique, 1332
vulgaire, 1330, 1331
Pentasaccharides inhibiteurs anti-Xa, 545
Peptide cérébral natriurétique, 269
Périartérite noueuse, 1145
implication rénale, 1147
mononévrite multiple, 949
Périarthrite calcifiée, 1135
Péritonite pelvienne, 860
Perlèche, 72
Perte de cheveux. *Voir* Alopécie
Pharyngite, 55, 57
Pharynx, infections du, 56
Phénomène de Koebner, 1322
Phénomène de Raynaud, 1178, 1182
Phénotypes Th1 et Th2, 66
Phéochromocytome, 200
suspicion clinique, 202
tableau clinique, 201
Phosphatase alcaline, 487
Phosphate de calcium basique, 1134, 1135
Phycomycose, 1213
Pinguécula, 1216
Pink puffer, 149, 150
Plantes vénéneuses, 46
Plaque d'athérome, 234
Plaquettes, 577
Plasma frais congelé, 542
Plasmodium falciparum, 824
Pli vocal. *Voir* Cordes vocales
Pneumocystose, 804
Pneumonie
à *Klebsiella*, 117
interstitielle aiguë, 159
pneumococcique, 116
Pneumocystis carinii, 806
staphylococcique, 118
vaccin, 122
varicelleuse, 777
Pneumonie extrahospitalière, 114, 115, 120, 121
à *Klebsiella*, 117
légionellose, 119
pneumococcique, 116
staphylococcique, 118
Pneumonie staphylococcique, 713
Pneumopathie d'hypersensibilité, 162, 163
Pneumopathies infiltrantes diffuses, 159, 160
maladies imitant, 165
Pneumothorax, 124, 129, 130
diagnostic différentiel, 125
Podagre, 1125
Podophylline, 867
Polyangéite microscopique, 1145
Polyarthrite rhumatoïde, 739
anti-inflammatoires non stéroïdiens, 1175
atteinte précoce et modérée de la main, 1172
corticostéroïdes, 1175
critères diagnostiques, 1171
diagnostic différentiel, 1174
manifestations extra-articulaires, 1173
traitement chirurgical, 1175
traitement médicamenteux, 1175
traitement par agents biologiques, 1174
Polyménorrhée, 899
Polymyalgia rheumatica, 1153
Polymyosite, 1193, 1197
arbre de décision thérapeutique, 1198
Polysomnographie
indications primaires, 985
Potentiel d'action des différentes régions cardiaques, 223
Poumon de fermier, 163
Poumon, cancer du. *Voir* Cancer du poumon
Poux
de corps, 1346
de pubis, 1347
de tête, 1346
Prédiabète, 319
algorithme de prise en charge, 322
traitement non médicamenteux, 323
Prééclampsie, 890
Presbytie, 1205
Pression intraoculaire, 1234
Probabilité post-test, tests de diagnostic, 15
Probabilité pré-test de la maladie, tests de diagnostic, 15
Probabilité, tests de diagnostic, 15
Prolactine, 362
Prostate, cancer de la. *Voir* Cancer de la prostate
Protamine, 547
Protéine C activée humaine recombinante, 705
Protéine C réactive, 212, 740
Prothrombine, 523, 1165
mutation 20210, 525, 526
Protozoaires intestinaux, 819
Pseudoclaudication, 236
Pseudogoutte
affections associées (Les 5 «H»), 1132
aiguë, 1131
forme arthrosique, 1132, 1134
forme rhumatoïde, 1133, 1134
soins et traitement, 1134
Pseudopolyarthrite rhizomélique, 1153–1155, 1157
Psoriasis, 1322, 1326
lésion unguéale, 1324
manifestations cliniques, 1323
options thérapeutiques topiques, 1324
répartition typique, 1324
stéroïdes, 1325
thérapies systémiques, 1325
Psychiatrie. *Voir* Troubles psychiatriques
Psychose
diagnostic différentiel, 1284
Ptérygion, 1216
Purpura anaphylactoïde
néphropathie, 1148
Purpura pulmonaire avec néphrite, 1149
Purpura rhumatoïde, 1145
Purpura thrombopénique immun, 554
traitement, 559
Purpura thrombotique thrombopénique, 554
traitement, 559
Pyélonéphrite
aiguë, 1039, 1043
diagnostic différentiel, 1041
facteurs prédisposants, 1040
pathogie, 1041
signes cliniques et de laboratoire, 1040
voies possibles d'infection rénale, 1040
Pyrophosphate de calcium, 1131
Pyurie, 1038

Q

Qualité de l'air, normes de, 168

R

Radiculopathie, 932, 933, 936–940
cervicale, 934
lombaire, 935
pathogénie, 933
Rage
animaux vecteurs, 783
corps de Negri, 783
Ramsay-Hunt, syndrome de, 72
Rapport de vraisemblance négatif, tests de diagnostic, 15
Rapport de vraisemblance positif, tests de diagnostic, 15
Rapport international normalisé (RIN), 544
Récepteur tyrosine kinase spécifique du muscle, 1030
Rectum. *Voir* Affections anorectales
Reflux gastro-œsophagien, 89, 107, 401, 402
prise en charge, 403
symptômes, 403
techniques diagnostiques, 403
traitement, 405
Reflux laryngopharyngé, 89
Reflux peptique
complications, 402
Réfraction, troubles, 1203–1205, 1207
Remodelage cardiaque, 254
surcharge volumique, 267
Rénogramme, 192
Résidus de chylomicrons, 276
Rétinopathie diabétique, 1239, 1241, 1246
complications, 1242
non proliférante, 1240
photocoagulation, 1243
photocoagulation focale de l'œdème maculaire, 1245
photocoagulation panrétinienne, 1244
proliférante, 1240, 1242
Revascularisation
angioplastie percutanée, 240
traitement chirurgical, 240
Revascularisation coronarienne, 218

Rhinite
allergique, 64, 66
antihistaminiques, 67
corticostéroïdes, 67
décongestionnants, 66, 67
idiopathique, 64
Rhinosinusite, 59
chronique, 90
Rhizarthrose, 1103
Rhumatisme apatitique, 1135
Rhumatisme articulaire aigu, 56, 248
Rimonabant, 27
Rituximab, 586
Rythme circadien, 982

S

S. aureus, 709–711
Sacro-iliite, 1186
Saignements gastro-intestinaux, 420, 421, 423, 425
bas, 422
diagnostic différentiel, 422
hauts, 422
Salpingite, 860
Sarcoïdose, 164
pulmonaire, 162
SBHGA, 55
Scarlatine, 56
Schatzki anneau de, 484
Schizophrénie, 1282, 1283, 1285, 1289
critères diagnostiques, 1284
Schwannomes, 102
vestibulaires, 978
Sclérite, 1218
Sclérodermie, 1182, 1183
atteinte pulmonaire, 1180
atteintes musculosquelettiques, 1179
cutané limitée, 1177
cutanée diffuse, 1178
lésions cardiaques, 1180
lésions cutanées, 1178
lésions gastro-intestinales, 1179
lésions pulmonaires, 1179
lésions rénales, 1180, 1181
sans sclérodactylie, 1178
type mixte, 1178
Sclérose en plaques, 1019, 1022, 1026
gestion du stress, 1025
manifestations oculaires, 1021
ophtalmoplégie internucléaire, 1021
plaques dans le système nerveux central, 1020
tests diagnostiques I, 1023
tests diagnostiques II, 1024
thérapies alimentaires, 1025
traitements symptomatiques, 1025
Sclérose systémique progressive, 1178
Score de Centor, 56, 57
Scrofulose, 103
Scrotum, 672
Sécurité des patients, 3
contrôle étendu des soins, 4
évaluation individuelle des médecins, 4
Sédiment urinaire, 1060
éléments non organisés, 1060
éléments organisés, 1085
Sein, cancer du. *Voir* Cancer du sein
Séminome, 674
stratification du pronostic, 676
Sensibilité, tests de diagnostic, 14
Sepsis, 702
critères diagnostiques, 703
traitement, 706
Septicémie, 702, 703, 705
antibiothérapie empirique, 707
pathogénie, 704
Sialadénite, 102
Sibutramine, 26
Sida, 841–843, 846
agents antirétroviraux, 845
pathologies incluses, 844
prévention de l'infection et de transmission, 847
Signe de Brudzinski, 732, 733
Signe de Kernig, 732, 733
Signe de Lhermitte, 1020
Signe de Nikolsky, 1331
Sinus, 60
Sinusite, 60
Sommeil, troubles du
affections médicales et psychiatriques, 981
apnée du sommeil, 982, 983
cataplexie, 983
endormissement, 982
événements nocturnes, 983, 984
extrinsèques, 981
insomnie, 982
intrinsèques, 981
maintien du sommeil, 982
narcolepsie, 982
NREM, 980
paralysie du sommeil, 983
parasomnies, 983
polysomnographie, 985
privation de sommeil, 981
REM, 980
rythme circadien, 981, 982
sommeil lent, 980
sommeil paradoxal, 980
syndrome des jambes sans repos, 982
Spécificité, tests de diagnostic, 14
Spermicides, 881
Spirométrie, 111
Spironolactone, 200
Spondylarthrite ankylosante, 1112, 1186, 1187
complications, 1188
Spondylarthropathie juvénile, 1186
Spondylarthropathies, 1185, 1187, 1189, 1191
fréquence de l'HLA-B27, 1186
Spondylose cervicale, 937
Sporotrichose, 811
Sprue idiopathique, 517
Stabilisateurs des mastocytes, 68
Staphylococcus, 709
Staphylococcus aureus, 739
Staphylocoques a coagulase négative, 709
Statines, 210, 239, 280, 281, 491
Stéatohépatite, 490
Stéatose hépatique
non alcoolique, 487–489
secondaire, 490
Sténose aortique, 244, 245
Sténose de l'artère carotide, 235
Sténose de l'artère rénale, 189, 235
évaluation, 193
tests de dépistage, 191
Sténose du canal rachidien, 938
Sténose mitrale, 248, 249
Sténose œsophagienne bénigne, 482
Sténose rachidienne, 932, 936–940
cervicale, 935
lombaire, 935
pathogénie, 933
Sténose spinale, 1115
Stéroïdes, 140
inhalés, 67
surrénaliens
voies de synthèse, 355
Stomatite fongique, 72
Stomatite virale, 71
Streptocoques β-hémolytiques du groupe A, 55
Strongyloïdose, 817
Substance noire, 1001
Superantigènes, 710
Surdité neurosensorielle brutale, 83
Surdosage médicamenteux, 45
Syncope
cardiaque, 310
diagnostic différentiel, 311
indices historiques, 312
non cardiaque, 311
tests diagnostiques, 314
Syndrome auto-immun polyglandulaire, 355
Syndrome CREST, 1178
Syndrome d'Alport, 1082
Syndrome d'épidermolyse staphylococcique, 711
Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D, 1138, 1141, 1143
Syndrome d'immunodéficience acquise, 841, 843
agents antirétroviraux, 845
prévention de l'infection et de transmission, 847
Syndrome d'infection gonococcique disséminée, 856
Syndrome de Churg-Strauss, 1145
Syndrome de détresse respiratoire aiguë, 705
Syndrome de fatigue chronique. *Voir* Fatique chronique, syndrome de
Syndrome de Gardner, 680
Syndrome de Gilles de la Tourette, 1279
Syndrome de Goodpasture, 1084, 1149
Syndrome de l'orteil bleu, 551
Syndrome de la queue de cheval, 937, 1111
Syndrome de Landry-Guillain-Barré, 942
Syndrome de Lesch-Nyhan, 1125
Syndrome de malabsorption, 513
avancé, 515
Syndrome de Milwaukee de l'épaule, 1135
Syndrome de Muckle-Wells, 1141
Syndrome néphrotique causes, 1092
Syndrome de Ramsay-Hunt, 976, 1008

Syndrome de stress aigu, 1272
Syndrome de stress post-traumatique
  DREAMS, 1273
  évitement, 1271
  psychothérapie psychodynamique brève, 1275
  récurrences, 1271
  thérapie cognitivocomportementale, 1274
  torpeur émotionnelle, 1271
  traitement de groupe, 1275
  vigilance, 1271
Syndrome de T_3 bas, 336
Syndrome de Trousseau, 529
Syndrome des antiphospholipides, 1165, 1169
  endocardite de Libman-Sacks, 1167
  fausse couche, 1166
  maladie « catastrophique », 1167
  manifestations cutanées, 1166
  manifestations neurologiques, 1167
  thrombopénie, 1167
  thrombose, 1166
  valvulopathie, 1167
Syndrome des jambes sans repos, 982
Syndrome des ovaires polykystiques, 902
Syndrome du choc toxique, 712
Syndrome du choc toxique staphylococcique 711
Syndrome du côlon irritable. *Voir* Côlon irritable, syndrome du
Syndrome familial auto-inflammatoire au froid, 1141
Syndrome HELLP, 890
Syndrome hémolytique et urémique, 1080
Syndrome hépatorénal, 510
Syndrome métabolique, 320
Syndrome néphrotique, 1090, 1093, 1096
  anatomopathologie, 1095
  causes multiples, 1091
  résultats de laboratoire, 1094
  signes cliniques, 1094
Syndrome prémenstruel, 904
Syndrome urémique
  manifestations cliniques, 1068
Syndrome X, 207
Syndromes auto-inflammatoires, 1137, 1142, 1143
  atteintes articulaires et du système nerveux central, 1141
  manifestations cutanées, 1140
  tableau clinique, 1139
Syndromes coronariens aigus, 209
Syndromes de sensibilité centrale, 1119
Syndromes de T_4 bas, 337
Syndromes de T_4 élevée, 337
Syndromes myélodysplasiques, 571
  index pronostique international, 572
Syndromes toxiques, 47
Syphilis, 870, 871, 875, 876
  primaire
    lésions extragénitales, 873
    lésions génitales, 872
  secondaire, 874
Système immunitaire inné
  syndromes auto-inflammatoires, 1138
Système rénine-angiotensine, 195
Système reproducteur, 886, 888, 890, 894, 896
  contraception, 879, 880, 882
  diabète durant la grossesse, 891
  diabète gestationnel, 892
  dysfonction érectile, 917
  endométriose, 907
  grossesse, 884
  ménopause, 912
  troubles menstruels, 899

T

Tabagisme, 147
Tachycardie orthostatique idiopathique, 292
Tachycardie sinusale inappropriée, 292
Tachycardies, 284
Tatouage par amalgame, 74
Taux de faux négatifs, tests de diagnostic, 15
Taux de faux positifs, tests de diagnostic, 14
Teigne, 1338
Temps de céphaline activée, 544
Temps de prothrombine (TP), 544
Ténia, 818
Téniase, 818
Tériparatide, 391
Test automatisé du champ visuel, 1236
Test d'hyperglycémie provoquée, 321
Test de dépistage Pap, 665
Test de Lasègue, 935
Test du transit colique, 447, 448
Test épicutané, 1319
Test QFT-G, 796
Test rapide à l'uréase, 409
Test tuberculinique, 796
  critères de positivité, 797
Testament de vie, 1383
  exemple, 1384
Testicule, 672
  descente des, 675
Testicule, cancer du. *Voir* Cancer du testicule
Testostérone, 377
Tests au point d'intervention, 549
Tests d'hémostase, 557
Tests de diagnostic, 14
  côte post-test avec test négatif, 15
  côte post-test avec test positif, 15
  côte pré-test, 15
Tests hépatiques, 493, 513
  anormaux, 487, 488
  diagnostic différentiel, 488
Thalassémie, 563
  diagnostic, 565
  traitement, 567
Théophylline, 152
Thrombasthénie de Glanzmann, 555
Thrombo-embolie, 14, 526
  artérielle, 524
  veineuse, 524
Thrombopénie, 577
  induite par l'héparine, 548
Thrombophilie, 523
  causes, 1168
Thrombose veineuse
  profonde, 15, 529–533, 537
Thymectomie, 1032
Thyréolibérine, 334
Thyréostimuline, 334, 362
Thyroïde, cancer de la. *Voir* Cancer de la thyroïde
Thyroïdite, 346
  de De Quervain, 343
  post-partum, 344
  silencieuse, 344
  subaiguë, 343
Thyrotoxicose, 340
  affections associées, 341
Thyroxine, 334
Tics, 1279
  douloureux, 1014
Tomographie en cohérence optique, 1241
Torulose, 805
Torus mandibularis, 73
Torus palatinus, 73, 74
Toux, 108, 110–112
  chronique, 90
  coqueluche, 107
  maladie pulmonaire obstructive chronique, 107
  maladies fréquentes responsables de, 109
  pneumonie, 114
Toxicomanies, 1288, 1292, 1293, 1297, 1300
  benzodiazépines et barbituriques, 1299
  cannabinoïdes, 1299
  cocaïne et stimulants, 1299
  opiacés, 1299
Toxines, 50
Tractus gastro-intestinal
  affections anorectales, 450
  cancers du, 640
  cholélithiase, 427
  cirrhose, 504
  côlon, 450
  côlon irritable, 461
  constipation, 445
  diarrhée, 440
  dysphagie, 480
  foie, 487, 504
  helicobacter pylori, 413
  hépatite virale, 495
  inflammation, 469
  maladie cœliaque, 512
  œsophage, 480
  pancréatite, 435
  reflux gastro-œsophagien, 401
  saignements, 420
  ulcère gastroduodénal, 407
Tractus urinaire, infections, 1037, 1039, 1041, 1043
  algorithme pour le traitement, 1042
Traitement par des dérivés sanguins, 576
  complications non infectieuses, 579
  cryoprécipité, 578
  globules rouges, 577
  plaquettes, 577
  plasma, 578
  risque de maladies infectieuses, 579
Transfusion de sang, 576, 577
Transmission de la douleur, 32
Transplantation cardiaque, 262, 263
Transplantation hépatique, 510
Transplantation rénale, 1073
TRAPS, 1138, 1140, 1143
Tremblement, 995, 999
  au repos, 996
  cérébelleux, 997

Tremblement *(Suite)*
cinétique simple, 996
d'action, 996, 997
de Holmes, 997
dystonique, 997
essentiel, 996, 997
induit par des médicaments, 998
intentionnel, 996
isométrique, 996
maladie du motoneurone inférieur, 998
neuropathie périphérique, 998
orthostatique primaire, 997
parkinsonien, 996
psychogène, 998
spécifique d'une tâche, 996
syndrome d'instabilité posturale, 997
Treponema pallidum, 870
Trichocéphalose, 814
Triglycérides, 276
Triiodothyronine, 334
Troponine, 215
Trou osmotique, 440
Trouble obsessionnel compulsif, 1277, 1279
critères diagnostiques, 1278
thérapie comportementale et cognitive, 1281
traitement, 1280
Trouble panique, 1256
critères diagnostiques, 1257
de panique
critères diagnostiques, 1257
médicaments, 1258
Troubles de la personnalité, 1249, 1252–1254
cognition sociale, 1250
contrôle des impulsions, 1250
expression émotionnelle, 1250
interaction sociale, 1250
personnalité antisociale, 1250
personnalité évitante, 1251
personnalité histrionique, 1250
personnalité limite, 1250
personnalité narcissique, 1250
personnalité obsessionnelle et compulsive, 1251
personnalité paranoïde, 1250
personnalité schizoïde, 1250
personnalité schizotypique, 1250
Troubles psychiatriques
adolescents et jeunes adultes, 1287
alcoolisme, 1292
anxiété, 1255
dépression, 1261
état d'affliction, 1267
panique, 1255
phobie sociale, 1255
schizophrénie, 1282
syndrome de stress post-traumatique, 1255
toxicomanie, 1292
trouble obsessionnel compulsif, 1255, 1277
troubles de la personnalité, 1249
Troubles schizophréniformes, 1284
Trousseau, syndrome de, 529
Tube digestif inflammatoires du, 469
Tuberculose, 798
complexe tuberculeux initial (primo-infection), 794
dissémination, 793
examen des expectorations, 792
infection latente, 799
lignes directrices pour le dépistage, 795
miliaire, 794
pulmonaire, 110, 791, 793, 797
réactions fausses, 797
test tuberculinique, 796
ultrarésistante, 800
Tuméfactions cervicales, 99, 100
diagnostic différentiel, 101
infectieuses, 102
lésions congénitales, 101
lésions néoplasiques, 102
ponction à l'aiguille fine, 103
Tumeur boursouflée de Pott, 60
Tumeur ovarienne, 373
Tumeur surrénalienne, 373
Tumeurs thymiques, 1028
Tumeurs lymphoïdes
classification, 582
Typage HLA, 516

U

Ulcère gastroduodénal, 407, 409
complications, 410
mise au point diagnostique, 411
Ulcère ischémique, 236
Ulcères gastriques
aigus, 408
chroniques, 409
Urétrite
chez l'homme, 855
non gonococcique, 849, 850, 852
récurrente ou persistante, 851
Uropathie obstructive
étiologie, 1077
Urticaire, 1310
affections associées, 1306
annulaire et serpigineuse, 1307
cholinergique, 1307
diagnostic, 1308
œdème de Quincke, 1305
prise en charge, 1309
solaire, 1307
substances associées, 1306
Urticaire familiale au froid, 1141
Uvéite, 1186

V

Vaccin antigrippal, 762
Vaccin contre le VPH, 670
Valeurs urinaires normales durant 24 h, 1064
Varicelle, 72, 776
Vasculite, 1144, 1146, 1149, 1150
causes, 1145
cryoglobulinémique essentielle, 1145
distribution, 1151
nécrosante des petits vaisseaux
signes et symptômes, 1148
Vasopressine, 363
VEGF, 1239
Verrues, 73
génitales, 865, 867, 869
condylomes, 866
vaccins, 868
Vers ronds, 813
Vertiges, 976–979
caractéristiques cliniques, 975
causes, 973
causes les plus communes, 975
étourdissement, 971
positionnels
test de diagnostic, 974
Vessie, 1045
fonctionnement, 1046
Vestibulopathie aiguë, 976
VHS-1, 770
VHS-2, 770
VIH, 841–844, 846, 847
Virilisme, 371
Virus d'Epstein-Barr, 764
sérologie spécifique du, 767, 768
Virus de l'herpès simplex, 1008
Virus de l'immunodéficience humaine, 841
évolutions cliniques et caractéristiques, 842
facteurs prédisposants, 842
signes d'immunodéficience, 842
Virus de la varicelle et du zona, 72
Virus du papillome humain, 663, 865
Virus hépatotropes, 496
Virus herpès 3 humain, 72
Virus herpès simplex, 770, 771, 773, 778, 781
Virus influenza
épidémiologie, 760
Virus varicelle zona, 776, 777
vaccin, 779
Vitamine D, 351, 389
Vitamine K, 548
von Willebrand, maladie de, 554
traitement, 558

Z

Zona, 778
Zona disséminé, 843
Zygomycètes, 808