

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE
DE MÉDECINE

publié par

MM. Jacques-Louis BINET, Secrétaire perpétuel
et Raymond ARDAILLOU, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean CAMBIER
Adjointe à la Rédaction : Odette de MONTS



ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE
16, RUE BONAPARTE — 75272 PARIS CEDEX 06
<http://www.academie-medecine.fr>

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par MM.

Jacques-Louis BINET, Secrétaire perpétuel
et Raymond ARDAILLOU, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean CAMBIER
Adjointe à la Rédaction : Odette de MONTS

Les sommaires du « Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine » sont reproduits dans les « Current Contents » de l'Institute for Scientific Information (Philadelphie). Les articles sont indexés dans le « Bioresearch Index » du Biosciences Information Service (Philadelphie), dans l'index Medicus, dans Excerpta medica et dans le « Bulletin Signalétique » du C.N.R.S. (Paris).

sommaire

Éloges

1189 de Maurice-Alexandre Guéniot (1918-2008)

Denys Pellerin

1207 de Jean Cauchoix (1912-2009)

Jean Dubousset

Séance dédiée aux Traumatismes sportifs et à leur prévention

1217 Présentation

Roger Henrion

Communications

1219 La boxe, sport de combat, de la traumatologie à la prévention

Boxing : traumatology and prevention

Emmanuel-Alain Cabanis, Marie-Thérèse Iba-Zizen, Georges Perez, Xavier Senegas, Julien Furgoni, Jean-Claude Pineau, Jean-Louis Louquet, Roger Henrion

1237 La mort subite du sportif et sa prévention

Sport-related sudden death and its prevention

Richard Brion

1249 Traumatismes sportifs de l'enfance et de l'adolescence et leur prévention

Sports injuries and their prevention in childhood and adolescence

Pierre Lascombes, Laurence Mainard, Thierry Haumont, Pierre Journeau

Séance dédiée à la Maladie de Parkinson

1269 Présentation

Jean-Jacques Hauw

Conférence invitée

1273 La maladie de Parkinson, les traitements par stimulation : vingt ans d'expérience

Stimulation therapies for Parkinson's diseases : over the past two decades

Alim-Louis Benabid

Communications

1287 Évolution des connaissances sur le processus pathologique de la maladie de Parkinson

Update on the pathophysiology of Parkinson's disease

Charles Duyckaerts, Véronique Sazdovitch, Danielle Seilhean

1305 Troubles psychiques et comportementaux de la maladie de Parkinson

Psychological and behavioural disorders in Parkinson's disease

Gilles Fénelon, Pierre Césaró

1321 Où en sommes-nous sur la physiopathologie de la maladie de Parkinson ?

Pathophysiology of Parkinson's disease : an update

Léon Tremblay

Séance dédiée à l'Organogénèse

1333 Présentation

Bernard Charpentier

Communications

1335 La création d'une transplantation trachéale vascularisée

Tracheal allotransplantation after withdrawal of immuno-suppressive therapy

Pierre Delaere, Jan Vrancks, Geert Verleden, Paul de Leyn, Direk van Raemdonck

1339 L'ingénierie cutanée pour le traitement des brûlures graves

Skin engineering for burns treatment

Jean-Jacques Lataillade, Eric Bey, Cédric Thepenier, Marie Prat, Thomas Leclerc, Laurent Barges

Séance bi-académique :

Académie nationale de médecine — Académie vétérinaire de France

Actualités en dermatologie comparée

1353 Introduction, Jean Civatte

1355 Présentation du thème, Jacques Bazex

Communications

1357 La dermatite atopique canine

Canine atopic dermatitis

Emmanuel Bensignor

1365 Les lymphomes cutanés : bien identifier les différentes entités pour mieux les traiter

Epitheliotropic lymphomas : better identification for improved treatment

Martine Bagot

Communication

1373 Immunité et nouvelles voies thérapeutiques dans le mélanome

Immunotherapy of melanoma

Brigitte Dréno

Communiqué

1383 À propos des dangers des vaccins comportant un sel d'aluminium

Pierre Bégué (au nom de la sous-commission des vaccinations de la Commission VII — Maladies infectieuses et Médecine tropicale)

Présentation d'ouvrages

1385 MAISONNEUVE H., LORETTE G., MARUANI A. HUGUIER M. — *La rédaction médicale*, 5^e édition, Paris 2010, Doin, 215 p.

Présenté par Claude Sureau

1385 DE MEZERAC I. — *Un enfant pour l'éternité*. Paris 2004, Éditions du Rocher, 109 p.

Présenté par Claude Sureau

Vie de l'Académie

1387 Réunion franco-tunisienne de l'Académie nationale de médecine à Tunis, 20-23 octobre 2010 (Au nom de la Commission internationale)

Charles Pilet

1389 Actes

Académie Nationale de Médecine

Recommandations aux auteurs

1403 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

1405 Tarifs et modalités

**Éloge
de Maurice-Alexandre
Guéniot
(1918-2008)**

par Denys PELLERIN *



Monsieur le Président,
Monsieur le Secrétaire perpétuel,
Mesdames et Messieurs mes chers Confrères,
Mesdames et Messieurs
Madame,

Le 22 juin 1999, à cette tribune, Maurice Guéniot prononçait l'éloge de son ami très cher Pierre Denicker.

Je cite ses premiers mots : “ *Quand Pierre Denicker et moi avons été admis à l'Académie nationale de médecine en 1982, nous nous étions fait la promesse mutuelle que le survivant ferait l'éloge de l'autre* ”. Et il le fit avec une grande sensibilité. Mais ni l'un ni l'autre n'avait indiqué qui ferait l'éloge du survivant.

Maurice avait seulement ajouté :

“ *C'est ainsi que j'ai la tâche difficile pour un médecin étranger à la psychiatrie de faire l'éloge d'une personnalité exceptionnelle de cette discipline* ”.

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : dpeller@noos.fr

J'ai, croyez le bien, à cet instant le même sentiment de gêne mais aussi de fierté de m'être vu confier, à moi, chirurgien pédiatre, par vous-même, Madame, l'honneur de prononcer l'éloge du Président Maurice Guéniot.

*
* *

Maurice-Alexandre Guéniot est né à Paris, au foyer de Paul et Marguerite Guéniot. le 24 octobre 1918, à la veille de l'armistice qui marquait enfin le terme de la première guerre mondiale.

Son père, le Docteur Paul Guéniot, a durant tout le conflit servi comme chirurgien aux Armées. Il ne tarde pas à reprendre le cours d'une carrière correspondant à ses aspirations, dans la tradition familiale. Fils du brillant et déjà célèbre Professeur Alexandre Guéniot, il deviendra rapidement, à son tour, Accoucheur des Hôpitaux de Paris, comme l'on disait alors !

Sa mère, Marguerite est la fille du Docteur Henri Parent, originaire du Pas-de-Calais. Formé à l'École de santé militaire de Strasbourg puis à Montpellier, du fait des tragiques événements de 1870, Henri Parent avait achevé ses études au Val de grâce où il découvrit « *l'oculistique* ». Après une inévitable affectation comme aide-major à la division des Alpes, il mit fin à sa carrière de médecin militaire pour se consacrer à sa nouvelle orientation, l'optique et l'optométrie. Le skiascope dont il s'est fait le promoteur lui valut d'acquérir une place éminente parmi les ophtalmologistes de la fin du siècle ¹.

Vous aurez observé que Maurice s'appelait en fait Maurice-Alexandre dans le souvenir fidèlement gardé de l'aïeul héroïque, officier de Napoléon, abandonné, blessé à Malo-Iaroslavets, lors de la violente contre offensive des Russes. Des milliers de fantassins, et cavaliers barraient les routes de la retraite des armées de Napoléon après l'abandon de Moscou en Octobre 1812. Les Russes achevaient tous les blessés... sauf les officiers. Le Tsar, passant par là, le fit ramasser et soigner. Rien de plus. Guéniot regagna la France par ses propres moyens dans des conditions rocambolesques. Par reconnaissance pour le Tsar de Russie, le rescapé donnera à son fils le prénom d'Alexandre. La tradition familiale sera respectée pour son arrière petit-fils.

Dans cette ambiance chaleureuse, d'une famille cultivée et privilégiée, qui régnait dans l'appartement du Boulevard St Germain, bientôt comblée par la naissance d'une petite sœur, Yvonne ², Maurice a une enfance heureuse, dans la tradition des

1. De 1890 à 1895 il fut secrétaire général de la Société française d'ophtalmologie. Chibret était parvenu à l'imposer aux oculistes à une époque où, semble-t-il, les rivalités étaient grandes notamment entre les officiels de la Faculté et les Quinze vingt.

2. Yvonne Guéniot fera une belle et longue carrière de Conservateur en chef de la Bibliothèque de la Faculté de médecine de Paris (devenue Bibliothèque interuniversitaire de médecine) après l'éclatement de la Faculté de médecine en onze UER, médicales. Elle achèvera sa carrière à La Bibliothèque de France François Mitterrand.

grandes familles médicales de l'époque. Il tire grand profit d'une scolarité tout entière accomplie au collège Stanislas, elle répond à son désir d'apprendre, à sa curiosité. Elle s'exprime particulièrement à l'égard de la géographie, de l'histoire des populations, de la diversité des cultures et des arts. La fin de ses études secondaires approchant, il ne dissimule pas qu'il ne lui déplairait pas de devenir professeur d'histoire.

Il doit cependant satisfaire à la pression non seulement paternelle mais aussi globalement de la famille qui souhaite voir l'unique garçon Guéniot poursuivre la tradition médicale dont il serait la troisième génération. Nous sommes en 1935, Maurice a dix-sept ans. Il s'inscrit en médecine. Deux ans plus tard, au concours de 1937, il est nommé Externe des Hôpitaux, en rang honorable.

Hélas ce premier succès est vite assombri par un accident de santé, de ceux qui touchent hélas encore beaucoup de jeunes, à cette époque. À peine a-t-il pris ses fonctions d'externe à Laennec que la maladie les lui fait interrompre, pendant près de deux ans. Il ne perd néanmoins pas son temps durant sa maladie. Le repos n'interdit pas de satisfaire au besoin de savoir. Cependant, sa vocation de médecin encore fragile s'en est trouvée aussitôt ébranlée. Il faudra toute la compétence et l'insistance d'un cousin de son père, médecin physiologue, pour l'encourager à poursuivre ses études en même temps que son traitement et le convaincre que, guéri, il pourrait mener une carrière normale. Vous avez reconnu là cette conjonction de compétence et de sagesse qui caractérisait Alfred Courcoux le réputé chef de service de l'Hôpital Boucicaut que notre Compagnie devait accueillir peu après, en 1941, comme membre titulaire de la section de médecine.

Heureusement, rétabli, notre jeune externe prend en mai 1939, ses fonctions effectives, en chirurgie, comme il se doit alors, chez Grégoire, à St Antoine. Aux jours tragiques de Juin 1940 il est mobilisé, mais, on le conçoit, réformé un mois plus tard pour raison de santé. Maurice ressent cette décision comme une nouvelle épreuve.

Il a retenu une place d'externe pour le semestre d'hiver chez M. Raoul Boulin à Saint-Antoine. Après quoi, ce sera Bichat, chez le Professeur Pasteur Valery-Radot. C'est aussi le temps de son premier Concours de l'internat. Il y est nommé « provisoire, n° 38 », le titre officiel est alors « Externe en Premier ». Cela lui vaut de bénéficier de six mois supplémentaires dans le service de celui qu'avec familiarité mais respect, tout le monde appelle PVR Pasteur Valery-Radot ! Tout me porte à penser que le jeune Guéniot ne réalisa pas alors que son destin se dessinait ici auprès de ces hommes d'exception !

Dès son second concours, en 1943 (concours différé de l'année 1942), Maurice est nommé à l'internat, vingt-deuxième. Il sera l'interne de Touraine, de Sèze, Julien Marie, de Mollaret à la Salpêtrière. Il a réservé son dernier semestre de quatrième année chez Monsieur Boulin, à Saint-Antoine. Il lui est demeuré très attaché depuis son externat. Nous sommes en novembre 1946. Dès le 15 janvier suivant, c'est le retour à l'hôpital de la Pitié dont la réouverture était impatiemment attendue. C'est là que se trouvait la clinique médicale de Marcel Labbé dont Raoul Boulin avait été l'élève et dont il avait assuré la suppléance, durant les deux dernières années de sa

vie, qui devait s'achever peu avant l'été 39. Mais il avait fallu quitter la Pitié tristement devenue « Hôpital allemand de Paris » en mai 1940. On sait en quel état les troupes d'occupation le laissèrent en août 1944, quelques jours seulement avant la Libération de Paris en y abandonnant, dans leur fuite honteuse, un grand nombre de blessés alliés et même quelques-uns des leurs. Je peux en attester. J'y fus alors affecté... L'interne Guéniot reste un semestre encore chez M. Boulin du fait de l'année d'internat supplémentaire que lui vaut la médaille d'argent de l'internat, obtenue cette année là. Il choisit de passer les six derniers mois, toujours à la Pitié, chez M. Mouquin.

Durant son année d'internat chez Raoul Boulin, Maurice a complété sa formation en Sorbonne, dans le respect du conseil donné par son père, hélas tôt disparu. Paul Guéniot avait eu néanmoins la satisfaction de voir son fils nommé à l'internat de Paris. Il y acquiert (1946) une licence ès sciences avec un certificat de chimie biologique et un certificat de physiologie générale. Mais profitant de sa fréquentation de la Sorbonne il ne peut s'empêcher de succomber à son hobby réfréné : il y ajoute un certificat d'ethnologie et d'anthropologie ! Puis, comme sa soif de connaissance est sans limite, il enchaîne par le Certificat d'études spéciales de médecine du travail.

Dans le même temps il est un conférencier d'internat réputé, éblouissant par son érudition. Celle-ci cependant inquiète parfois certains de ses élèves : il n'est pas toujours aisé d'en extraire l'essentiel, qui fait « la bonne question d'internat » — nos confrères Jean Natali et Pierre Bégué s'en souviennent encore !

En 1947 il soutient sa thèse de doctorat en médecine faite évidemment chez Raoul Boulin sur « L'élimination rénale de l'insuline et des substances hyperglycémiantes ». Ce travail lui vaudra l'attribution par notre compagnie du Prix Ferdinand Dreyfus. Sans quitter la Pitié, Guéniot sera Chef de clinique un an au sein de la Chaire des maladies infectieuses, du Pr. Mollaret, — puis une seconde année à la chaire de clinique médicale, du Pr. Mouquin. L'un et l'autre ont été ses maîtres d'internat. Il rejoint alors son maître Boulin, aux côtés duquel il souhaite poursuivre une carrière de diabétologue.

Très vite son succès au concours de médecin assistant des hôpitaux de Paris de 1951 lui permet d'entrer officiellement dans l'équipe Boulin. Le service est un service de médecine interne, mais selon la terminologie d'alors, il est sera bientôt officiellement reconnu « semi spécialisé en diabétologie ». L'activité y est intense.

Un centre d'urgence y est organisé, dans des conditions matérielles assez rudimentaires, cependant centre unique pour la région parisienne. Il lui revient d'assurer l'utilisation optimale de l'insuline, encore rare à cette époque.

Maurice Guéniot y a la charge des comas diabétiques. Leur gravité est alors prégnante et le taux de mortalité demeure impressionnant. À l'époque la médecine anatomo-clinique a toute sa place. Dans une publication d'alors Guéniot pourra faire état de deux-cents autopsies. Cela lui permettra de décrire un cas princeps de « *Tumeur endocrine du pancréas à action diabétogène* » interprété comme une « *sécrétion pathologique massive de principe pancréatique hyperglycémiant antagoniste de l'insuline* ».

En 1954, l'opportunité d'étendre la surface du service permet à Raoul Boulin de concrétiser le projet d'un Centre d'urgence de coma diabétique, unité de réanimation spécialisée alors unique en France qui recevra tous les comas de la région parisienne. Guéniot en a la responsabilité. En dépit de la vétusté des lieux et de ce que M. Boulin appelle « *notre misère hospitalière due aux réticence administratives* » le centre, dispose de jour et de nuit de la présence d'un équipe associant médecins, assistants, internes et laborantines. Dès la première année de fonctionnement, il accueille deux cents urgences dont cent comas diabétiques proprement dits. Très rapidement le protocole observé améliore grandement la situation jusqu'à réduire à seulement 2 % la mortalité de cette redoutable affection, égalant la meilleure statistique mondiale d'alors de Joslin, à Boston. Au total Guéniot y traitera personnellement plus de cinq cents patients atteint de coma diabétique.

Auprès de Raoul Boulin, Maurice Guéniot acquit une renommée internationale dans le domaine de la nutrition, soutenue par de nombreuses communications et près de cinquante publications sous la signature de M. Boulin et de ses collaborateurs notamment Claude Lapresles et François Meyer³. Il n'est pas dans mon intention de vous les rapporter ici d'autant que je n'ai pas la compétence requise pour en dégager la valeur scientifique.

Je retiendrai seulement, que Maurice Guéniot put rapidement prétendre à la qualité de diabétologue. Elle lui fut d'ailleurs reconnue par l'Association des diabétologue de langue française, qui l'élit Membre titulaire dès 1952.

Cette même année il est admis définitif au concours de médecin des hôpitaux de Paris.

Malheureusement ses souhaits de poursuivre une carrière hospitalière vont se trouver contrariés par un échec au médecin final. Lui-même et les siens le ressentent douloureusement. Mais l'événement plus décisif encore sera pour lui la mort brutale de son Maître Raoul Boulin, le 1^{er} août 1958 alors que quelques jours plus tôt, au Congrès de Düsseldorf, celui-ci « *présidait cette extraordinaire séance de travail au cours de laquelle se joua sur le sulfamides hypoglycémiant (BZ 55) le duel, ou brilla le montpelliérain Loubattieres* »⁴.

*
* *

3. Le service disposait par ailleurs de l'important laboratoire de biochimie mis en place par Marcel Labbé que continuait à diriger l'éminent chimiste, Fl. Nepveux, et développait en étroite collaboration avec le physiologiste Daniel Santenoise une active recherche en matière de traitement de certains diabètes par les sulfamides hypoglycémiantes.

4. Je cite ici les termes du Pr. Aubertin président de la Société des diabétologues de langue française, annonçant l'événement avec émotion, à l'ouverture de la séance de rentrée la société.

Dès lors que tout espoir de carrière hospitalière « traditionnelle » avait pris fin pour lui, Maurice Guéniot décida de mettre fin à ce qui était perçue par certains comme une ambiguïté dans ses centres d'intérêt et sans doute dans ses objectifs. Perception qui n'avait peut-être pas été étrangère à son échec au médicament.

Il décide de recentrer toute son activité sur ce que l'on appelait depuis peu la « Médecine sociale ». Depuis déjà dix ans, avec quelques-uns, il en était le pionnier. Finalement, ce bon choix le mènera jusqu'à la Présidence de notre Compagnie !

Il n'abandonnera cependant son activité de diabétologue, qu'après la mort de Raoul Boulin il poursuivit quelque temps encore à Saint-Louis dans le service de M. Moussoir.

Sa vie durant, Maurice Guéniot revendiquera son appartenance à la grande famille des nutritionnistes et diabétologues, il suivra ans défaillance la constante évolution de sa spécialité d'origine et maintiendra une pratique clinique notamment préventive ⁵ au sein de l'Institut pré clinique et en activité libérale.

*
* *

Rappeler les circonstances qui, il y a près d'un demi-siècle, firent apparaître les notions de Médecine Sociale et d'Économie médicale est le meilleur hommage que l'on puisse rendre à ceux qui en furent les pionniers : Maurice Guéniot fut l'un de ceux-là. Je ne saurais évoquer sa mémoire sans m'y attarder et rappeler la part essentielle qu'il y prit.

Il me faut remonter au 12 mai 1941 où l'externe Maurice Guéniot prend à Bichat ses fonctions dans le service du Professeur Pasteur Valéry-Radot.

Il fait connaissance d'un Interne du service Paul Milliez, par ailleurs conférencier réputé et d'un garçon, externe comme lui, Pierre Denicker.

Il n'apprendra d'eux qu'un peu plus tard, quand il se connaîtront mieux et quand chacun se sentira en confiance, qu'ils œuvrent en toute discrétion à répondre à la demande qui leur a été formulée par « le Patron ». À sa demande, à la suite d'une réunion organisée à Marmottan par Milliez avec Olivier Monod, le chirurgien, leur aîné, Pierre Deniker et un ami de celui-ci, Didier Duché, également externe, se met en place un « Groupe d'instructeurs des secouristes et moniteurs de la direction générale de l'enseignement de la Croix rouge française ». Sous ce sigle anodin et peu suspect — je rappelle que nous sommes à Paris, en 1941, aux débuts des plus pesants de l'occupation allemande — se dissimule en réalité la création avec l'aide d'étudiants en médecine, notamment des externes, de postes de secours et de dépôt de matériels, en fait d'équipes de secouristes, moyen et prétexte à la création d'un

5. Il contribua à l'élaboration de la partie diabétologique d'un programme informatique de contrôle du résultat des analyses biologiques dans une conception nouvelle de la médecine préventive (1969) avec notamment Jean-Robert Debray, Jacques Chrétien, Pierre Pichot et Gabriel. Richet.

Groupe médical de secours, le GMS, acte précurseur de ce que sera plus tard le Service de santé de la Résistance.

Pierre Denicker et Didier-Jacques Duché en sont les deux premiers « engagés », en janvier 1941. L'un et l'autre formés à l'école du scoutisme, l'un éclaireur protestant, l'autre scout de France catholique, habitués à encadrer les groupes de jeunes, il auront la charge d'encadrer les jeunes « instructeurs » recrutés la plupart parmi les externes : Henri du Sorbier, François Goursolas, Jacques Toulet, André Decaudin, Louis Orcel, Paul Malvy et d'autres encore, la plupart hélas aujourd'hui disparus. Jean Natali étaient aussi de ceux là. Il signa son engagement le 3 juin 1942 ! Invité à les rejoindre, peu après la fin du concours de l'internat qui le fit « provisoire » Maurice, sans hésitation, signe son engagement le 7 novembre 1942.

C'est pour lui une évidente opportunité de compenser sa frustration du désir de servir. Les membres du GMS, formeront une équipe enthousiaste. En juin 1944, ils devaient rendre les plus grands services aux populations civiles des zones bombardées tant à Paris que lors du débarquement et de la campagne de France sous l'autorité du « Capitaine » Pierre Denicker.

Nous devons à notre Confrère Jean Natali, ici présent, que je remercie, les témoignages directs des faits que je viens de rapporter, qu'il vécut avec Maurice Guéniot.

*
* *

À la fin de la guerre, on le comprend aisément, les membres du GMS, resteront très unis et prêts à prendre leur part dans l'action de rénovation de la France.

En cette époque de renaissance de la presse, Denicker et Guéniot choisissent, pour s'exprimer, de créer leur propre journal, un mensuel, « L'équipe médicale ». Denicker en sera le directeur, Maurice Guéniot l'éditorialiste, particulièrement en charge des problèmes de « médecine sociale ». Ils entendent par là inciter des médecins à contribuer à la réflexion sur l'extension des assurances sociales d'avant-guerre, à la totalité des salariés, comme le prévoit l'ambitieux projet d'une vaste institution de protection sociale souhaitée, comme l'on disait alors, par « La Résistance ».

Sur mission du Général de Gaulle, le conseiller d'État Pierre Laroque s'emploie à la mettre en place.

En ce qui concerne « *l'assurance maladie, cette sécurité sociale* » donne lieu — déjà ! — à une situation conflictuelle avec le corps médical. Elle se concrétise notamment par la création d'un mouvement qui en appelle à la « *médecine libre* ».

Beau sujet pour le journaliste en herbe. Maurice Guéniot se livre dans ses éditoriaux de l'Équipe médicale à l'analyse juridique et économique de cette situation nouvelle. Il ne pouvait pas alors imaginer les conséquences qu'aurait pour sa carrière cette modeste et éphémère activité journalistique.

Tout naturellement des liens se créent avec Henri Péquignot, son aîné de quelques années, ancien interne comme lui, mais qui fait prisonnier en 1940 s'est évadé, puis

est passé de la zone libre en Algérie en 1942. Il avait alors occupé diverses fonctions auprès du Commissaire du gouvernement provisoire d'Alger, en charge des problèmes de la santé. De retour à Paris, en septembre 1944 Péquignot, reprend ses fonctions au sein du service de son maître Justin Besançon mais il est aussitôt affecté au Cabinet du Ministre de la population dans le premier gouvernement provisoire formé par le général de Gaulle, Robert Prigent ⁶. Maurice Guéniot a trouvé en Péquignot un interlocuteur privilégié. Ils partagent les mêmes idées. Ils ont les mêmes sources de réflexion, les mêmes convictions.

Ensemble ils ne signeront pas moins de cinquante communications ou articles traitant de la sécurité sociale et des problèmes économiques de la médecine qui seront publiés dans la « *Semaine médicale* », de Péquignot, supplément de la Semaine des hôpitaux, de Justin Besançon, ou dans l'« *Équipe médicale* » de Guéniot.

*
* *

Très confraternellement les tenants de la « Médecine libre » avaient souhaité, eux aussi, rencontrer leurs jeunes confrères. Leurs publications les intéressaient.

C'est ainsi que Maurice Guéniot et son « directeur » Pierre Denicker entrèrent en relation avec les deux principaux dirigeants de Médecine libre, leurs aînés qui n'étaient autres que, le Président du Conseil départemental de l'Ordre des médecins de Paris, l'ORL des Hôpitaux, Richier et le Secrétaire général du Conseil national de l'Ordre des médecins ⁷, le Docteur Jean Robert Debray.

L'entente entre eux fut immédiate. Une étroite collaboration aussitôt décidée. Denicker sera sans tarder élu membre du conseil départemental de l'Ordre. Maurice Guéniot le rejoindra l'année d'après. Un peu plus tard l'un et l'autre intégreront le Conseil national de l'Ordre.

Bonne opportunité pour Maurice Guéniot de tisser des liens étroits avec Jean Robert Debray dont la forte personnalité dominera la « médecine sociale » pendant un quart de siècle ⁸ mais aussi le privilège d'y côtoyer en ces années décisives les présidents successifs du Conseil national de l'ordre notamment le Professeur René Piédelièvre qui présidera le Conseil national de 1952 à 1956, et le Professeur Robert

6. Péquignot sera plusieurs fois le conseiller technique ou le Directeur de Cabinet des ministres successifs de la santé. Jusqu'à ce que nommé agrégé de médecine interne, au concours de 1953 il cesse toutes fonctions administratives pour se consacrer notamment à la gériatrie. Il y sera remplacé par l'un de ses élèves Georges Röesch.

7. Le Conseil National de l'Ordre des médecins créé sous Vichy, avait été dissout le 27 août 1944 par une Ordonnance du Gouvernement provisoire de la République, à Alger. Une deuxième Ordonnance du 22 octobre 1944 avait créé un Ordre provisoire qui ne se réunira qu'une seule fois, sous l'égide du Professeur Pasteur Valéry-Radot et la présidence du Pr. Coustela. Le Conseil de l'Ordre définitif résulte de l'Ordonnance du 24 septembre 1945. Il sera successivement placé sous la présidence des professeurs Portes (1945-1950) puis René Piédelièvre (1952-1956), puis Robert de Vernejoul auquel succédera le Pr. Jean-Louis Lortat-Jacob.

8. Jean-Robert Debray sera parlementaire en 1958 puis Membre de l'institut.

de Vernejoul qui lui succédera ⁹. Maurice Guéniot a participé à toutes les réflexions qui au sein du Conseil national de l'ordre, autour du Président Piédelièvre ont conduit à une nouvelle rédaction d'un code déontologie, qui devait aboutir à l'édition de 1955. Les principes essentiels en sont, chacun le sait, « *Liberté de choix du médecin par le malade, Liberté de prescription par le médecin, Secret médical* ».

Cette réflexion laissait de côté l'aspect économique de la médecine, car à l'époque, l'assurance maladie ne concernait encore qu'une partie de la population salariée. Depuis près de dix années déjà, Maurice Guéniot est témoin des débats suscités au sein du monde médical entre ces principes de la médecine libérale et le principe d'une prise en charge solidaire des risques de maladie, tels que l'on prévu l'Ordonnance de 1945. qui s'inscrit dans un dispositif global de protection sociale. Bien que l'on continue à utiliser le terme « *d'assurance maladie* », il s'agit bien en effet d'un dispositif de « *sécurité sociale* ».

Mais Il observe avec regret que la majorité des médecins libéraux, même parmi ceux qui siègent au Conseil national de l'ordre, ne se sentent que peu concernés par cette évolution de la société ! Avant beaucoup, Guéniot fût l'un de ceux qui avaient compris que la médecine, notamment du fait des rapides progrès qui s'amplifiaient, dans le domaine du médicament rendaient de plus en plus souhaitables, et même nécessaire, une vision médicale de l'organisation sociale de l'accès des soins ¹⁰.

*
* *

Vint le jour où fut déposée devant l'Assemblée nationale une proposition de loi visant à la création d'une Académie nationale des sciences sociales, dont la mission serait d'« envisager les problèmes sanitaires sous l'angle social ». Le Président Piédelièvre, par ailleurs titulaire de la Chaire de médecine légale de la Faculté de médecine de Paris, réagit aussitôt et se fait l'ardent avocat de la cause au sein du Conseil de la Faculté de médecine. Celle-ci fait sienne à son tour la notion de « *médecine sociale* » : La chaire de médecine attribuée à Raoul Boulouin en 1955 portera le nom de « *chaire de diabétologie sociale* » ; peu après Julien Marie sera nommé titulaire d'une « *chaire de pédiatrie sociale* ».

Ici même, en Juin 1955 à la suggestion de René Piédelièvre, qui préside alors la 7^e section de notre Compagnie, le Conseil d'administration puis un Comité secret approuvent l'adjonction de l'intitulé « *médecine, sciences sociales* » à celui de « *membres libres* » de la section au sein de laquelle, aux côtés de Frédéric Joliot-Curie et Georges Duhamel, siègent alors d'authentiques spécialistes de la médecine

9. Jusqu'au terme de sa longue vie, le Président Robert de Vernejoul, prodiguera à Maurice Guéniot les conseils les plus avisés.

10. Maurice Guéniot avait toujours en mémoire que durant toute l'occupation, son Maître Raoul Boulouin avait lutté pour la survie des diabétiques. Dans des conditions qu'il qualifiait de burlesque, il était parvenu à obtenir pour eux un régime spécial mais surtout il avait bataillé dur pour obtenir que soit institué un Comité national de l'insuline, qui sous sa présidence, à travers des centres de répartition tentait d'en assurer la répartition en dépit de la pénurie.

sociale : Serge Gas, Justin Godard, Bernard Lafay, Xavier Leclainche, Louis Mourier. Certains, par ailleurs, que l'application des mesures prévues dans le nouveau dispositif de ce que l'on continue à appeler l'assurance maladie exigeront des dispositions réglementaires, pas enseignées dans le cadre de la médecine légale, le même trio, le président de Vernejoul, Jean-Robert Debray, et René Piédelièvre ont fait admettre qu'il conviendrait que les médecins universitaires qui ont été pour les pouvoirs publics les seuls interlocuteurs vraiment concernés, soient étroitement associés à la mise en place des structures médicales de conseil et de contrôle des caisses d'assurance maladie, mais aussi qu'il convient de former les étudiants en médecine à cet aspect nouveau de la pratique médicale

*
* *

C'est dans ce contexte, et dans les circonstances, que j'ai rappelées, qui venaient de marquer sa carrière hospitalière, que bénéficiant de l'approbation et des conseils de ses maîtres Maurice Guéniot fut encouragé par ceux-ci à entreprendre un nouveau parcours universitaire en médecine légale.

Sans tarder, il se remet au travail, en 1956, il satisfait au CES de médecine légale ; en 1957, il devient Préparateur du cours de médecine légale. L'année d'après, il sera Agrégé de médecine légale et de médecine du travail à la Faculté de médecine de Paris ¹¹. Ses fonctions le font travailler à l'Institut médico-légal de la Place Mazas. Il y côtoiera le célèbre médecin légiste Dérobert — qui s'illustrait alors dans quelques procès célèbres. Il signa avec lui plusieurs articles dans les « *Annales de médecine légale et de criminologie* », organe de la Société du même nom dont, à cette époque, il avait rapidement été élu membre ¹². Comme il en a reçu mission, il s'efforcera dans son enseignement d'agrégé de médecine légale de sensibiliser les étudiants aux problèmes nouveaux posés par la sécurité sociale.

Vinrent les événements de Mai 1968, qui arrêtent toute activité à la Faculté, puis les examens de septembre qui vont remettre la machine en marche. Maurice y prend une part active.

Peu après en application des dispositions prévues dans la Loi d'orientation de l'enseignement supérieur ¹³, d'Edgar Faure, il est affecté à la nouvelle l'UER Necker Enfants Malades du fait des fonctions d'assistant de consultation qu'il y exerce au sein de la nouvelle et éphémère chaire de Pédiatrie sociale du Pr Julien Marie qui ne survivra d'ailleurs pas à la tourmente de 1968. À « Necker on innove ». En 1970 Guéniot enseigne dans le cadre d'une unité officiellement intitulée pour la première

11. Dans la chaire dont le titulaire est le Pr René Piédelièvre.

12. Je citerai, notamment « *Le suicide par insuline, Les intoxication volontaires par insecticides organophosphorés, La pendaison mortelle accidentelle par ceinture de contentions chez les enfants du premier âge* ».

13. La Loi d'orientation de l'enseignement supérieur répartit les enseignants dans les nouvelles UER en fonction de la localisation de leurs fonctions hospitalières.

fois « Médecine légale, droit médical, déontologie et économie médicale ». Il devra néanmoins attendre 1975 pour que puisse être dégagé en sa faveur, sous le même intitulé, un emploi de Professeur titulaire. On doit dire désormais PU-PH. À Necker les robes alors sont bannies. Il n'aura que plus tard quelques occasions de la revêtir lors de missions à l'étranger. Peu de temps après sa prise de fonction universitaire à Necker il est nommé « *Médecin conseil de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs non salariés* ». Ce troisième régime de protection sociale avait été créé par la loi du 12 juillet 1966 (dite Jeaneney). Venant après celui des travailleurs salariés né des ordonnances de 1945, et celui de la Mutualité Sociale Agricole issu de la loi du 25 janvier 1961 portant réforme de la sécurité sociale. Cela nous a été parfaitement rappelé dans la très belle présentation de Gérard Milhaud lors de notre avant-dernière séance avant l'été.

Il avait fallu toute la détermination du Président de Vernejoul pour faire admettre enfin la nécessité de placer un médecin hospitalo-universitaire à un tel poste de responsabilité. Maurice Guéniot, ici encore en pionnier, sera le premier médecin à exercer à mi-temps une telle fonction ¹⁴. Avec l'aide inestimable de son médecin adjoint, à plein-temps, Claude Rossignol, notre confère, ici présent, il lui fallut pas moins de six années pour parvenir, à partir de rien, à créer au niveau des régions un service conciliant une indispensable et réelle indépendance des praticiens conseils, sur le plan technique, avec les exigences des services administratifs ¹⁵. Cette fonction le fit tout naturellement désigner pour siéger au Haut comité médical de la sécurité sociale ¹⁶, instance créé par décret dès 1946 et enfin mise en place en 1970, sous la présidence du Pr. de Vernejoul. Tandis qu'il continuait à siéger à la Commission permanente des médecins de la Communauté Economique Européenne. Désigné pour cette mission en 1966, par Pr. J.L. Lortat-Jacob, alors Président du Conseil de l'Ordre, il y siégera pendant vingt ans. Enfin, des années durant Maurice Guéniot sera un membre particulièrement actif et écouté au sein de la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.

*
* *

-
14. Valant fonctions hospitalières, il les exerçait à mi-temps, assisté d'un médecin national adjoint temps plein.
 15. Dès 1976 il était parvenu à mettre au point, ici encore le premier, l'informatisation des services médicaux pour le traitement des dossiers. Cette novation qu'il ne cessa d'améliorer au fil des années contribuait à l'harmonisation des services médicaux régionaux en même temps qu'à l'amélioration des conditions de travail.
 16. Bien qu'elle relève d'un décret de 1946, (article 112 bis du Décret n° 46 – 1378 du 8 juin 1946) qui prévoyait l'institution d'une instance, composée exclusivement de médecins, dont la mission devait être d'orienter et harmoniser les missions des médecins contrôleurs, au sein des divers régimes, notamment dans leurs réponses aux longues maladies. L'institution d'un 4^e régime général, en rendait la mise en place plus que jamais nécessaire. Elle ne fut néanmoins mise en place qu'en 1970 par un arrêté (16 juin 1970), qui lui donnait pour mission de « définir les principes d'ordre médical destinés à permettre l'orientation générale du contrôle exercé par les médecins-conseils ».

La création récente de ces comités et commissions témoignait de la part des autorités publiques de leur sérieuse préoccupation naissante face à l'augmentation régulière du « coût de la santé », d'autant que — cela aussi nous a été rappelé par Milhaud — les régimes généraux mais aussi les nombreux petits régimes spéciaux obéissent à des règles différentes, sans la moindre référence aux conséquences économiques qu'ils induisent ¹⁷.

Maurice Guéniot était de ceux qui étaient persuadés que les médecins ne pourront se tenir écartés de la réflexion sur le coût de cette généreuse ambition.

On commençait à parler d'économie « médicale ». Il en avait été l'un des pionniers. Il est désormais l'un des premiers à s'être vu confier mission de l'enseigner aux étudiants en médecine ¹⁸. Dans une très belle communication devant l'Académie des sciences morales et politiques, en février 1973, il définit la substance de cet enseignement et tenta d'en cerner les limites, non sans avoir souligné — je le cite — que « pour une fois l'administration de l'Éducation nationale généralement lente et prudente est allée vite et l'introduction de cette nouvelle discipline est une mesure si précoce que la mise en œuvre des instructions ministérielles suscite beaucoup de difficultés ».

Dépassant son objectif initial qui visait essentiellement les étudiants en médecine, son obstination concrétisera par la création en Juin 1982 d'un « Certificat d'études de démographie, économie de la santé et sécurité sociale » dans le cadre de l'Université René Descartes. Il pouvait ainsi étendre son enseignement à un public beaucoup plus large non exclusivement médical. C'était là la conséquence logique du succès croissant des « Journées de Necker ».

En mars 1973, il organise « la première Journée d'Économie Médicale et de Sécurité Sociale de la Faculté de médecine Necker-Enfants Malades ». Le thème en est « Le ticket modérateur, son principe, ses modalités d'application ». La session du matin est présidée par le Pr. de Vernejoul, celle de l'après-midi par M. Jean-Robert Debray, devenu entre temps membre de l'Institut. En avril 1998, sous la présidence de M. Jean Foyer, ancien Garde des Sceaux, la 25^e journée, la dernière cependant, sera consacrée à « La crise structurelle de l'assurance maladie ». À l'évidence, tout n'a pas été réglé, loin de là !

Ces vingt-cinq journées annuelles ont été organisées, par Maurice Guéniot avec l'aide inestimable de Claude Rossignol, qui fut d'abord son médecin adjoint, et qui lorsque vint le temps de la retraite pour le médecin conseil national, et lui ayant

17. Non seulement cela pèse sur les autres bénéficiaires de la protection sociale, mais plus encore sur l'économie générale du pays, puisque le poids des cotisations sociales pèse directement sur le coût du travail salarié.

18. Serré M — De l'économie médicale à l'économie de la santé — *Actes de la recherche en sciences sociales* — 3 — 2002, n° 143, pp 68-79. — « Les (Ces) médecins obtiennent que l'enseignement de l'économie de la santé devienne obligatoire dans les facultés de médecine en 1970... La mainmise des médecins sur les premiers pas de l'économie de la santé... s'inscrit dans le prolongement de la domination qu'exerce, dans les années 1960-1970, l'élite hospitalo-universitaire sur la politique de santé et la planification sanitaire ».

succédé, ne lui ménagea pas sa collaboration. Les études qui y étaient présentées portaient sur « *le coût des maladies* », prenant en compte une donnée nouvelle celle du « *rapport coût-efficacité*. » Elle avaient été le plus souvent menées par le service médical du régime des Travailleurs Indépendants, associé à des étudiants de Necker, suivant une méthodologie mise au point par les médecins nationaux. Chaque année, les thèmes abordés étaient traités par les personnalités françaises ou étrangères les plus compétentes dans leurs divers domaines. Nombre d'entre vous, mes chers Confrères y avez apporté votre contribution ¹⁹. Au fil des années de plus en plus de non-médecins spécialistes en économie participaient à ces journées et y communiquaient, témoignant de l'importance et de l'intérêt de ces journées reconnues aux plus hauts niveaux de responsabilité. Chacune de ces journées était présidée par un membre de l'Académie des sciences morales et politiques.

La présence assidue de l'un d'eux, le Professeur Henri Guitton, qu'il préside ou non, y était particulièrement significative et appréciée. À l'initiative du Chancelier Édouard Bonnefous, Henri Guitton avait créé et animait à l'Académie des Sciences Morales et Politiques un « Groupe d'études en Économie de la Santé ». Au sein duquel ce non-médecin professeur d'Économie qu'il était, l'un des premiers, à Paris-Panthéon ne dédaignait pas de travailler avec des médecins ! Très logiquement Maurice Guéniot figura parmi les membres du groupe. Y ayant moi-même été invité, j'ai eu le privilège d'en faire partie durant plusieurs années, je peux attester que Maurice Guéniot y était très écouté et respecté.

Durant toute ces années les publications de Maurice Guéniot sur tout ces sujets furent très nombreuses. En revoyant ses publications, j'ai retenu la présentation qu'il fit devant l'Académie de sciences morales et politiques en janvier 1978 sur le thème « *Évolution de l'assurance maladie et le choix des risques* », et observé qu'il demeurait aujourd'hui encore d'une brûlante actualité, à laquelle aucune solution durable n'a encore été apportée !

*
* *

En 1981, la 7^e section de notre compagnie que préside alors M. André Thomas sollicite le Chancelier Bonnefous, d'accepter de la rejoindre en tant que membre libre. Le règlement, déjà, prévoyait qu'il y ait une mise en compétition. Également sollicité, pour satisfaire au règlement, Maurice Guéniot pose sa candidature. Involontaire maladresse, vis-à-vis d'une personnalité éminente. Le bon sens et la courtoisie de Maurice Guéniot, eurent vite fait de régler le problème qui, alors, n'en était pas un. Dès qu'il eut connaissance des faits, il retira sa candidature ²⁰. Un an plus

19. À titre d'exemples, je citerai : « *Étude économique et critique de la maladie d'Hodgkin* » avec le professeur Bilski-Pasquier, « *Enquête sur le Coût de la spondylite rhumatismale* » avec le professeur de Seze, « *Le Coût du diabète sucré* » par Maurice Guéniot lui même.

20. Selon les termes de sa lettre au Secrétaire perpétuel, « *Ne pouvant imaginer se trouver en compétition avec celui avec lequel j'ai des liens de reconnaissance depuis des années... que je considère comme l'un de mes maîtres.* »

tard, en juillet 1982, il est élu membre titulaire à la place rendue vacante, dans la 7^e section, par le décès de notre confrère et ami si regretté, Florian Delbarre.

Cette élection le comble de joie. Il lui semble, dit-il, « qu'il retrouve sa place dans la lignée des Guéniot académiciens ! ». Le voici bientôt secrétaire de la 7^e section. Son rôle y sera déterminant, d'autant plus que sa qualité d'académicien a conforté son autorité face ceux qui depuis peu se revendiquent d'être « d'abord économistes... puis de la santé »²¹.

En janvier 1996 Maurice Guéniot succède à M. André Thomas. à la présidence de la 7^e section. Il occupe cette fonction jusqu'en janvier 2000 ; Pierre Pichot puis Gérard Milhaud lui succéderont. Dans le nouveau Règlement de 2002 la 7^e section est devenue la 3^e Section de la IV^e Division, sous l'intitulé plus significatif encore « Médecine sociale et membres libres ».

*
* *

Ainsi, pendant plus de vingt ans, Maurice Guéniot — et avec lui ceux qui avaient été des pionniers — ont contribué à défendre une approche médicale humaniste dans l'économie de la santé et pas seulement l'approche économique, mathématique, désincarnée, que les économistes s'étaient empressés d'importer des États-Unis à la fin des années quatre-vingts et sont parvenus à nous faire imposer par les pouvoirs publics²¹.

Avec lucidité, après son Maître Piédelièvre, Maurice Guéniot, a su nous convaincre qu'il revenait plus que jamais à l'Académie nationale de médecine de veiller à ne pas laisser réduire à de seules données comptables la base de l'organisation des soins dans notre pays.

21. Serré M — De l'économie médicale à l'économie de la santé — Actes de la recherche en sciences sociales — 3 — 2002, n° 143, pp 68-79.

« Les « économistes » s'intéressant au secteur de la santé dans les années 1950-1970 sont d'abord des médecins hospitaliers proches de la sphère publique, qui produisent des travaux sur la consommation médicale et les dépenses de santé. Mais ces travaux ne s'inscrivent pas dans les préoccupations que nous connaissons aujourd'hui... »

« L'économie de la santé que l'on appelle alors plutôt « économie médicale » apparaît d'abord comme le prolongement, dans le secteur de la santé, de l'effort de rationalisation impulsé par le Plan et la comptabilité nationale au niveau global... »

« La particularité du secteur de la santé est que cette expertise se développe sous la tutelle des médecins... Les travaux du CREDOC (...) marqués par cette conception très médicale (...) rencontrent un écho favorable auprès d'autres professeurs hospitaliers qui développent, de leur côté, des pôles d'économie de la santé, notamment Maurice Guéniot... »

« Les acteurs qui entendent désormais prendre en charge l'économie de la santé en tant que discipline sont économistes de formation. L'équipe reste en apparence inchangée : pluridisciplinaire, elle regroupe statisticiens, médecins, économistes et informaticiens. Mais on observe en fait une forte montée en puissance des économistes, au détriment des médecins et des *statisticiens purs*. »

« Sous leur influence émerge progressivement une définition concurrente de l'économie de la santé qui devient une branche de l'économie. L'économie de la santé prend alors comme signification l'application des théories et des méthodes économiques à un domaine donné, la santé. »

*
* *

Au sein de notre Compagnie Maurice Guéniot n'eut aucune peine à tisser un réseau amical et à réactiver des liens anciens interrompus par les circonstances et le temps. Pour beaucoup d'entre nous ce sera aussi l'occasion de le mieux connaître, voire de découvrir l'homme Maurice Guéniot.

Sous la belle allure de cet homme élégant, brillant et dynamique, au caractère de pionnier que n'altère pas les années, aux fonctions de responsabilités multiples, souvent prestigieuses et parfois enviées, il faut savoir reconnaître un homme chaleureux, pudique, sensible et discret, même dans ses manifestations d'autorité. Sa grande rigueur de pensée lui fait refuser toute compromission. Il sait être gai, bien qu'il ne faille pas attendre de lui qu'il soit comique. En toutes circonstances il reste fidèle à ses amitiés. J'ai évoqué le GMS des années quarante. J'ai rappelé l'amitié fraternelle, fusionnelle qu'il avait pour Pierre Deniker qui avait été « son chef » en ces circonstances tragiques !

Sa culture était immense, elle surprenait. Il n'en faisait jamais étalage. Servi par une mémoire exceptionnelle, il n'avait jamais abandonné, sa vie durant, son intérêt — je dirais plutôt sa passion — pour l'histoire, l'anthropologie, qui l'avaient tant attiré, à vingt ans. N'avait-il pas fréquenté avec assiduité²² l'Institut Français d'anthropologie ? Il en avait gardé une curiosité des hommes et des cultures.

Sa vocation toujours inassouvie pour l'éthnologie, cette « anthropologie sociale et culturelle » telle que l'entendait Claude Levy-Strauss, lui fit parcourir le monde entier. Voyages et musées occupent tous ses loisirs. Il est grand connaisseur de Caravage, passionné de ses jeux de lumière et des peintres flamands du XVII^e siècle, dont il admire les soleils couchant mais aussi chez lesquels, en ethnologue, il lisait à livre ouvert la société de l'époque. Fait plus inhabituel, il est surtout devenu grand connaisseur des cultures extrême-orientales.

Par deux voyages dans les vallées himalayennes dont l'accès était alors interdit, il tenta d'y appréhender les arts et la culture Tibétaine.

À défaut de pouvoir y accéder, il y rencontrera celle qui allait devenir son épouse et partager ses goûts jusqu'au terme de sa vie !

N'avez-vous pas fait avec lui, Madame, neuf voyages au Japon, sept voyages en Chine, pour en percevoir les subtilités de la peinture asiatique et vous en pénétrer ? L'étendue de sa culture dans le domaine de la peinture tant occidentale qu'asiatique l'avait amené à percevoir la différence essentielle de chacune d'elles, qu'il aimait à souligner.

— La peinture occidentale qu'il qualifiait de « peinture de mort », oiseaux morts et fleurs coupées.

22. Il y avait aussi communiqué : *Les persistances linguistiques françaises dans le village de Friedrichsdorf en haute Rhénanie* (1949), *Les phénomènes récents d'immigration dans le Scheswig-Holstein* (1949).

— La peinture asiatique : d'où jaillit la « force vitale » d'une « peinture de la vie ». Son autorité en ce domaine fit qu'il fut invité à faire sur ce thème une conférence très remarquée dans le cadre prestigieux du Musée de Taïpe à Taïwan ²³ dont à chacun de ses voyages il fréquentait et étudiait les inépuisables réserves.

*
* *

Le 6 décembre 1994, par une élection de maréchal ! Maurice Guéniot est élu Vice président de l'Académie nationale de médecine. Il sera donc notre Président durant l'année 1996.

Dans l'allocution — qu'il avait préparée à dessein, car il n'y avait que peu d'incertitude sur son élection — il laisse éclater son émotion, maîtrisée jusqu'alors.

Effacés les regrets qu'il avait eu de sa vocation initialement tiède, dont son père avait alors souffert, il en avait été conscient. Il faut nous souvenir aussi que Paul Guéniot, Professeur agrégé à la faculté, Accoucheur de l'Hôpital de la Charité, avait été candidat à l'Académie de médecine à la place devenue vacante en 1935, par le décès de notre confrère Champtier-de Ribes dans la section « accouchement ».

Le 16 janvier 2006 le nouveau Président de l'Académie nationale de médecine prend officiellement ses fonctions. Son émotion est plus grande encore.

« Je vais assurer la présidence pour l'année 1996, quatre-vingt dix ans exactement après mon grand-père Alexandre Guéniot qui fut président en 1906. »

Il évoqua alors la carrière d'Alexandre Guéniot — chirurgien des hôpitaux de Paris, qui devint professeur agrégé d'obstétrique en 1869. Il avait été, à l'ère pastorienne, l'un des pionniers de la césarienne. Il nous rappela qu'élue membre de l'Académie nationale de médecine en 1883, il y battit un record de longévité, alors inégalé, puisqu'il fut assidu au sein de la Compagnie jusqu'à son décès en 1935, à l'âge de 103 ans.

On comprend mieux alors ce que dut représenter pour Maurice Guéniot le fait de porter à son tour l'habit dont il avait vu son grand père revêtu, lors de la séance donnée en son honneur à l'occasion de son centenaire, en 1932. Il se remémore ce jour où le garçon de quinze ans qu'il était, pénétra la première fois, ici même, dans l'hôtel de l'Académie, dont il est, à son tour, aujourd'hui, le Président !

Je ne suis pas certain que le jeune Maurice ait alors perçu l'humour des premiers mots de l'allocution du Ministre de l'Éducation nationale de l'époque, M. Le Mouzy, saluant l'éminent centenaire ! : « À défaut de conserver tous les malades la médecine conserve à titre publicitaire quelques médecins de choix ! »

23. Il y avait été particulièrement initié par le grand expert chinois le Pr. Tseng Yu au cours de plusieurs séjours à Taiwan où il avait eu accès aux fabuleuses réserves du Musée de Taïpe, et par sa fréquentation assidue des musées américains

*
* *

La présidence de Maurice Guéniot fut courtoise, élégante, un peu bavarde cependant. Il sait tant de choses, en tous domaines !

Il ne peut s'empêcher d'apporter ses commentaires à toutes les communications, d'ailleurs judicieux, toujours documentés, faits de citations, d'anecdotes, de références précises.

Fait plus rare encore, il prend la parole le premier, dès la fin de la communication entendue, dérogeant en cela à la tradition académique qui veut que le président s'exprime, s'il y a lieu, en dernier. Rien d'anormal à ce que la séance se prolonge souvent jusqu'à 18 heures, et pourtant moins clairsemée qu'elle est aujourd'hui dès 16 heures 30 !

Il innove, en organisant une séance commune avec l'Académie de chirurgie. Cette première s'imposait dans l'esprit de Maurice Guéniot, comme un devoir de mémoire. Son père et son grand père n'avaient-ils pas été chirurgiens avant d'être accoucheurs ? (j'emploie les termes de l'époque) son grand père avait présidé la Société de chirurgie en 1883 ²⁴.

Et plus encore peut-être par le fait que l'Académie de chirurgie était cette année là présidée par Jean Natali, celui qui l'avait accueilli avec P. Denicker et Didier-Jacques Duché parmi les jeunes externes du « *GMS en 1942* ». ²⁵.

Le Président Guéniot innove encore quand rappelant la mission de veille qui doit être celle de notre Compagnie, il invite Madame Brugère-Picoud — qui ne nous avait pas encore rejoints — à éclairer l'Académie sur les risques de la maladie de Creutzfeldt-Jacob. La « vache folle », sévit depuis peu en Grande-Bretagne et semble menacer l'Europe entière.

Sans plus attendre, dès les congés de l'Académie il se rend en Namibie pour voir et étudier chez les Buchemen, les descendants des Papous anthropophages.

Mais aussi, durant sa présidence, Maurice Guéniot dont l'énergie et la combativité, était demeurées intactes en ce qui concerne l'assurance maladie, ne manque pas de prendre et formuler au nom de l'Académie nationale de Médecine, des positions justifiées et courageuses fustigeant le remboursements abusifs (produits amaigrissants, homéopathie, médecines douces). Je le cite : « *Les assurés pourraient continuer ainsi, mais en payant seuls les honoraires comme ils le font avec les cartomancienes !* ».

De quoi réveiller la presse. Ce qui advint en effet.

*
* *

24. Elle ne redeviendra académie qu'en 1933.

Les années passèrent. Demeuré assidu en dépit d'une santé qui décline Maurice Guéniot garde cette mémoire qui ne lui fit jamais défaut. Il continue à lire et travailler, inlassablement.

Il bénéficie, il est vrai, de votre attention, Madame, et de votre aide permanente, grâce à laquelle il assiste assidûment à chacune de nos séances.

Il fut ici, dans sa famille, jusqu'au terme de sa vie

Il s'est éteint le 15 décembre 2008 au matin.

Il était Officier de la Légion d'honneur.

*
* *

Au cours de ses obsèques, dans l'intimité, en la petite église moderne de la rue Michel Ange, un émouvant hommage lui fut rendu par notre confrère Gérard Milhaud, le Président de la 3^e section, Médecine sociale et membre libre de la 4^e Division qui poursuit son œuvre et son engagement.

Je ne peux mieux faire que reprendre ici les mots de sa conclusion que je fais miens :

« Dans les moments de doute, Cher Maurice Guéniot, nous chercherons inspiration et réconfort dans la rigueur de ta pensée et le refus de toute compromission qui a marqué toute ta vie. »

*
* *

Madame, chère Marie-Reine, que ce modeste éloge de votre mari, vous apporte l'assurance que nous ressentons profondément son absence et nous associons à votre tristesse.

Soyez assurée qu'au-delà du fait que *le nom de Guéniot est désormais gravé deux fois dans le marbre de la salle des bustes*, sa mémoire restera vive au sein de notre Compagnie.

Éloge de Jean Cauchoix (1912- 2009)

Jean DUBOUSSET *



Monsieur le Président, Monsieur le Secrétaire perpétuel, chers Confrères, Mesdames, Messieurs,

Il y a presque un an maintenant, en plein été 2009, l'Académie perdait l'un de ses membres les plus assidus, les plus élégants, les plus prestigieux, Jean Cauchoix l'un des pères de l'Orthopédie française moderne.

Il avait traversé cette période exceptionnelle où l'Orthopédie allait passer du plâtre aux ostéosynthèses et prothèses les plus sophistiquées, y compris pour le rachis qui était son organe de prédilection.

Lorsque notre Secrétaire perpétuel m'a fait l'honneur de me demander de faire l'éloge de Jean Cauchoix, j'ai eu quelques scrupules, n'ayant jamais été son élève direct. Mais les sept dernières années de sa vie où je l'ai côtoyé de plus près, après qu'il m'ait fait élire dans notre Compagnie, ont développé en moi une véritable affection pour cet homme exceptionnel. Comme il se livrait peu, et même, pas du tout sur lui même, c'est grâce à quelques membres admirables de sa famille, de ses amis et bien sûr de ses élèves que j'ai pu reconstituer son parcours. Qu'ils en soient tous ici remerciés.

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : jean.dubousset@wanadoo.fr

Qu'il me soit permis aussi de rapporter l'histoire du début de mes relations avec Jean Cauchoix ; elle illustre parfaitement la personnalité de ce grand seigneur de l'Orthopédie. Je me rappelle de ma première rencontre avec lui ; c'était à Berck, à l'Institut Calot en 1960, à l'occasion d'une réunion orthopédique mensuelle organisée tour à tour dans chacun des hôpitaux Berckois. Je n'avais pas encore commencé mon internat et je me trouvais à l'hôpital Maritime de l'APHP en rééducation après un grave accident de la route survenu quelques semaines après ma nomination à l'internat de Paris. Jean Cauchoix venait à Berck régulièrement pour organiser et contrôler le bon fonctionnement de l'Institut dont il avait la charge et à l'occasion opérer quelque rachis. Bien sûr il se trouvait là lorsque la réunion mensuelle se passait à Calot, et naturellement il la présidait. J'ai de suite été impressionné par sa présence, son autorité naturelle, la sobriété de ses remarques et le grand respect voire la crainte qu'il inspirait aux participants. Bien sûr, moi, tout petit, pas encore tout à fait interne, je n'ai fait qu'écouter et ne lui ai pas adressé la parole. Ma seconde rencontre se place quelques années plus tard, à Cochin où il était venu un lundi après midi, chez son Maître Robert Merle d'Aubigné, parler de la maladie de Scheuermann. Je venais de terminer mon clinicat, j'avais présenté un exposé en début de séance sur les voies d'abord antérieures du rachis, un de ses sujets de prédilection, (mais je l'ignorais à l'époque). A la fin, avant que l'on quitte la salle, Jean Cauchoix viens vers moi et me dit : « C'est pas mal ce que vous avez fait » et s'en va. Ses élèves s'approchent et me demandent : « Qu'est-ce que t'as dit le patron ? ». Je le leur dis et ils répondent : « Eh bien tu sais ce n'est pas souvent que l'on entend ça de la bouche du patron ».

Et je ne l'ai plus approché directement.

Évidemment, je l'ai écouté de multiples fois au cours des congrès, colloques, aussi bien en France qu'à l'étranger. Il maniait la langue anglaise parfaitement, ce qui explique aussi le nombre de ses amis anglais ou anglophones, d'ailleurs parfaitement sélectionnés, car il basait son jugement sur la qualité non seulement intellectuelle et technique de ses collègues mais aussi et peut être plus encore sur leurs affinités humaines.

Quelle n'a pas été ma surprise, deux ou trois ans avant mon départ à la retraite lorsque décrochant le téléphone, j'entends : « Cauchoix : « Vous devriez poser votre candidature à l'Académie de médecine ». Lui faisant part de la surprise de cette demande du fait de n'avoir jamais été son élève il me répond avec sa façon directe et concise habituelle : « Vous êtes parisien, j'ai fait le tour des parisiens : c'est vous, réfléchissez. » Et il a raccroché.

C'était vraiment ça, Jean Cauchoix : pas de grandes phrases, un masque toujours imperturbable quoiqu'il arrive, une rigueur morale et technique qu'il appliquait à lui-même autant qu'à ses élèves et collaborateurs, mais derrière, une sensibilité, une écoute, et une chaleur humaine merveilleuse qu'il fallait découvrir.

Jean Cauchoix est né à Paris, Rue de la Boétie le 19 janvier 1912, dans une famille médicale je dirais même plus chirurgicale. Son grand-père maternel médecin renommé auprès des artistes de l'époque, son père, lui même chirurgien des hôpitaux

de Paris, devait disparaître très jeune en 1924, des suites d'une chirurgie thoracique, alors que Jean n'avait que 12 ans. Fils unique il sera donc élevé par sa mère, ses tantes et gouvernantes, mais les amis et collègues de son père, lui avaient promis de ne pas le laisser tomber !

Ses études secondaires sont brillantes au lycée Condorcet, ce qui l'amène rapidement à s'orienter vers les études médicales ; il sera nommé interne des hôpitaux de Paris en 1934, à 22 ans.

Il fait la première partie de son internat en chirurgie générale auprès de Charles Lenormant, Pierre Mocquot, Louis Bazy, et c'est chez Paul Mathieu qu'il fut initié à la difficulté et à l'intérêt de la chirurgie touchant les os et les articulations dont Paul Mathieu était un promoteur passionné. Il devient chef de clinique en 1937, et ayant fait son service militaire dans les chasseurs alpins, car il aimait la difficulté et était devenu un parfait skieur dès cette époque, il devient responsable d'ambulance lors du début de la guerre. Ceci, malgré la débâcle, ne l'empêchera pas de se marier le 2 juillet 1940 avec Huguette qu'il connaissait déjà, et qui était infirmière de cette même ambulance. Le mariage (effectué par l'officier d'ambulance), a dû être confirmé ensuite à deux reprises ce qui faisait dire à Jean Cauchoix : « oui, j'ai été marié trois fois avec la même femme ! ».

L'ambulance descendra au-delà de la Creuse et du Massif Central avant d'être démobilisée, et la nouvelle famille Cauchoix reviendra sur Paris, s'installera rue de Varenne, où elle restera 40 ans et où naîtra en 1941 Barbara la première fille du couple qui sera suivie plus tard de Stéphanie, Carole et Christophe.

Bien sûr Jean avait repris à Paris son activité de chirurgien, chez Pierre Duval, et comme assistant de Jean Quénu à la clinique chirurgicale de Cochin, où il devient chirurgien des hôpitaux de Paris en 1943. La présence dans le service de Robert Merle d'Aubigné décide de son orientation définitive, d'abord pour la prise en charge clandestine des résistants, et l'aide de chaque instant à la population meurtrie par l'occupant, puis de sa participation au comité d'évaluation des déportés revenus des camps à l'Hôtel Lutétia, après la libération, enfin pour son orientation claire vers la chirurgie orthopédique. Celle-ci devint exclusive lorsque en 1948 il devient Assistant au centre de chirurgie réparatrice que Robert Merle d'Aubigné avait créée à Foch avec de jeunes et brillants collaborateurs qui allaient devenir ensuite la base de la future école de Cochin, Raoul Tubiana, Michel Postel, Robert Meary, Jacques Ramadier, Jean Benassy, Madeleine Zimmer. Tous suivirent Merle d'Aubigné à Cochin lorsqu'il prit la Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice qui faisait suite au service de Paul Mathieu. Jean Cauchoix était alors le seul chirurgien des Hôpitaux en titre. Une véritable filiation s'était établie entre les deux hommes qui jamais ne se démentira comme en témoigne le superbe éloge que fit Jean Cauchoix de son maître et ami devant notre Compagnie le 9 octobre 1990.

Mais il faut remarquer que la spécialisation de Jean Cauchoix en chirurgie orthopédique n'est survenue qu'après quinze années de pratique et d'enseignement de chirurgie générale et de ses différentes branches, exemple à retenir pour les jeunes

générations actuelles qui tendent à se précipiter dès l'internat dans une spécialisation effrénée. C'est bien au cours des cinq années passées au pavillon Lister à Cochin auprès de Robert Merle d'Aubigné que la triade « indications bien posées, technique opératoire rigoureuse, évaluation impitoyable des résultats » va devenir le modèle qui sera perpétué par Jean Cauchoix tout au long de sa carrière dans tous les services dont il a eu la responsabilité avec peut être même une plus grande rigueur que dans la maison mère.

Nommé chef de service à l'Hospice Ivry en 1954, puis en 1955 à Saint-Louis, il devient la même année Agrégé à la faculté de médecine de Paris. Jean Cauchoix va dans cet hôpital transformer un service de chirurgie générale, en créant un véritable centre de traumatologie, le premier de ce type à Paris où pendant neuf ans, malgré des locaux inadaptés, un travail très lourd sera effectué.

Grâce à l'aide de jeunes collaborateurs actifs Alexandre Maschas, André Lemoine, Michel Benoist, Claude Massare, Jacques Duparc, et à la tenue rigoureuse des dossiers, des travaux de synthèse très cohérents vont émerger dont par exemple la fameuse classification des fractures ouvertes de jambe, qui depuis cette date est encore en usage dans le monde entier. Il est assez émouvant pour notre pays d'entendre dire à l'autre bout du monde lors de la présentation par un patron dans un congrès ou mieux encore, celle d'un jeune interne dans un service de Rio Gallegos en Patagonie, où je me trouvais, à propos de la fracture dont on discute le traitement : « c'est une fracture type Cauchoix III ». Ça fait quelque chose !!

De cette époque de Saint Louis permettez-moi d'utiliser quelques mots de Serge Hautier un de ses chefs de clinique de l'époque : « Le service était comme une famille avec des bons moments certes mais aussi des servitudes. Il y avait les déjeuners du mercredi où, serrés les uns contre les autres, devant un repas frugal, nous nous immergions dans les arcanes de notre spécialité, en sachant que presque toujours au dessert, nous aurions droit aux commentaires concernant le dernier match de rugby ! La réunion de service suivait, que le patron très anglophile avait appelé « staff », héritée en droite ligne de Cochin, où étaient présentés les dossiers des opérés de la semaine écoulée avec leur résultats ». Je cite toujours Serge Hautier « Gare aux coups de règle sur les doigts si ce n'était pas parfait ! Le patron avait horreur du verbiage, les mots devaient être précis et les raisonnements concis ! »

On voit bien paraître déjà les qualités professionnelles que tout le monde orthopédique de l'époque reconnaissait à Jean Cauchoix : la rigueur et l'honnêteté, rigueur, matérialisée d'ailleurs en salle d'opération par la technique du « No Touch » dont il était le champion (ne jamais toucher avec les doigts la partie de l'instrument allant dans la plaie opératoire, et a fortiori l'implant, vis, plaque et même fil de suture qui restera dans le champ opératoire ; l'aiguille et le fil ne devaient être manipulées qu'avec des pinces !).

Mais seuls ceux qui l'approchaient de près connaissaient son étonnante chaleur humaine, cachée derrière un masque impassible, que personnellement je n'ai découvert que lorsque je l'ai côtoyé de près à l'Académie.

En 1963 il quitte le cadre historique de Saint Louis avec toute son équipe pour prendre un service de chirurgie générale devenu vacant à Beaujon. Il aura là encore la joie de le transformer en service d'Orthopédie et Traumatologie devenu rapidement la Clinique orthopédique de la faculté Xavier Bichat où il restera jusqu'à la fin de sa carrière.

Ce centre de Beaujon, c'était un centre de traumatologie complet multidisciplinaire avec Jean Baumann pour la chirurgie vasculaire et thoracique, et l'ami fidèle Jean-Louis Lortat Jacob pour la chirurgie viscérale, tout autant que les services de neuro-chirurgie et diverses unités de réanimation.

Le service de Clinique Orthopédique de Beaujon fut donc organisé de manière infaillible sur le même modèle qu'à Saint-Louis mais dans de locaux plus vastes et plus modernes. Toute l'équipe de Saint-Louis avait bien sûr suivi. Rien ne devait être laissé au hasard, ou à l'inexpérience, chacun était à sa place avec un rôle parfaitement défini. L'autorité naturelle et élégante du patron et ses grandes qualités chirurgicales, sa rigueur pour la clinique tout autant que pour son enseignement, la quantité considérable de patients admis et traités à Beaujon en faisaient l'un des services les plus recherchés par les internes. De plus, ce service était particulièrement tourné vers le rachis, depuis longtemps organe de prédilection de Jean Cauchoix, peut être à cause de la difficulté technique et des risques de sa chirurgie qui doivent être parfaitement réfléchis mais surmontés. Ce trait est l'un des plus forts de la personnalité de Jean Cauchoix aussi bien en salle d'opération que dans une traversée maritime audacieuse à la voile, activité qu'il affectionnait.

Le service était résolument temps partiel, internes et assistants accompagnaient le patron à la clinique où il dispensait son enseignement « de bouche à oreille », ce qu'il préférait de beaucoup à l'enseignement ex cathedra !

Peut-on rappeler que nommé professeur de clinique, Jean Cauchoix n'a jamais fait sa leçon inaugurale !

Mais après la grande visite du patron du samedi matin suivie par tout le service, quelle qualité d'enseignement ne trouvait-on pas dans la présentation des malades par l'interne et le chef de clinique qui avaient effectué un examen approfondi durant la semaine et où la meilleure solution était soupesée, discutée, décidée. Quelle sécurité aussi pour le malade ! Aujourd'hui les raisons économiques ne le permettent plus et c'est bien dommage pour les malades et pour les étudiants !

Une fois par mois le patron disparaissait pour quelques jours, il allait à l'Institut Calot à Berck. En effet en 1952 il avait été appelé, sur le conseil de Robert Merle d'Aubigné, à la direction médicale de l'Institut Calot de Berck qui comptait à cette époque quelques trois cents lits destinés, selon la tradition Berckoise, à recevoir les tuberculoses et autres maladies du système ostéo articulaire d'étiologies variées mais dont le traitement était essentiellement chronique basé sur le repos, la posture, les immobilisations plâtrées, parfois quelques minimes gestes chirurgicaux, ténotomies ou autres, et bien sûr le bon air maritime ! Jean Cauchoix va petit à petit transformer cet établissement en un centre de réputation internationale de la

pathologie ostéo-articulaire grâce à sa vision moderne du traitement de ces affections, incluant largement la chirurgie, en particulier mal de Pott et Scolioses. Il va y effectuer chaque mois des chirurgies de plus en plus lourdes, mais toujours entourées de la même rigueur dans les indications et dans l'exécution, au fur et à mesure que les installations rudimentaires se modernisent. Il sera largement aidé pour cela par l'enthousiasme, l'opiniâtreté, l'ingéniosité, et le travail de ses collaborateurs locaux en particulier d'Yves Cotrel auquel il va inculquer les bases de la chirurgie rachidienne, et qui deviendra l'un des maîtres incontesté au plan planétaire, du traitement de la scoliose, contribuant largement à ce qu'on appelle l'école Berckoise. Cette école reconnue dans le monde entier, perpétuée par les chirurgiens qui se sont succédés à Calot jusqu'à maintenant, Georges Morel, Jean Claude Rey, Daniel Chopin, Christian Morin, pour n'en citer que quelques uns, tous élèves de Jean Cauchoix, tous lui vouant une admiration et une affection sans bornes.

C'est encore à Berck en 1960 que Jean Cauchoix, crée l'Institut de Recherche sur les maladies du squelette, grâce à l'activité inlassable de Jean Duriez le clinicien chercheur, et de Claude Heripret le radiologue. Son conseil scientifique était constitué de personnalités françaises et étrangères principalement anglo-saxonnes de grande qualité scientifique. L'Institut est muni d'une animalerie moderne, d'un laboratoire incluant la chirurgie expérimentale, d'une bibliothèque remarquable. De nombreux travaux dans le domaine de la physiopathologie osseuse vont en sortir d'autant que la proximité de l'observation clinique humaine en faisait une association rare sinon unique sur le sujet à l'époque.

À Berck, tout comme dans son service à Beaujon, Jean Cauchoix accueillait bon nombre de jeunes collègues souvent étrangers pour des séjours de formation et de recherche. Son ouverture vers l'étranger n'était pas nouvelle. En effet très tôt, jeune chirurgien des hôpitaux, dès 1949 il suivait son patron Robert Merle d'Aubigné, accompagné de Jacques Leveuf et de Pierre Truchet, le chirurgien de Chambéry, pour effectuer un voyage aux USA, allant de Boston, à New York, à Chicago, et à la Mayo Clinic, qui allait lui permettre de créer une chaîne d'amitiés qui ne s'est jamais démentie. Son anglophilie était bien connue et le maniement de la langue anglaise n'avait pas beaucoup de secrets pour lui.

Comme il aimait à le dire, je le cite « ma dette à l'égard de la chirurgie anglo-saxonne est considérable, Smith Petersen, Philip Wilson, Dallas Phemister aux USA, Sir Harry Platt, Sir Herbert Seddon, Karl Nissen, Joseph Trueta, en Angleterre, m'ont reçu, conseillé, nous nous sommes échangés nos élèves dont beaucoup sont devenus des amis ».

Je n'oublierai pas non plus ses nombreux et proches amis chirurgiens du rachis Henk Verbiest en Hollande, Harry Crock en Afrique du sud avec lesquels il fonda l'International Society for the Study of the Lumbar Spine. Ces amis (nombreux sur toute la planète), il se les était acquis grâce à sa notoriété faite de sérieux, d'honnêteté d'analyse, de vision anatomo-pathologique, de déduction thérapeutique, d'exécution rigoureuse de l'acte chirurgical et d'appréciation impitoyable des résultats.

Cela explique pourquoi Jean Cauchoix a été amené à dispenser son enseignement et son expérience dans le monde entier. Cela explique aussi pourquoi il a formé tant d'élèves étrangers, les ayant accueillis à Beaujon ou à Berck, dont tous ont gardé envers lui admiration et fidélité à toute épreuve. Ils étaient en fait devenus ses amis, du Royaume Uni, du Mexique, de l'Argentine, du Liban, de l'Australie,... du monde entier. Il était en effet remarquable de voir combien certains de ses élèves fidèles, venus parfois de très loin, à l'occasion du congrès de la SOFCOT, que Jean Cauchoix ne manquait jamais, étaient là pour l'entourer, non seulement au congrès et dans ses manifestations officielles mais aussi dans les dîners personnels qu'il organisait souvent chez lui.

En réalité Jean Cauchoix est toujours resté le patron, ses qualités chirurgicales, sa rigueur dans l'examen du malade, dans sa technique chirurgicale, qu'il savait imposer aux autres, sa prestance, son masque impassible même dans les moments les plus dramatiques de sa vie personnelle comme celle de la mort tragique de son propre fils Christophe vers l'âge de trente ans, lui donnaient une autorité naturelle évidente, entraînant crainte et respect.

Bref, on voit bien comment l'école de Beaujon avait acquis sa place parmi les plus réputées de l'orthopédie française. Elle était soudée autour de son patron, les assistants des premiers jours solides au poste étaient devenus parmi les chirurgiens les plus réputés de Paris. Seul Jacques Duparc collaborateur à Saint Louis et au début de Beaujon, se sera éloigné de la « famille » pour développer son propre service à l'hôpital Bichat. Les plus jeunes de plus en plus nombreux, fidèles aux règles et philosophies du maître, allaient les entretenir et les faire fructifier lorsque Jean Cauchoix, parti à la retraite ils se sont trouvés à la tête du service comme Alain Deburge d'abord et maintenant Pierre Guigui, ou déjà ailleurs dans des structures publiques comme Bernard Glorion ou dans des structures privées comme Jean Claude Rey ou Jean Louis Briard, tout en acquérant à leur tour une renommée nationale et internationale. Je ne saurais les citer tous, élèves fidèles de leur maître.

Les travaux personnels de Jean Cauchoix et ceux de son équipe sont considérables. On en comptait déjà 178 sélectionnées pour ses titres et travaux en 1982 lors de sa candidature, et de son élection à notre Compagnie. Bon nombre ayant trait à la recherche fondamentale sortaient de l'Institut de Recherche de Berck, comme la physiopathologie des auto transplants d'os spongieux, des hétéro transplants osseux, les scolioses expérimentales, de l'ostéoporose, du rôle de la calcitonine, des différents facteurs métaboliques responsables des troubles osseux accompagnant les hémodialyses, de l'allongement extemporané du fémur chez le chien beagle ...

Mais surtout ses travaux cliniques ont laissé pour nombre d'entre eux, une empreinte indélébile dans l'histoire de l'orthopédie nationale et particulièrement rachidienne mais aussi mondiale. Je n'en citerai que quelques uns :

- Bien qu'ayant établi dès 1957 la classification des lésions cutanées des fractures ouvertes de jambe, et la nécessité absolue de leur stabilisation chirurgicale

immédiate, qui est toujours en vigueur actuellement sur toute la planète, il n'aimait pas particulièrement les classifications. Il préférait l'analyse clinique et radiologique rigoureuse de chaque cas pour en tirer avec le recul nécessaire des déductions thérapeutiques plutôt cartésiennes qu'alors il publiait.

- Ses travaux sur les tuberculoses ostéo articulaires, coxalgie, mal de Pott, bien en relation avec son activité à Berck, restent des références au moment où l'installation de la chimiothérapie bouleversait la stratégie thérapeutique.
- l'abord direct antérieur du rachis, ces voies d'abord larges des corps vertébraux, qu'il qualifiait à l'époque « voies inhabituelles » et qu'il présenta en collaboration avec son ami et parent Jean-Paul Binet, au Royal College of Surgeons à Londres en 1957, eut un accueil et un retentissement international qui recoupait parfaitement les travaux de Hogdson à Hong Kong sur le mal de Pott, et surtout ouvrait la voie à la chirurgie rachidienne moderne actuelle, que ce soit pour raisons traumatique, congénitale, infectieuse, inflammatoire, ou dégénérative : Jean Cauchoix restera l'un des pères de cette chirurgie.
- Sa collaboration depuis les premiers jours, dès Ivry ! avec la rhumatologie en la personne de Michel Benoist et la radiologie avec Claude Massare, amènent Jean Cauchoix à s'intéresser de près au rachis vieillissant et aux lésions dégénératives qui l'accompagnent.
- La chirurgie de la sciatique en particulier paralysante ou de ses échecs avec les arachnoïdites post opératoires, l'ont conduit avec Michel Benoist à développer le traitement non ouvert par chimionucléolyse proposé dans les cas de hernie non exclue.
- Avec Henk Verbiest, Kirkaldy Willis, Jean Cauchoix créera le groupe fondateur de la société pour l'étude du rachis lombaire. Ils seront les premiers dès 1974 à décrire la sténose rachidienne dégénérative avec ses aspects cliniques (la claudication intermittente), radiologiques (lésions arthrosiques sténosantes des facettes articulaires) et thérapeutiques (la décompression chirurgicale étant le seul traitement efficace).

Ces travaux historiques mais de pleine actualité constituent vraiment l'entrée dans cette ère de la prise en charge du rachis dégénératif qui représente actuellement une des facettes majeure de la pathologie du vieillissement, qui avec la traumatologie, reste une marque de l'école de Beaujon.

- Aimant la difficulté, Jean Cauchoix s'est aussi attaqué, après une solide étude expérimentale, aux allongements extemporanés du fémur ayant imaginé un système d'élongation grâce à une fixation solide de câbles sur les murs de la salle d'opération, la traction progressive réalisée par un winch venant directement de son expérience consommée des bateaux à voile.

Jean Cauchoix en effet, outre la chirurgie orthopédique, aimait pour ses loisirs et vacances, les sports dangereux ou du moins ceux qui conduisaient à un certain dépassement de soi. La Montagne où il avait effectué son service militaire, et qu'il affectionnait ne plaisait pas à son épouse Huguette qui préférait la mer. Ceci

explique pourquoi en 1947 Jean Cauchoix et son épouse vont acquérir maison, jardin, terrains et bateau dans ce merveilleux bijou du Golfe du Morbihan qu'est l'Ile aux Moines. Avec un petit bateau d'abord, 7m50, il explorera la Bretagne bien sûr et rapidement se tournera vers la Méditerranée, jusqu'en Grèce. Il n'a d'ailleurs pas hésité avec sa femme Huguette, à emmener comme équipier, son maître Robert Merle d'Aubigné dans les Iles grecques pour l'initier à la course au large. Il connaissait tous les phares, toutes les rades où se mettre à l'abri, toutes les embûches de ce sport, il préparait soigneusement ses courses, y compris sur la météo qui à cette époque n'avait pas la fiabilité actuelle, mais parfois sa témérité, bien que réfléchie, inquiétait ses proches. Mais à ma connaissance il n'a jamais eu de déboire majeur.

À la période où j'ai réellement connu Jean Cauchoix et où ses difficultés de déplacement et de vision le gênaient vraiment il aimait aller se reposer à l'Ile aux moines.

J'ai eu l'honneur et la joie de connaître cet endroit avec lui lorsque quelques années avant sa disparition il m'y avait invité pour deux ou trois jours avec mon épouse, ainsi que Jean Claude Rey son élève et ami dans cette petite maison bleue, où l'on ressentait à la fois l'atmosphère maritime mais aussi familiale qu'il partageait avec filles, gendres et petits enfants.

Et malgré les difficultés de déplacement qu'il présentait vers cette époque de la fin de sa vie, il avait tenu à nous faire visiter l'arboretum qu'il avait aménagé lui même, avec sa femme, sa fille Barbara et son mari Didier, et maintenant sa petite fille Jessica, aménagé depuis longtemps dans un immense terrain acquis petit à petit qui surplombait la mer. C'est là que j'ai découvert son extraordinaire érudition et pratique en botanique, biologie végétale et arboriculture, que j'avais soupçonnée déjà à l'occasion de quelques discussions lorsque je le ramenais chez lui, Rue du Bac, après les séances de l'Académie. Il avait visité le monde entier à ce sujet et vous « collait » aisément sur la dénomination latine ou vulgaire de tel ou tel végétal, arbre, fleur ou arbuste.

C'est encore un autre aspect de Jean Cauchoix, l'étendue de sa culture qu'il devait à sa curiosité naturelle, qu'il aura gardée jusqu'au bout de sa vie. Elle s'étendait, sur bien des domaines allant des arts plastiques, avec un goût très sûr des œuvres classiques tout autant que modernes qui ornaient son appartement, aux œuvres littéraires ou historiques en passant par la politique que l'acuité de son sens critique ne manquait pas d'exacerber.

Il aimait la précision dans la définition des mots tout autant que dans celle des mesures mais son humour froid, acéré éclatait lorsqu'il disait à son gendre « vous savez Didier dans une conversation, il faut toujours de la précision dans l'invérifiable ! »

Il aimait partager avec les élèves qu'il aimait bien et ses amis ses moments de détente, de repos, de réflexion autour d'un repas, ou d'une autre activité culturelle, en passant par la retransmission d'un match de rugby, car c'est là l'autre qualité essentielle de Jean Cauchoix, l'amitié. Non pas celle occasionnelle ou de façade mais l'amitié profonde, sincère et indéfectible, que ses vrais amis et ses élèves d'ailleurs lui rendaient bien.

Impassibilité mais souffrance intérieure, témoignant de ces trésors cachés qui faisaient la personnalité de Jean Cauchoix, je les ai perçues en deux circonstances dans la dernière partie de sa vie, au moment de la mort de Huguette son épouse, et aussi celle de son fidèle serviteur Slimane, et à chaque fois, même dignité !

Il était aussi sans en avoir l'air d'une disponibilité absolue, et je me souviens que lui ayant posé une question, et n'ayant pas eu de réponse car la conversation s'était porté sur un autre sujet, la semaine suivante il me disait : « à propos de votre question, voici le réponse ! ». Grâce à son intelligence, intacte jusqu'au bout, quelle volonté encore pour lutter contre sa perte progressive de vision en s'astreignant à lire régulièrement la presse orthopédique mais aussi politique en s'aidant d'une machine grossissante sophistiquée, et quelle volonté pour assister aux séances de notre Compagnie jusqu'à la fin.

Comment ne pas se rappeler le repas, chez lui, Rue du Bac où à peine plus d'un mois avant sa disparition, il avait réuni quelques amis très proches, peu de paroles mais une présence où transpirait son amitié et même plus, son affection pour les personnes qui l'entouraient.

C'était Jean Cauchoix, pas de phrases, pas d'expansion, mais une atmosphère de chaleur humaine incomparable.

Chaleur humaine formidable que j'ai rencontrée aussi à son égard dans sa famille proche admirable qui l'a accompagné jusqu'au bout et à laquelle je rends hommage et transmets bien sûr non seulement mes propres condoléances avec mon affection mais aussi celles de toute l'Académie pour cet homme exemplaire qu'elle avait accueilli en son sein, et que véritablement elle aimait.

Séance dédiée aux Traumatismes sportifs et à leur prévention

PRÉSENTATION

Roger HENRION *

Cette séance de rentrée est consacrée à la prévention des accidents dans le sport. Force est de constater que l'Académie, une fois encore, ne manque pas d'à propos, en abordant un sujet qui a défrayé la chronique cet été. D'une part, avec la déroute et la prestation lamentable de l'Equipe de France de Football lors des championnats du monde, représentant ce qu'il y a de plus détestable dans le sport professionnel. D'autre part, avec la performance de nos athlètes, de nos nageurs et de nos judokas, enthousiastes, offrant ce qu'il y a de meilleur dans le sport amateur. Au même moment, dans un contraste saisissant avec l'image de ces jeunes sportifs, une étude parue dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire de juillet 2010, montre à l'évidence que l'activité physique de nos enfants est nettement insuffisante puisque moins d'un enfant sur cinq peut être considéré comme suffisamment actif, alors même que l'on sait que l'activité physique permet à l'enfant d'acquérir une masse musculaire et osseuse pour la vie et que 14 à 18 % de nos enfants sont en surpoids, 2,8 à 3,5 % étant déjà obèses. D'où l'intérêt d'encourager la pratique sportive dans notre pays, pratique dont les modalités ont déjà fait l'objet de neuf rapports et de deux séances dédiées de l'Académie nationale de médecine depuis 1977, le dernier de Pierre Pène et Yvan Touitou datant de 2009. Cependant, cette pratique ne va pas sans risque et la nécessité d'une prévention et d'une véritable éducation s'impose.

Dans le premier exposé, les auteurs nous rappelleront, fort opportunément, que les activités sportives dans l'enfance et l'adolescence sont à haut risque de traumatismes, le plus souvent ostéo-articulaires, les uns violents, d'autres chroniques, le début de l'adolescence étant une période particulièrement vulnérable en raison de la maturation ostéochondrale. Dans le deuxième exposé, seront traitées les causes et la prévention des morts subites du sportif qui, bien que rares, sont toujours dramatiques. Dans le troisième exposé, sera abordée la prévention des accidents dans un sport de très mauvaise réputation, la boxe anglaise. Pourtant, ce fut le sport préféré de l'une des personnalités les plus exceptionnelles de notre siècle, Nelson Mandela qui, jeune avocat, s'est entraîné pendant de longues années dans un club de boxe du quartier noir de Soweto, avant d'être emprisonné. Il trouvait là une excellente

* Président de l'Académie nationale de médecine, e-mail roger.henrion@netcourrier.com

manière de lutter contre le stress et appréciait particulièrement l'aspect égalitaire de ce sport car a-t-il dit « sur le ring, ni la richesse, ni la couleur de peau n'ont cours ». J'ajouterai ni le nom, ni la naissance, tout népotisme si fréquent dans le monde politique ou du spectacle étant impossible dans la boxe. Cette différence dans la perception de ce sport vient en partie de la confusion entre la boxe éducative ou de loisir, sans compétition, qui ne comporte aucun danger, la boxe amateur demandant déjà plus de surveillance, et la boxe professionnelle où les risques sont beaucoup plus importants. Or, les auteurs montreront la très nette amélioration de l'avenir des boxeurs amateurs et professionnels, d'une part grâce aux progrès considérables de la surveillance médicale à la suite du contact établi, il y a plus de vingt ans, entre un chirurgien gynécologue, boxeur amateur et président de l'association « Médecine Boxe », et le service de neuro-imagerie parisien pionnier en examen par IRM, d'autre part grâce aux mesures exemplaires prises par la Fédération française de boxe.

COMMUNICATION

La boxe, sport de combat, de la traumatologie à la prévention

MOTS-CLÉS : IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE. DIAGNOSTIC PAR IMAGERIE. TÊTE. COU. BOXE. PRÉVENTION PRIMAIRE

Boxing : traumatology and prevention

KEY-WORDS (Index medicus) : MAGNETIC RESONANCE IMAGING. DIAGNOSTIC IMAGING. HEAD. NECK. BOXING. PRIMARY PREVENTION

Emmanuel-Alain CABANIS *, Marie-Thérèse IBA-ZIZEN, Georges PEREZ, Xavier SENEGAS, Julien FURGONI, Jean-Claude PINEAU, Jean-Louis LOUQUET, Roger HENRION

RÉSUMÉ

En 1986, un chirurgien, par ailleurs boxeur amateur, soucieux de la santé des boxeurs et de leur avenir a pris contact avec le service de neuro-imagerie parisien pionnier en IRM. Une étude est mise en place qui s'étend sur vingt-cinq ans, en étroite collaboration avec la Fédération Française de Boxe. Dans une première série qui porte sur 52 boxeurs volontaires, 13 amateurs et 39 professionnels, au cours de laquelle l'IRM va peu à peu supplanter le scanner RX, dix facteurs de risque ont été mis en évidence dont le style du boxeur puisque chez 40 « stylistes » doués d'une bonne technique, on ne découvre qu'une seule atrophie corticale (4,5 %) alors que dans le groupe des « encaisseurs » on en découvre huit à des degrés divers (15 %). S'ensuit une modification du règlement de la Fédération Française de Boxe mettant en exergue la prévention. La deuxième série porte sur 247 boxeurs, 81 amateurs et 266 professionnels. Elle montre une nette amélioration puisque des lésions sont suspectées dans 14 cas dont 4 sont très probablement imputables à la boxe (1,35 %). La troisième et quatrième séries font partie d'un protocole appelé « Cerveau-boxe-avance en âge » (CBAA) qui rassemble 76 athlètes (11 avec KO) et 120 IRM, à acquisition et lecture IRM reproductibles (neuf séquences à 1,5 puis trois Tesla et scan RX). Les corrélations montrent que 11 % des amateurs et 38 % des professionnels ont des anomalies IRM imputables à la boxe (dont atrophies, zones de haut signal T2 vasculaires, deux saignements méningés post-KO). Le scan RX décèle une pathologie des sinus chez 13 % des amateurs et 19 % des professionnels. Les lésions aiguës et chroniques de la face et du cerveau sont rappelées et les mesures préventives détaillées (organisation des combats, rôle des arbitres et du médecin du ring, application du règlement fédéral de la Fédération Française de Boxe).

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Emmanuel-Alain CABANIS, 9, rue d'Aguesseau — 75008 Paris,
e-mail : emmanuel.cabanis@gmail.com
Article reçu et accepté le 4 octobre 2010

SUMMARY

In 1986, a surgeon who, as an amateur boxer himself, was concerned with boxers' health, approached a pioneering Parisian neuroimaging unit. Thus began a study in close cooperation with the French Boxing Federation, spanning 25 years. In a first series of 52 volunteer boxers (13 amateurs and 39 professionals), during which MRI gradually replaced computed tomography, ten risk factors were identified, which notably included boxing style: only one of 40 "stylists" with a good boxing technique had cortical atrophy (4.5%), compared to 15% of "sloggers". Changes to the French Boxing Federation rules placed the accent on medical prevention. The second series, of 247 boxers (81 amateurs and 266 professionals), showed a clear improvement, as lesions were suspected in 14 individuals, of which only 4 (1.35%) were probably due to boxing. The third and fourth series were part of a protocol called "Brain-Boxing-Ageing", which included 76 boxers (11 having suffered KOs) and 120 MRI scans, with reproducible CT and MRI acquisitions (9 sequences with 1.5 T then 3 T, and CT). MRI anomalies secondary to boxing were found in 11% of amateurs and 38% of professionals (atrophy, high vascular T2 signal areas, 2 cases of post-KO subdural bleeding). CT revealed sinus damage in 13% of the amateurs and 19% of the professionals. The risk of acute and chronic facial and brain damage was underline, along with detailed precautionary measures (organization of bouts, role of the referee and ringside doctor, and application of French Boxing Federation rules).

INTRODUCTION

La boxe compte parmi les sports les plus anciens. Dès l'antiquité, les « pugilistes » dont les poings étaient enveloppés de lacets de cuir, s'affrontaient aux jeux olympiques chez les grecs, puis dans les jeux du cirque chez les romains. Au XVIII^e siècle, les anglais lui donnèrent définitivement le nom de boxe. Mais les combats interminables s'effectuaient alors à poings nus jusque dans les années 1880-1890, date à laquelle des règles apparaissent et sont imposées par le marquis de Queensbury. C'est dès lors un « sport de combat où deux adversaires de même catégorie de poids se frappent à coups de poing, exclusivement, dans un espace carré (ring) délimité par des cordes ». Cette définition de la boxe anglaise exclut toutes les autres disciplines utilisant les poings et les pieds, disciplines qui ne seront pas envisagées. La boxe est alors autorisée en Grande Bretagne (1891), aux USA, puis en France où elle supplante la « savate » ou boxe française.

Or, la boxe peut provoquer de graves dommages crânio-céphaliques, à l'origine de vives controverses. C'est ainsi qu'invité à participer à un colloque sur la dangerosité de la boxe au cours duquel sont présentés les premiers résultats des examens en neuro-IRM, Paul Brégeat, membre de l'Académie nationale de médecine, réitère sa réprobation, exprimée dès 1984, avec recommandation de l'interdiction de la boxe professionnelle pour dangerosité cérébrale (encéphalopathie) et oculaire (cristallinienne et rétinienne) [1]. Conjointement, soucieux de la santé des boxeurs, un chirurgien, boxeur amateur, a pris contact en 1986 avec le service de neuro-imagerie parisien pionnier en IRM, pour que soit contrôlée l'anatomie crano-encéphalique des athlètes de haut niveau appartenant à l'équipe française de boxe [2, 3]. S'engage

alors une coopération de vingt-cinq ans comportant trois objectifs : clinique, pédagogique et de recherche, avec la constitution d'une cohorte étudiant notamment la biométrie des noyaux gris centraux. S'ensuivent un colloque et un ouvrage [4] suivis d'une mise au point dans les Annales de Chirurgie [5] et une modification profonde dans la surveillance des boxeurs, édictée par la Fédération Française de Boxe (FFB) qui officialise l'IRM dans cette surveillance [6]. Deux thèses en résultent, la première de Doctorat en Médecine [7] et la seconde en Doctorat de Sciences de la vie (article préliminaire) [8].

En fait, à la suite de la Fédération Française de Boxe, il convient de distinguer trois pratiques très différentes : *la boxe éducative* pour les enfants, de *loisir ou de défense* pour les adolescents et les adultes, faites de « touches », sans recherche de puissance et pratiquement sans risque, *la boxe amateur*, boxe olympique déjà plus risquée, et *la boxe professionnelle*, boxe spectacle, beaucoup plus dangereuse.

Les études

Elles comportent quatre séries.

La première série, initiatrice, associant examen clinique, neurologique et IRM, s'étend de 1986 à 1989. Au cours de cette série, l'IRM, inoffensive et sensible, va supplanter le scanner RX en neuro-imagerie des régions « tête » (face, crâne, encéphale) et « cou » (charnière et rachis cervical supérieur). Les premiers résultats sont validés au xv^e Symposium Neuroradiologicum de Stockholm, en 1986 [2]. Cinquante-deux boxeurs volontaires ont été recrutés, 13 sont des amateurs et 39 des professionnels qui ont tous été d'abord amateurs. 40 sont retirés depuis 18,4 ans en moyenne, dont 9 amateurs et 31 professionnels. Les 52 boxeurs ont effectué 67 combats en moyenne dont 12 avec 1 Knock-out (KO) [3]. Les professionnels ont fait une moyenne de 37 combats (extrêmes : 3 et 150 combats), en sept ans. Dix ont subi au moins un KO dans leur carrière. Des examens neurologiques standards et des fonctions supérieures à la recherche d'une détérioration intellectuelle ont précédé l'IRM, conduite sur prototype d'usine résistif (0,15 Tesla), lent et à faible résolution [2, 9]. Les boxeurs ont été répartis en deux groupes : 40 sont des « stylistes » doués d'une bonne technique et esquivant les coups et 12 des « encaisseurs », à la boxe fruste.

Dans le groupe des stylistes, la totalité des examens de la motricité, de la sensibilité, des paires crâniennes sont normaux. On ne retrouve ni syndrome extra-pyramidal, ni syndrome cérébelleux, ni détérioration intellectuelle. On note un nystagmus épuisable dans quatre cas et des troubles de la mémoire récente dans neuf cas, mais il est difficile de faire la part de ce qui revient à un faible niveau d'instruction et à des difficultés linguistiques. Un seul boxeur a une atrophie corticale de moyenne importance (4,5 %), encore a-t-il eu une fin de carrière difficile.

Dans le groupe des douze encaisseurs, on retrouve quatre syndromes parkinsoniens (7,6 %), deux syndromes cérébelleux (3,8 %), quatre détériorations intellectuelles

avec troubles de la mémoire (7,6 %) et huit atrophies cérébrales à des degrés divers (15 %).

À la relecture, dans un certain nombre de cas, on remarque une diminution des tubercules mamillaires, sans apparente corrélation avec des troubles mnésiques ainsi que l'apparition de zones de haut signal (ZHS) au niveau de la substance blanche en T2 qui, rappelons-le, sont considérées comme des découvertes d'origine vasculaire, banales après l'âge de cinquante ans.

Ce premier travail, capital, qui est à la base des mesures préventives ultérieures, a permis de mettre en évidence dix facteurs de risques [3-5] :

- Les uns sont liés au style du boxeur, les « encaisseurs », à la technique fruste, esquivant peu et recevant beaucoup de coups, sont particulièrement menacés.
- D'autres sont liés à l'entraînement. Les entraînements trop durs sont dangereux. Ils sont parfois équivalents à de véritables combats.
- D'autres sont liés au déroulement de la carrière : carrière trop longue d'une durée supérieure à douze ans, reprise de l'activité pugilistique après arrêt plus ou moins prolongé, âge avancé, supérieur à trente-cinq ans, disparités d'ordre physique ou technique entre deux boxeurs, boxeur « sonné » finissant le match sans tomber, combats trop durs les uns à la suite des autres, repos insuffisant entre les combats, boxeurs insuffisamment préparés physiquement ou techniquement, nombre élevé de combats dans le jeune âge, nombre élevé de défaites.

Schématiquement, on peut distinguer deux populations :

- l'une accumulant les facteurs de risque de lésions cérébrales ;
- l'autre à faible risque de lésions cérébrales réunissant les boxeurs ayant une bonne technique, respectant le temps de repos nécessaire entre deux combats, assidus à l'entraînement, évitant les combats déséquilibrés et médicalement bien suivis.

On doit noter que les boxeurs ayant des lésions cérébrales ont boxé avant-guerre ou dans l'immédiate après-guerre, à une époque où la surveillance médicale était insuffisante, l'arbitrage assez laxiste et leur entourage parfois douteux. Parmi les boxeurs des décennies récentes, les lésions cérébrales sont beaucoup plus rares, ce qui se confirme aussi bien en traumatologie ophtalmologique qu'orthopédique.

La deuxième série, toujours rétrospective, porte sur 347 boxeurs : 81 amateurs et 266 professionnels. Elle s'accompagne du relais du scan RX (49 examens) par l'IRM à champ magnétique dix puis vingt fois plus élevé (aimants supra-conducteurs), à 1,5 puis 3T (298 examens) [7, 9]. Elle correspond à une modification du suivi médical des boxeurs qui est différente chez les professionnels et les amateurs, une IRM avec angioRM étant recommandée désormais annuellement après trente ans chez les amateurs, avant trente ans pour la première licence et annuellement après trente ans chez les professionnels, et recommandée après un knock-out sévère. Les résultats sont répartis en quatre classes selon que le boxeur est amateur ou professionnel, âgé

de plus ou de moins de trente ans, qu'il a subi une IRM ou un scan RX, qu'une anomalie a été découverte ou non. L'imputabilité traumatique est recherchée. Dans cette population où tout doit être normal, à priori, et sans anomalie neurochirurgicale puisque déclarée apte, douze examens ont révélé des lésions suspectes à type de Zone à Haut Signal (ZHS) en pondération T2 dans la substance blanche. Quatre d'entre elles sont très probablement liées à la boxe, soit dans 1,35 % des 298 IRM. De même, chez 27 porteurs, des anomalies de signal IRM se retrouvent au niveau des sinus de la face. Ces anomalies, ne correspondant ni à des fractures sinusiennes ou des os propres du nez, ni à une infection, sont dûes à la répétition du traumatisme des maxillaires. *Malgré sa réputation de sport violent et d'athlètes à lésions cérébrales post-traumatiques, les anomalies imputables à la boxe sont rares* [7]. L'absence de protocole IRM, en circonstance post-traumatique notamment, comme d'examen neurologique et cognitif simultanés à l'examen, a gêné l'interprétation de la statistique.

Les troisième et quatrième séries correspondent à un protocole nommé « Cerveau, Boxe, Avance en Age (CBAA) », encouragé par les Universités Pierre et Marie Curie Paris VI, Bordeaux II et Nancy, la Fédération Française de Boxe (FFB), l'Institut Nationale du Sport, de l'Expertise et de la Performance (INSEP), l'Association Internationale de Boxe Amateur (AIBA), le Comité National Olympique du Sport Français (CNOSF), l'Association Médecine Boxe (AMB). Les examens de neuro-imagerie se font au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie (CHNO) des Quinze-Vingts. Ce protocole comporte quatre objectifs ambitieux [7, 8] : - constituer une cohorte de témoins volontaires, présumés sains, suivie de un à dix ans, détectant des lésions post-traumatiques (ou supposées telles) et/ou dues au vieillissement cérébral, dans une population « protégée » des facteurs de risques (suivi FFB-INSEP), respectant les critères d'inclusion (licence boxe FFB) et d'exclusion (absence d'accord parental, prothèse ou métal endocorporel contre-indiquant IRM) et accessibilité en urgence (huit athlètes après traumatismes) ; — objectif, établir une prévention par neuro-IRM moderne (1,5 puis 3T, Spectro IRM (SRM) et IRM en Tenseur de Diffusion (IRM TD) [9] ; — conduite d'une action pédagogique en faveur de l'IRM (IRM inoffensive vs Scan RX irradiant) ; — recherche neuro-physio-pathologique grâce à la coopération étroite entre le centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts (IRM) et le médecin de l'INSEP qui recueille les éléments de la carrière du boxeur : type de boxe, nombre de combats et de KO, entre autres. Le scanner RX, Général Electric Medical Systems-General Electric Health Care (GEMS-GEHC), dépistant un éventuel corps étranger ferromagnétique inclus, à seize détecteurs, 1,25 mm d'épaisseur reconstruits tous les 0,6mm, et stations 3D sont l'outil. Le Plan Neuro-Oculaire (PNO) sert l'exploration axiale, orthogonale au tronc cérébral (faisceau cortico-spinal) et perpendiculaire au plancher du quatrième ventricule et le plan Commissuro-Mamillaire (Ca-Cm), frontal oblique, pour l'anatomie temporale hippocampique comparée D-G [9]. Les acquisitions IRM à 1,5 puis 3T, leur lecture exhaustive, SRM protonique et IRM TD avec neuro-tractographie (du 09.06 au 07.10.08) et les neuf séquences « CBAA »

recherchent le dommage cérébral, avec 3D du polygone de Willis, en quatre plans céphaliques (tableau 1) [7, 8]. La grille de lecture anatomique et biométrique IRM, et scan RX, traque la lésion céphalique cicatricielle, optimisée à 3T et SRM (tableau 2). Les anomalies, scan RX +/- et MRI +/-, corrélées à la carrière, sont décidées intuitivement comme imputables ou non à la boxe et codées B+. L'étiquette « B+ », incertaine mais non niabile, suscite la vigilance du suivi ultérieur. Sont classés B+ : atrophie cérébelleuse et cicatrices d'hématome, étroitesse canalaire de cervicarthrose. Les résultats, difficiles à systématiser, sont exposés dans les tableaux 1 et 2. Le protocole « CBAA », qui rassemble 76 athlètes, montre que 11 % des amateurs et 38 % des professionnels ont des anomalies imputables à la boxe (atrophies, zones de Haut Signal T2 vasculaires, saignement méningé).

TABLEAU 1. — Résumé des 514 bilans céphaliques de boxeurs en 4 séries, données cliniques et de carrières, en IRM et scan RX (1986-2009)

1.Séries (et 1° auteur)	Nb Box. examens	Age m. σ	H.: Pds Stature	Combats	KO Con	N. Cli	CT anormx	0,15 anx	1,5T anormx	3T anormx
PEREZ	52									
86-88		43	-	-	20	7	-	7	-	-
Amateurs	13		Stylist. 40	67		9	1	1	-	-
Pros	39	(17-79)	Encais. 12	(10/200)	12	4		7		
FURGONI FFB.00-06	347									
Amateurs	81	-	-	-	-	-	(49) 21 3Sin	-	(298) 1,35 12 ZHS 27Sin	-
Pros.	266									
XS, JF CBAA	82									
04-08	70.76.6F 76 CT 120 IRM 8	26,5 σ 7,3	71,9 σ 18,4 173,8 σ 17,4	51,1 Am 41 Pro 17	31	57,7 σ 8,5	76 12/10b 12-16 % 13	-	78/112 21	34/112 8 6Z+2H
Amateurs	38	22,8 σ 4,6	71,9 μ 22,7	57,6	14	-	6	-	5	3
Pros.	40	28,5 σ 4,4	72,1 σ 13	45,6	15	-	7	-	13 (c. ZHS)	5
Anciens	4 (+1)	43,5 σ 17,9	79,8 σ 3,3	8,5	2	-	0	-	2	-
SENEGAS	33									
Boxeurs + Témoins	30/82 A10P11 3	22,1 σ 4,4 -	65,7 σ 3,9 -	51 - -	- - -	- - -	30 - -	- - -	0 - -	(8) - 0
Enfants	30	5,2 σ 2,2	20,6 σ 7	-	-	-	-	-	-	0

*TABLEAU 2. — Protocole « CBAA » en IRM 3 Tesla, 8 athlètes à 2-4 anomalies IRM, carrières, anomalies (ou variantes)

Ref. du boxeur anonymisé	Age, KO : 1 ou 0, carrières amateur (BA), pro (BP), internationale (I)	Nombre anomalies ou variantes	Détail des anomalies (ou variantes de la normale) rencontrées
41. O-A	–	4	5° ventricule de Varga. Hyper signal de la tige pituitaire. Tubercules mamillaires de faible volume relatif. Élargissement des sillons cérébelleux.
35. G-F	> 30A. 0 KO BA + BP (I)	4	ZHS T2* (C.A.D.A.S.I.L). Adénome de l'hypophyse. Pan sinusite.
19. D-J	> 30A. 0 KO BA + BP (I)	3	Anomalie de transition entre substances grise et blanche. Indice de Torg < 0,8. Atrophie du cervelet.
49. DB-C	–	3	Asymétrie des ventricules. Variante du polygone de la base de l'encéphale. Vol. partiel du tronc cérébral en T2
13. T-DG	–	3	Espaces de Virchow-Robin larges. Variante du polygone de la base de l'encéphale, artère basilaire grêle. Indice de Torg < 0,8.
56. R-R	> 30A. 1 KO BA + BP (I)	2	ZHS T2 en temporal droit et occipital inférieur Gauche. Saignement méningé.
75. A-M	–	4	Espaces de Virchow-Robin des Nyx Gris Centraux larges. Micro-adénome ? Hémorragie méningée et pétéchies. Élargissement des sillons cérébelleux. (3T)
67. C-A	> 30A. 1 KO BA + BP	2	ZHS disséminées en T2*. Élargissement des sillons cérébelleux. (3T)

Par ailleurs, trente athlètes normaux CBAA, auxquels s'ajoutent trente enfants et trois témoins, sont retenus pour biométrie *in vivo* des noyaux gris centraux, caudé, lenticulaire, rouge et corps mamillaires (120 mesures manuelles dans les trois plans), comparée aux atlas post-mortem, et pour biométrie scan RX, cervicale (diamètres et surfaces du canal rachidien (CR) au 1/3 supérieur du corps vertébral, apophyse odontôide, 31 en coronal T2, 22 en sagittal T1 et 67 en axial PNO, sujet nouveau en boxe [8].

Commentaires

La boxe ne se classe pas parmi les sports les plus dangereux. Ainsi, en 1987, l'alpinisme entraînait cent décès par an, soit un pour six cents pratiquants alors que la boxe n'en a provoqué que sept en 65 ans pour des millions de boxeurs. D'autres sports comportent également plus de risques tels que l'équitation ou le rugby où l'on note dix fois plus d'accidents, le vélo et le roller quatre fois plus et les sports d'hiver deux fois plus. Aux USA, les sports de combat, dont la boxe, sont absents du groupe des dix premiers sports à risques (« Sports Injury Report », Australie, juillet 2003). Le traumatisme crânien sévère (3/100 000) est dix fois moindre dans ces sports que dans le football américain (3/10 000) d'autant plus que la baisse des lésions graves et de la mortalité est majeure depuis le début des années 80, grâce aux mesures de prévention [7].

LES LÉSIONS

Les lésions aiguës

Le règlement autorise quatre coups, portés à poings fermés, amortis par des gants. Ces coups sont au nombre de quatre : direct à impact linéaire, uppercut (décoché de bas en haut) à impact linéaire et circulaire et crochet circulaire à impact latéral. Ils sont différemment enchaînés, et doivent obligatoirement être portés au-dessus de la ceinture, sous peine de disqualification. Or, les lésions peuvent varier entre autres selon la nature des coups à impact linéaire ou circulaire. Le combat est gagné ou perdu soit au nombre de points attribués par les juges-arbitres, soit par arrêt de l'arbitre, d'où l'importance de son rôle ainsi que de celui de médecin du ring, soit par abandon (jet de l'éponge), soit par disqualification, soit par knock-out (KO).

Les traumatismes de la face

Ils sont relativement fréquents. Sur 2 400 réunions, en dix ans, on note dans les dossiers de la FFB : 90 cas d'accidents traumatiques avec 76 fractures dont 47 % atteignaient la face (31 % le nez, 13 % la face et 3 % les dents). *Les sinusites* ne semblent pas plus fréquentes que dans la population générale des sportifs. Elles sont souvent asymptomatiques, inflammatoires, avec un hypersignal muqueux ou liquide à l'IRM, sans fracture, ni infection, ni allergie. Aux Jeux Olympiques d'Athènes, chez les amateurs, en 2000, une étude de l'INSEP a recensé 448 cas de pathologie des sinus sur 23 187 consultations ortho-rhino-laryngologiques. Dans le protocole CBAA, le scan RX a décelé des lésions des sinus chez 13 % des amateurs et 17 % des professionnels. Quant aux *lésions oculaires*, hormis les plaies de l'arcade sourcilière, les hématomes et les érosions de la cornée par le frottement des gants, qui sont fréquentes, les lésions graves sont plus rares. Elles consistent essentiellement en cataractes traumatiques et décollements de rétine. En dix ans, sur 4 000 examens faits chez 8 000 boxeurs (FFB), on note : 13 décollements de rétine traités, 5 cataractes traitées et 5 rétines « limites » surveillées, ces 23 lésions ayant conduit à un arrêt de la boxe. La situation n'est plus comparable à celle du milieu du xx^e siècle où chez les professionnels américains non surveillés, on découvrait 58 % de lésions sévères chez soixante-quatorze professionnels. Concernant les lésions sévères (angle, macula, cristallin et rétine périphérique), il n'existerait pas de différence entre les boxeurs et une population témoin, d'après une récente série italienne. À l'évidence, toute pathologie de la rétine ou du cristallin contre-indique la boxe. Un bilan ophtalmologique par un spécialiste est obligatoire chaque année.

Les lésions cérébrales considérées comme mineures

Le KO se définit par l'impossibilité pour le boxeur à terre de reprendre le combat au compte de dix secondes. Il résulte d'un double mécanisme « postural et cérébral » occasionné par la brusque rotation de la tête ou par son brusque rejet en arrière. Il

se produit d'une part un ébranlement cérébral par collision du cortex contre la table interne de la voûte crânienne, d'autre part une sidération des appareils de l'équilibration vestibulaire (oreille interne), visuels (rétine périphérique) et proprioceptifs (muscles du cou) sous contrôle cérébelleux provoquant une interruption brutale du tonus postural. Ebranlement cérébral et perturbation du tonus postural sont toujours associés mais en proportion variée, d'un KO à l'autre.

Certains KO sont à prédominance posturale, véritable KO réflexe, la sidération des centres provoquant le dérobement des membres inférieurs. Ils surviendraient plutôt en début de combat lorsque le tonus des muscles du cou est maximum. L'examen neurologique est alors en règle normal. D'autres sont à prédominance cérébrale. L'examen neurologique du boxeur, plus ou moins obnubilé, peut alors être perturbé. Cette traumatologie se rencontre aussi dans les knock-down, dans lesquels le boxeur à terre reprend le combat dans les dix secondes. Elle peut également se rencontrer lors d'entraînement particulièrement durs.

La concussion ou commotion est un syndrome clinique caractérisé par une détérioration immédiate et transitoire de la fonction cérébrale, également observé dans d'autres sports comme le rugby et le football américain. Lors d'un congrès à Prague en 2004 ont été distinguées la concussion simple, correspondant à un traumatisme crânien dont les symptômes disparaissent en moins de sept jours, et la concussion complexe correspondant à un traumatisme dont les symptômes persistent au-delà d'une semaine, notamment des troubles cognitifs, mais aussi une céphalée, des vertiges, des troubles visuels et auditifs, des troubles de la conscience, de l'humeur et de la coordination. Une IRM est alors recommandée. Une classification clinique a été proposée, fondée sur la perte de connaissance et la durée de l'amnésie post-traumatique :

- Grade 1 : légère commotion sans perte de connaissance avec amnésie inférieure à 30 minutes ;
- Grade 2 : commotion modérée avec perte de conscience inférieure à 5 minutes ou amnésie de 30 minutes à 24 heures ;
- Grade 3 : commotion sévère avec perte de conscience supérieure à 5 minutes et amnésie égale ou supérieure à 24 heures.

Or, les études n'ont pas montré de corrélation évidente entre ces troubles et des anomalies anatomiques cérébrales en neuro-imagerie.

Les lésions cérébrales graves

Elles succèdent à deux mécanismes, plus ou moins associés, provoqués par des accélérations et décélérations linéaires et surtout angulaires avec violentes rotations de la tête :

- *un écrasement avec compression suivi de rétraction*, le cerveau se comportant à l'intérieur de la boîte crânienne comme un passager sans ceinture, collé à son siège en cas d'accélération brutale puis projeté sur le pare-brise lorsque la voiture freine brutalement ;

PLANCHE : exemples de lésions céphaliques rencontrées en IRM

En haut à gauche, IRM (3T) axiale :

fine lame d'hématome sous-arachnoïdien temporo-pariétal droit en haut signal (blanc), chez un professionnel de 30 ans, 72 kg, 176 cm, amateur à 84 combats (4 victoires) et professionnel à 12 combats (5 victoires). 5^e jour après un combat difficile, examen neurologique = photophobie isolée. Arrêt 1 An. I.R.M. à six mois normale.

En haut au milieu, IRM (3T) axiale,

petite lame d'hématome sous-arachnoïdien para-médian droit contre l'apophyse crista-galli en haut signal (blanc), chez un professionnel de 30 ans, 77kg 175cm, amateur à 80 combats (76 victoires) et professionnel à 28 combats (1 défaite). Au 10^e jour après un combat très difficile, examen neurologique nl mais arrêt 28 jours. Contrôle 3 j. après, normal. Depuis, deux combats et un championnat d'Europe.

En bas à gauche, IRM (3T) en plan coronal postérieur,

signes d'atrophie modérée du cortex des hémisphères cerebelleux, avec élargissement des espaces sous-arachnoïdiens et des sillons.

En bas au milieu, IRM (3T) axiale,

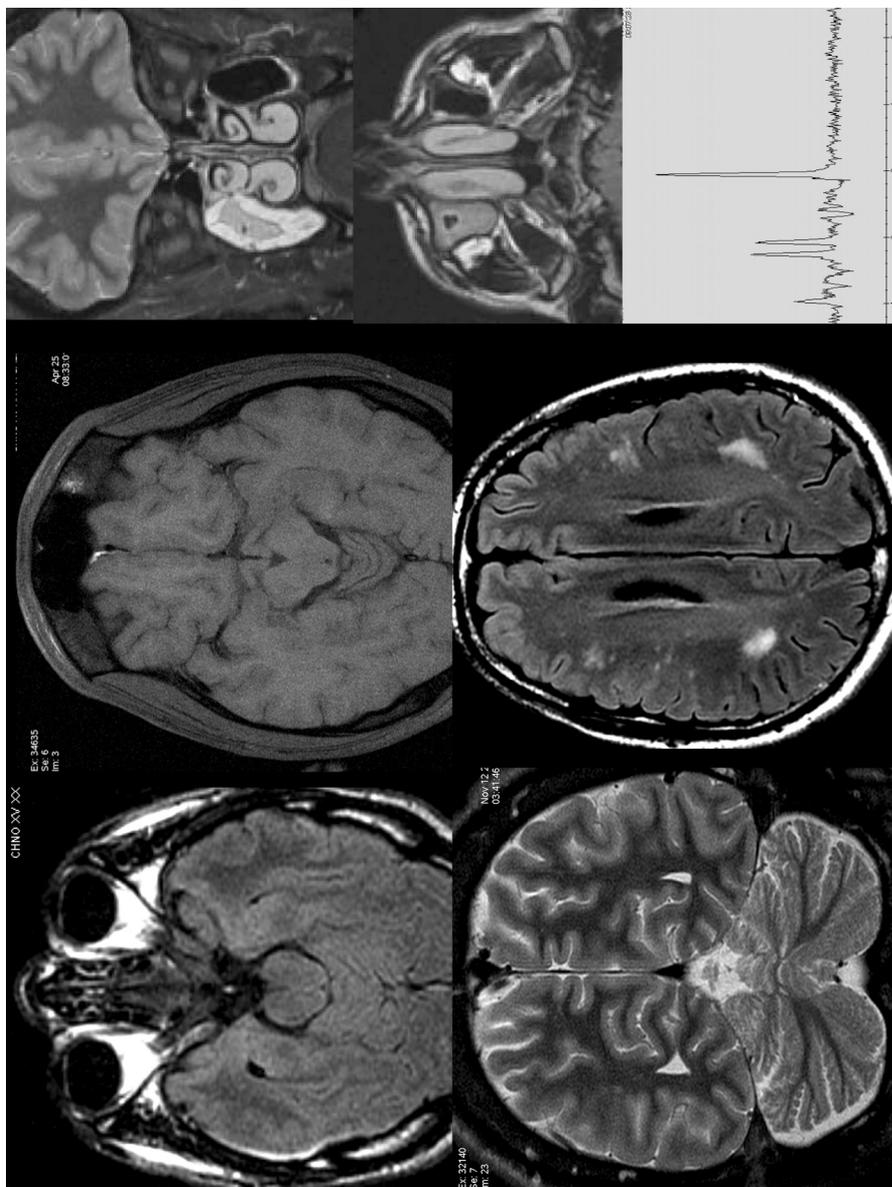
zônes de Haut Signal en pondération T2 (ZHS T2) à topographie vasculaire des deux centres semi-ovales, chez une championne du Monde IBF, 30 ans, 55 kg, 158 cm (« mouche »), amateur à 76 combats (60 victoires), professionnelle à 20 combats (13 victoires).

En bas et à droite, la SRM du même athlète,

démontrant la normalité des pics de la choline et du NAA, confirme la nature vasculaire des lésions en éliminant une leuco-encéphalopathie inflammatoire de type SEP.

En haut et au milieu à droite, IRM faciale en plan coronal antérieur (en haut) et axial (au milieu),

le sinus maxillaire droit comporte un haut signal (blanc) à topographie en « cadre » d'hyperplasie muqueuse inflammatoire, avec épaissement des muqueuses des cornets moyens et inférieurs du nez.



— *des lésions axonales diffuses (LAD) de cisaillement-étirement-torsion (shear-strain injury)* aux interfaces de densité différente de la substance grise et de la substance blanche, des corps calleux et des limites sous-arachnoïdiennes. Au niveau de la substance blanche se produisent un étirement des tractus axonaux antéro-postérieurs ou transversaux, des ruptures de petits vaisseaux, de petites hémorragies et des pétéchies.

Rappelons que *les lésions graves sont au nombre de quatre* : la contusion cérébrale, l'hématome intra cérébral, l'hématome sous dural, l'œdème cérébral [10]. La contusion cérébrale correspond à des lésions d'écrasement à l'impact avec ou sans contrecoup, à gradient de pression convergent vers le centre de gravité céphalique (front d'onde), provoquant des lésions multifocales [11]. La contusion intéresse la substance grise et la substance blanche avec leurs artéριοles, capillaires et veinules constituant presque toujours un ou plusieurs foyers nécrotiques et oedémateux. L'hématome intra cérébral succède à une hémorragie plus importante à l'origine d'un hématome intra parenchymateux compressif. L'hématome sous-dural, situé entre la convexité externe du cerveau et la face interne de la dure-mère, provient de la déchirure ou de l'arrachement d'une veine qui passe en pont de la convexité cérébrale aux sinus veineux durs. L'hématome extra-dural, situé entre la dure-mère et la voûte crânienne, succède à une plaie de l'artère méningée moyenne ou de l'une de ses branches. Quant à l'œdème cérébral, conséquence des lésions précédemment décrites, il majore les troubles de la conscience et le risque d'engagement cérébral. IRM et scan RX font rapidement le diagnostic de ces lésions cérébrales apparues pendant le combat ou après un intervalle libre plus ou moins long, diagnostic aidé par l'évolution du signal IRM du sang avec le temps. Ces lésions nécessitent une hospitalisation en milieu neurochirurgical.

Les lésions chroniques

L'encéphalopathie chronique post-traumatique des boxeurs a été décrite pour la première fois par Martland en 1928, puis par Jedlinski en 1971 sous le terme d'encéphalopathie pugilistique. Elle associe de façon variable une détérioration intellectuelle avec troubles de la mémoire pouvant aller jusqu'à la démence, un syndrome extra-pyramidal, des troubles de l'équilibre en rapport avec un syndrome cérébelleux et/ou vestibulaire, des troubles de la coordination motrice. Les études faites chez des boxeurs professionnels permettent de faire la relation entre les différents facteurs de risque déjà évoqués et cette encéphalopathie : répétition des traumatismes plus ou moins sévères, absence de repos entre les combats, trop grand nombre de combats par année, carrière trop longue. A l'arrêt de la carrière, l'examen neurologique est le plus souvent normal.

Qu'en est-il en neuro-imagerie ? Aucun signe de l'encéphalopathie traumatique chronique pugilistique ne paraît pathognomonique. Elle ressemble à d'autres encéphalopathies dégénératives non traumatiques. Le constat dominant est celui d'une atrophie cérébrale et/ou cérébelleuse et des ZHS, morphologiques. La

puissance IRM augmentant, avec une disparité de un à vingt dans les performances neuro-anatomiques et chimiques, la frontière entre le normal et le pathologique s'estompe, ce qui rend toute conclusion hasardeuse.

S'agit-il d'un vieillissement cérébral normal ou accéléré ou d'un état pré-démontiel ? Huit des 52 boxeurs de la première série (15 %), parmi les boxeurs « encaisseurs », ont des signes d'atrophies cortico-sous-corticales et cérébelleuses et des ZHS en pondération T2 qui les rapprochent du vieillissement encéphalique « normal » se signalant par une réduction volumétrique globale et/ou segmentaire, cérébrale et/ou cérébelleuse, mesurable directement (3D IRM isolant le volume du liquide céphalo-rachidien) ou indirectement, par l'élargissement relatif des espaces sous-arachnoïdiens de la convexité et de la base et/ou du volume ventriculaire. Cette atrophie n'est ni corrélée à l'âge, car à fonction supérieure identique, un « vieux cerveau à 50 ans » est aussi imprévisible qu'un « jeune cerveau à 90 ans », ni corrélée une détérioration intellectuelle (Minimal Mental Test), à l'exception du circuit mnésique. L'atrophie macroscopique reflète dégénérescence Wallérienne, démyélinisation, cavitation et gliose. D'éventuels dépôts d'hémossidérine correspondent à l'IRM du cerveau âgé (« ageing ») normal. L'atrophie du cortex gris élargit les sillons de la convexité et les citernes de la base et augmente les espaces liquidiens sous-arachnoïdiens. Ils se poursuivent dans la substance blanche en élargissant de plus de 1 mm les espaces sous-arachnoïdiens péri-vasculaires de Virchow-Robin (EVR), pénétrations corticale et radiaire des artères dans la substance blanche. Des très « haut signal » en T2, habituellement supérieurs à 1mm de calibre, ont été rattachés à la boxe ou à l'alcoolisme. Il en va de même pour l'élargissement ventriculaire (atrophie corticale et sous-corticale), sus et/ou sous-tentorielle globale ou partielle (cornes frontales ou temporales, noyaux des tubercules mamillaires du circuit mnésique, sillons cérébelleux, p.ex.). Ainsi, des EVR visibles sur coupes IRM donnent-ils l'aspect « criblé » des noyaux gris centraux par coupe orthogonale à la direction du vaisseau, accompagnant plus une hypertension artérielle que l'âge élevé. La substance grise des noyaux gris a un signal différent de celle du cortex car elle contient du Fer. Il en résulte un hyposignal en SEpT2 classiques. Les séquences rapides étant peu sensibles à la susceptibilité magnétique. Cet hyposignal relatif est reconnu dès 25 ans, dans le pallidum (où le fer augmente avec l'âge, comme dans le putamen), dans le noyau rouge et le Locus Niger, voire les noyaux dentelés. Le Cavum du Septum Pellucidum (C.S.P) ou cinquième ventricule de la cloison (de Varga) a été reconnu par scan RX de routine dès les années 1970 comme dysembryoplasique et sans incidence clinique, chez 0,7 % à 37 % de la population. Dans la substance blanche, les ZHS en T2, « Unidentified Bright Objects, UBO » non modifiées par le Gadolinium IV, bien que compétence-dépendante, optimisées à trois Tesla, sont banales dès 55-65 ans. Réduction de la myéline et augmentation de la concentration en H₂O extra-cellulaire et petits infarctus en topographie vasculaire les expliquent. En péri-ventriculaire (cornes frontales, ventricules latéraux, carrefours), elles traduisent une résorption du Liquide Cérébro-Spinal. En profondeur, les fibres en U étant respectées, celles des centres semi-ovales et corona radiata sont

plus liées à l'âge et aux facteurs de risque vasculaire. Là encore, les frontières du vieillissement, d'une encéphalopathie inflammatoire ou vasculaire et post-traumatique, ne sont pas claires. Notons que les marqueurs enzymatiques cérébraux, élevés après combat difficile, par lésions astrocytaires ou de la barrière hémato encéphalique, évoqués en boxe dans les années 90 ne sont pas spécifiques [7]. Plus tard arriveront à maturité de larges cohortes.

Le tableau clinique observé dans les encéphalopathies post-traumatiques chroniques des boxeurs avec atrophie IRM fait également évoquer les encéphalopathies dégénératives de la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer. L'IRM dans la maladie de Parkinson, isole des dépôts métaboliques en hyposignal (noir) en T2 dans les noyaux gris centraux avec atrophie corticale multi-systématisée, différente de celle du syndrome parkinsonien. L'IRM comparée de trois parkinsoniens boxeurs avec 6 parkinsoniens non-boxeurs, avait montré une réduction du pic de N-Acetyl-Aspartate (NAA) du putamen et du pallidum, faisant supposer un syndrome extra-pyramidal. Aujourd'hui, la SRM s'affine à 3T. La démence fronto-pariétale a une atrophie systématisée. La maladie d'Alzheimer, première démence chez les personnes âgées (800 000 en France), « diagnostic probabiliste croisant critères d'exclusion, bilan neuro-psychologique et résultat IRM » [12] comporte une atrophie cingulaire et hippocampique (décelable en biométrie IRM) suivie de celle des cortex associatifs (frontal et temporo-pariétal) associée à des troubles sévères des tests neuropsychologiques. Notons que l'enquête CBAA n'a pas décelé une seule dilatation de corne temporale, pourtant systématiquement recherchée (incidence frontale oblique commissuro-mamillaire). Plaques amyloïdes interneuronales et agrégats protéiques tau comme dégénérescence neurofibrillaire intra-neuronale restent les cibles des travaux IRM de champs magnétiques élevés [13]. Dosage de l'apolipoprotéine E allèle epsilon 4, élévation post-traumatique temporaire des marqueurs neuro-gliaux restent explorés, dans l'attente du marqueur spécifique.

LA PRÉVENTION

Les mesures préventives découlent des facteurs de risque bien mis en évidence au cours de la première étude. Elles portent sur l'organisation des combats, le rôle de l'arbitre et du médecin du ring, et l'application du règlement.

L'organisation des combats comporte

- l'établissement de catégories selon le poids car on sait que la force des coups de poing augmente en fonction du poids des boxeurs ;
- le port obligatoire de protège-dents, de coquille et d'un casque, lui-même obligatoire en compétition pour les boxeurs amateurs et à l'entraînement pour les professionnels ;
- le nombre et la durée des reprises : trois reprises de trois minutes pour les amateurs, dix reprises de trois minutes pour les professionnels dans les compé-

titions en France, douze et non plus quinze reprises dans les combats internationaux ;

- une nouvelle méthode d'appréciation des combats chez les amateurs par le décompte et la précision des coups ou « scoring machine » (1992), privilégiant le nombre et la qualité des touches, les coups nets remplaçant les corps à corps violents du passé et la recherche du KO ;
- l'obligation de temps de repos signifiant l'interdiction de boxer et de mettre les gants à la salle d'entraînement : cinq jours pleins entre deux combats, exception faite pour les compétitions internationales, vingt jours pleins pour les professionnels et dix jours pour les amateurs après arrêt de l'arbitre ou abandon, vingt-huit jours pleins après KO ou défaite avant la limite, quatre-vingt quatre jours après deux KO ou défaites avant la limite en trois mois.

Le rôle des arbitres, secouristes brevetés et directeurs « cliniques » du match, et celui des médecins du ring sont primordiaux

L'arbitre est le « troisième acteur dans le carré de lumière ». Il doit allier sens clinique, rigueur et esprit de décision. Il doit apprécier, à son comportement, à la vacuité et à l'égarément éventuels de son regard, si un boxeur est sévèrement touché et « ne défend plus ses chances ». Il doit savoir arrêter le combat s'il le juge inégal. Dès que le boxeur est à terre, il compte distinctement les secondes en les montrant avec les doigts. Au compte de huit, à doigts bien visibles, il décide de laisser poursuivre ou non le combat, le boxeur étant debout ou non, pour éviter l'accident. De même, le médecin qui constate les blessures peut faire arrêter le combat.

L'application du règlement fédéral de la Fédération Française de Boxe (FFB)

Elle organise l'accès à la pratique, l'organisation, le contrôle, la sécurité, l'encadrement, et aussi l'enseignement des arbitres. Elle est établie dans le respect des règlements internationaux, du secret médical et de la législation nationale (loi 99.223 du 23 mars 1999 relative à la protection de la santé des sportifs), de la lutte contre le dopage (arrêté du 28 avril 2000) et de la Commission Nationale Médicale (CNM).

Le certificat médical de non contre-indication pour obtenir une licence de boxe est rédigé en fonction de l'arrêté du 11 février 2004 pris en application du décret 2004-120 du 6 février 2004 relatif aux examens médicaux obligatoires des licenciés inscrits sur liste de sportifs de haut niveau. Les contre indications générales au sport s'appliquent à la boxe, notamment : épilepsie, antécédents de lésion cérébrale, troubles de la coordination motrice, de l'équilibre, du tonus musculaire, troubles psychiques, asthme et diabète étant laissé à l'appréciation du médecin ou de la Commission Médicale Nationale. Il existe des contre-indications ophtalmologiques absolues : chirurgie intra-oculaire et réfractive, amblyopie (acuité inférieure à trois dixièmes après correction), myopie supérieure à 3,5 dioptries

Le certificat d'aptitude physique doit être renouvelé à chaque saison sportive, si possible par un médecin du sport et par un ophtalmologiste spécialiste. Les examens

portent sur la sphère neurologique et les appareils cardio-vasculaire, respiratoire et ostéo-articulaire (stature, mains). Pour les boxeurs amateurs, une IRM cérébrale annuelle (idéalement IRM 3 T et SRM) est obligatoire après trente ans, lors du renouvellement de la licence. Pour les boxeurs professionnels, une IRM est obligatoire pour l'obtention de la première licence avant trente ans et annuellement après trente ans. Une IRM peut être indiquée par le médecin de ring, en cas de combat particulièrement dur ou de KO sévère. Pour les combats internationaux, une IRM de moins d'un an est exigée, ainsi qu'une sérologie VIH et Hépatite C. Pour la boxe éducative et de loisir, seul un examen clinique avec bilan neuro-cognitif et mnésique est nécessaire.

Les comparaisons des Jeux Olympiques (1980-2004) et des championnats du monde (1999-2004) chez 4 000 boxeurs amateurs environ, démontrent l'efficacité de la prévention : réduction des KO et concussions de 11 % à 0 %, des arrêts de l'arbitre ou abandons par jet d'éponge de 6 % (1980) à 0 % (2004), des blessures faciales de 12.2 % (1980) à 1,5 % (2004). Mais le suivi des boxeurs montre que les accidents surviennent une fois sur deux à l'entraînement souvent apparenté à un véritable combat où le « sparring-partner » est malmené.

CONCLUSION

La première étude en neuroradiologie par IRM, qui s'est déroulée de 1986 à 1988, a concerné des boxeurs ayant effectué leur carrière à une époque, entre les deux guerres et immédiatement après 1945, où la surveillance médicale était insuffisante, voire inexistante, l'arbitrage laxiste au plan de la sécurité, et l'environnement parfois déplorable. Ils cumulaient ainsi tous les facteurs de risque cérébraux. Sous l'action des fédérations, notamment de la Fédération Française de Boxe, une modification des règlements associée à une implication accrue des arbitres et des médecins du ring, et la mise en œuvre d'une surveillance médicale clinique, ophtalmologique et neurologique par IRM dans des circonstances précises, ont abouti progressivement à une très nette diminution des lésions et des séquelles observées.

Il persiste actuellement deux questions : la persistance de séances d'entraînement parfois trop dures où la surveillance médicale ne peut être mise en œuvre et une exploitation de certains boxeurs professionnels, victimes d'un véritable « boxing business », qui enchaînent des combats beaucoup trop rapprochés, au quatre coins de l'Europe, multipliant ainsi les facteurs de risque cérébraux.

Cinq propositions se dessinent pour les responsables sportifs français :

- insister sur la surveillance de l'entraînement, chez les amateurs et les professionnels ;
- proposer aux professionnels un modèle de suivi proche de celui des amateurs ;
- développer des tests cognitifs standardisés et allégés, avant et après match, mesurant l'amnésie et la désorientation post-concussion ;

- promouvoir une meilleure accessibilité de l'examen d'IRM après knock-out ;
- encourager et amplifier la recherche IRM et la constitution de cohortes élargies, avec l'espoir d'une meilleure connaissance de la substance blanche et des tractus neuronaux grâce à l'élévation de puissance des champs magnétiques. Rappelons qu'après un gain de $\times 3,8$ (de 1,5 à 3T) puis de $\times 2,8$ (de 3 à 7T), où on découvre les cellules du cortex entorhinal, l'objectif de Neuro-spin est de 17,1 T en 2013 [13] ;
- contrôler les acteurs du « Boxing Business » qui exploitent les boxeurs professionnels.

Les considérations sur la boxe professionnelle et ses éventuels dangers ne doivent pas faire oublier l'innocuité et l'intérêt de la boxe éducative et de loisir sur lesquels il convient d'insister.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BREGEAT P., GOUNELLE DE PONTAEL H. — La boxe professionnelle devrait être interdite. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1984, 168, 5-6, 580-581.
- [2] CABANIS E.A., PEREZ G., TAMRAZ J.C., IBA ZIZEN M.T., ROGER B. ALFONSO J.M., ROUGEMONT D. — Cephalic magnetic resonance imaging of boxers, preliminary results. XIII th Symposium Neuroradiologicum, Stockholm, 23-28.06.86., *Acta. Radiol. Suppl*, Stockholm, 1986, 366-369.
- [3] PEREZ G., ROUGEMONT D. CABANIS E.A., IBA-ZIZEN M.T., ROGER B. TAMRAZ J.C., ALFONSO J.M., ROUGEMONT D. PEREZ G., ROUGEMONT D. — Examen en imagerie par résonance magnétique et examen neurologique de 52 boxeurs. *J. Traumatologie du Sport*, 1987, 4, 82-91.
- [4] PEREZ G. — La boxe est-elle dangereuse ? Colloque médico-sportif de la Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, Paris, 02.02.88, Edition L. Pariente, Paris, Mai 1989, 125 p.
- [5] PEREZ G. — Traumatismes cérébraux de la boxe. *Ann. Chirurgie*. 1989, 43, 9, 703-706.
- [6] LE VAN P., LLOUQUET J.L. FFB. — Epidémiologie de la boxe, INSEP-FFB, Paris, 2004, 21p., Surveillance médicale obligatoire des sportifs de haut niveau et des espoirs (Arrêté du 16.06.06), Règlement médical au 29.10.2009, FFB, Paris, 30 p, Statistiques sinistres au 16 juin 2006. Paris, 2008.
- [7] FURGONI J. — Étude Anatomique de la tête et du cou, par Scanner RX et IRM, chez une cohorte de 76 Boxeurs, jeunes et en activite. Une contribution à la prévention du dommage crânio-encéphalique. *Thèse Doct. Médecine*, Univ. Henri Poincaré, Nancy, 03.12.2009, 282 p., Bibliographie de 230 références, consultable.
- [8] SENEGAS X., IBA-ZIZEN M.T., PINEAU J.C., CABANIS E.A. — Biometrie des noyaux gris encéphaliques en IRM chez 30 boxeurs et 29 enfants. *Biometrie humaine et Anthropologie*, 2010, Tome 28, n° 1-2, p. 49-57.
- [9] CABANIS E.A., IBA-ZIZEN M.T., HABAS C., ISTOC A., STIEVENART J.L., YOSHIDA M., NGUYEN T.H., GOEPEL R. — Imagerie de l'encéphale, de la cellule à l'organe, Introduction. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 2009, 193, 4, 837-847.
- [10] PERTUISET B., VAN EFFENTERRE R. — Les traumatismes crânio-cérébraux in Cabrol C., Chate-lain X, Guiraudon X, Pertuiset B., Van Effenterre R. — *Traumatologie d'urgence*. Roussel, Paris, 1975, 160 p., 25-36.

- [11] STOJSIH S., BOITANO M., WILLHELM M., BIR C. — A prospective study of punch biomechanics and cognitive function for amateur boxers. *Br. J. Sports Med.*, 2010, 44, 725-730.
- [12] DUYCLAERTS C., PERRUCHINI C., LEBOUVIER T., HAUW JJ. — Les lésions de la maladie d'Alzheimer. Perspectives thérapeutiques. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, 2, 192, 303-380.
- [13] LE BIHAN D. — Neurospin, voyage aux confins du cerveau. Vidéo, Pratis TV, 21 septembre 2010.

DISCUSSION

M. Jean-Jacques HAUW

Existe-t-il donc encore un certain degré d'atrophie cérébrale ou d'anomalies du signal, chez les boxeurs amateurs contrôlés, par rapport à un groupe de contrôle ?

Le nombre limité de systèmes IRM en France, explique la difficulté et le coût de toute recherche clinique longitudinale. Qui paierait le coût d'un tel groupe de contrôle ? Le temps n'est pas encore venu. D'où notre choix : optimiser le système (l'un des premiers 3 Tesla parisiens en clinique), et son exploitation (9 séquences dans 4 plans). Nous en remettons à la bibliographie internationale. Notre choix en avance précède d'autres études, forcément en cours ailleurs dans le monde, à même puissance de champ et détail d'examen (nécessité de SRM). Ainsi, notre référence (donc partielle) à la littérature existante nous ramène à la conclusion partagée, celle d'une « normalité » encéphalique des amateurs athlètes olympiques, le KO et même la concussion ayant été, en outre, éliminés des combats (JO de Pékin, 2008).

M. Denys PELLERIN

Depuis quelque temps, le catch réapparaît régulièrement sur nos écrans de télévision. Je ne méconnais pas que celui-ci est plus un spectacle qu'un sport. Mais il est actuellement souligné que dans les écoles, nombre d'enfants, de jeunes, se livrent dans les cours de récréation à ces « jeux ». N'y-a-t-il pas là un risque à prévoir et une prévention à envisager ?

La télévision offre, comme « panem et circenses », les jeux les plus violents. Ce catch, directement importé des USA, totalement professionnel, non olympique est un véritable « jeu », insincère où des gymnastes font semblant, dans l'apparence du bruit et de la fureur. Cela est-il contraire à la Loi (2004) si, par définition, la blessure doit y être sinon absente, en tous cas très rare ? Je ne me sens pas suffisamment compétent pour répondre à cette question.

COMMUNICATION

La mort subite du sportif et sa prévention

MOTS-CLÉS : MORT SUBITE CARDIAQUE. SPORTS. FIBRILLATION VENTRICULAIRE

Sport-related sudden death and its prevention

KEY-WORDS (Index medicus) : DEATH, SUDDEN, CARDIAC. SPORTS. VENTRICULAR FIBRILLATION

Richard BRION *

RÉSUMÉ

La mort subite des sportifs est un sujet très médiatisé. Elle est toutefois peu fréquente par comparaison avec le nombre de morts subites tout venant (1500 VS 40 000 par an en France). La mort subite liée au sport est le plus souvent liée à une pathologie cardiovasculaire ignorée ou sous estimée. Les étiologies à l'origine de cet évènement dramatique sont différentes suivant les tranches d'âge. Avant 35 ans de nombreuses pathologies peuvent être en cause et au tout premier rang les cardiomyopathies hypertrophiques et les cardiopathies arythmogènes du ventricule droit. Après 35 ans le tableau est dominé par les complications de l'athérome coronaire. La prévention passe d'abord par le dépistage mais qui reste imparfait. Chez un sujet atteint de pathologie cardiovasculaire à risque de mort subite, l'aptitude à la compétition et aux sports de haut niveau énergétique doit être adaptée selon les recommandations. La connaissance des « gestes qui sauvent » par les personnes encadrant les sportifs améliore le pronostic de ces évènements.

SUMMARY

Sudden death of sportspersons is frequently in the news but is relatively uncommon when the total number of sudden deaths is taken into account (1500 vs 40 000 per year in France for example). Sport-related sudden death is often due to an unrecognized or underestimated cardiovascular disorder. The immediate causes of this dramatic event are age-dependent. Before 35, the most frequent causes are hypertrophic cardiomyopathy and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, while complications of coronary atheroma predominate later. Prevention begins with screening, which remains imperfect. Patients with cardiovascular disorders at risk of sudden death must adapt their sports activities accordingly. Knowledge of life-saving first-aid procedures by those supervising sports activities can improve the prognosis.

* Centre de Réadaptation « Dieulefit-Santé » BP 71 26220 Dieulefit.
e-mail : Richard.brion@wanadoo.fr

Tirés à Part : Docteur Richard BRION, même adresse.
Article reçu le 27 septembre 2010, accepté le 4 octobre 2010

INTRODUCTION

La mort subite des sportifs est un sujet qui suscite à juste titre l'émotion mais qu'il convient d'aborder avec un esprit scientifique sur des bases factuelles en se libérant des aspects médiatiques spectaculaires. Quelle est réellement l'importance du phénomène ? Représente-t-il un problème fréquent nécessitant des mesures drastiques de santé publique ou n'est-il à l'opposé qu'un problème très épisodique dont la prévention ne pourra de toute façon pas être résolue par des mesures réalistes ?

À la demande du Ministère de la Santé et des Sports et sous l'égide du Comité National Olympique Français, les problématiques de la mort subite des sportifs viennent de faire l'objet d'un colloque associant des experts médicaux et des représentants des instances concernées (fédérations sportives, ministères).

ÉPIDÉMIOLOGIE

La mort subite liée au sport peut être définie comme un décès non prévisible, survenant au cours du sport ou moins d'une heure après l'arrêt du sport.

En France le nombre classiquement retenu de personnes, tous âges confondus, mourant subitement chaque année au cours ou au décours immédiat d'un entraînement sportif ou d'une compétition est de 1 000 à 1 500.

Ce chiffre global est étonnamment bas si on le confronte aux 40 000 morts subites annuelles tout venants, chiffre classiquement admis en France et qui fait évoquer par simple comparaison le rôle protecteur de l'entraînement physique.

Avant l'âge de 30-35 ans la mort subite des jeunes sportifs de compétition est heureusement un évènement très peu fréquent si on le rapporte à la masse des sportifs pratiquants. Elle a pu être évaluée dans une série italienne à environ 2/100 000 sportifs par an [1]. Nous ne disposons pas de statistiques françaises précises mais le nombre de morts subites de jeunes sportifs est probablement de l'ordre de quelques dizaines de cas annuels en France (probablement moins de 150 cas/an). Cette évaluation semble concordante avec des études nationales [3] et internationales récentes [2].

Ces morts n'en sont pas moins insupportables : comment accepter que ceux la même qui sont porteurs du symbole de la santé et auteurs des meilleures performances physiques puissent s'éteindre en pleine jeunesse et de cette façon ? La diffusion d'images brutales autour de ces décès est encore plus choquante lorsqu'elles soulignent l'attitude inadaptée de l'entourage.

Après 35 ans le tribut est plus lourd avec environ dix fois plus de décès liés au sport. Nous verrons que la maladie coronaire athéromateuse est alors la cause essentielle de ces décès.

QUELLE EST LA CAUSE DES MORTS SUBITES DES SPORTIFS ?

Dans environ 90 % des cas il s'agit de la complication de pathologies cardiovasculaires et dans environ 5 % des cas les décès sont liés à d'autres pathologies comme un asthme grave, un coup de chaleur. Dans environ 5 % des cas la cause reste méconnue malgré une autopsie.

Les pathologies cardiovasculaires en cause ont en commun trois caractéristiques : elles sont peu ou pas symptomatiques, les signes cliniques sont pauvres ou inexistantes, enfin et surtout elles ne limitent pas les performances physiques. Elles sont donc difficiles à détecter et la plupart d'entre elles peuvent se manifester brutalement, souvent sans préavis, par un arrêt cardiaque.

Quelle que soit l'étiologie en cause, le mécanisme de la mort subite liée au sport est la plupart du temps une fibrillation ventriculaire qui peut être précédée par une tachycardie ventriculaire. Le substrat est la cardiopathie arythmogène, le déclencheur est une extrasystole ventriculaire (gâchette) qui survient dans l'ambiance catécholinergique de l'effort.

LES ÉTIOLOGIES VARIENT EN FONCTION DE L'ÂGE

Chez les sportifs de moins de 30-35 ans

Les pathologies cardiaques chroniques à l'origine des morts subites des jeunes sportifs sont aujourd'hui bien connues. Leur inventaire est éclectique (tableau 1).

Les causes cardiaques de mort subite les plus fréquentes chez les sportifs jeunes sont les cardiomyopathies. Les cardiomyopathies hypertrophiques et les cardiomyopathies arythmogènes du ventricule droit ont une part variable selon les pays et les régions étudiés. Les autres cardiomyopathies sont plus rarement en cause mais peuvent l'être dans leurs formes débutantes encore peu symptomatiques. Les malformations coronaires sont ensuite les causes les plus fréquentes, principalement les anomalies de naissance de la coronaire gauche ou droite avec trajet inter aortico-pulmonaire. Les autres causes sont multiples : vasculaires (anévrisme de l'aorte), canalopathie ou préexcitation, autres anomalies coronaires (séquelles de Kawasaki, pont myocardique), ou atteintes valvulaires.

Certaines morts subites liées à la pratique sportive sont dues à des pathologies aiguës. Ce sont essentiellement les myocardites, le commotio cordis (fibrillation ventriculaire consécutive à un choc thoracique survenant plus fréquemment au cours des sports favorisant les chocs thoraciques (baseball, sports de combat...)).

Chez les sportifs de plus de 30-35 ans

Le rôle de l'athérome coronaire est largement dominant. Le mécanisme en cause est la rupture d'une plaque vulnérable d'athérome coronaire. Ces plaques instables sont

TABLEAU 1. — Principales cause de morts subites au cours du sport entre 12 ans et 35 ans et apport de l'ECG de repos dans le dépistage.

1) Pathologies chroniques

Cardiomyopathie	Hypertrophique, dilatée, arythmogène du VD,	ECG ++
Coronaires :	Anomalie d'implantation, Athérome précoce, Kawasaki, Pont myocardique ? Spasme ?	ECG ±
Aorte et grosses artères	Marfan, Maladie annulo-ectasiant de l'aorte, Anévrismes artériels	ECG –
Valvulaires	PVM (?) Rétrécissement aortique	ECG ±
Canalopathies	QT long, Brugada ? QTcourt, Tachycardie ventriculaire polymorphe catécholinergique	ECG ++
Anomalie de conduction	Wolff-Parkinson-White	ECG ++

2) Pathologies aiguës

Myocardite	ECG ++
Désordres métaboliques	ECG ±
Commotio cordis	ECG –

3) Dopage

Selon les substances, possible toxicité à long terme et/ou aiguë

caractérisées par un noyau lipidique important, une chappe fibreuses fine (< 65 µ), peu de cellules musculaires lisses, un substrat inflammatoire important. Elles peuvent ne pas être volumineuses et donc ne pas entraîner d'ischémie notamment lors d'une épreuve d'effort. Un exercice violent peut en favoriser la rupture de façon imprévisible. Cette rupture peut se compliquer de thrombose (« sang vulnérable ») et de syndrome coronaire aigu. Le niveau élevé de catécholamines dans le sang circulant lié à l'effort favorise l'hyperexcitabilité ventriculaire et l'apparition d'une fibrillation ventriculaire.

Les facteurs favorisants

- Le dopage dont l'impact exact reste méconnu a très probablement un rôle. Les effets du dopage chronique peuvent concerner le myocarde (fibrose liée aux anabolisants), le risque de thrombose (EPO), l'aggravation des facteurs de risque (corticoïdes)... Le rôle aigu de certains produits est également démontré (amphétamines, cocaïne...). Mais ce n'est probablement pas un facteur déterminant : sa grande fréquence probable n'a pas entraîné « d'épidémie de morts subites ».
- *Le rôle de la compétition* : il est démontré que, chez les sujets porteurs de ces cardiopathies, le risque d'accident cardio-vasculaire est transitoirement accru par la pratique sportive intense [1]. Ce point capital justifie l'attitude actuelle d'extrême prudence vis-à-vis des exercices intenses après la découverte de pathologies à risque.

Les autres facteurs favorisants

- Le Club des cardiologues du Sport a édicté dix règles d'Or qui sont des conseils destinés aux sportifs et dont l'objectif est de réduire le risque d'accidents cardiaques au cours du sport.

TABLEAU 2. — Les 10 « règles d'Or » du Club des Cardiologues du Sport

1. Je signale à mon médecin toute douleur dans la poitrine ou essoufflement anormal survenant à l'effort	7. Je ne fume jamais une heure avant ni deux heures après une pratique sportive
2. Je signale à mon médecin toute palpitation cardiaque survenant à l'effort ou juste après l'effort	8. Je ne consomme jamais de substance dopante et j'évite l'automédication en général
3. Je signale à mon médecin tout malaise survenant à l'effort ou juste après l'effort	9. Je ne fais pas de sport intense si j'ai de la fièvre, ni dans les huit jours qui suivent un épisode grippal (fièvre + courbatures)
4. Je respecte toujours un échauffement et une récupération de 10 min lors de mes activités sportives	10. Je pratique un bilan médical avant de reprendre une activité sportive intense si j'ai plus de 35 ans pour les hommes et 45 ans pour les femmes
5. Je bois trois à quatre gorgées d'eau toutes les trente min d'exercice à l'entraînement comme en compétition	* Quels que soient mon âge, mes niveaux d'entraînement et de performance, ou les résultats d'un précédent bilan cardiologique.
6. J'évite les activités intenses par des températures extérieures < -5° ou > +30° et lors des pics de pollution	

Quel porteur de cardiopathie va mourir subitement au cours du sport ?

Là est le vrai problème : on ne sait pas prédire ce risque ou très mal.

Si le risque statistique global des sujets porteurs de ces affections est assez bien connu, le risque individuel est beaucoup plus difficile à estimer. Si les morts subites touchent davantage les sujets classés à haut risque elles surviennent également parmi ceux qui ont été jugés à plus faible risque.

L'attitude actuellement préconisée est donc la prudence [4, 5] qui consiste à limiter les efforts intenses chez tous les sujets porteurs de cardiopathies pouvant favoriser les morts subites : il est prouvé que cette attitude limite le nombre global des décès chez les sportifs de compétition [1].

Il faut toutefois dire clairement qu'en agissant de façon aussi peu sélective, on écarte de la compétition de nombreux athlètes qui n'auraient probablement jamais présenté d'accident, mais qu'aujourd'hui on ne sait pas identifier comme étant sans risque.

COMMENT MIEUX PRÉVENIR À PRIORI LE RISQUE DE MORT SUBITE ?

La très grande prévalence des causes cardio-vasculaires de la mort subite liée au sport incite à améliorer le bilan cardio-vasculaire systématique des sportifs de compétition.

Le dépistage en amont

La prévention que nous pouvons proposer aujourd'hui chez les sportifs passe d'abord par le dépistage des cardiopathies à risque

Règlementairement le contenu des mesures de prévention varie selon le statut du sportif :

- Les sportifs professionnels répondant à des mesures édictées par la commission médicale de la fédération concernée.
- Les sportifs de haut niveau (arrêté ministériel du 11 février 2004) : examen semestriel par médecin du sport, ECG annuel, échocardiographie à l'entrée dans le haut niveau (répétée si sportif de moins de 15 ans) épreuve d'effort maximale au minimum tous les quatre ans. Ces mesures représentent le screening le plus complet proposé à des sportifs dans le monde.
- Pour les autres sportifs de compétition le contenu est libre et la visite peut être effectuée par tout médecin s'estimant compétent.

Le dépistage clinique repose essentiellement sur l'interrogatoire. La recherche d'antécédents familiaux de mort subite ou de cardiopathies héréditaires est primordiale. La mise en évidence de signes cliniques à type d'angor, lipothymies, syncopes

et arythmies nécessite des bilans complémentaires. En pratique ces éléments importants sont peu sélectifs pour mettre en évidence les cardiopathies à risque.

Comment affiner le dépistage des cardiopathies ?

— Pour les jeunes sportifs :

La Société Française de Cardiologie reconnaît l'utilité de la pratique d'un ECG 12 dérivations de dépistage chez tous les sujets sportifs de compétition entre 12 et 35 ans pour améliorer la mise en évidence des pathologies cardiaques potentiellement à risque. L'ECG peut en effet être anormal dans 60 % de ces pathologies (7) et augmente de façon importante la sensibilité du screening (tableau 1).

— Pour les sportifs asymptomatiques, hommes au delà de 35 ans et les femmes au-delà de 45 ans : la pratique d'un ECG d'effort systématique est recommandée surtout s'il existe des facteurs de risque d'athérome. Les limites de cet examen sont son incapacité à mettre en évidence des lésions de petite taille n'entraînant pas d'ischémie et donc le risque de sous estimer l'existence de plaques vulnérables de petit volume. Par contre il apporte des arguments importants en faveur de l'existence d'une pathologie coronaire en cas de positivité de l'épreuve ainsi que des informations sur les capacités physiques du sujet testé, son adaptation hémodynamique à l'effort, sa pression artérielle à l'effort et l'existence éventuelle de troubles du rythme à l'effort.

Le dépistage en aval

L'enquête familiale doit être systématique en cas de mort subite d'un sportif.

L'autopsie devrait être systématique

Complétée par des tests toxicologiques et génétiques elle permet d'affirmer ou d'écarter des pathologies génétiquement transmissibles et permet ainsi de guider le dépistage et la surveillance familiale ultérieure. Devant des réticences bien compréhensibles dans un contexte dramatique, le médecin doit tenter d'avoir avec la famille une approche constructive en évoquant l'intérêt majeur pour tous de mettre en évidence la cause du décès, y compris pour les descendants à venir.

Actuellement peu d'autopsies sont réalisées.

Le médecin qui constate le décès devrait cocher la case « obstacle médico-légal » du certificat de décès. Le procureur de la République, saisi en vertu de l'article 74 du Code de procédure pénale, peut sur cette indication faire pratiquer une autopsie s'il le juge utile. Selon les régions le taux d'acceptation de la prise en charge de ces autopsies par la justice est très variable. De fait s'il n'y a pas de réelle suspicion de cause médico-légale au décès on peut comprendre que la justice ne souhaite pas alourdir son activité déjà débordante ni son budget. Il manque une procédure qui permettrait de déclencher une autopsie uniquement pour raisons médicales et qui pourrait être prise en charge par les caisses d'assurance maladie.

S'il y a autopsie, l'examen du cœur doit être effectué par un anatomo-pathologiste spécialiste des maladies cardiovasculaires.

Attitude chez un sujet sportif atteint de pathologie cardiovasculaire

Lorsqu'une pathologie à risque est connue, la prévention de la mort subite passe par des mesures thérapeutiques et des restrictions de l'activité physique dont le niveau devra être adapté à la situation. Il est alors important de suivre les recommandations (4, 5, 8) qui dans le domaine de la cardiologie du sport reposent bien plus souvent sur l'expérience et le bon sens des auteurs que sur des preuves irréfutables. Ces textes permettent d'argumenter des prises de positions restrictives souvent mal acceptées par les sportifs. Il est toutefois conseillé aux médecins amenés à gérer ces problèmes de s'entourer d'avis d'experts du domaine avant de prendre une position définitive. Des médecins de fédérations sportives sollicitent parfois une réunion d'experts avant décision définitive.

UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE DE L'ARRÊT CARDIAQUE DU SPORTIF

Trois minutes pour survivre sans séquelles !

Ce sont les acteurs présents sur le terrain qui doivent être capables de réagir immédiatement en cas d'arrêt cardiaque. Il faut donc que les arbitres, entraîneurs, masseurs-kinésithérapeutes, éducateurs, etc., soient formés aux gestes qui sauvent. On assiste actuellement à une prise de conscience de ce problème dans le monde sportif.

L'accès rapide à un défibrillateur automatique est bien entendu le complément indispensable et il paraît logique que les établissements sportifs en soient dotés puisqu'ils reçoivent des sportifs mais également du public.

L'organisation d'événements sportifs devrait systématiquement comprendre la mise en place de procédures permettant de faire face à un arrêt cardiaque.

Chaque fois qu'une organisation efficace existe le taux de survie après arrêt cardiaque d'un sportif est important (marathons de la région parisienne). Aujourd'hui un gros effort est réalisé sur la présence de défibrillateurs dans les stades comme dans les lieux publics et ceci s'accompagne d'une meilleure diffusion de la connaissance des « Gestes qui sauvent » très bien orchestrée par la Fédération française de cardiologie.

CONCLUSION

Nous avons encore bien des connaissances à acquérir sur la réalité du phénomène de la mort subite des sportifs, sur la fréquence et le dépistage des étiologies en cause et en particulier l'influence du dopage. Il nous faudra apprendre à mieux sélectionner

les sujets à haut risque car aujourd'hui, il faut bien reconnaître que notre attitude est systématiquement la contre indication de la compétition dans des sports à haut niveau énergétique dès qu'une pathologie à risque est dépistée. Demain nous pourrions probablement nuancer ces positions. Enfin il reste à poursuivre l'effort de gestion de ces accidents dramatiques par une prise en charge toujours plus efficace sur les terrains de sport.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CORRADO D., BASSO C., PAVEI A., *et al.* — Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *Jama*, 2006, 296, 1593-601.
- [2] MARON BJ., DOERER JJ., HASS TS., *et al.* — Sudden deaths in young competitive athletes : analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*, 2009, 119, 1085-92.
- [3] CHEVALIER L., HAJJAR M., DOUARD H., *et al.* — Sports-related acute cardiovascular events in a general population : a French prospective study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2009, 16, 365-70.
- [4] PELLICCIA A., CORRADO D., BJØRNSTAD HH., *et al.* — Recommendations for participation in competitive sport and leisure-time physical activity in individuals with cardiomyopathies, myocarditis and pericarditis, *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2006, 13, 876-85.
- [5] Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 2007, 115, 1643-455.
- [6] PRESCOTT EI., HEATH FP., RASMUSSEN HK. — Sudden cardiac death among young athletes—should we screen ? *Ugeskr. Laeger.*, 2006, 168, 4537-9.
- [7] CARRÉ F., BRION R., DOUARD H. *et al.* — Contenu cardiovasculaire de la visite de non contre-indication à la compétition sportive pour les sportifs entre 12 et 35 ans. *Recommandations SFC (GERS)*. <http://www.sfcadio.fr>
- [8] BRION R., CARRÉ F. *et al.* — Recommandations sur la conduite à tenir devant la découverte d'une hypertrophie ventriculaire gauche chez un sportif, Travail du groupe de cardiologie du sport de la Société Française de Cardiologie, *Arch. Mal. Cœur Vaiss.*, 2007, 100, 195-206. <http://www.sfcadio.fr>

DISCUSSION

M. Patrice QUENEAU

A côté de la mort subite pendant un effort sportif aigu existent des accidents graves et des morts dans les minutes qui suivent l'arrêt de l'effort. S'agit-il des mêmes populations, des mêmes causes, des mêmes conduites préventives ? Ou ne retrouve-t-on pas des personnes souvent plus âgées, avec un contexte familial et génétique plus marqué ; comme j'ai eu l'occasion de le voir dans plusieurs circonstances de familles durement éprouvées par la mort brutale, autour de la cinquantaine, de plusieurs hommes avec une filiation inquiétante pour leurs descendants ?

La définition classiquement admise de la mort subite du sportif est une mort inattendue survenant pendant ou dans l'heure qui suit l'exercice. Les causes sont les mêmes, que l'accident survienne pendant ou après l'effort. Il y a cependant des situations où la période qui suit l'effort est à risque. Tous les cardiologues qui pratiquent des épreuves d'effort ont appris à se méfier des fibrillations ventriculaires qui peuvent survenir chez des coronariens dans les premières minutes de récupération. Il existe également chez des sujets jeunes et fumeurs, des syndromes coronaires aigus post effort liés à un spasme coronaire. Ces syndromes coronaires assez particuliers peuvent succéder à une douche ou à une cigarette fumée juste après l'effort.

M. Yves GROSGOGEAT

Parmi les étiologies peut-on ajouter le syndrome de Brugada ? Pourquoi s'arrêter à l'ECG au repos chez le sujet jeune d'autant que les troubles surviennent le plus souvent à l'effort ? Peut-on insister sur la difficulté de différencier une CMH et un cœur de sportif entraîné ?

Selon les recommandations le syndrome de Brugada est effectivement une contre-indication à la compétition dans des sports de haut niveau énergétique. Je ne l'ai toutefois pas cité car il n'est pas à l'origine d'arrêts cardiaques à l'effort mais toujours en phase vagale et exceptionnellement après un effort sportif. J'ai cité l'ECG comme un moyen performant de dépistage des cardiopathies à risque de l'adulte jeune. S'il existe un doute à l'issue de ce dépistage, il faut alors, bien entendu, réaliser des examens complémentaires et les épreuves d'effort ont là une place importante. Devant un « gros cœur de sportif », le diagnostic entre cœur d'athlète et CMH est dans la plupart des cas évident mais il peut, dans certaines formes limites, être particulièrement complexe. Nous avons réalisé en 2006 des recommandations sur ce sujet que l'on peut trouver sur le site de la Société Française de Cardiologie. Depuis ces recommandations, quelques éléments nouveaux sont d'un apport important dont l'IRM du cœur, notamment lorsqu'elle révèle l'existence de zones de fibrose myocardique.

M. André VACHERON

L'étude Inserm (Xavier Jouven), d'une cohorte de plus de cent cas de morts subites au cours d'une activité sportive, a mis en première ligne la course à pied, suivie par le vélo et enfin par le football. Etes-vous d'accord sur ce classement étiologique ?

Ce sont des sports qui entraînent une forte dépense énergétique et qui sont donc à risque, mais ce classement est probablement surtout lié au fait qu'ils sont plus fréquemment pratiqués que d'autres sports de même intensité.

M. Jean-Paul BOUNHOURE

Les recommandations des sociétés savantes préconisent l'électrocardiogramme systématique douze dérivations chez le sportif de compétition. Mais ne faut-il pas élargir les indications de l'échocardiographie car l'ECG ne dispose pas toujours des signes évocateurs ? Devant une hypertrophie ventriculaire gauche quelles sont les meilleures explorations pour faire le diagnostic différentiel entre une hypertrophie ventriculaire gauche « physiologique » liée à l'entraînement et l'hypertrophie pathologique ? L'IRM et le Doppler tissulaire sont-ils

performants ? Quelles sont les précautions à prendre chez le vétéran ? ECG d'effort et échographie ?

L'ECG est très utile (mais imparfait) pour le dépistage des cardiopathies à risque chez l'adulte jeune. L'échocardiographie n'est préconisée de façon systématique que chez les sportifs inscrits sur la liste du haut niveau (environ 15 000 sujets en France). Elargir systématiquement l'échocardiographie à tous les sportifs de compétition est impossible pour des raisons pratiques (environ 15 millions de licenciés !). En cas d'hypertrophie ventriculaire gauche chez un sportif, un doppler tissulaire anormal est en faveur d'une CMH mais un doppler tissulaire normal ne permet pas d'éliminer une CMH. L'IRM que j'ai évoquée précédemment peut effectivement apporter des éléments importants pour le diagnostic de CMH. En fait le diagnostic de cœur d'athlète est un diagnostic de présomption qui repose sur l'absence de signes cliniques et paracliniques évocateurs d'une CMH. Chez le vétéran, chez qui il convient essentiellement de dépister une coronaropathie, le contexte clinique, la recherche de facteurs de risque, et l'épreuve d'effort sont les éléments clefs du dépistage.

COMMUNICATION

Traumatismes sportifs de l'enfance et de l'adolescence et leur prévention

MOTS-CLÉS : TRAUMATOLOGIE. ACCIDENTS DE SPORT. ENFANT

Sports injuries and their prevention in childhood and adolescence

KEY-WORDS (Index medicus) : TRAUMATOLOGY. SPORT INJURIES. CHILD

Pierre LASCOMBES *, Laurence. MAINARD **, Thierry HAUMONT *, Pierre JOURNEAU *

RÉSUMÉ

Les activités sportives de l'enfance et de l'adolescence sont à haut risque de traumatismes violents. Sur un mode chronique, des efforts répétitifs plus ou moins violents, sont responsables d'un véritable surmenage soit au niveau osseux (fractures de fatigue), soit au niveau des insertions tendineuses apophysaires (apophysoses et avulsions apophysaires). Certaines activités telles que la gymnastique à haut niveau sont responsables de lésions chez plus de 50 % des pratiquants par année. Des atteintes très spécifiques sont décrites au niveau du rachis et des poignets. La prévention est donc essentielle. Elle passe par l'éducation des jeunes sportifs en insistant d'une part sur le port de protections (casque, genouillères...) et d'autre part sur l'importance de l'entraînement et de la préparation physique.

SUMMARY

Sports injuries are common in children and adolescents. Typical musculoskeletal disorders include overuse injuries such as stress fractures and apophyseal avulsions. Gymnastics has one of the highest injury rates of all girls' sports. Intensive gymnastics can cause chronic spine and wrist trauma. Prevention of sport injuries should be a priority for parents, coaches and children themselves. Protection (helmet, padding) is mandatory for some activities. Proper education and preparation are necessary for all sports activities.

* Chirurgie infantile A — Hôpital d'Enfants, CHU Brabois, Rue du Morvan — 54500 Vandœuvre les Nancy ; e-mail : m.saintpol@cher-nancy.fr

** Radiologie pédiatrique, CHU Brabois

Tirés à part : Professeur Pierre LASCOMBES, même adresse
Article reçu le 23 septembre 2010, accepté le 4 octobre 2010

INTRODUCTION

Les bienfaits d'une activité physique régulière sont unanimement reconnus sur le bien être de l'humain tant sur le plan corporel qu'intellectuel. Il n'est pas utile de multiplier les exemples décrivant les avantages de la pratique du sport, qu'ils soient de loisir ou de compétition. L'aspect éducatif du sport chez les enfants et adolescents facilite la vie scolaire puis sociale. L'image corporelle est le plus souvent positive à un âge où tout se construit. Quant à la compétition, elle témoigne de la combativité et de la ténacité, valeurs favorables dans de nombreuses étapes de la vie.

Malheureusement, l'échec sportif pour celui qui espère trop peut être source de frustrations et de difficultés personnelles. Le cas habituel est celui d'un enfant en avance de maturité squelettique, plus grand que les autres enfants de son âge. Ses performances sont excellentes, il récolte régulièrement les premiers prix jusqu'au jour où il est rattrapé voire dépassé par ses camarades qui passent enfin le cap de la puberté. À cet âge fragile, la répétition des échecs peut devenir dramatique pour la personnalité de cet enfant devenu adolescent. Et bien entendu, pour limiter ses échecs, cet enfant va surmener son corps et va s'entraîner plus que raisonnable jusqu'à l'apparition de lésions traumatiques qui sonneront la fin de sa carrière de champion. Certes il pourra rentrer dans la catégorie dite « sport de loisir », mais là n'était pas son objectif initial, ni souvent celui de ses parents dont l'action peut parfois se révéler nuisible.

Notre propos est de définir pourquoi et comment les jeunes sportifs se blessent, quelle est l'épidémiologie de la traumatologie sportive en prenant l'exemple de la gymnastique et quels sont les éléments de prévention ou de protection.

SPÉCIFICITÉS DES LÉSIONS TRAUMATIQUES DU SPORT CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

Les traumatismes ostéo-articulaires violents

Par essence, le traumatisme est présent dans toute activité sportive qu'il s'agisse des chutes banales (athlétisme) ou violentes (ski, vélo, voire engins à moteurs pour adolescents tels que moto et quad). Il n'existe pas de sport sans risque et, comme chez l'adulte, chaque activité a son lot de lésions traumatiques : fracture de la clavicule ou luxation acromio-claviculaire au judo, luxation fémoro-patellaire en gymnastique, fractures du rachis en trampoline ou lors d'une chute de cheval, plaies des doigts non protégés en patin à glace, fractures des doigts du gardien de but en handball, sans parler des lésions qui surviennent en sports collectifs, de combat et autres... Il n'est pas une lésion qui ne trouve sa source dans un traumatisme sportif.

Le traitement des fractures répond aux règles habituelles de la traumatologie de l'enfant et de l'adolescent. Nous retiendrons l'immense apport de l'école de Nancy



FIG. 1..

Fille âgée de 10 ans,

- a. fracture complète et instable du tiers proximal — tiers moyen des deux os de l'avant-bras droit, accident violent lors d'un match de football
- b. embrochage centromédullaire radio-ulnaire mixte
- c. consolidation acquise 6 mois plus tard

dans le traitement des fractures diaphysaires et métaphysaires grâce à la mise au point de la technique dite de l'embrochage centromédullaire élastique stable [1] (figure 1). Cette méthode a largement contribué à l'amélioration des suites opératoires, à la diminution de l'éviction scolaire et à la qualité des résultats.

Quant aux entorses, elles ont souvent peu de spécificité et leurs diagnostics ne posent pas de difficulté particulière. Leur traitement est traditionnel, adapté à l'âge de l'enfant et de l'adolescent. Toutefois, les lésions du ligament croisé antérieur du genou survenant à la suite d'accidents de ski ou de football se répartissent pour moitié en entorses graves et pour moitié en arrachements du massif osseux d'insér-

tion ligamentaire dénommés « fractures des épines tibiales ». Il convient d'être extrêmement strict sur les délais et les précautions à prendre lors de la reprise des activités sportives et surtout de la compétition.

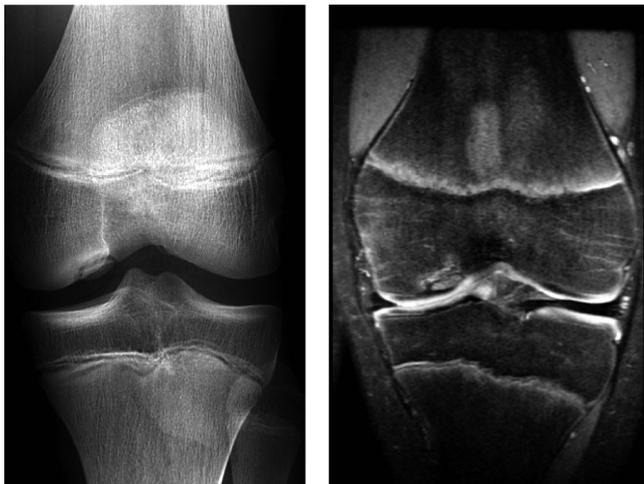
Les lésions ostéo-articulaires chroniques

Les ostéochondrites épiphysaires (tableau 1)

Ces affections se caractérisent par une nécrose épiphysaire dont la cause reste volontiers inconnue. Elles surviennent cependant fréquemment chez des enfants dits turbulents si bien que l'hypothèse de micro traumatismes répétés est parfois retenue : maladie de Legg-Perthes-Calvé pour la tête fémorale, maladie de Panner pour le capitulum de l'humérus [2], maladie de Freiberg pour la tête des métatarsiens [3].

Les ostéochondrites disséquant

Décrites par König en 1887, les ostéochondrites disséquant sont caractérisées par une zone nécrotique limitée à l'os sous-chondral et au cartilage articulaire. Son risque tient à la constitution d'un séquestre ostéo-cartilagineux qui peut se libérer dans l'articulation réalisant une « souris » intra-articulaire et laissant un défaut sur la surface cartilagineuse. Une étiologie traumatique est volontiers retenue, par exemple au niveau des genoux (figure 2) et surtout au niveau du capitulum de l'humérus (figure 3) [4].



a

b

FIG. 2.

Garçon âgé de 14 ans, champion de football. Douleur mécanique du genou gauche.

a. radiographie montrant une ostéochondrite disséquant du condyle médial

b. aspect en IRM (SE T1 gadolinium Fat Sat) : le fragment ostéochondral est manifestement en réparation car il est bien vascularisé

Tab. I. — Ostéochondroses

Ostéochondrites épiphysaires		
Condyle temporal	Marie- Leri	1913
Clavicule médiale	Friedrich	1924
Clavicule latérale	Alnor	1951
Cotes, cartilage	Tietze	1921
Tête humérale	Hass	1921
Capitulum humeri	Panner	1927
Trochlée humérale	Hegemann	1951
Tête radiale	Climescu	1939
Scaphoïde carpien	Preiser	1991
Os lunatum	Kienböck	1910
Métacarpiens	Mauclair	1928
Epiphyse des doigts	Thiemann	1909
Symphyse pubienne	Peirson	1929
Tête fémorale	Legg-Perthes-Calvé	1910
Condyle fémoral	Trefiljev	1924
Os talus (astragale)	Garcia-Diaz	1928
Os naviculaire	Köhler	1908
Cunéiforme médial	Wagner	1928
Cunéiforme intermédiaire	Lewin	1929
Cunéiforme latéral	Wagner	1928
Os cuboïde	Silfverskiöld	1926
1 ^{er} métatarsien proximal	Grashey	1933
Tête des métatarsiens	Freiberg	1914
Os sésamoïdes	Renander	1920
Localisations apophysaires		
Acromion	Grashey	1935
Epicondyle huméral	Wagner	1939
Olécrane	Iselin	1912
Styloïde de l'ulna	Burns	1931
Crête iliaque	Mouchet	1939
Epine iliaque ant. sup.	Dupas	1935
Epine iliaque ant. inf.	Hässler	1934
Tubérosité ischiatique	Kremser	1934
Grand trochanter	Mandl	1922
Petit trochanter	Längle	1951
Pointe de la patella	Sinding Larsen-Johansson	1921
Tubérosité tibiale ant.	Osgood-Schlatter	1903
Malléole médiale	De Cuveland	1953
Grosse tub. calcaneum	Haglund	1907
5 ^e métatarsien prox.	Iselin	1912
Ostéochondrites disséquantes (König 1887)		
Tête humérale	Tête fémorale	
Capitulum humeri	Condyle fémoral médial	
Trochlée humérale	Condyle fémoral latéral	
Tête radiale	Patella	
	Os talus	

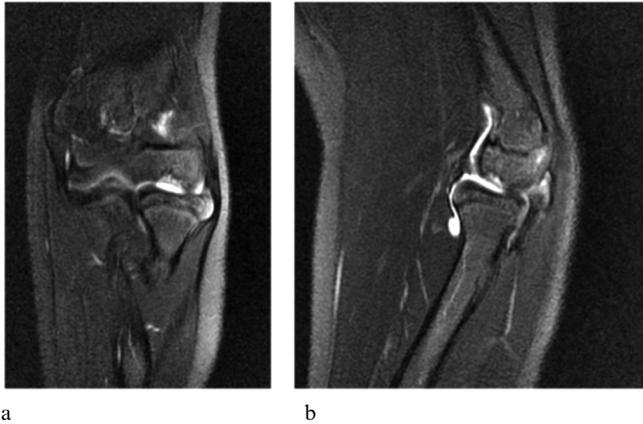


FIG. 3

Garçon âgé de 12 ans, champion de tennis de table, le coude droit présente une ostéochondrite disséquante du capitulum. IRM (FSE T2) :

- a. coupe frontale
- b. coupe sagittale

Les spécificités de l'enfant et l'adolescent sportif

Les fractures de fatigue

Les fractures de fatigue posent, dans un contexte de douleurs chroniques, de difficiles problèmes diagnostiques chez l'enfant. Évoquées par l'interrogatoire et confirmées tardivement par la radiographie, elles peuvent en imposer cliniquement et radiologiquement pour une pathologie maligne ou infectieuse. La fracture de fatigue, décrite par Pauzat en 1887 chez de jeunes fantassins, est une véritable maladie d'adaptation de l'os, soumis à des contraintes inhabituelles, principalement répétées, quel qu'en soit le motif (sportif ou non) [5].

Ces fractures, dites « stress fractures » en anglo-saxon, s'observent surtout chez l'enfant sportif dont la pratique est précoce, répétitive, et dont l'entraînement est trop intense ou inadapté [6]. Les sports les plus souvent en cause sont tous ceux pour lesquels il existe un mouvement vulnérant relativement précis, et surtout répétitif, sollicitant de manière anormale une zone anatomique particulière : course à pied, football, mais aussi danse, gymnastique artistique ou rythmique... Une modification de revêtement, un changement de chaussures, un matériel inadapté en favorisent l'apparition. Elles touchent surtout les enfants à partir de dix ans. On retrouve parfois des conditions biomécaniques particulières comme une prise excessive de poids récente [7]. Le mécanisme de survenue provient d'une accélération des phénomènes de remodelage osseux avec une nette prédominance de la résorption localisée au niveau de la zone qui subit la sollicitation excessive.

Sur le plan clinique, la douleur apparaît le plus souvent de manière insidieuse et progressivement croissante dans les premières semaines d'une activité physique intense, inhabituelle et répétée. L'enfant devient moins actif, se repose plus fréquemment, car la douleur est calmée par le repos et aggravée par l'effort. Le maître symptôme est donc la douleur qui n'a pas de caractère inflammatoire, puisqu'elle est liée à l'effort.

Les examens biologiques sont normaux.

Les signes radiologiques précoces sont difficiles à apprécier avant la troisième semaine d'évolution clinique, car la résorption osseuse est insuffisante pour être décelable, et la fracture est dans ce cas non visible [8]. À partir de la deuxième ou troisième semaine d'évolution, une petite zone de résorption corticale localisée apparaît, avec une discrète réaction périostée qui s'épaissit progressivement pour aboutir à une véritable condensation corticale. À ce stade, un trait de fracture transcortical rectiligne, transversal ou oblique est parfois visible. Il authentifie la fracture.

La scintigraphie osseuse au technétium 99 montre une hyperfixation en bande qui précède de deux à trois semaines l'apparition des premiers signes radiologiques. La résonance magnétique nucléaire peut objectiver le trait sous la forme d'une bande intramédullaire peu épaisse de faible signal, visible en noir sur les séquences T1. Il existe un œdème médullaire assez important autour du trait, avec un rehaussement sur les séquences injectées (T2 ou T1 avec injection et saturation de la graisse). L'IRM confirme surtout l'absence de signes évocateurs d'une tumeur ou d'une infection.

Les localisations sont de sièges variés. Le tibia dans son tiers proximal représente plus de la moitié des fractures de fatigue de l'enfant de 6 à 15 ans (figure 4). La fibula représente environ 20 % des cas, essentiellement entre 3 et 10 ans [9]. Son foyer de fracture siège le plus souvent au tiers moyen ou inférieur de la diaphyse. La fracture d'un métatarsien, souvent le deuxième, complique parfois un trouble statique du pied. Elle survient à la suite de marches prolongées. Le gonflement clinique, bien visible sur le dos du pied, est souvent important, et le cal osseux est hypertrophique. Les autres localisations sont la branche ischiopubienne, la patella à la suite d'excès de sauts, l'os naviculaire (figure 5) et le calcaneus (figure 6) chez le coureur à pied, le col fémoral, le quart distal du fémur, le talus, voire au membre supérieur le radius distal.

Un simple ralentissement de l'activité physique, de manière à passer sous le seuil douloureux, peut suffire à la guérison. Le repos complet de la région par la mise en décharge pendant quatre à six semaines est souvent nécessaire, voire une immobilisation plâtrée chez l'enfant très actif. Une ostéosynthèse est rarement nécessaire. La reprise du sport ne peut être envisagée qu'après la disparition complète des douleurs, de façon progressive, et après six à huit semaines de repos. La consolidation, obtenue en six à huit semaines, se traduit par la disparition de la douleur et par l'apparition d'un cal hypertrophique.



FIG. 4.

Fille âgée de 9 ans, pratiquant la course à pied, douleurs mécaniques depuis environ 3 mois.

- a. fracture de fatigue du tibia proximal, bande métaphysaire ostéocondensée
- b. IRM (SE T1), coupe sagittale
- c. IMR (FSE T2), coupe frontale
- d. radiographie après 4 mois de mise au repos

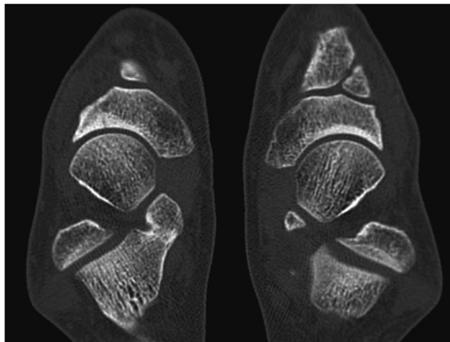


FIG. 5.

Fille âgée de 16 ans, coureuse de semi-marathon, douleurs mécaniques du pied droit depuis 2 mois. La tomodensitométrie montre une fracture de fatigue de l'os naviculaire.

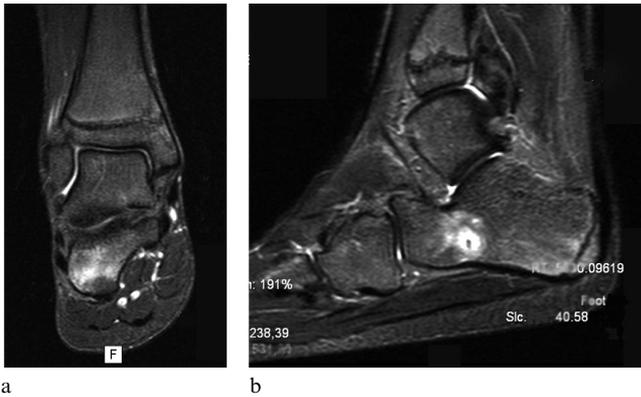


FIG. 6.

Garçon âgé de 14 ans, champion de course à pied (5 000 mètres), douleur chronique du calcaneum droit : fracture de fatigue du calcaneum. IRM (FSE T2 Fat Sat):

- a. coupe frontale
- b. coupe sagittale

En revanche, si la contrainte physique est poursuivie, l'évolution peut se faire vers une fracture véritable, avec déplacement.

La lyse isthmique vertébrale a une place particulière. Elle est la complication fracturaire d'un rachis lombaire trop sollicité en hyperextension (figure 7) [10]. Cette position met l'isthme de L5 en contrainte maximale, comprimé par un phénomène de casse-noisette entre les apophyses articulaires inférieures de L4 et supérieures de S1. Il est possible qu'un déséquilibre pré existant favorise la survenue de cette lésion, puisque 5 à 6 % de la population présente une lyse isthmique asymptomatique. La fréquence atteint 30 % des gymnastes et plus de 60 % chez les pratiquants de plongeurs. La condensation osseuse est le premier signe radiographique évocateur. Le diagnostic peut se faire soit devant une symptomatologie douloureuse chronique avec des signes radiologiques en rapport, soit à l'occasion de l'épisode fracturaire aigu où l'on observe dans ce cas une solution de continuité nette au niveau de l'un ou des deux isthmes vertébraux (figure 7).

Les lésions du complexe « muscle-tendon-apophyse-physe-os »

Quelques années avant la fin de la croissance, tous les noyaux d'ossifications apophysaires du squelette, dits secondaires, apparaissent au sein de leur maquette cartilagineuse. Selon les os, la chronologie et l'âge de l'ossification secondaire sont extrêmement précis, organisés comme une véritable chorégraphie, tout comme l'âge auquel la physe disparaît signant alors la fin de la croissance de cette apophyse. Sur chacune des apophyses de l'organisme est attaché un fort tendon qui représente l'insertion du muscle correspondant.

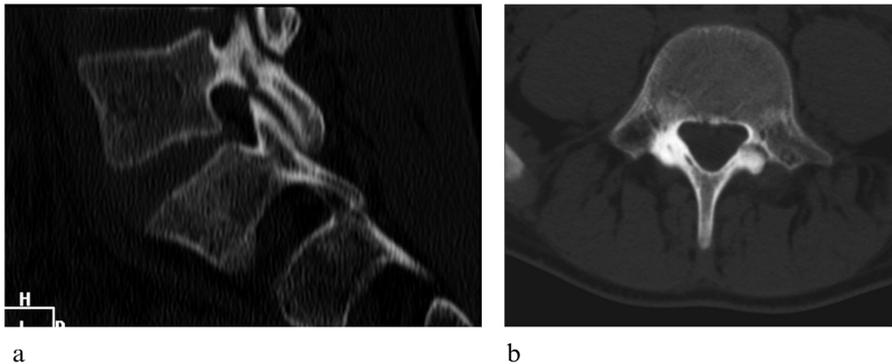


FIG. 7.

Garçon âgé de 18 ans, sportif (jogging et tennis). Douleurs lombo-sacrées de type mécanique.

- a. la tomodensitométrie montre une lyse partielle du pédicule gauche de L5 (lombalisation partielle de S1).
- b. dans le plan axial, la spondylolyse est visible du côté gauche. Une condensation osseuse de l'isthme droit est le témoin d'un stade pré-fracturaire.

Chez le jeune enfant, l'insertion musculaire est organisée de la façon suivante : fibres musculaires, fibres tendineuses, cartilage apophysaire incluant la physe (ou zone de croissance) et os concerné. À ce jeune âge, la pathologie d'insertion est rare, probablement en raison des faibles contraintes mécaniques qu'exercent des muscles juvéniles encore peu développés.

Chez l'adulte, après la fin de la croissance, l'insertion musculaire est simplement constituée par la succession « muscle-tendon-os ». Tous les sportifs adultes savent qu'un surmenage soit en intensité, soit en répétitivité peut être responsable d'une tendinopathie d'insertion, c'est-à-dire une « tendinite ». Et effectivement, les IRM montrent des lésions visibles soit au niveau du tendon, soit au niveau de sa fixation osseuse.

Entre ces deux âges, le complexe d'insertion musculaire est en revanche composé par le muscle, le tendon, l'apophyse ossifiée, la physe et enfin l'os. La zone la plus fragile à l'étirement ou à la tentative d'arrachement est la physe qui est entièrement cartilagineuse. Il en résulte donc, soit des pathologies douloureuses de type apophysoses, encore dénommées ostéochondrites dites de croissance, soit des authentiques arrachements apophysaires.

Arrachements apophysaires

Toutes les apophyses en ossification peuvent être arrachées par une traction tendineuse extrêmement brutale. L'avulsion la plus fréquente est celle de la tubérosité tibiale chez le footballeur qui exerce son shoot avec le maximum d'énergie possible. Cet arrachement tubérositaire s'accompagne fréquemment d'un trait à irradiation articulaire tibial (figure 8). Quoi qu'il en soit, le traitement chirurgical de réparation de l'appareil extenseur du genou est obligatoire.



FIG. 8.

Garçon âgé de 13 ans : douleur brutale au niveau du genou gauche lors de l'appui pour un saut en hauteur.

- a. la radiographie de profil montre un décollement apophyso-épiphysaire du tibia proximal,
- b. la tomodensitométrie montre le décollement de la physe accompagné d'un trait de refent métaphysaire postérieur,
- c. l'IRM (FSE T2 Fat Sat) retrouve le décollement des fibres tendino-périostées en dessous de la tubérosité et confirme le décollement épiphysaire,
- d. une IRM (SE T1) de contrôle à 4 mois confirme l'évolution vers une épiphysiodèse prématurée du tibia proximal.

Les autres apophyses avulsées sont fréquentes au niveau du bassin. Elles surviennent toutes entre l'âge de huit ans (petit trochanter) et de quinze ans, c'est-à-dire après leur ossification et avant la disparition de la physe. Notons par exemple les arrachements :

- du petit trochanter par le muscle psoas iliaque chez le patineur à glace,
- exceptionnellement du grand trochanter par le muscle moyen fessier chez le sauteur,

- de l'ischion par les muscles ischio-jambiers après un saut de haie,
- de l'épine iliaque antéro-inférieure par le muscle droit antérieur (chef pelvien du muscle quadriceps) de la cuisse chez le footballeur qui va marquer un but (figure 9),
- de l'épine iliaque antéro-supérieure par le muscle sartorius (couturier) chez la danseuse qui fait la roue.

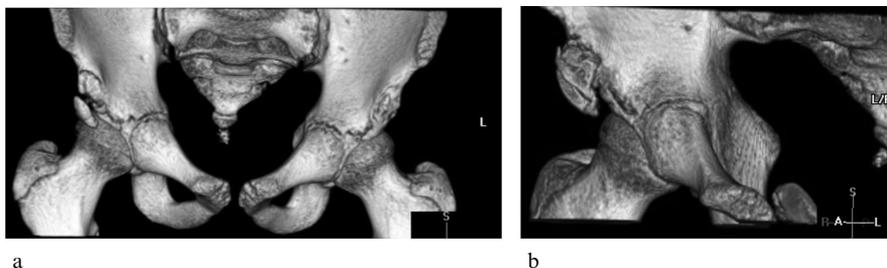


FIG. 9.

Garçon âgé de 14 ans, champion de football, douleur brutale lors d'un mouvement forcé siégeant au niveau du pli inguinal droit.

- a. la tomодensitométrie montre un arrachement de l'épine iliaque antéro-inférieure droite
- b. même patient cinq semaines plus tard : la consolidation de l'épine iliaque antéro-inférieure apparaît sous forme d'une hypertrophie osseuse pseudo-tumorale

D'autres localisations sont rapportées dont l'épicondyle médial (épitrochlée) après une chute en gymnastique ou lors d'une épreuve entre copains dite du « bras de fer ».

Le diagnostic clinique de l'arrachement est facilement évoqué, la confirmation radiologique est évidente. Les fractures peu déplacées sont traitées de façon conservative tandis que les autres peuvent être réduites chirurgicalement et ostéosynthésées. La reprise du sport devra obligatoirement être douce et progressive, en insistant sur la nécessité des étirements musculaires et de l'échauffement en début de séance sportive.

Un tableau très particulier est le diagnostic retardé de ces arrachements apophysaires. En effet, la douleur de lésions aiguës disparaît au bout de quelques jours et la consolidation apparaît sous forme d'une ossification hypertrophique qui peut en imposer pour une tumeur osseuse sarcomateuse. Malheureusement, la démarche diagnostique erronée peut persister malgré les examens complémentaires. L'hyperfixation à la scintigraphie, l'aspect inflammatoire à l'IRM et la présence d'une hyperactivité ostéoblastique avec mitoses à la biopsie osseuse n'aident pas toujours le clinicien. En fait, l'interrogatoire de qualité doit s'efforcer de retrouver l'antécédent récent d'une douleur brutale survenue lors d'un mouvement sportif forcé. Mais l'adolescent peut masquer cet épisode par peur des conséquences qu'il redoute quant à la poursuite de sa pratique sportive.

Apophysoses dites de croissance ou ostéochondrites (tableau I)

Cet état pathologique peut être expliqué comme étant un premier stade de souffrance avant l'avulsion traumatique [11]. Ici, la répétition des tractions musculaires

trop puissantes sur une physe en développement est responsable des phénomènes douloureux. Elles touchent les adolescents ayant acquis une musculature plus puissante que ne leur permet la résistance de leurs apophyses. Depuis 1905, date de la description de la « maladie » d'Osgood-Schlatter au niveau de la tubérosité tibiale (figure 10) [12], toutes les apophyses ont été reconnues comme pouvant potentiellement ainsi souffrir. Ces différentes localisations portent toutes le nom de radiologies de la première moitié du xx^e siècle [13, 14]. Certaines ostéochondrites concernent directement l'insertion tendineuse comme celle de la pointe inférieure de la patella (maladie de Sinding-Johansson) (figure 11) [15]. La diminution de l'activité sportive et la poursuite de l'ossification naturelle apophysaire conduisent à la guérison. Dans certains cas, la répétition des micro-traumatismes perturbe l'ossification normale et conduit à des ossifications intra tendineuses aberrantes et douloureuses. Leur exérèse chirurgicale peut se négocier.

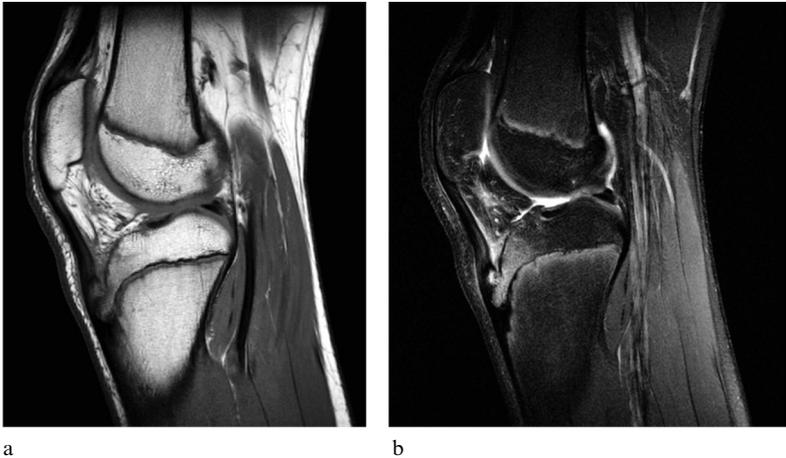


FIG. 10.

Garçon âgé de près de 15 ans souffrant de douleurs mécaniques au niveau de la tubérosité tibiale (maladie d'Osgood Schlatter)

- a. IRM (SE T1) montrant une ossification dans les fibres tendineuses du ligament patellaire
- b. réhaussement des images pathologiques (SE T1 gadolinum Fat Sat)

ÉPIDÉMIOLOGIE DES TRAUMATISMES DANS LA PRATIQUE DE LA GYMNASTIQUE

De nombreux rapports sont régulièrement publiés sur la fréquence de la traumatologie sportive. Sur une population danoise d'enfants âgés de 6 à 17 ans, Sorensen rapporte 7,4 % de traumatismes survenant lors de la pratique sportive générale [16]. Il en résulte un coût socio économique lié aux absences scolaires et aux arrêts de travail nécessaires pour les parents. La précision des chiffres fournis est cependant imparfaite car le recensement dépend de nombreux critères. En effet, un accident de



FIG. 11

Garçon âgé de 12 ans, footballeur, douleur mécanique de la pointe de la patella du genou droit.

- a. aspect irrégulier de la pointe de la patella évoquant un syndrome de Sinding-Johansson
- b. l'IRM (SE T1 gadolinium Fat Sat) confirme la lésion en montrant un œdème étendu de la pointe de la patella
- c. la vue axiale montre en outre une ostéochondrite disséquante de la face latérale de la patella (IRM SE T1)

football survenant chez des jeunes jouant dans la rue n'a pas forcément la même reconnaissance que celui provoqué lors d'un match. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi de prendre un exemple qui est la gymnastique, activité le plus souvent encadrée.

Aux États-Unis, environ 27 000 jeunes filles gymnastes sont traitées pour un traumatisme sportif [17]. Chez des sportifs de haut niveau, il est rapporté plus de 50 % de traumatismes, près de 40 % de surmenages de l'appareil locomoteur et 30 % de douleurs chroniques [18, 19]. Une étude IRM du rachis lombaire chez 19 athlètes filles (12 à 20 ans) de niveau olympique a révélé neuf avulsions du listel marginal

antérieur, douze dégénérescences discales, trois spondylolyses, trois spondylolisthésis et un œdème médullaire pédiculaire de L3 [20].

Les lésions traumatiques se répartissent en entorses (40 %), fractures et luxations (30 %). Elles touchent en premier lieu le membre supérieur (42 %), puis inférieur (33 %) ; les atteintes des chevilles et des genoux sont en relation directe avec les réceptions au sol. Les autres lésions touchent la tête et le cou (13 %) et enfin le rachis (10 %) [17].

Des lésions particulières sont spécifiques de la gymnastique : fracture de fatigue de la clavicule [21], fractures avulsions de l'apophyse calcanéenne [22, 23], ostéochondrite du capitulum, apophysite de l'olécrâne [24], dislocation sternale [25] lors d'exercice en barres parallèles (figure 12).



FIG. 12

Garçon âgé de 12 ans, douleur brutale au niveau du sternum survenue lors d'un exercice en barres parallèles : l'histoire clinique confirmée par la radiographie et la tomodensitométrie met en évidence une luxation entre le manubrium et le corps sternal.

En ce qui concerne les fractures de fatigue, leur nombre est significativement plus élevé chez les filles pratiquant plus de seize heures de sport par semaine dont la course, la gymnastique, le cheerleading (pom pom girl acrobatique) [26].

Le poignet est véritablement le siège de différents types de « stress » chez le gymnaste : mouvements répétés et rapides, hautes charges, compressions axiales, forces en torsion, forces de distraction en inclinaison radiale, ulnaire et en hyperextension. Le poignet du gymnaste présente donc des lésions atypiques : syndrome d'impaction ulnaire ou du scaphoïde, accrochage dorsal du carpe ou lunato-triquetral, fracture (aigüe ou de fatigue) du scaphoïde, nécrose avasculaire du capitulum, instabilité du carpe [27]. D'autres lésions chroniques sont rapportées chez des jeunes filles de 12 à 16 ans qui présentent des poignets douloureux. L'IRM montre des lésions variées : atteinte de la physe radiale, ostéochondrite du lunatum, déchirures

du fibro-cartilage triangulaire et du ligament scapho-lunaire, nécrose de têtes métacarpiennes [28].

PRÉVENTION ET ÉDUCATION

La prévention de la traumatologie aiguë sportive passe inévitablement par les moyens de protection individuels dont le casque qui est obligatoire pour de nombreuses activités ainsi que des protections spécifiques : manchettes, coudières, genouillères..., protections qui vont jusqu'à transformer les jeunes sportifs en chevaliers du Moyen-âge revêtus de leur armure. Si cela ne se discute pas dans le hockey sur glace, le raisonnable est à trouver dans la plupart des activités.

Le fil conducteur des lésions « micro-traumatiques » typiques chez l'enfant sportif concerne les apophysoses et les fractures de fatigue. Nous retiendrons que le début de l'adolescence (11-15 ans) est une période vulnérable en raison de la maturation ostéochondrale, et ce d'autant plus que le volume d'entraînement est important.

Le point essentiel est donc de faire comprendre aux enfants et adolescents, à leurs familles et aux entraîneurs sportifs que le corps humain a ses propres limites et qu'il peut être surmené physiquement. Cette notion de surmenage est strictement individuelle et dépend de multiples facteurs : la puissance musculaire, le poids et la taille, l'âge de l'ossification des apophyses, la qualité et la quantité des efforts fournis, les notions d'échauffement ou d'étirement musculaire, les types d'activité ludique ou répétitive. La tenue vestimentaire dont les chaussures joue un rôle majeur, tout comme la nature du revêtement du sol. Par exemple, la pratique du tennis sur terre battue ou sur piste rapide n'induit pas les mêmes effets. Ainsi, tout surmenage dont le caractère est avant tout individuel conduit aux complications spécifiques que sont les fractures de fatigue et les apophysoses dites de croissance. Une des preuves est que le repos relatif aboutit toujours à l'amélioration de la symptomatologie et souvent à la guérison. Ainsi, le traitement de ces deux lésions repose en premier lieu sur la diminution ou l'arrêt provisoire des raisons qui ont conduit au surmenage incriminé.

Dans ce contexte où la sollicitation excessive est le premier facteur en cause, la prévention est capitale. Elle passe par l'information des entraîneurs sportifs, mais également des parents, afin de faire comprendre que les activités physiques doivent rester avant tout ludiques, en utilisant un matériel adapté, en respectant la physiologie pédiatrique, afin d'éviter qu'elles ne débouchent sur des complications nuisibles pour l'enfant.

Mais l'éducation sportive reste la plus importante des valeurs au sein d'un environnement et d'une activité donnée. Elle impose un entraînement efficace et régulier, un échauffement avant la pratique sportive. Ainsi, pour reprendre l'exemple de la gymnastique, l'efficacité d'un programme de prévention de la douleur chez des gymnastes filles est démontré [29]. Trois étapes sont à respecter avant l'activité de

gymnastique : l'étirement musculaire (méthode de rééducation posturale active), l'entraînement proprioceptif sur planche instable, la mobilisation et l'étirement du dos à l'aide d'une « fitball ». Lors de l'effort physique lui-même, l'éducation sportive nécessite une prise de conscience qui force un individu à savoir s'arrêter ou à accepter la décision d'arrêt avant d'atteindre son propre niveau de surmenage physique.

CONCLUSION

Il faut surtout savoir accepter qu'un vrai champion junior qui devient un champion senior soit celui qui réussit à achever toute sa croissance sans trop souvent se blesser, qui sait s'adapter à ses propres modifications morphologiques, qui parvient à doser ses efforts et qui maintient voire qui améliore son capital intellectuel et affectif au profit de l'activité qu'il aime : le sport.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LASCOMBES P. — Embrochage centromédullaire élastique stable. *Éditions Elsevier Masson*, 2006, 321 p.
- [2] PANNER HJ. — An attention of the capitulum humeri resembling Calvé-Perthes disease of the hip. *Acta Radiol.*, 1927, 8, 617.
- [3] FREIBERG AH. — Infraction of the second metatarsal bone ; a typical injury. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1914, 19, 191.
- [4] LEFORT G., MOYEN B., BEAUFILS P. *et coll.* — L'ostéochondrite disséquante des condyles fémoraux. *Rev. Chir. Orthop.*, 2006, 92, 2S97-2S141.
- [5] DOURY P. — Les fractures de fatigue (ou maladie de Pauzat), chez les sportifs. *J. Traumatol. Sport*, 1988, 5, 218-225.
- [6] HOREV G., KORENREICH L., GRUNENBAUM M. — The enigma of stress fracture in the pediatric age : clarification or confusion through the new imaging modalities. *Pediatr. Radiol.*, 1990, 20, 469-471.
- [7] MEANEY JEM., CARTY H. — Femoral stress fractures in children. *Skeletal Radiol.*, 1992, 21, 173-176.
- [8] GAGNEUX E., LASCOMBES P. — Les traumatismes de l'enfant sportif. In *JM Clavert, JP Metaizeau. Les fractures des membres chez l'enfant.* (Montpellier, Sauramps Medical) 1990, 447-463.
- [9] KOZLOWSKI K., AZOUZ M., HOFF D. — Stress fracture of the fibula in the first decade of life. *Pediatr. Radiol.*, 1991, 21, 381-383.
- [10] MAZEL CH., BEN HAMIDA H., SAILLANT G., ROY-CAMILLE R. — Lyse isthmique, spondylolisis et sport. *J. Traumatol. Sport*, 1990, 7, 189-196.
- [11] LASCOMBES P., TANGUY A., RAMSEYER P. — Ostéochondrite de croissance. *Encycl. Méd. Chir., Appareil locomoteur*, 14-028-A-20, 1994, 8 p.

- [12] OSGOOD RB. — Lesions of the tibial tubercle occurring during adolescence. *Boston Med. Surg.*, 1903, 148, 113.
- [13] BRECK LW. — An atlas of the osteochondroses. Charles C Thomas. *Springfield*, 1971.
- [14] PÖSCHL M. — Juvenile Osteo-Chondro-Nekrosen, Röntgendiagnostik der Skeleterkrankungen. *Springer-Verlag. Berlin*. 1971, Teil 4.
- [15] SINDING L. — A hitherto unknown affection of the patella in children. *Acta. Radiol.*, 1921/1922, 1, 171.
- [16] SØRENSEN L., LARSEN S., ROCK ND. — Sports injuries in school-aged children. A study of traumatologic and socioeconomic outcome. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 1998, 8, 52-6.
- [17] SINGH S., SMITH GA., FIELDS SK., MCKENZIE LB. — Gymnastics-related injuries to children treated in emergency departments in the United States, 1990-2005. *Pediatrics* 2008, 121, 954-60.
- [18] KIRIALANIS P., MALLIOU P., BENEKA A., GIANNAKOPOULOS K. — Occurrence of acute lower limb injuries in artistic gymnasts in relation to event and exercise phase. *J. Sports Med.*, 2003, 37, 137-9.
- [19] PURNELL M., SHIRLEY D., NICHOLSON L., ADAMS R. — Acrobatic gymnastics injury , occurrence, site and training risk factors. *Phys. Ther. Sport*, 2010, 11, 40-6.
- [20] BENNETT DL., NASSAR L., DELANO MC. — Lumbar spine MRI in the elite-level female gymnast with low back pain. *Skeletal. Radiol.*, 2006 M , 35 , 503-9.
- [21] FALLON KE., FRICKER P A. — Stress fracture of the clavicle in a young female gymnast. *J. Sports Med.*, 2001, 35, 448-9.
- [22] JUNG ST., CHO SB., KIM MS., LEE JJ., LEE JH. — Calcaneal apophyseal fractures in young athlètes: two case reports. *J. Pediatr. Orthop. B*, 2008, 17, 11-4.
- [23] IMAI Y., KITANO T., NAKAGAWA K., TAKAOKA K. — Calcaneal apophyseal avulsion fracture. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.*, 2007, 127, 331-3.
- [24] MAFFULLI N., CHAN D., ALDRIDGE MJ. — Overuse injuries of the olecranon in young gymnasts. *J. Bone Joint Surg.*, 1992, 74, 305-8.
- [25] NIS S., BROOS PL. — Sterno-manubrial dislocation in a 9-year-old gymnast. *Acta. Chir. Belg.*, 2005, 105, 422-4.
- [26] LOUD KJ., GORDON CM., MICHELI LJ., FIELD AE. — Correlates of stress fractures among preadolescent and adolescent girls. *Pediatrics*, 2005, 115, 399-406.
- [27] WEBB BG., RETTIG LA. — Gymnastic wrist injuries. *Curr. Sports Med. Rep.*, 2008, 7, 289-95.
- [28] DWEK JR., CARDOSO F., CHUNG CB. — MR imaging of overuse injuries in the skeletally immature gymnast, spectrum of soft-tissue and osseous lesions in the hand and wrist. *Pediatr. Radiol.*, 2009, 39, 1310-6.
- [29] MARINI M., SGAMBATI E., BARNI E., PIAZZA M., MONACI M. — Pain syndromes in competitive elite level female artistic gymnasts. Rôle of specific preventive-compensative activity. *Ital. J. Anat. Embryol.*, 2008, 113, 47-54.

DISCUSSION

M^{me} Denise MONERET-VAUTRIN

*A-t-on cerné des facteurs de risque prédisposant aux fractures de fatigue (et apophysites) ?
En particulier en relation avec les données de la densitométrie ?*

Effectivement, l'association baisse de densité osseuse mesurée par ostéodensitométrie (ODM) et fractures de fatigue a été rapportée. Dès 1992, une étude comparant l'ostéodensitométrie de 42 recrues souffrant de douleurs osseuses et/ou de fractures de fatigue et de 40 témoins volontaires sains, met en évidence une densité osseuse significativement inférieure chez les sujets fracturés. De même, les 15 fractures de fatigue observées dans une étude finlandaise portant sur 179 militaires sont associées à une DMO basse. En ce qui concerne les apophysites dites de croissance, certains patients présentent plusieurs localisations tout au long de leur croissance. Ainsi, ils peuvent souffrir successivement d'apophysites (maladie de Sever, d'Osgood-Schlatter) puis d'épiphysites, en particulier maladie de Scheuermann au niveau du rachis. Certaines familles sont à risque, traduisant une notion génétique, les formes les plus graves étant de véritables ostéochondrodysplasies.

M. Gilles CREPIN

Avez-vous l'expérience de l'ostéodensitométrie et des dosages hormonaux (leptine IGF, estradiol) qui sont des marqueurs de ces états caractérisant la triade des athlètes féminines ? Estimez-vous que cet examen osseux puisse être un élément de prévention déterminant chez les sportives de haut niveau en particulier chez les adolescentes ?

Les causes des fractures de fatigue sont multifactorielles, incluant des facteurs hormonaux et nutritionnels. Sur le plan hormonal, vous avez raison de souligner l'importance de la triade des athlètes féminines qui associe troubles du cycle, carences nutritionnelles et ostéoporose. L'hypoestrogénie est généralement acceptée comme étant la cause majeure de la diminution de densité osseuse. Cependant, les effets d'une balance énergétique négative de manière chronique induisent une baisse de densité osseuse vraisemblablement par l'intermédiaire de l'action des hormones telles que l'IGF-1, la leptine. Une élévation de la PTH a également été rapportée en association avec des fractures de fatigue. Personnellement, je ne peux pas répondre à la question du dépistage prédictif des fractures de fatigue par une ostéodensitométrie et/ou des dosages hormonaux. Faut-il prescrire ces examens chez tous les sportifs de haut niveau, chez des filles minces avec des troubles du cycle et une balance énergétique négative ? Et quelle serait la conséquence d'un tel dépistage sachant que le traitement préventif médicamenteux par bisphosphonates s'est avéré inefficace ? La réponse pourrait venir d'études cliniques prospectives qui détermineraient l'incidence des fractures de fatigue parmi les sujets qui présentent des anomalies de la densité osseuse et/ou des marqueurs hormonaux.

Séance dédiée à la Maladie de Parkinson

Présentation

Jean-Jacques HAUW *

La maladie de Parkinson, affection neurodégénérative fréquente et invalidante, a un retentissement social et économique majeur. Sa prévalence exacte en France est mal connue (l'association France-Parkinson demande que soit instauré un Plan Parkinson dont le premier but serait de recenser les syndromes parkinsoniens) mais elle pourrait y toucher plus de 120 000 personnes.

Notre conception du mécanisme et du traitement de la maladie décrite en 1817 par Sir James Parkinson [1] a remarquablement évolué depuis quelques décennies.

Pendant longtemps, on a pensé que les lésions étaient limitées à la substantia nigra et donc au système dopaminergique nigro-strié. Elles expliquaient les signes moteurs caractéristiques de la maladie (akinésie, rigidité, tremblement de repos). L'idée s'imposa donc d'un traitement substitutif par la dopamine. La L-DOPA, levo-DOPA dont la décarboxylation produit la dopamine, le permit. Initié simultanément aux Etats-Unis [2], au Canada [3] et en France [4] sous l'impulsion de Pierre Rondot, ce traitement s'avéra et reste le plus efficace. Cependant, à la suite d'expériences menées sur un modèle de singe rendu parkinsonien par l'injection d'une toxine, le MPTP, par Abdelhamid Benazzouz [5] à Bordeaux, la stimulation du noyau sous-thalamique fut tentée et réussie chez le patient parkinsonien par Alim-Louis Benabid et Pierre Pollack à Grenoble en 1993 [6] et se révéla plus efficace que celle d'autres régions [7, 8]. Elle donna des résultats comparables à ceux de la L-DOPA, permettant de relayer ce traitement lorsque cela s'avérait nécessaire. Alim-Louis Benabid nous fait part du bilan de vingt ans de son expérience.

Les études neuropathologiques systématiques, menées notamment par l'école de Eva et Heiko Braak à Francfort, ont montré que les lésions n'affectaient pas sélectivement la substantia nigra, comme on l'avait longtemps pensé, mais qu'elles touchaient, de façon souvent apparemment hiérarchique, de multiples régions cérébrales, paraissant même débiter dans le tissu nerveux périphérique [9, 10]. C'est ce dont traite Charles Duyckaerts du Laboratoire de Neuropathologie Raymond Escourrolle et de l'Institut du Cerveau et de la Moelle de l'Hôpital de La Salpêtrière

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : jjhauw@laposte.net

à Paris. Les données qu'il développe expliquent que des symptômes non moteurs (troubles dysautonomiques, psychiatriques, de l'olfaction, du sommeil, alors que la démence est plus rare si l'on écarte les démences à corps de Lewy) soient fréquemment associés aux symptômes moteurs lors de l'évolution de la maladie de Parkinson. Il traite aussi du mécanisme de formation des lésions. Léon Tremblay, de l'Institut des Sciences Cognitives de Lyon, pour ce qui le concerne, aborde la physiopathologie de la maladie en se focalisant sur les ganglions de la base. Il expose les données qu'il a obtenues avec un modèle voisin de celui utilisé par Abdelhamid Benazzouz, qui en diffère par la réversibilité des signes moteurs [11]. Il explore les effets moteurs et comportementaux de régions spécifiques du striatum et du noyau sous thalamique antérieur, dont les dysfonctionnements pourraient expliquer certains troubles de l'émotion et de la cognition observés au cours de la maladie de Parkinson et pourraient intervenir au cours des traitements substitutifs par la L-DOPA. Enfin, Gilles Fénelon et Pierre Césaro, du Service de Neurologie du Centre Hospitalo-Universitaire Henri Mondor de Créteil, exposent leur expérience sur l'état psychique du patient atteint de maladie de Parkinson.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] PARKINSON J. — An essay on the shaking palsy, London: Sherwood, Neely and Jones, 1817.
- [2] COTZIAS G.C., PAPAVALIOU P.S., GELLEN R. — Modification of parkinsonism-chronic treatment with L-dopa. *N. Engl. J. Med.*, 1969, 280, 337-45.
- [3] BARBEAU A. — Traitement de la maladie de Parkinson avec la L-DOPA. *Union Méd Can.*, 1969, 98, 183-6.
- [4] BOUDIN G., CASTAIGNE P., LHERMITTE F., BECK H., GUILLARD A. MARTEAU R. *et al.* — Traitement de la maladie de Parkinson avec la L-DOPA: A propos de 77 observations. Paris, *Rev. Neurol.*, 1970, 122, 89-1022.
- [5] BENAZZOZ A., GROSS C., FEGER J., BORAUD T., BIOLAC B. — Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur. J. Neurosci.*, 1993, 5, 382-9.
- [6] POLLAK P., BENABID A.L., GROSS C., GAO D.M., LAURENT A., BENAZZOZ A. *et al.* — Effets de la stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson. Paris, *Rev. Neurol.*, 1993, 149, 175-6.
- [7] BENABID A.L., POLLAK P., LOUVEAU A., HENRY S., DE ROUGEMONT J. — Combined (thalamotomy and stimulation) stereotaxic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl. Neurophysiol.*, 1987, 344-6.
- [8] BENABID A.L., BENAZZOZ A., LIMOUSIN P., KOUDSIE A., KRACK P., PIALLAT B. *et al.* — Dyskinesias and the subthalamic nucleus. *Ann. Neurol.*, 2000, 47, S189-92.
- [9] BRAAK H., DEL TREDICI K., RÜB U., DE VOS R.A., JANSEN STEUR E.N., BRAAK E. — Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging.*, 2003, 24, 197-211.
- [10] LÉBOUVIER T., CHAUMETTE T., PAILLUSSON S., DUYCKAERTS C., BRULEY DES VRANNES S., NEUNLIST M. *et al.* — The second brain and Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.*, 2009, 30, 735-41.

- [11] MOUNAYAR S., BOULET S., TANDE D., JAN C., PESSIGLIONE M., HIRSCH E.C. *et al.* — A new model to study compensatory mechanisms in MPTP-treated monkeys exhibiting recovery. *Brain*, 2007, 130, 2898-2914.

CONFÉRENCE INVITÉE

La maladie de Parkinson, les traitements par stimulation : vingt ans d'expérience

MOTS-CLÉS : PARKINSON. NOYAUX GRIS CENTRAUX. STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE

Stimulation therapies for Parkinson's disease: over the past two decades

KEY-WORDS (Index medicus) : PARKINSON. BASAL GANGLIA. DEEP BRAIN STIMULATION

Alim Louis BENABID *

RÉSUMÉ

Le traitement médical a dominé la scène thérapeutique à partir des années 60, grâce à l'invention de la levodopa. mais les dyskinésies qu'elle induit, en sont le revers de la médaille. La stimulation cérébrale à haute fréquence a rouvert le champ de la chirurgie, en offrant une alternative à morbidité minimale due à sa réversibilité. Elle s'est étendue à de nombreuses cibles (thalamus, pallidum interne, noyau subthalamique) et plus récemment au noyau pédonculopontin, excité grâce à une stimulation à basse fréquence. C'est l'efficacité du noyau subthalamique, suggéré par la recherche fondamentale, qui a assuré à la méthode sa place thérapeutique. De nouvelles cibles, également issues de la recherche, vont être évaluées par la recherche clinique. D'autres approches, notamment la thérapie génique, pourraient peut-être la remplacer ou la compléter.

SUMMARY

Levodopa has been the mainstay of treatment for Parkinson's disease since the 1960s, but the dyskinesias it induces are a major drawback. High-frequency deep brain stimulation offers a safe, reversible alternative. Targets include the thalamus, pallidum, subthalamic nucleus and, more recently, the pedunculopontine nucleus, which requires low-frequency excitation. The subthalamic nucleus is the preferred target in Parkinson's disease. Other treatments such as gene therapy are in the pipeline.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, CEA — 38054 Grenoble, e-mail : alimlouis@aol.com et alim-louis.benabid@cea.fr

Tirés à part : Professeur Alim Louis BENABID, même adresse
Article reçu et accepté le 12 octobre 2010

INTRODUCTION

Depuis sa description en 1817 la maladie de Parkinson a vu son paysage thérapeutique évoluer au fur et à mesure de la meilleure compréhension physiopathologique de cette maladie. Il ne faut pas oublier que le premier traitement faisant preuve d'une certaine efficacité a été neurochirurgical et l'on a observé, depuis 1942 où Myers effectua la première intervention jusqu'à nos jours, une quête constante du meilleur site où effectuer une lésion destructrice, site appelé la cible.

L'idée de réaliser une destruction découlait du principe général de la chirurgie fonctionnelle qui consistait à inactiver d'une manière ou d'une autre les structures cérébrales considérées comme responsables de l'apparition des symptômes.

Dans un ballet continu entre les hypothèses physiopathologiques, essentiellement tirées de l'anatomie et de la constatation des effets de certaines lésions pathologiques, et une démarche empirique, pour ne pas dire en aveugle, s'est faite paradoxalement la définition de cible, dont la taille fut de plus en plus réduite, produisant des effets thérapeutiques de plus en plus précis au prix de complications de plus en plus réduites. L'introduction de l'électrophysiologie peropératoire dans les années 1960, par M^{me} Albe-Fessard travaillant avec Gérard Guiot, a fait faire un bon en avant dans la détermination fondée sur l'électrophysiologie des cibles ainsi qu'en même temps dans la connaissance tant de la physiologie du mouvement que de ses perturbations pathologiques, notamment lors de la maladie de Parkinson.

Dans le meilleur des cas le symptôme essentiellement amélioré était le tremblement, avec néanmoins très peu d'effet sur l'akinésie et sur la rigidité, avec une instabilité du résultat qui avait tendance à s'estomper, nécessitant éventuellement une réintervention, et des complications responsables de déficits parfois permanents.

Dans ce contexte, l'apparition au début des années 1960 du traitement médical, par la levodopa puis par les agonistes dopaminergiques, qui avait l'avantage d'une efficacité certaine, et souvent spectaculaire, sur la triade symptomatique tremblement, akinésie, rigidité, allait entraîner la quasi-disparition des indications chirurgicales. Cependant, l'apparition, après cinq à dix ans de traitement continu, de dyskinésies induites par la levodopa allait assombrir ce tableau idyllique, l'intensité des dyskinésies venant rapidement annuler le bénéfice du traitement.

Cette circonstance fut à l'origine d'une floraison d'approches thérapeutiques alternatives visant à fournir une efficacité thérapeutique comparable à celle de la levodopa sans en avoir les inconvénients mais également sans avoir les complications de la chirurgie. Le désir par ailleurs de ralentir le processus dégénératif, voire d'espérer une guérison de la maladie, est à l'origine des thérapeutiques de remplacement telles que les greffes neurales et plus récemment la thérapie génique.

Dans ce contexte de recherche de nouvelles approches thérapeutiques, nous avons eu la chance d'observer un effet inattendu de la stimulation électrique utilisée pour localiser la cible. En 1987, lors d'une thalamotomie pour tremblement essentiel, il est apparu qu'au-delà d'une centaine de hertz la stimulation électrique peropératoire,

classiquement excitatrice, destinée à déterminer les limites de la cible à coaguler, en l'occurrence le noyau ventral intermédiaire du thalamus, avait des effets pour le moins opposés puisqu'elle obtenait le même résultat que ce que l'on attendait d'une lésion, c'est-à-dire un arrêt du tremblement, mais d'une manière réversible, diminuant ainsi notablement la morbidité de la chirurgie.

État actuel des indications et des résultats de la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson

La découverte, au cours de cette démarche de sérendipité, des effets paradoxaux de la stimulation à haute fréquence a permis rapidement le développement, en raison de l'existence préalable des outils nécessaires (électrodes et stimulateurs implantables programmables) et qui étaient utilisés pour la stimulation à basse fréquence, principalement appliquée au traitement de la douleur par excitation de structures neurales (thalamus ou cordons postérieurs de la moelle) d'ouvrir un champ nouveau de la neurochirurgie fonctionnelle, la **stimulation cérébrale profonde à haute fréquence**, qui induit une inhibition fonctionnelle ou plus généralement une neuro-modulation des structures impliquées.

Stimulation du noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM)

L'application de cette méthode à la cible qui était considérée comme la cible élective pour le tremblement par la thalamotomie [1] a rapidement démontré la validité du concept [2, 3], en permettant l'abolition complète du tremblement parkinsonien dans 85 % des cas avec une permanence remarquable de l'effet pour des suivis cliniques de plus de vingt ans.

La morbidité était réduite, même dans les implantations bilatérales alors que les thalamotomies bilatérales étaient en général évitées en raison d'un taux beaucoup plus élevé de ces complications. L'effet sur le tremblement est pratiquement exclusif, l'amélioration de l'akinésie et de la rigidité étant véritablement non significative.

L'efficacité de la stimulation à haute fréquence de VIM s'est avérée aussi importante dans le cas du tremblement essentiel, avec néanmoins l'apparition d'un phénomène d'accoutumance en fonction du temps, lié à des paramètres de stimulation élevés et à une stimulation continue, nécessités par certains cas de tremblement essentiel particulièrement amples. Cette tolérance est par ailleurs réversible à la suite d'une fenêtre thérapeutique, quand le malade tolère l'arrêt de la stimulation pendant éventuellement plusieurs semaines ; la réapparition de cette tolérance peut être prévenue voire diminuée, par la reprise d'une stimulation non continue (en programmant le simulateur pour un arrêt nocturne) ainsi que d'une intensité de stimulation volontairement limitée sans rechercher une abolition totale du tremblement. Il semble par ailleurs [4] que la cible optimale dans les cas de tremblement essentiel soit légèrement plus profondément située, à l'entrée des afférences cérébelleuses du noyau VIM.

Stimulation du pallidum interne (Globus pallidus internus, GPi)

La pallidotomie avait été introduite en 1952 par l'école de Lars Leksell [5] et avait produit des résultats comparables à ceux de la thalamotomie mais à peine plus efficaces sur l'akinésie et la rigidité au point qu'elle avait perdu rapidement son intérêt. Elle avait été réintroduite par le groupe de Lauri Laitinen en 1992 [6] avec plus de succès car elle démontrait l'efficacité sur un symptôme nouveau, absent du temps de Leksell, que sont les dyskinésies levodopa induites. Par extension des effets observés dans VIM, la stimulation à haute fréquence de GPi a été introduite à partir de 1992 [7, 8]. Les résultats ont encore confirmé l'équivalence entre effets de la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence et des pallidotomies, ainsi que la faible morbidité en grande partie liée à la réversibilité.

La méthode est apparue comme un progrès par rapport à VIM en raison de cet effet sélectif sur les dyskinésies particulièrement handicapantes ainsi que des effets sur l'akinésie et la rigidité.

La complication déjà connue dans la pallidotomie de troubles visuels liés à l'extension, soit de la lésion (quadranopsie), soit de la stimulation (phosphènes induits dans le cadre infero latéral ipsilatéral à l'implantation) a été rapidement supprimée en positionnant l'électrode plus haut ou en choisissant un contact de stimulation plus éloigné de la bandelette optique. La pratique de la stimulation pallidale s'est particulièrement répandue aux États-Unis, ou du fait de la pratique large de la pallidotomie l'agrément par la FDA a été facile à obtenir.

Stimulation du noyau subthalamique NST

Les publications en 1990 par l'équipe de Mahlon DeLong [9] et de Tipu Aziz [10] qui montraient que la destruction du noyau subthalamique chez le singe rendu parkinsonien par la toxine MPTP permettait de supprimer les symptômes de la série parkinsonienne, au prix de dyskinésies hemiballiques telles que celles observées lors des hémorragies du corps de Luys, ouvrent la voie à des cibles proposées sur la foi de données précliniques et non plus en tant qu'extension empirique de cibles déjà utilisées pour la chirurgie. Or l'expérience acquise au cours de six ans de stimulation à haute fréquence de VIM et de GPi avait montré la relative innocuité de la stimulation par rapport à la lésion, notamment bilatérale, tout en en répliquant les effets, et nous avait permis d'oser aborder cette cible, comme l'ont confirmé d'autres données précliniques. La cible subthalamique présente des avantages particuliers qui lui valent son succès retentissant : elle occupe une place stratégique en sortie des ganglions de la base qui lui permet de concentrer et d'intégrer les influences de certains noyaux gris centraux, du cortex moteur, du noyau pedonculo pontin et d'exercer un rôle de contrôle sur la structure principale de sortie des ganglions de la base qu'est le pallidum interne se projetant sur le thalamus moteur ; sa morphologie très compacte permet de stimuler une part très significative de sa population neuronale, la densité de sa structure entourée de faisceaux de fibres blanches lui

donne une visibilité particulière en IRM, par contre la proximité et la richesse de son entourage structurel en font une cible où les effets secondaires sont multiples du fait même de la proximité de ces structures qui peuvent être facilement atteintes par la diffusion de la stimulation électrique quand l'électrode est placée en proximité de sa périphérie. Sa structure complexe, malgré sa petite taille, associe un contingent supéro antero externe liée de façon prépondérante à la fonction motrice, une part très importante est dévolue à des fonctions associatives, la partie la plus mésiale et inférieure est quant à elle en relation avec les structures limbiques permettant de prévoir son implication dans des fonctions cognitives et comportementales : ceci aura l'inconvénient lors de la stimulation des malades parkinsonniens d'associer des effets secondaires de type thymiques ou comportementaux, mais aura l'avantage aussi d'offrir des perspectives thérapeutiques dans le domaine des pathologies neuropsychiatriques telles que les troubles obsessionnels compulsifs. De fait, les effets cliniques positifs sont très rapidement observés du fait même de l'extrême efficacité de cette cible [11] : le tremblement, l'akinésie et la rigidité sont contrôlés d'une manière équivalente à celle du meilleur traitement médicamenteux, avec en plus la stabilité de l'effet dans le temps comparée à l'amélioration cyclique du traitement médicamenteux où l'effet maximum antiparkinsonien n'est observé qu'au moment des pics de dose (effet ON) qui vont alterner avec des effets quasiment absents lors du minimum de dose (effet OFF), dans une alternance ON-OFF de plus en plus brutale au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Les bénéfices obtenus en continu par la stimulation de STN sont du même ordre de grandeur que les effets au pic de la période ON et constituent pour chaque malade le meilleur prédicteur d'efficacité en même temps qu'un critère d'inclusion très fiable, et un test de qualité du résultat postopératoire.

La qualité de cet effet est telle qu'elle permet une diminution des doses thérapeutiques de traitement dopaminergique de l'ordre de 65 % en équivalent quotidien de doses (levodopa equivalent daily dose LEDD), ce qui permet ainsi de diminuer dans une proportion égale voire même de faire disparaître les dyskinésies, puisqu'elles constituent les effets secondaires indésirables du traitement médicamenteux.

Il y a également une amélioration, quoique moindre, des troubles axiaux (marche équilibrée), la parole quoique améliorée à 30 % ne l'est pas autant que les symptômes moteurs de la triade à 60 % par contre le freezing de la marche résistant au traitement médicamenteux (freezing de la phase ON) ne sont pas améliorés quand ils existent préalablement, ou ne seront pas contrôlés quand ils apparaîtront au cours de l'évolution de la maladie. Quand ils surviennent, ces freezing de la phase ON sont susceptibles d'annuler complètement les bénéfices obtenus sur le reste de la symptomatologie. Les effets secondaires sont liés au voisinage du STN riche en structures fonctionnelles telles que le faisceau lemniscal, le faisceau pyramidal, les fibres du nerf moteur oculaire commun, respectivement responsables de paresthésies, de contractions musculaires, de déviation du regard, mais également à sa structure interne notamment au contingent limbique qui va être responsable de troubles de l'humeur et du comportement. Les complications neurocognitives sont

minimes et surviennent chez environ 10 % des malades sous la forme d'une diminution de la fluence verbale [12] sans atteinte des capacités fonctionnelles, les confusions postopératoires toujours régressives sembleraient liées à la traversée bilatérale par les tubes guidés lors de la phase exploratoire des noyaux caudés. La dépression et la suicidalité ont été largement débattues et leur fréquence évaluée différemment par les diverses équipes (dans notre série de plus de cinq cents malades et trois cibles confondues, nous n'avons déploré qu'un suicide et sept tentatives alors que certaines équipes rapportent des taux dix fois plus élevés) il faut prendre en compte l'aspect multifactoriel du déterminisme de ces troubles dépressifs ou suicidaires, les malades en postopératoire, surtout quand ils sont améliorés, ont à subir le choc sociétal d'une réinsertion brutale souvent sans préparation dans un milieu socio-familial vis-à-vis duquel leurs relations ont été profondément perturbées depuis dix à quinze ans, en plus du fait que la diminution de l'ordre de 65 % des doses de traitement dopaminergique constitue un facteur dépressogène ou pour le moins non psychotonique. De la même façon l'observation d'une apathie [13] n'est pas un effet secondaire direct de la stimulation à haute fréquence de STN mais au contraire une conséquence de ses bénéfices liée à la diminution de la dose de Dopa. Ce symptôme n'était, pas considéré comme un symptôme de la maladie de Parkinson étant donné qu'il n'existe pas d'observation jusqu'à ce jour de parkinsoniens sévères non traités et que l'apathie était ainsi masquée par l'efficacité du traitement dopaminergique.

Stimulation du noyau pédonculopontin PPN

Comme nous venons de le signaler les freezings de la phase ON, qu'ils soient préexistants ou d'apparition secondaire, ne sont pas significativement améliorés par la stimulation de STN. A la suite de données précliniques obtenues une fois encore par l'équipe de Tipu Aziz [14] à Oxford, il apparaît que le noyau pédonculopontin est un élément important du contrôle de la marche et l'expérimentation faite chez le singe MPTP suggère que cette cible pouvait être utilisée pour corriger ce freezing de la phase ON, en excitant ce noyau c'est-à-dire en le stimulant à basse fréquence aux alentours de 25 Hz et non pas à haute fréquence à 130 Hertz.

Une étude pilote a été menée en 2005 [15] et plus récemment par notre équipe, confirmant cette prédiction venue de l'expérimentation fondamentale chez l'animal. Néanmoins les résultats semblent être complémentaires et non pas substitutifs aux résultats de la stimulation de STN, ils sont inégaux d'un malade à l'autre, vraisemblablement en raison de l'extrême petitesse de la cible et donc de la variabilité de la position de l'électrode par rapport à la structure efficace, mais même dans le cas d'un positionnement responsable de résultats très positifs, ceux-ci sont fluctuants dans le temps, nécessitent des réglages fréquents [16]. Il existe aussi des effets secondaires liés aux structures voisines, notamment des paresthésies induites par la stimulation du faisceau lemniscal, mais aussi du fait de la physiologie intrinsèque de PPN encore mal connue. Ainsi nous avons pu observer un effet éveillant (proximité ou passage de fibres de la réticulée ascendante) à basse fréquence avec en corollaire un net effet

hypnogène, la stimulation aux alentours de 80 Hz entraînant une mise en sommeil lent de type non REM, sans résolution du tonus musculaire [17]. Une série de malades opérés avec succès dans STN mais présentant des troubles du freezing de la période ON ont été implantés à l'aide de deux électrodes dans PPN permettant une amélioration significative et complémentaire de la symptomatologie de ces malades. Il est à souligner à ce sujet que l'implantation de deux cibles chez un même sujet et leur stimulation à des fréquences différentes est possible sur le plan chirurgical, bien toléré dans la période immédiatement postopératoire et que la dualité des effets en fonction de la fréquence permet chez un même malade d'inhiber une structure (STN) en la stimulant à 130 Hz et en même temps en « exciter » une autre (PPN) à 25 Hz.

Comparaison des mérites respectifs des cibles STN et GPi

Un consensus s'était établi à travers la littérature publiée depuis 1993 à l'introduction de la stimulation de STN, sur le fait que cette cible semblait la meilleure en raison de son efficacité spectaculaire sur la triade, sur la diminution importante des doses de traitement qui était ainsi permise, avec comme conséquence complémentaire la diminution voire la disparition des dyskinésies. À l'opposé la cible pallidale même si dans certaines séries elle fournit des améliorations des symptômes moteurs voisins de ceux obtenus par la stimulation de STN, par contre l'efficacité sélective sur les dyskinésies était un bénéfice notable permettant de supporter le maintien des doses, la taille de la situation du pallidum interne est responsable de moins d'effets secondaires par diffusion de la stimulation en dehors de la cible. Une étude multicentrique [18] récente a détruit ce consensus en apportant des résultats cliniques mettant en évidence l'égalité des bénéfices sur la diminution des symptômes, et la compensation de la baisse de doses obtenues dans STN par la moindre fréquence de complications neuro cognitives dans la cible pallidale. Cette étude est malheureusement fort contestable en raison particulièrement de la sélection des malades de niveau de sévérité modérée, et surtout d'une amélioration de la symptomatologie comparativement beaucoup plus faible que dans le reste de la littérature de l'ordre de 30 % au lieu de 65, qui pourrait suggérer une qualité insuffisante du geste chirurgical. En fait, plutôt que de chercher à mener un faux combat destiné à établir une prééminence d'une cible par rapport à une autre, il conviendrait d'aborder une stratégie cumulative en associant les deux cibles dans certains profils de sévérité des malades de la même façon qu'on a pu associer les deux cibles STN et PPN en cas de freezing de la marche.

On pourrait en effet proposer comme attitude générale, la stimulation en premier lieu de la cible STN permettant d'obtenir dans le meilleur des cas une amélioration des symptômes avec diminution des doses médicamenteuses. Quand la diminution de ces doses entraîne la réapparition d'une apathie et ou d'une hypophonie, la réintroduction de la thérapeutique médicale est en général capable de contrôler ces symptômes dont la sensibilité à la stimulation de STN est clairement insuffisante. L'inconvénient de la réintroduction d'une thérapeutique dopaminergique est

l'induction quasi systématique des dyskinésies à partir d'une certaine dose, due et majorée par l'effet prodyskinésiant de l'inhibition du noyau STN (tel que le prouve l'apparition d'hémiballisme dans des hémorragies survenant dans la région du corps de Luys). On peut alors proposer comme troisième étape l'implantation complémentaire du pallidum, qui supprime les dyskinésies et rend tolérable la réintroduction de la dopathérapie et voire son escalade progressive.

Pour compléter cette stratégie d'association progressive de cibles on peut tout à fait imaginer de combiner dans une troisième étape l'implantation complémentaire de PPN, si son inefficacité se confirme et quand les modalités de sa stimulation auront été précisées.

La stimulation à haute fréquence du noyau subthalamique est elle neuro protectrice ?

En acceptant l'hypothèse que la stimulation à haute fréquence entraîne une inhibition des structures ou des circuits stimulés, on peut supposer que l'hyperactivité connue du noyau subthalamique dans le syndrome parkinsonien lié à la déafferentation dopaminergique, est elle-même source de neuro toxicité par excès de libération de glutamate sur ses cibles telles que la substance noire reticulata mais aussi compacta. Elle pourrait être contrecarrée par les effets inhibiteurs de la stimulation de STN. Ceci aurait pour conséquence de diminuer la charge neurotoxique sur les cellules dopaminergiques restantes de la substance noire et ainsi de ralentir le processus neuro dégénératif, voire même de l'arrêter. Sachant par ailleurs qu'un certain nombre de neurones dopaminergiques sont dormants [19], c'est-à-dire qu'ils ne sécrètent plus de dopamine mais que les corps cellulaires ne sont pas morts, on peut espérer que la levée de l'agression glutamatergique permette le redémarrage biologique de ces neurones, c'est-à-dire une production au moins en partie retrouvée de dopamine et donc une diminution du syndrome parkinsonien. Nous avons apporté des arguments expérimentaux chez le rat d'abord [20] puis chez le singe [21] mettant en évidence une neuro protection significative des cellules dopaminergiques en face de la toxicité induite chez le rat par l'injection de 6-hydroxydopamine dans le striatum ou chez le singe par administration systémique de MPTP. Ces éléments neuro protecteurs jouent aussi bien sur l'expression de la tyrosine hydroxylase, enzyme de synthèse pouvant être considérée comme un marqueur biologique, que sur le nombre de cellules survivant à l'agression. La preuve de cette théorie de la neuroprotection et la confirmation des effets ainsi observés est difficile à obtenir chez l'homme où la maladie diffère des modèles expérimentaux par la longueur du développement de la dégénérescence. L'évaluation des effets neuroprotecteurs ne peut se faire qu'en observant dans le temps (d'où des séries longues et coûteuses) l'évolution de l'index UPDRS III moteur en situation OFF-OFF, c'est-à-dire sans médicaments et sans stimulation, ce qui correspond en principe à l'état de base de la maladie. Sur une série rétrospective non contrôlée de 89 malades nous avons pu observer que 25 % d'entre eux continuent à s'aggraver à un an, que 36 % avaient une valeur de l'UPDRS III stabilisée dans une fourchette de $\pm 15\%$ qui correspond à la

fourchette de sensibilité du score UPDRS III et que 38 % d'entre eux amélioreraient leur score UPDRS III en situation OFF-OFF. Dans la moitié d'entre eux, soit 19 % des malades, cette amélioration persistait pendant cinq ans. Ces éléments ne permettent néanmoins pas de prouver la réalité de cet effet neuroprotecteur, l'argument principal étant que l'on connaît les effets rémanents du traitement dopaminergique et peut-être de la stimulation, ce qui imposerait, pour se dégager de cet argument, de maintenir en état OFF-OFF ces malades graves pendant des périodes de plusieurs jours voire de quelques semaines, ce qui est impensable. Le seul moyen de le prouver en dehors de l'analyse histologique de ces cerveaux heureusement fort peu disponibles, serait d'évaluer la quantité de neurotransmetteurs disponibles tout au moins les capacités de recapture de la dopamine par tomographie par émission de positons en utilisant la fluorodopa. Ces expérimentations sont lourdes et surtout coûteuses à mettre en œuvre. La seule qui ait été reportée à ce jour est celle de Leenders [22] qui a conclu à l'absence de neuroprotection. Ces résultats sont néanmoins à prendre avec circonspection quand on sait que la cohorte de malades étudiés avaient une longue durée d'évolution constituant ainsi un groupe de malades particulièrement sévères chez qui il n'est peut-être plus possible de protéger un nombre significatif de neurones. Si cela était, l'impact serait extrêmement important tant sur le plan biologique, en permettant de retarder la maladie et ses conséquences y compris socio-familiales, que sur le plan financier en raison de la nécessité d'implanter un plus grand nombre de malades, mais dont le coût postopératoire serait peut-être relativement minime. La réalité de cette neuroprotection devrait par ailleurs être affirmée avant de pouvoir envisager éthiquement d'implanter des malades à un stade peu évolué de la maladie où le bénéfice instantané serait relativement faible par rapport au risque couru qui est le même quel que soit le stade d'évolution.

Que nous a appris l'expérience au cours de presque vingt-cinq ans de stimulation cérébrale profonde ?

En premier lieu, même si on n'en connaît mal les mécanismes, l'observation confirme systématiquement l'évidence au plan phénoménologique de la grande similarité des effets de la stimulation à haute fréquence et de ceux des lésions pratiquées dans les mêmes cibles. Ceci est confirmé dans les trois structures préalablement cités telles que le thalamus, le pallidum et le noyau subthalamique, ainsi que dans de nouvelles cibles utilisées pour deux indications telles que l'hypothalamus postérieur pour les algies vasculaires de la face, le nucleus accumbens pour les addictions et la dépression. Ceci ne peut pas l'être dans le noyau pédonculopontin, puisque l'efficacité de cette cible est obtenue à basse fréquence, qui excite les contingents neuronaux, alors que la haute fréquence ajouterait une inhibition fonctionnelle à la perte neuronale dans ce noyau, qui est une observation contingente de l'évolution de la maladie.

En second lieu, il apparaît clairement qu'on ne peut plus parler de cible (ou de centre) responsable de tel ou tel symptôme ou syndrome, car chacun des symptômes

ou syndromes peut être positivement influencé par la stimulation à haute fréquence de plusieurs cibles : on peut en effet améliorer le tremblement parkinsonien par stimulation du VIM, de GPI, et de STN ; de la même façon la stimulation de STN peut améliorer les symptômes de la triade parkinsonienne, les troubles obsessionnels compulsifs, certaines formes d'épilepsie en attendant l'évaluation de nouvelles indications. Se trouve ainsi confortée une vision plus holistique de la pathologie mais aussi de la physiologie cérébrale, où des fonctions sont prises en charge par des réseaux impliquant plusieurs centres ou noyaux, eux-mêmes étant des lieux d'intersection de plusieurs réseaux. Ce concept rend compte aussi bien de la redondance neuronale, du maintien de l'homéostasie fonctionnelle par compensation d'un circuit défaillant par une reprise en charge par d'autres circuits, et de l'intégration de modalités en apparence différentes mais en fait subtilement et profondément intriquées. On apprend également que l'inhibition fonctionnelle de ces structures, en supprimant les symptômes, laisse néanmoins sous-jacente la fonction normale qui n'est d'ailleurs en général pas altérée par la stimulation d'une structure chez un sujet sain. Ceci suggère le concept de futilité de certaines structures, qui trouvent leur utilité dans la sophistication des fonctions cérébrales dont elles sont responsables, mais qui peuvent néanmoins être supprimées par lésion ou inhibées par stimulation à haute fréquence sans que la fonction élémentaire ne soit abolie. On peut comprendre ce phénomène en prenant en compte l'évolution qui complexifie les structures en rajoutant des boucles de rétro feed-back et des circuits redondants, sans pour autant que les diverses phases de cette évolution remplacent un système par un système plus évolué et plus simple. L'augmentation de la complexité liée à cette sophistication augmente le risque de dysfonctionnement. Du point de vue de la neurochirurgie, la futilité de ces systèmes est la bienvenue car elle permet l'intervention thérapeutique sans création de déficit plus important que les bénéfices obtenus.

Que savons-nous des mécanismes d'action ?

Bien que la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence ait été mise en œuvre il y a 25 ans en février 2012, il reste classique de dire que les mécanismes d'action en sont pour le moment très mal élucidés. Néanmoins, il apparaît clairement que le mécanisme n'est pas unique mais plutôt la combinaison de plusieurs phénomènes mis en jeu par la stimulation. De toute évidence, il ne s'agit pas d'une lésion créée puisque l'arrêt de la stimulation permet au système et aux symptômes de retourner à leur état préalable. Des données expérimentales ou humaines donnent de nombreux exemples d'une inhibition véritable de l'activité neuronale, et dans d'autres situations la stimulation ne s'accompagne pas de l'extinction de la décharge des potentiels d'action. Il est clair également qu'il existe une activation rétrograde des axones passant par le site de stimulation, telle qu'on peut l'observer au niveau du cortex moteur qui est rétroactivé par la stimulation du noyau subthalamique où ce cortex moteur se projette. Il est difficile de tirer des arguments biochimiques qui ne peuvent être obtenus que par la micro dialyse dont la résolution tant spatiale que temporelle est irrelevante, ce qui en rend toutes les conclusions à ce jour publiées

impossibles à interpréter. Nous avons mis en évidence l'existence d'une inhibition de la production et de la sécrétion de neurotransmetteurs ou d'hormones aussi bien dans des cellules de prolactinome que dans les cellules PC 12 en culture [23]. On peut ainsi imaginer que dans le cas d'activation axonale, par exemple entre le noyau STN et le pallidum qui devrait aboutir à une excitation au niveau synaptique, ne déclenche pas en fait cet effet du fait de l'épuisement du contenu présynaptique. Enfin nous avons fait initialement l'hypothèse d'un Jamming c'est-à-dire que l'injection dans le circuit neuronal stimulé d'une activité répétitive à haute fréquence ne contenant aucun message sémantique, ce que Cameron McIntyre appelle la variance zéro, [24] ce qui ne permet plus au circuit de s'engager dans des phénomènes répétitifs sur un mode de boucle rétroactive, comme c'est le cas pour le tremblement. Les expériences montrant que la distribution spectrale du signal est altérée par la stimulation à haute fréquence vont dans ce sens et qu'elles aboutissent à la suppression des activités dans la bande bêta dont il a été montré [25] qu'elles sont fortement accrues dans le syndrome parkinsonien, mais aussi de façon plus générale dans les maladies neuro-dégénératives où l'on retrouve les activités burstées et répétitives dans une même structure pour des pathologies différentes. Ainsi en est-il des activités burstées dans STN dans la maladie de Parkinson mais également dans les troubles obsessionnels compulsifs [26].

En conclusion de ce chapitre sur les mécanismes d'action, il semble que la stimulation cérébrale profonde induit un ensemble complexe d'effets allant de l'inhibition neuronale à l'arrêt de la sécrétion des neurotransmetteurs en s'accompagnant de l'hyperexcitation rétrograde de certains circuits et de la désynchronisation des activités neuronales donnant naissance à l'augmentation des fréquences dans la bande bêta. Les travaux très récents utilisant des méthodes optogénétiques permettant des stimulations sélectives des canaux membranaires, et de ce fait de façon sélective des excitations ou des inhibitions, tendent à montrer que le rôle de l'activité des fibres de projections corticales motrices sur le noyau subthalamique occupe une place importante dans ces mécanismes [27].

Perspectives et alternatives

La stimulation cérébrale profonde à haute fréquence de VIM, STN et GPi, associée à la stimulation à basse fréquence de PPN, constitue à ce jour un arsenal offert par la stimulation cérébrale profonde, à haute et basse fréquence. Les stratégies de combinaison de ces cibles, comme nous venons de l'évoquer, doivent être élaborées et affinées et constituent à notre avis la première perspective d'ordre supérieur offerte comme traitement de la maladie de Parkinson. La démonstration chez l'homme des propriétés neuro protectrices de la stimulation de STN, dont de nombreuses preuves expérimentales ont été apportées par ailleurs, reste à faire. La stimulation corticale de la zone motrice dont une approche très convaincante a été réalisée chez le singe [28] et a conduit à un essai clinique dont les résultats pour la stimulation corticale unilatérale ne sont pas encore complètement publiés. Les

résultats préliminaires permettent de penser qu'il existerait une efficacité potentiellement utilisable sans qu'on ait actuellement d'arguments pour considérer que ce soit une méthode qui supprime les quatre cibles préalablement évoquées parmi les perspectives très récentes on peut citer :

la stimulation cordonale postérieure d'après les données expérimentales récentes de Miguel Nicolelis [29] même les premières applications cliniques se sont avérées décevantes [30], et la stimulation de l'hypothalamus postérieur d'après les données expérimentales déjà plus anciennes de Brian Bland [31]. Ces données ont conduit à l'élaboration de protocoles de recherches cliniques de phase I actuellement en cours dans plusieurs équipes. Il sera particulièrement intéressant d'en suivre les résultats dans les années à venir, sans qu'il soit actuellement possible de dire si l'application humaine reproduira d'une manière satisfaisante et utile les résultats expérimentaux jusqu'alors rapportés.

Les alternatives, qui pourraient remplacer la stimulation des méthodes de stimulation sont actuellement nombreuses. L'histoire des *greffes neurales* qui remontent déjà à plusieurs décennies n'a toujours pas dépassé le niveau expérimental mais étant donné l'énormité de l'effort de recherche international entrepris dans ce domaine par les meilleures équipes, il est certain que les greffes neurales n'ont pas dit leur dernier mot. La *thérapie génique* en est encore à ses balbutiements mais déjà trois voies ont été explorées dont il faut encore attendre les résultats pour se prononcer : la modification du profil fonctionnel d'une cible par transfection d'autres neurotransmetteurs (par exemple la transformation du noyau STN glutamatergique en une structure gabaergique par la transfection du gène de la GAD [32], la modification du processus de neuro dégénération par la transfection de facteurs de croissance telle que la Neurturine [33], ou dans une perspective résolument plus curative, la transfection simultanée des trois gènes principaux codant pour les trois enzymes de synthèse de la dopamine, AADC, TH et CHI, [34].

CONCLUSION

La maladie de Parkinson a toujours été emblématique.

- par son tableau clinique touchant les multiples aspects de la fonction motrice et certains aspects cognitifs liés à sa mise en œuvre ;
- son profil physiopathogénique lié au moins dans un premier temps à la dégénérescence sélective du système dopaminergique.
- par son profil thérapeutique permettant l'administration d'un précurseur de la molécule principalement manquante.
- par la richesse de son réseau neuronal offrant une grande variété de cibles pouvant être manipulées par plusieurs types de paradigmes de stimulation.

— et par la multiplicité des options thérapeutiques qui s'ouvrent à elle, certaines déjà validées, d'autres en cours de validation et d'autres enfin nourrissant des espoirs pour le futur.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] OHYE C., MAEDA T., NARABAYASHI H. — Physiologically defined Vim nucleus. Its special reference to control of tremor. *Appl. Neurophysiol.*, 1977, 39, 285-295.
- [2] BENABID A.L., POLLAK P., GROSS C., *et al.* — Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct. Neurosurg*, 1994, 62, 76-84.
- [3] LIMOUSIN P., POLLAK P., BENAZZOZ A., *et al.* — Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*, 1995, 345, 91-95.
- [4] DEUSCHL G., SCHADE-BRITTINGER C., KRACK P., *et al.* A randomised trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 896-908. Erratum in: *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 1289.
- [5] SVENNILSON E., TORVIK A., LOWE R., *et al.* — Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr. Neurol. Scand.*, 1960, 35, 358-377.
- [6] LAITINEN L.V., BERGENHEIM A.T., HARIZ M. — Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurosurg*, 1992, 76, 53-61.
- [7] SIEGFRIED J., LIPPITZ B. — Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *J. Neurosurgery*, 1994, 35, 1126-1130.
- [8] LIMOUSIN-DOWSEY P., POLLAK P., VAN BLERCOM N., *et al.* — Thalamic, subthalamic nucleus and internal pallidum stimulation in Parkinson's disease *J. Neurol.*, 1999, 246 [Suppl 2], II/42-45.
- [9] BERGMAN H., WICHMANN T., DELONG MR. — Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*, 1990, 249, 1436-1438.
- [10] AZIZ TZ, PEGGS D, SAMBROOK MA, *et al.* — Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov. Dis.*, 1991, 6, 288-292.
- [11] KRACK P, BATIR A, VAN BLERCOM N, *et al.* — Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 1925-1934.
- [12] JAHANSHANHI M, ARDOUIN CM, BROWN RG, *et al.* — The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain*. 2000, 123, 1142-54.
- [13] THOBOIS S, ARDOUIN C, LHOMMÉE E, *et al.* — Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*, 2010, 133, 1111-27.
- [14] JENKINSON N, NANDI D, MIALL RC, *et al.* — Pedunculopontine nucleus stimulation improves akinesia in a Parkinsonian monkey. *Neuroreport*, 2004, 15, 2621-2624.
- [15] MAZZONE P, LOZANO A, STANZIONE P, *et al.* — Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport*, 2005, 16, 1877-1881.
- [16] FERRAYE MU, DEBU B, FRAIX V, *et al.* — *Brain*, 2010, 133 (Pt 1), 205-14.

- [17] ARNULF I, FERRAYE M, FRAIX V, *et al.* — Sleep induced by stimulation in the human pedunculopontine nucleus area. *Ann. Neurol.*, 2010, 67 (4), 546-9.
- [18] FOLLETT KA, WEAVER FM, STERN M, *et al.* — Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 2077-91.
- [19] JAVOY-AGID F, HIRSCH EC, DUMAS S, *et al.* — Decreased tyrosine hydroxylase messenger RNA in the surviving dopamine neurons of the substantia nigra in Parkinson's disease: an *in situ* hybridization study. *Neurosci.*, 1990, 38, 245-53.
- [20] PIALLAT B, BENAZZOUZ A, BENABID AL. — Subthalamic nucleus lesion in rats prevents dopaminergic nigral neuron degeneration after striatal 6-OHDA injection: behavioural and immunohistochemical studies. *Eur. J. Neurosci.*, 1996, 8, 1408-1414.
- [21] WALLACE BA, ASHKAN K, HEISE CE, *et al.* — Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain*, 2007, 130, 2129-2145. Epub 2007 Jun 20.
- [22] PORTMAN AT, VAN LAAR T, STAAL MJ *et al.* — Chronic stimulation of the subthalamic nucleus increases daily on-time without dyskinesia in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2006, 12, 143-8.
- [23] XIA R, BERGER F, PIALLAT B, *et al.* — Alteration of Hormone and Neurotransmitter Production in Cultured Cells by High and Low Frequency Electrical Stimulation *Acta Neurochir. (Wien)*, 2007, 149, 67-73, discussion 73.
- [24] CAMARON C., MCINTYRE, WARREN M. *et al.* — Cellular Effects of Deep Brain Stimulation: Model-Based Analysis of Activation and Inhibition. *J. Neurophysiol.*, 2004, 91, 1457-1469.
- [25] KÜHN AA, FOGELSON N, LIMOUSIN PD, *et al.* — Frequency-specific effects of stimulation of the subthalamic area in treated Parkinson's disease patients. *Neuroreport*, 2009, 20, 975-8.
- [26] PIALLAT B., POLOSAN M., FRAIX V, *et al.* — Subthalamic neuronal firing in obsessive-compulsive disorder and Parkinson disease. *Ann. Neurol.*, 2010 Dec 28, [Epub ahead of print]
- [27] GRADINARU V., MOGRI M., THOMPSON KR, *et al.* — Optical Deconstruction of Parkinsonian Neural Circuitry, *Science*, 2009, 324, 354-9. Epub 2009 Mar 19.
- [28] DROUOT X., OSHINO S., JARRAYA B., *et al.* — Functional recovery in a primate model of Parkinson's disease following motor cortex stimulation. *Neuron.*, 2004, 44, 769-778.
- [29] FUENTES R., PETERSSON P., SIESSER WB, *et al.* — Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease. *Science*, 2009, 323, 1578-82.
- [30] THEVATHASAN W, MAZZONE P, JHA A, *et al.* — Spinal cord stimulation failed to relieve akinesia or restore locomotion in Parkinson disease. *Neurology*, 2010, 74, 1325-7. No abstract available.
- [31] YOUNG CK, KOKE SJ, KISS ZH, *et al.* — Deep brain stimulation of the posterior hypothalamic nucleus reverses akinesia in bilaterally 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Neuroscience*, 2009, 162, 1-4.
- [32] KAPLITT MG, FEIGIN A, TANG C, *et al.* — Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet*, 2007, 369, 2097-2105.
- [33] MARKS WJ JR, BARTUS RT, SIFFERT J, *et al.* — Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2010, 9, 1164-72. Epub 2010 Oct 20.
- [34] JARRAYA S., BOULET S., RALPH GS., *et al.* — Dopamine gene therapy for Parkinson's disease in a nonhuman primate without associated dyskinesia. *Sci. Transl. Med.*, 2009, 2, 2ra4 ()

COMMUNICATION

Évolution des connaissances sur le processus pathologique de la maladie de Parkinson

MOTS CLEFS : MALADIE DE PARKINSON. CORPS DE LEWY. SUBSTANTIA NIGRA

Update on the pathophysiology of Parkinson's disease

KEY WORDS (Index medicus) : PARKINSON'S DISEASE. LEWY BODIES. SUBSTANTIA NIGRA

Charles DUYCKAERTS *, Véronique SAZDOVITCH, Danielle SEILHEAN

RÉSUMÉ

La lésion de la substantia nigra, au cours de la maladie de Parkinson, avait été soupçonnée dès la fin du 19^e siècle par Brissaud, confirmée par Tretiakoff, mais négligée par Lewy. L'étude expérimentale du syndrome extrapyramidal provoqué par la réserpine conduisit Carlsson à découvrir le rôle de neuromédiateur joué par la dopamine, découverte qui aboutit rapidement au traitement par la L-DOPA. L'identification de la mutation du gène de l'alpha-synucléine chez quelques familles de maladie de Parkinson à transmission autosomique dominante fut suivie par la détection de la protéine dans les lésions. Elle est aujourd'hui reconnue comme le constituant principal des corps et des prolongements de Lewy. L'exceptionnelle sensibilité de l'immunohistochimie de l'alpha-synucléine contribua à mieux appréhender la diffusion des lésions dans ce qui fut appelé la maladie à corps de Lewy — un spectre pathologique qui couvre l'atteinte nerveuse périphérique celle du tronc cérébral dans la maladie de Parkinson, jusqu'aux lésions corticales de la démence à corps de Lewy. Le corps de Lewy lui-même ne semblent pas directement responsable des symptômes qui semble relever de la mort neuronale. La cause directe de la mort neuronale — anomalie métabolique provoquée par l'alpha-synucléine, saturation du système ubiquitine-protéasome, stress oxydatif — n'a pas encore été déterminée avec certitude. La mort cellulaire pourrait aussi être causée par des mécanismes extracellulaires comme l'inflammation ou la gliose.

SUMMARY

Changes in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease were suspected by Brissaud in the late 19th century. They were subsequently confirmed by Tretiakoff but

* Laboratoire de neuropathologie Escourolle — Hôpital de la Pitié Salpêtrière — 47 bld de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13 ; e-mail : charles.duyckaerts@psl.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Charles DUYCKAERTS, même adresse

Article reçu le 6 septembre 2010, accepté le 4 octobre 2010

neglected by Lewy, who described the inclusion bodies that bear his name. The experimental Parkinsonian syndrome caused by reserpine led Carlsson to discover the neuromediator role of dopamine, a finding at the origin of L-DOPA therapy. Identification of a mutation of the alpha-synuclein gene in cases of familial Parkinson's disease with autosomal dominant transmission was followed by the detection of the protein product in Lewy bodies and neurites. Alpha-synuclein is now recognized as being the main constituent of Lewy bodies. Alpha-synuclein immunohistochemistry has revealed that lesions can extend from the autonomous nervous system to the cortex (in Lewy body dementia). The Lewy body itself does not appear to be the direct cause of symptoms, which correlate better with neuronal death. Neuronal death could be due to metabolic disturbances related to alpha-synuclein accumulation, ubiquitin-proteasome system dysfunction, or oxidative stress. Non-autonomous cell death, caused by neuro-inflammation or gliosis, has also been incriminated.

INTRODUCTION

Le processus pathologique de la maladie de Parkinson garde son secret depuis les premières descriptions anatomopathologiques datant de plus d'un siècle. Les progrès ont pourtant été importants faisant tour à tour appel à l'anatomie (topographie des lésions), la biochimie (découverte de la dopamine), la génétique (mutation de l'alpha-synucléine), la biologie cellulaire (rôle de l'ubiquitination) et aux modèles animaux — sujets que nous allons considérer successivement.

L'ANATOMIE

Le striatum et le pallidum ont longtemps été considérés comme le siège des lésions de la maladie de Parkinson. La substantia nigra, décrite par Vicq d'Azyr dans son traité d'anatomie (« J'appellerai cette espace tâche noire ou locus niger crurum cerebri ») [1], a été pour la première fois incriminée par Edouard Brissaud [2], à la suite d'un cas de syndrome parkinsonien asymétrique lié à une tumeur de la calotte mésentérique [3]. Dans son importante monographie “ Die Lehre vom Tonus und der Bewegung ... ”, Friedrich Lewy rechercha à l'échelon microscopique des stigmates de la maladie. Il décrivit des inclusions visibles dans les neurones et leurs prolongements après coloration par l'éosine. Pour Lewy, le tonus était réglé par deux centres antagonistes : un centre mésentérique dont la destruction provoquait une hypertonie, et un centre cérébelleux dont la destruction était associée à une hypotonie. Bien qu'il eut situé un hypothétique centre du tonus dans le mésentérique, il ne considéra jamais qu'il pût s'agir de la substantia nigra. La raison en est probablement théorique : pour que Lewy puisse reconnaître le rôle joué par la substantia nigra, il aurait fallu qu'il en connût les connexions aux centres moteurs. À l'époque la cible des fins axones des neurones nigriques n'avait pas encore identifiée.

Tretiakoff [4], externe des hôpitaux, dans la clinique des maladies du système nerveux de Pierre Marie, portait aussi, curieusement, le titre de “ Chef du laboratoire de la Clinique des Maladies du Système Nerveux à La Salpêtrière ”. Sa thèse démontrait que la substantia nigra était dépigmentée chez les patients parkinson-

niens et que certains de ses neurones contenaient des corps d'inclusion sphériques auxquels il donna le nom de corps de Lewy. La perte neuronale observée dans la substantia nigra, ainsi que dans les autres noyaux pigmentés du tronc cérébral (locus coeruleus, noyau dorsal du vague) fut précisée par les travaux ultérieurs en particulier ceux de Hassler [5]. Les corps de Lewy sont encore utilisés aujourd'hui comme le marqueur pathologique de la maladie de Parkinson [6] et, du point de vue neuropathologique qui est celui des auteurs, sont une des clefs du mécanisme de la maladie. Ceci explique la place prépondérante qu'ils occupent dans cet exposé.

LA DOPAMINE

Le syndrome extrapyramidal des animaux d'expérience traités par la réserpine conduisit Arvid Carlsson à lier le trouble moteur à la déplétion dopaminergique du striatum et à démontrer que la dopamine jouait le rôle de neuromédiateur [7]. La mise en évidence des catécholamines par la méthode d'histofluorescence développée par Falck & Hillarp [8], également en Suède, permit de montrer que la substantia nigra était la source de la dopamine striatale. Elle était effondrée, chez l'homme, dans la maladie de Parkinson [9]. Ces découvertes successives conduisirent à un modèle réductionniste : la mort neuronale dans la substantia nigra conduit à l'appauvrissement dopaminergique du striatum, lui-même responsable du syndrome moteur. Ce paradigme est à l'origine de nombreux travaux, qui aboutirent, entre autres, à la mise au point du traitement par la L-DOPA [10, 11] et à l'apparition d'une maladie véritablement nouvelle du fait des répercussions profondes de cette nouvelle thérapeutique sur l'aspect « naturel » de l'affection [12].

L'ALPHA-SYNUCLÉINE

La génétique

Le caractère sporadique de la maladie de Parkinson idiopathique était une notion classique jusqu'à récemment. Le développement spectaculaire des outils de la génétique moléculaire conduisit à rechercher des cas familiaux. Quatre familles (une italienne et trois grecques), toutes originaires du pourtour méditerranéen furent ainsi identifiées. La transmission était autosomique dominante et le gène fut identifié de façon exceptionnellement rapide : il s'agissait du gène de l'alpha-synucléine (SNCA) [13]. Cette protéine avait été initialement isolée par Maroteaux *et al.* [14] au cours d'investigations visant à mettre en évidence de nouvelles protéines synaptiques. Le modèle utilisé était celui de l'organe électrique du poisson torpille, qui se comporte comme une synapse volumineuse. Le nom de la protéine témoigne de sa topographie synaptique et nucléaire (la localisation nucléaire n'a pas été retrouvée dans le tissu post-mortem humain). La protéine a été " découverte " au moins à deux autres reprises: sous le nom de synelfine dans une étude qui étudiait les protéines surexprimées au moment de l'apprentissage du chant chez le diamant

mandarin (zebra finch) [15] et au cours d'un criblage systématique chez le porc (phosponéuroprotéine 14) [16]. Des anticorps anti-alpha synucléine avaient été obtenus au moment de la découverte de la protéine et il fut donc aisé de réaliser des études immunohistochimiques dès que la mutation de son gène fut mise en évidence. Il apparut que tous les corps de Lewy étaient marqués par l'anticorps ; de nombreux prolongements dilatés, probablement axonaux, l'étaient aussi [17]. La sensibilité et la spécificité du marquage laissent penser que le constituant principal du corps de Lewy est en effet l'alpha-synucléine.

Les anticorps anti-alpha-synucléine constituaient un outil d'une exceptionnelle sensibilité pour réévaluer l'anatomie pathologique de la maladie. Il serait erroné de penser qu'il ait été indispensable à l'acquisition des notions nouvelles sur la maladie: la présence de corps de Lewy dans le cortex cérébral avait été notée au moyen de la simple hématoxyline éosine dès 1961 [18] et Heiko Braak avait acquis une connaissance précise de la topographie élargie des lésions en utilisant une coloration argentique réputée spécifique (Campbell-Switzer method) [19]. Il n'en est pas moins vrai que l'immunohistochimie de l'alpha-synucléine permit d'analyser en routine des lésions jusqu'alors inconnues ou méconnues. Une nouvelle neuropathologie a ainsi vu le jour.

Les “ lésions de Lewy ”

L'immunohistochimie révéla la fréquence de l'accumulation d'alpha-synucléine dans des structures situées en dehors des corps neuronaux. Il s'agit de prolongements dilatés, qui sont probablement plus nombreux que les corps d'inclusion eux-mêmes [20]. On appelait naguère ces accumulations des “ corps de Lewy extracellulaires ”. Il est aujourd'hui établi qu'elles sont situées dans les prolongements neuronaux. Cette observation conduisit à forger le terme de prolongements (ou “ neurites ”) de Lewy, corps et prolongements constituant la « pathologie de Lewy ». Il faut d'ailleurs signaler que ces lésions avaient été observées avec les moyens de l'époque et illustrées par Friedrich Lewy lui-même dans sa monographie “ Die Lehre vom Tonus und der Bewegung ... ”. Les corps et les prolongements sont habituellement associés mais il existe des dissociations : ainsi seuls des prolongements alpha-synucléine positifs sont habituellement constatés dans les secteurs CA2-3 de l'hippocampe [21], nous y reviendrons. L'immunohistochimie de l'alpha-synucléine a permis non seulement de mieux analyser les accumulations cellulaires ; elle a aussi conduit à mieux appréhender l'importante extension des lésions.

Les lésions extra-nigriques et les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson. La démence à corps de Lewy

La découverte de la diffusion de la pathologie de Lewy conduisit à dépasser le modèle réductionniste maladie de Parkinson = perte des neurones de la substantia nigra = manque de dopamine. La deuxième égalité reste exacte. Nous avons, par exemple, montré dans une étude clinico-pathologique prospective soutenue par une bourse de l'Académie nationale de médecine, qu'il existait en effet une excellente corrélation entre la perte des neurones nigriques et le syndrome extrapyramidal

évalué par l'échelle motrice de l'UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale), un standard international d'évaluation du déficit extra-pyramidal [22]. Mais il serait erroné de réduire la maladie de Parkinson à son syndrome moteur comme on l'a souvent cru.

Des accumulations d'alpha-synucléine sont constatées dans d'autres structures du tronc cérébral: au niveau du bulbe elles siègent dans le noyau dorsal du vague et la zone réticulée intermédiaire qui l'entoure. Dans le pont, elles intéressent le complexe coeruleus-subcoeruleus. À l'étage sus-tentorial, on les observe dans le bulbe olfactif, le noyau basal de Meynert et les noyaux du septum, l'amygdale temporale [23], les noyaux limbiques du thalamus [24], l'hypothalamus et le cortex cérébral. Des corps et des prolongements de Lewy sont aussi constatés dans le système nerveux végétatif : on en trouve dans les plexus de Meissner et d'Auerbach du tube digestif [25]. Ils sont aussi présents dans le ganglion stellaire et les plexus cardiaques : cette dernière localisation peut être détectée *in vivo* grâce à la scintigraphie au metaiodobenzylguanidine marqué sur l'iode 123 [26]. Tout récemment Heiko Braak et son équipe ont montré qu'ils étaient aussi présents dans les glandes salivaires, ouvrant de nouvelles perspectives diagnostiques [27].

Enfin, des corps de Lewy peuvent, dans certains cas, être mis en évidence dans l'hippocampe et le cortex cérébral. Dans une région limitée de l'hippocampe, à cheval sur les secteurs CA2 et CA3, des fibres synucléine positives sont révélées par les anticorps anti-alpha-synucléines. Ils peuvent être également présents dans le subiculum, le cortex entorhinal et transentorhinal, les cortex associatifs multimodaux et plus rarement uni-modaux.

La multiplicité des topographies lésionnelles soulève deux questions :

Témoigne-t-elle d'une progression chronologique de la pathologie ou au contraire d'atteintes relevant d'une sensibilité variable des tissus en réponse à une altération, métabolique ou d'autre nature, présente dans tout l'organisme ?

La première option est défendue par l'équipe d'Heiko Braak [28, 29] : selon cet auteur, la maladie de Parkinson débute dans les organes périphériques. Les lésions progressent ensuite le long des faisceaux nerveux en passant les synapses. L'atteinte du noyau dorsal du vague et de la zone réticulée intermédiaire dans le bulbe rachidien (stade 1) précède celle du complexe coeruleus-subcoeruleus dans le pont (stade 2), du mésencéphale, du noyau tubéromammillaire de l'hypothalamus et des noyaux magnocellulaires de la base du cerveau (stade 3), du néocortex temporal interne (stade 4), des néocortex associatifs pariétaux polymodaux (stade 5) et des cortex prémoteurs, primaires ou associatifs unimodaux (stade 6). Le bulbe olfactif et le noyau olfactif antérieur sont touchés précocement (dès le stade 1 ou 2) ; leur atteinte est sévère au stade 4. Ces lésions restent confinées aux structures olfactives et ne diffusent pas aux aires néocorticales voisines. L'amygdale temporale est intéressée dès le stade 4 et les lésions sont marquées aux stades ultérieurs. La pathologie de Lewy dans l'amygdale temporale est particulière : souvent intense, elle

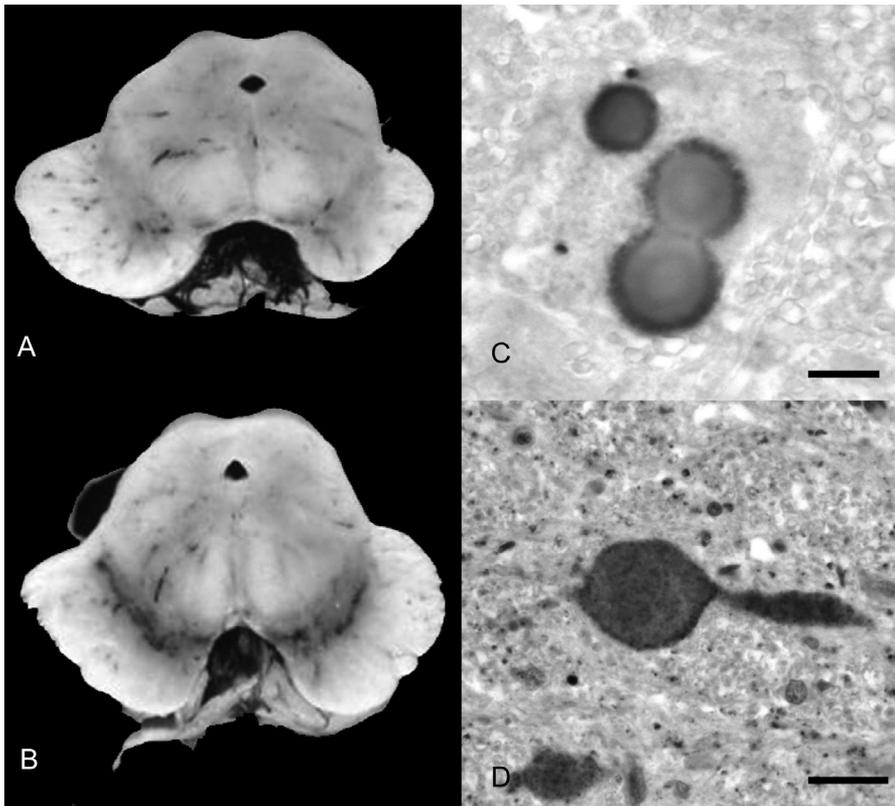


FIG. 1. — A et B : aspect macroscopique de la substantia nigra dépigmentée dans un cas de maladie de Parkinson (A) par rapport au témoin (B). Immunohistochimie de l'alpha-synucléine (révélation par la méthode biotine streptavidine peroxydase en utilisant la diaminobenzidine comme chromogène). L'anticorps marque trois corps de Lewy (colorés en marron) dans un neurone (C) et un prolongement axonal dilaté (D). Barre d'échelle = 5 microns.

est volontiers associée à la maladie d'Alzheimer. Dans ce dernier cas, des corps et des prolongements de Lewy peuvent n'être observés que dans l'amygdale temporelle [30].

Braak et son équipe considèrent que cette progression provient de la transmission par voie nerveuse et synaptique d'un agent pathogène dont la nature n'est pas précisée [28]. Dans deux cas de greffe surrénale dans le striatum, des corps de Lewy se sont développés dans des cellules dopaminergiques fœtales transplantées [31, 32]. Ces observations exceptionnelles ont été interprétées comme la preuve d'une transmission synaptique de l'agent pathogène (quel qu'il soit) responsable de la formation des corps de Lewy. Un concept récent, initialement formulé au sujet du peptide A β de la maladie d'Alzheimer, fait jouer un rôle important aux agrégats protéiques encore solubles, qualifiés d'oligomères. C'est ainsi que l'oligomère d'alpha-synucléine pourrait constituer l'espèce toxique [33]. Des données expérimentales

laissent penser que l'agrégation de la protéine tau pourrait, dans la maladie d'Alzheimer, se transmettre d'un neurone à l'autre par l'intermédiaire des synapses. Une hypothèse analogue peut être formulée pour la maladie de Parkinson [34].

Des critiques se sont élevées contre la conception d'une progression des lésions le long des connexions nerveuses à partir des plexus périphériques jusqu'au cortex en passant par le tronc cérébral et les noyaux sous-corticaux. Elle est en effet difficilement applicable aux cas génétiques liés à la mutation de l'alpha-synucléine : la mutation est évidemment présente dans toutes les cellules de l'organisme ; la topographie lésionnelle est mieux expliquée par des différences de sensibilité que par une progression synaptique d'un agent pathogène. D'autre part, plusieurs auteurs ont souligné des exceptions au schéma chronologique proposé par Braak [35, 36] : il n'est pas rare, par exemple, de ne trouver que des lésions minimales dans le tronc cérébral au cours des démences à corps de Lewy. Il a été remarqué que l'âge moyen des cas asymptomatiques aux stades 1 et 2 de la maladie est souvent plus élevé que celui des cas symptomatiques, une observation difficile à expliquer si l'on admet la progression chronologique proposée par Braak et *al.*, [35] du tronc cérébral au cortex. Enfin, même à un stade présymptomatique, deux évolutions des maladies à corps de Lewy semblent pouvoir être distinguées : débutant dans le tronc cérébral et poursuivant une progression ascendante comme dans le schéma de Braak et *al.* [29], ou d'emblée diffuse [37].

La multiplicité des sites lésionnels pourrait être expliquée, non par la progression des lésions, mais par des sensibilités différentes de certains neurones. Les "maladies à corps de Lewy" sont alors classées non par stades mais par "types" [38]. Kosaka et *al.*, reconnaissent trois types selon la topographie de la pathologie de Lewy : du tronc cérébral (dont le corrélat clinique est la maladie de Parkinson sans trouble cognitif), diffus où la pathologie concerne tant le cortex que le tronc cérébral (et dont le corrélat clinique est la démence à corps de Lewy ou la démence de la maladie de Parkinson), le type transitionnel enfin, comportant une pathologie du tronc cérébral associée à des lésions limitées au cortex limbique [38].

Existe-t-il une corrélation entre les lésions et les symptômes ?

La maladie de Parkinson a pu être considérée comme une affection purement motrice. La multiplicité des sites lésionnels est peu compatible avec cette opinion et laisse penser qu'une sémiologie clinique plus riche a été, à une époque, négligée à moins que la pathologie de Lewy ne provoque aucun déficit. Avec ou sans conséquence fonctionnelle ? La question est d'importance car de la réponse qui y est apportée découle le rôle pathogénique qu'il faut attribuer aux corps et prolongements de Lewy et les orientations de la recherche thérapeutique qui en découle.

La conception selon laquelle la pathologie de Lewy n'est ni spécifique ni sensible a souvent été exprimée. Des points de vue extrêmes ont été soutenus : c'est ainsi que D. Calne [39] classe comme "neuromythologique" l'opinion selon laquelle les corps de Lewy ont quelque chose à voir avec la maladie de Parkinson. Deux arguments

principaux sont avancés : — des corps de Lewy peuvent être trouvés chez des patients asymptomatiques. Dans des grandes séries autopsiques (respectivement 904 et 1 241 cas) où ils ont été recherchés systématiquement, les corps de Lewy n'étaient symptomatiques que dans 20 à 30 % des cas [40, 41] ; — aucun corps de Lewy n'est mis en évidence dans d'authentiques maladies de Parkinson génétiques, comme celle liée à la mutation de la Parkine, de transmission autosomique récessive. Le premier point ne soulève pas de réelles difficultés si l'on se souvient que le noyau dorsal du vague, la zone réticulée intermédiaire, le complexe coeruleus-subcoeruleus, le bulbe olfactif sont atteints des années avant que la substantia nigra ne soit affectée à son tour : les symptômes provoqués par ces lésions passent le plus souvent inaperçus. Des corps de Lewy peuvent donc, en effet, être mis en évidence chez des patients qui ne souffrent pas de maladie de Parkinson et peuvent être considérés comme asymptomatiques. Si la diffusion des lésions augmentait de façon linéaire avec le temps, les chiffres rapportés de prévalence des corps de Lewy conduiraient à penser que la période asymptomatique de la maladie de Parkinson serait de trois à cinq fois plus longue que sa phase symptomatique (puisque seuls un tiers à un cinquième des cas autopsiques sont symptomatiques).

Le second point soulève la question de la définition de la maladie de Parkinson : la destruction de la substantia nigra, quelle que soit sa cause, provoque l'apparition du syndrome clinique moteur propre à l'affection : il est aussi bien constaté dans le tuberculome que dans la tumeur de la calotte mésentécephalique. La mutation de la parkine, portant sur les deux allèles, provoque une destruction de la substantia nigra : elle est, pour cette raison, responsable d'un syndrome parkinsonien, mais il pourrait bien s'agir d'une affection totalement différente de la maladie de Parkinson idiopathique, n'ayant en commun avec celle-ci que la mort des neurones de la substantia nigra. Et ce n'est pas parce que le gène porte le nom de parkine que sa mutation est à l'origine d'une maladie de Parkinson du même type que la forme idiopathique habituelle.

Il existe une dernière objection, plus difficile à lever, au rôle pathogène direct du corps de Lewy : il n'existe pas de corrélation (au sens de relation statistique entre deux quantités) entre le nombre de corps de Lewy par unité de volume (leur " densité numérique ") et la sévérité des symptômes (appréciée par une échelle quantitative). Cette objection amène à distinguer deux façons d'aborder la question : selon la méthode classique des " corrélations " clinico-pathologiques, on peut déterminer si la présence de corps de Lewy est en général associée à un déficit fonctionnelle de la région intéressée. On peut aussi rechercher une liaison statistique entre la densité numérique des corps de Lewy et la sévérité des manifestations cliniques (corrélation au sens statistique).

Les corrélations clinico-pathologiques

La topographie lésionnelle correspond souvent à des symptômes cliniques identifiés. Lorsque ce n'est pas le cas, c'est le plus souvent en raison de la méconnaissance des conséquences cliniques du dysfonctionnement de la structure considérée. La

corrélation clinico-pathologique la plus évidente concerne la substantia nigra. Les corps de Lewy y sont abondants et il est connu depuis l'observation de Brissaud que la destruction de la substantia nigra, quelle que soit sa cause, provoque un syndrome Parkinsonien. La présence de corps de Lewy dans le cortex cérébral est un marqueur à la fois sensible et spécifique des troubles cognitifs observés dans la maladie de Parkinson évoluée [42]. C'est aussi la caractéristique neuropathologique qui définit la démence à corps de Lewy. Il n'existe d'ailleurs aucune façon de distinguer ces deux affections (maladie de Parkinson avec démence et démence à corps de Lewy) sur les seuls critères neuropathologiques. L'interprétation des troubles cognitifs, initiaux ou associés à une maladie de Parkinson évoluée, est compliquée par la fréquente association aux lésions de Lewy, de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires, propres à la maladie d'Alzheimer. Cette question ne sera pas traitée ici faute de place. Nous nous contenterons de signaler que les nouveaux critères clinico-pathologiques des démences à corps de Lewy consignent les lésions de Lewy et celles d'Alzheimer afin de comparer leur intensité [43].

Des corps de Lewy sont aussi présents dans le bulbe olfactif : l'anosmie peut précéder le syndrome Parkinsonien de plusieurs années [44]. L'un des exemples les plus frappants des corrélations clinico-pathologiques récentes rendues possibles par les nouvelles observations neuropathologiques est celui des troubles du comportement lors du sommeil paradoxal (RBD : Rapid eye movement sleep Behavior Disorder). Il s'agit de rêves vécus avec une intensité particulière, souvent effrayants, associés à des comportements moteurs simples ou complexes parfois violents. Comme tous les rêves, ces épisodes surviennent lors du sommeil paradoxal. Une proportion élevée de ces cas développent dans les années, parfois les décennies qui suivent, les signes moteurs de la maladie de Parkinson. Le RBD est présent dans 33 à 60 % des cas de maladie de Parkinson, et, dans 50 à 80 % des cas de démence à corps de Lewy [45]. Les connaissances actuelles sur le sommeil paradoxal indiquent que ces symptômes sont probablement liés à l'atteinte du complexe coeruleus-subcoeruleus dans le pont. En prenant le syndrome RBD comme un marqueur clinique de cette lésion, on peut en déduire que l'atteinte du pont précède celle du mésencéphale de plusieurs années. La pathologie de Lewy de siège périphérique a aussi fait l'objet d'études : la constipation par exemple pourrait être la conséquence des lésions des plexus de Meissner et d'Auerbach. De fait, une constipation sévère est plus fréquente dans une population de patients qui ont développé des années plus tard un syndrome Parkinsonien que dans le groupe de contrôle. C'est aussi le cas pour la dysautonomie.

Les conséquences cliniques des lésions de l'amygdale temporale, des secteurs CA2-3 de l'hippocampe, des noyaux thalamiques ou hypothalamiques sont mal connues. Les hallucinations visuelles sont statistiquement liées à la densité des corps de Lewy dans l'amygdale temporale, la circonvolution para-hippocampique, et le cortex temporal inférieur [46]. Elles constituent un signe très spécifique des maladies à corps de Lewy [47].

Le rapport entre la densité numérique des corps de Lewy et l'intensité des symptômes

Au cours d'une étude mentionnée plus haut, nous avons pu constater que le syndrome extrapyramidal (évalué par l'échelle motrice de l'UPDRS) était lié de façon statistique à la mort neuronale dans la substantia nigra. La droite de corrélation indiquait que la perte d'un point sur l'échelle motrice équivalait en moyenne à la perte de 33 neurones/mm³ dans la substantia nigra. D'autre part, nous avons montré (comme d'autres l'avaient fait au moyen de marqueurs radioactifs *in vivo*) que la perte neuronale au cours du temps suivait une courbe exponentielle négative : la mort neuronale la plus sévère était observée durant les premières années (la substantia nigra perd environ la moitié de ses neurones au cours des cinq premières années de la maladie). L'extrapolation de la courbe suggérait une phase pré-diagnostique de quatre ans et demi. Cependant, aucune corrélation n'a pu être trouvée entre la densité numérique des corps de Lewy et l'intensité du déficit moteur ou l'ampleur de la mort neuronale. Dans une étude ultérieure [48], nous avons observé que la densité numérique des corps de Lewy restait remarquablement constante: quatre pour cent des neurones de la substantia nigra, en moyenne, sont porteurs de corps de Lewy que la maladie soit peu avancée et les neurones encore nombreux ou, au contraire, qu'il s'agisse d'un stade terminal où seuls quelques neurones subsistent. Le nombre total de corps de Lewy présents dans la substantia nigra à un moment donné dépend donc du nombre de neurones survivants : il paraîtra élevé au début de la maladie (quatre pour cent d'environ mille neurones présents sur une coupe) ; il sera au contraire très faible à un stade avancé (quelques pour cent d'une centaine de neurones). Ceci explique pourquoi dans certains cas de nombreux corps de Lewy sont observés alors que les symptômes sont absents ou discrets : au début de l'affection, les corps de Lewy paraissent nombreux mais ils sont en fait trop rares (ils n'intéressent toujours que 4 % des neurones) pour provoquer des symptômes. C'est lorsque la mort neuronale a éliminé un nombre suffisant de neurones que les premiers symptômes apparaissent. Il est habituel de dire qu'une perte des deux tiers des neurones est nécessaire avant l'apparition des premiers symptômes. L'origine de cette valeur classique est obscure et ne paraît pas assise sur des données quantitatives sérieuses. Dans notre étude, le diagnostic de maladie de Parkinson avait été porté chez des patients qui avaient perdu " seulement " 20 % de la population neuronale de la substantia nigra.

Il s'agit maintenant de comprendre comment le pourcentage de neurones comportant des corps de Lewy reste en moyenne constant au cours du temps. Si les corps de Lewy n'étaient pas résorbés, leur nombre ne devrait cesser d'augmenter (c'est ce qui se produit, par exemple, pour les dégénérescences neurofibrillaires de la maladie d'Alzheimer). Comme ce n'est pas le cas, il doit exister un équilibre entre la production des corps de Lewy et leur résorption. Le modèle le plus simple permettant d'expliquer cet équilibre est celui qui suppose la mort des neurones porteurs de corps de Lewy, eux-mêmes éliminés par les macrophages dans le milieu extracellulaire. Dans ce modèle, la durée de vie d'un neurone porteur d'un corps de Lewy est d'environ six mois [48].

Des modèles alternatifs ont été développés. L'opinion est aujourd'hui largement répandue que le corps de Lewy n'est pas toxique mais protecteur [49]. Le terme est ambigu : il peut signifier que parmi les neurones de la substantia nigra, ceux qui ne comportent pas de corps de Lewy meurent plus vite. S'il en était ainsi, la proportion de neurones porteurs de corps de Lewy ne devrait cesser d'augmenter au cours de la maladie, contrairement à ce qui est observé. Le terme de protecteur peut aussi être utilisé pour indiquer que la maladie de Parkinson évoluerait beaucoup plus vite si, dans le processus lésionnel général, il n'y avait pas formation de corps de Lewy. C'est ce que montrent les modèles cellulaires : l'agrégation de l'alpha-synucléine évite que des espèces toxiques diffusent librement dans la cellule [49]. La réalité de ce mécanisme chez l'homme *in vivo* doit encore être assurée.

LES MÉCANISMES DE LA MORT NEURONALE

La pathologie de Lewy est, par définition, liée à la maladie de Parkinson, mais le mécanisme de sa formation et la cause de la mort neuronale qui accompagne sa présence, restent mal compris.

Le corps de Lewy et le système ubiquitine-protéasome (UPS)

L'ubiquitine (dont la découverte valut à A. Ciechanover, A. Hershko et I. Rose le prix Nobel 2004) est une petite protéine qui se fixe sur les résidus lysine des protéines mal repliées. Les molécules ainsi marquées par une courte chaîne de polyubiquitine sont transportées et détruites par le protéasome. L'immunohistochimie anti-ubiquitine sur des coupes de tissu permet de mettre en évidence les protéines mal repliées. Ces anticorps se fixent sur les corps et les prolongements de Lewy qui les accompagnent [50] ; la présence d'ubiquitine témoigne de la présence de protéines mal repliées au sein des lésions. Il est évidemment tentant de penser que l'alpha-synucléine est la protéine mal repliée à laquelle est fixée la chaîne de polyubiquitine mais c'est en réalité la synphilin-1, une protéine associée à l'alpha-synucléine [51].

La présence d'ubiquitine dans les corps et les prolongements de Lewy ont laissé penser qu'une déficience du système ubiquitine-protéasome pouvait être au cœur des mécanismes pathologiques. De fait l'inhibition du protéasome par injection systémique d'inhibiteur provoque, chez le rat, l'apparition d'une accumulation d'alpha-synucléine et une mort neuronale [52], résultat contesté dans la littérature car reproduit seulement par un petit nombre d'équipes. Cependant, l'inactivation du constituant 26s de protéasome par manipulation génétique [53] semble provoquer les mêmes lésions et tend à démontrer que le dysfonctionnement du système UPS est aujourd'hui l'un des mécanismes explicatifs potentiels les plus prometteurs.

Le stress oxydatif et la mitochondrie [54]

L'activité, non contrôlée par la cellule, d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans la substantia nigra est attestée par de nombreux indices dans la maladie de Parkin-

son comme dans le modèle MPTP : la concentration d'acides gras polyinsaturés est diminuée, la concentration de 4-hydroxy-2 nonénal, un produit de peroxydation de l'acide arachidonique, abondant dans les membranes, est au contraire augmentée. Les molécules d'hydroxynonénal réagissent avec l'alpha-synucléine dont elles pourraient entraver la fonction physiologique.

Les espèces réactives de l'oxygène pourraient être issues de la mitochondrie (elles sont produites à la suite d'une inhibition du complexe 1, par exemple dans le modèle MPTP ou roténone). Selon une autre hypothèse, la dopamine quitterait les vésicules synaptiques (légèrement acides) pour le cytoplasme, où elle serait auto-oxydée et produirait les espèces réactives. Il faut cependant noter, à l'encontre de ce mécanisme supposé, que les animaux dépourvus, par manipulation génétique, de tyrosine hydroxylase (donc incapables de produire de la dopamine), sont aussi sensibles au MPTP. Les espèces réactives de l'oxygène peuvent aussi être produites par les cellules gliales ou inflammatoires.

Les causes extraneuronales de la mort cellulaire : l'inflammation

De nombreux travaux récents ont tenté de déterminer si l'inflammation et la réaction gliale, naguère considérées comme la conséquence de la mort neuronale, étaient susceptibles, au contraire, de la perpétuer par une action toxique des médiateurs libérés [55]. La mort neuronale, lorsqu'elle est provoquée par des causes extérieures à la cellule, a été appelée " non-autonome " [56]. C'est ainsi par exemple que la destruction cellulaire se poursuit des années après l'exposition au MPTP [57]. Des signes d'activation de la microglie (l'induction de la synthétase du monoxyde d'azote ou iNOS) et d'inflammation sont présents dans la substantia nigra [58]. Stress oxydatif ou inflammation, il est aujourd'hui très difficile de déterminer s'il s'agit de cause ou de conséquence de la mort neuronale.

D'AUTRES MUTATIONS, DE NOUVELLES QUESTIONS

L'alpha-synucléine joue un rôle central dans la pathologie, non seulement parce que la mutation de son gène est associée à une maladie de Parkinson ou à une démence à corps de Lewy de transmission autosomique dominante, mais aussi parce qu'elle paraît être le constituant principal des lésions. D'autres mutations ont été associées à des maladies de Parkinson autosomiques dominantes ou récessives [59]. Il est encore trop tôt pour déterminer si les protéines intéressées sont toutes impliquées dans une même voie métabolique et, faute de place, nous ne considérerons que quelques points particuliers.

Les formes autosomiques dominantes (mutations du gène de l'alpha-synucléine ou de la kinase 2 à répétitions riches en leucine =LRRK2) sont associées à une pathologie de Lewy typique, souvent grave et responsable de démence [60]. La pathologie des formes récessives en particulier de la mutation de la Parkine est en

général dépourvue de corps de Lewy et n'est pas associée à un déficit cognitif. La parkine a une activité de type E3 ligase, une des étapes de l'activation de l'ubiquitine.

Un cas particulièrement intéressant est celui de la mutation de la glucocérébrosidase. La mutation est, à l'état homozygote, associée à la maladie de Gaucher. A l'état hétérozygote, elle joue le rôle de facteur de risque des maladies à corps de Lewy (maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy). Il est possible qu'ici encore, ce soit le système ubiquitine-protéasome qui soit en cause : la protéine mutée, dégradée par ce système, pourrait le saturer.

Ces quelques exemples montrent que plusieurs des mutations identifiées intéressent des protéines impliquées dans le système ubiquitine-protéasome mais il est impossible aujourd'hui de déterminer si les mécanismes de la mort neuronale sont les mêmes dans la maladie de Parkinson idiopathique et dans les différentes formes génétiques.

CONCLUSIONS

La définition anatomo-pathologique de la maladie de Parkinson comporte deux éléments : la mort neuronale dans des régions spécifiques du cerveau et la présence d'une pathologie de Lewy. Quel est le mécanisme de l'accumulation de l'alpha-synucléine dans les corps et prolongements de Lewy ? Quelle est la conséquence de cette accumulation ? Provoque-t-elle un dysfonctionnement cellulaire ? Est-elle la cause de la mort neuronale ? Les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'identifier les protéines en cause mais l'enchaînement des événements est encore mal compris. La compréhension de cette cascade de réactions pathologiques constitue la prochaine étape de l'effort de recherche entrepris depuis plus d'un siècle pour élucider la cause de la maladie et la traiter.

REMERCIEMENTS

L'auteur tient à remercier l'équipe technique du laboratoire de Neuropathologie Raymond Escourolle pour la qualité de son travail.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] VICQ D'AZYR F. — Traité d'anatomie et de physiologie avec des planches coloriées représentant au naturel les divers organes de l'homme et des animaux Series in Traité d'anatomie et de physiologie avec des planches coloriées représentant au naturel les divers organes de l'homme et des animaux. Didot, Paris, 1, 1786.
- [2] BRISSAUD E. — Nature et pathogénie de la maladie de Parkinson., in Leçons sur les maladies nerveuses. Masson, Paris. p. 488-501, 1895.

- [3] BLOCQ P., MARINESCO G. — Sur un cas de tremblement parkinsonien hémiplégique, symptomatique d'une tumeur du pédoncule cérébral. *CR Soc. Biol., Paris*, 1893, 5, 105-111.
- [4] LEES A.J., SELIKHOVA M., ANDRADE L.A., DUYSKAERTS C. — The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 777-83.
- [5] HASSLER R. — Zur Pathologie der Paralysis agitans und des postenzephalitischen Parkinsonismus. *J. Psychol. Neurol.*, 1938, 48, 387-476.
- [6] DICKSON D.W., BRAAK H., DUDA J.E., DUYSKAERTS C., GASSER T., HALLIDAY G.M. *et al.* — Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.*, 2009, 8, 1150-7.
- [7] CARLSSON A. — A half-century of neurotransmitter research: impact on neurology and psychiatry. Nobel lecture. *Biosci. Rep.*, 2001, 21, 691-710.
- [8] FALCK B., HILLARP N.A., THIEME G., TORP A. — Fluorescence of catecholamine and related compounds condensed with formaldehyde. *J. Histochem Cytochem*, 1962, 10, 348-354.
- [9] EHRINGER H., HOMYKIEWICZ. — Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des Extrapyramidalen Systems. *Klin Wochenschr.*, 1960, 38, 1236-1239.
- [10] COTZIAS G.C., VAN WOERT M.H., SCHIFFER L.M. — Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N. Engl. J. Med.*, 1967, 276, 374-9.
- [11] BOUDIN G., CASTAIGNE P., LHERMITTE F., BECK H., GUILLARD A., MARTEAU R. *et al.* — Traitement de la maladie de Parkinson par la L-Dopa. Soixante-dix-sept cas. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1970, 122, 89-102.
- [12] CAMBIER J. — Le Parkinson traité par la L. Dopa, les trente ans d'une maladie nouvelle. *Presse Med.*, 1997, 26, 1347-9.
- [13] POLYMEROPOULOS M.H., LAVEDAN C., LEROY E., IDE S.E., DEHEJIA A., DUTRA A. *et al.* — Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 1997, 276, 2045-2047.
- [14] MAROTEAUX L., CAMPANELLI J.T., SCHELLER R.H. — Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J. Neurosci.*, 1988, 8, 2804-2815.
- [15] GEORGE J.M., JIN H., WOODS W.S., CLAYTON D.F. — Characterization of a novel protein regulated during the critical period for song learning in the zebra finch. *Neuron.*, 1995, 15, 361-372.
- [16] JAKES R., SPILLANTINI M.G., GOEDERT M. — Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS Lett.*, 1994, 345, 27-32.
- [17] SPILLANTINI M.G., SCHMIDT M.L., LEE V.M.Y., TROJANOWSKI J.Q., JAKES R., GOEDERT M. — Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 1997, 388, 839-840.
- [18] OKAZAKI H., LIPKIN L.E., ARONSON S.M. — Diffuse intracytoplasmic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1961, 20, 237-244.
- [19] BRAAK H., BRAAK E., YILMAZER D., SCHULTZ C., DEVOS R.A.I., JANSEN E.N.H. — Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm.*, 1995, Supp 46, 15-31.
- [20] BRAAK H., SANDMANN-KEIL D., GAI W., BRAAK E. — Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by alpha-synuclein immunocytochemistry. *Neurosci. Lett.*, 1999, 265, 67-69.
- [21] DICKSON D.W., SCHMIDT M.L., LEE V.M.Y., ZHAO M.L., YEN S.H., TROJANOWSKI J.Q. — Immunoreactive profile of hippocampal Ca2/3 neurites in diffuse Lewy body disease. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1994, 87, 269-276.

- [22] GREFFARD S., VERNY M., BONNET A.M., BEINIS J.Y., GALLINARI C., MEAUME S. *et al.* — Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Arch. Neurol.*, 2006, 63, 584-8.
- [23] BRAAK H., BRAAK E., YILMAZER D., DEVOS R.A.I., JANSEN E.N.H., BOHL J., *et al.* — Amygdala pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1994, 493-500.
- [24] RUB U., DEL TREDICI K., SCHULTZ C., GHEBREMEDHIN E., DE VOS R.A., JANSEN STEUR E., *et al.* — Parkinson's disease: the thalamic components of the limbic loop are severely impaired by alpha-synuclein immunopositive inclusion body pathology. *Neurobiol. Aging*, 2002, 23, 245-54.
- [25] LEBOUVIER T., CHAUMETTE T., DAMIER P., CORON E., TOUCHEFEU Y., VRIGNAUD S. *et al.* — Pathological lesions in colonic biopsies during Parkinson's disease. *Gut*, 2008, 57, 1741-3.
- [26] YOSHITA M. — Differentiation of idiopathic Parkinson's disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *J. Neurol. Sci.*, 1998, 155, 60-7.
- [27] DEL TREDICI K., HAWKES C.H., GHEBREMEDHIN E., BRAAK H. — Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.*, 119, 703-13.
- [28] DEL TREDICI K., RUB U., DE VOS R.A., BOHL J.R., BRAAK H. — Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2002, 61, 413-426.
- [29] BRAAK H., DEL TREDICI K., RUB U., DE VOS R.A., JANSEN STEUR E.N., BRAAK E. — Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*, 2003, 24, 197-211.
- [30] UCHIKADO H., LIN W.L., DELUCIA M.W., DICKSON D.W. — Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies: a distinct form of alpha-synucleinopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2006, 65, 685-97.
- [31] KORDOWER J.H., CHU Y., HAUSER R.A., FREEMAN T.B., OLANOW C.W. — Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat. Med.*, 2008, 14, 504-6.
- [32] LI J.Y., ENGLUND E., HOLTON J.L., SOULET D., HAGELL P., LEES A.J. *et al.* — Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat. Med.*, 2008, 14, 501-3.
- [33] BROWN D.R. — Oligomeric alpha-synuclein and its role in neuronal death. *IUBMB Life*, 62, 334-9.
- [34] CLAVAGUERA F., BOLMONT T., CROWTHER R.A., ABRAMOWSKI D., FRANK S., PROBST A. *et al.* — Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nat. Cell Biol.*, 2009, 11, 909-13.
- [35] HALLIDAY G.M., DEL TREDICI K., BRAAK H. — Critical appraisal of brain pathology staging related to presymptomatic and symptomatic cases of sporadic Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.*, 2006, *Suppl.* 70, 99-103.
- [36] KALAITZAKIS M.E., GRAEBER M.B., GENTLEMAN S.M., PEARCE R.K. — The dorsal motor nucleus of the vagus is not an obligatory trigger site of Parkinson's disease: a critical analysis of alpha-synuclein staging. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2008, 34, 284-95.
- [37] FRIGERIO R., FUJISHIRO H., AHN T.B., JOSEPHS K.A., MARAGANORE D.M., DELLEDDONNE A. *et al.* — Incidental Lewy body disease: Do some cases represent a preclinical stage of dementia with Lewy bodies? *Neurobiol. Aging*, 2009.
- [38] KOSAKA K., TSUCHIYA K., YOSHIMURA M. — Lewy body disease with and without dementia: a clinicopathological study of 35 cases. *Clin. Neuropathol.*, 1988, 7, 299-305.
- [39] CALNE D.B., MIZUNO Y. — The neuromythology of Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2004, 10, 319-22.

- [40] PARKKINEN L., KAUPPINEN T., PIRTTILA T., AUTERE J.M., ALAFUZOFF I. — Alpha-synuclein pathology does not predict extrapyramidal symptoms or dementia. *Ann. Neurol.*, 2005, 57, 82-91.
- [41] SAITO Y., RUBERU N.N., SAWABE M., ARAI T., KAZAMA H., HOSOI T. *et al.* — Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2004, 63, 742-749.
- [42] HURTIG H.I., TROJANOWSKI J.Q., GALVIN J., EWBANK D., SCHMIDT M.L., LEE V.M. *et al.* — Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 2000, 54, 1916-21.
- [43] McKEITH I.G., DICKSON D.W., LOWE J., EMRE M., O'BRIEN J.T., FELDMAN H., *et al.* — Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 2005, 65, 1863-72.
- [44] HAWKES C.H., SHEPHARD B.C., DANIEL S.E. — Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1997, 62, 436-446.
- [45] BOEVE B.F., SILBER M.H., SAPER C.B., FERMAN T.J., DICKSON D.W., PARISI J.E., *et al.* — Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 2007, 130, 2770-88.
- [46] HARDING A.J., BROE G.A., HALLIDAY G.M. — Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain*, 2002, 125, 391-403.
- [47] WILLIAMS D.R., LEES A.J. — Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol.*, 2005, 4, 605-10.
- [48] GREFFARD S., VERNY M., BONNET A.M., SEILHEAN D., HAUW J.J., DUYSKAERTS C. — A stable proportion of Lewy body bearing neurons in the substantia nigra suggests a model in which the Lewy body causes neuronal death. *Neurobiol. Aging*, 2008, 1558-1497.
- [49] TANAKA M., KIM Y.M., LEE G., JUNN E., IWATSUBO T., MOURADIAN M.M. — Aggresomes formed by alpha-synuclein and synphilin-1 are cytoprotective. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 4625-31.
- [50] LOWE J., BLANCHARD A., MORRELL K., LENNOX G., REYNOLDS L., BILLETT M. *et al.* — Ubiquitin is common factor in intermediate filament inclusion bodies of diverse type in man, including those of Parkinson's disease, Pick's disease, and Alzheimer's disease, as well as Rosenthal fibres in cerebellar astrocytomas, cytoplasmic bodies in muscle, and Mallory bodies in alcoholic liver disease. *J. Pathol.*, 1988, 155, 9-15.
- [51] LIM K.L., CHEW K.C., TAN J.M., WANG C., CHUNG K.K., ZHANG Y., *et al.* — Parkin mediates nonclassical, proteasomal-independent ubiquitination of synphilin-1: implications for Lewy body formation. *J. Neurosci.*, 2005, 25, 2002-9.
- [52] McNAUGHT K.S., OLANOW C.W. — Proteasome inhibitor-induced model of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 2006, 60, 243-7.
- [53] BEDFORD L., HAY D., DEVOY A., PAINE S., POWE D.G., SETH R. *et al.* — Depletion of 26S proteasomes in mouse brain neurons causes neurodegeneration and Lewy-like inclusions resembling human pale bodies. *J. Neurosci.*, 2008, 28, 8189-98.
- [54] ZHOU C., HUANG Y., PRZEDBORSKI S. — Oxidative stress in Parkinson's disease: a mechanism of pathogenic and therapeutic significance. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2008, 1147, 93-104.
- [55] HIRSCH E.C., BREIDERT T., ROUSSELET E., HUNOT S., HARTMANN A., MICHEL P.P. — The role of glial reaction and inflammation in Parkinson's disease. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2003, 991, 214-28.
- [56] DAWSON T.M. — Non-autonomous cell death in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 2008, 7, 474-5.
- [57] LANGSTON J.W., FORNO L.S., TETRUD J., REEVES A.G., KAPLAN J.A., KARLUK D. — Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann. Neurol.*, 1999, 46, 598-605.

- [58] HIRSCH E.C., HUNOT S. — Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol.*, 2009, 8, 382-97.
- [59] LESAGE S., BRICE A. — Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum. Mol. Genet.*, 2009, 18, R48-59.
- [60] VITTE J., TRAVER S., MAUES DE PAULA A., LESAGE S., ROVELLI G., CORTI O. *et al.* — Leucine-Rich Repeat Kinase 2 is associated with the endoplasmic reticulum in dopaminergic neurons and accumulates in the core of Lewy bodies in Parkinson disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2010, 69, 959-972.

DISCUSSION

M. Bernard LECHEVALIER

Quels sont les rapports : (différence et similitude) de la dopamine de l'aire tegmentale ventrale et du locus Niger ? Qu'en est-il de l'aire tegmentale ventrale dans la maladie de Parkinson évoluée ?

L'aire tegmentale ventrale est un sous-noyau, situé à la partie interne et dans la bande dorsale ("dorsal tier") de la substantia nigra. Elle est dopaminergique et sa dopamine est la même que celle qui est produite par les autres sous-noyaux. Elle se différencie par ses connexions corticolimbiques et avec le nucleus accumbens, lui-même structure centrale du système de récompense. Ce sont ces dernières connexions qui laissent penser que l'aire tegmentale ventrale est impliquée dans les troubles du comportement, notamment le jeu pathologique, traités par M. Césaró au cours de cette séance.

M. François-Bernard MICHEL

Quelle fut la participation de Brissaud dans les premières contributions à la connaissance de la substantia Nigra ?

Brissaud décrit un syndrome hémiparkinsonien associé à un processus expansif localisé à la substantia nigra contralatérale. C'est, à partir de cette observation concrète qu'il suggéra la relation entre substantia nigra et maladie de Parkinson.

M^{me} Monique ADOLPHE

Avez-vous été conduit à une hypothèse de traitement en partant de l'alpha-synucléine ?

La surexpression de l'alpha-synucléine chez la souris transgénique ne provoque pas l'apparition de lésions semblables à celles qui sont observées dans la maladie de Parkinson — en particulier, la pathologie de type Lewy fait défaut. En revanche, l'inhibition du système ubiquitine-protéasome est associée à la présence de corps d'inclusion, ressemblant au corps de Lewy. L'hypothèse a été avancée que la surcharge de ce système était responsable de la pathologie, mais, à ma connaissance, elle n'a encore débouché sur aucune piste thérapeutique sérieuse.

M. Alim-Louis BENABID

Au récent congrès WPC à Glasgow, une hypothèse a été signalée selon laquelle la progression du processus neuro-dégénératif pourrait découler d'une diffusion de l'alpha-synucléine qui jouerait un rôle « contaminant » similaire ou comparable à celui des prions.

L'hypothèse de la transmission de la pathologie par les connexions nerveuses (comme se propagent les lésions provoquées par la PrPsc) repose principalement sur deux types de données : — L'examen post mortem a révélé que des cellules greffées dans le striatum pour corriger le déficit dopaminergique développaient, des années après l'intervention, une pathologie de type Lewy. L'explication la plus communément admise est celle d'une transmission d'un agent pathogène hypothétique par les connexions qui s'établissent entre le tissu hôte et le greffon. — Heiko Braak *et coll.*, ont montré qu'il existait des stades de développement de la pathologie de type Lewy, touchant d'abord la zone réticulée intermédiaire du bulbe, puis le locus coeruleus dans le pont, la substantia nigra dans le mésencéphale, le noyau basal de Meynert et les cortex limbiques, enfin le néocortex. Il est possible que l'agent pathogène hypothétique se propage le long des connexions qui relient ces différentes structures. L'origine entérique de l'agent pathogène a même été suggérée du fait de la présence de lésions dans les plexus nerveux intestinaux, lésions étudiées par exemple par l'équipe de Pascal Derkinderen.

COMMUNICATION

Troubles psychiques et comportementaux de la maladie de Parkinson

MOTS CLÉS : MALADIE DE PARKINSON. DÉPRESSION. HALLUCINATIONS. COMPORTEMENT IMPULSIF

Psychological and behavioural disorders in Parkinson's disease

KEY-WORDS (Index medicus) : PARKINSON DISEASE. DEPRESSION. HALLUCINATIONS. IMPULSIVE BEHAVIOR

Gilles FÉNELON * et Pierre CÉSARO *

RÉSUMÉ

Au cours des dernières années, l'intérêt pour les troubles psycho-comportementaux des patients atteints de maladie de Parkinson s'est considérablement développé. Ces troubles entrent pour une bonne part dans l'altération de la qualité de la vie des malades et de leurs aidants. Syndromes dépressifs et anxieux, hallucinations et autres symptômes « psychotiques », apathie et troubles du contrôle des impulsions soulèvent de difficiles questions pathophysiologiques et font discuter la part des facteurs liés à une vulnérabilité prémorbide, à la maladie et à ses traitements pharmacologiques ou chirurgicaux. Les trop rares essais thérapeutiques contrôlés laissent souvent le clinicien en partie démuni devant ces troubles dont la prise en charge, conjointe avec un psychiatre, est souvent nécessaire.

SUMMARY

Psychological and behavioral disorders associated with Parkinson's disease can have a major impact on patients' and caregivers' quality of life. Depression, anxiety, psychotic symptoms (e.g. hallucinations), apathy and impulse-control disorders raise questions as to the respective roles of premorbid vulnerability, disease-related factors, and drug adverse effects. These disorders are often difficult to manage, and there is an unmet need for controlled trials in this field.

* Neurologie, APHP, Groupe Hospitalier Henri Mondor 94000 Créteil. INSERM U955, Équipe 1, Institut Mondor pour la Recherche Biomédicale, 94000 Créteil., e-mail : gilles.fenelon@hmn.aphp.fr ; pierre.cesaro@hmn.aphp.fr

Tirés à part : Docteur Gilles FÉNELON, même adresse
Article reçu le 22 septembre 2010, accepté le 4 octobre 2010

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) n'est pas réductible à ses manifestations motrices. L'intérêt pour les troubles mentaux de la MP a considérablement augmenté à partir des années 1970. La dopathérapie, les agonistes dopaminergiques puis le développement de la chirurgie fonctionnelle ont transformé la sémiologie psychocomportementale, soulevant de nouvelles questions pathophysiologiques et thérapeutiques.

DÉPRESSION

Sémiologie

Les syndromes dépressifs de la MP se traduisent par une tristesse de l'humeur, un pessimisme et une péjoration de l'avenir. L'anxiété associée est fréquente, les idées de culpabilité rares. Il existerait une fréquence élevée d'idées suicidaires [1], alors que la fréquence des suicides est débattue. Lorsque la dépression est inaugurale, le diagnostic de MP peut être difficile en l'absence de tremblement, car la lenteur parkinsonnienne se confond avec le ralentissement dépressif. Inversement, à un stade tardif, la dépression peut être méconnue chez un sujet qui communique peu (notamment du fait de la dysarthrie ou de l'apathie) et/ou est atteint de troubles cognitifs. De plus, certains symptômes somatiques sont communs à la dépression et à la MP, et une apathie peut être présente sans dépression. Enfin, les variations de l'humeur et l'anxiété font partie des manifestations non-motrices des fluctuations, contribuant à rendre l'expérience de ces changements d'état particulièrement pénible.

Évaluation

La méthode de référence pour le diagnostic reste l'utilisation des critères du *Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV)* de l'*American Psychiatric Association*. Il existe de nombreuses échelles destinées au dépistage ou à la cotation de la dépression, mais toutes n'ont pas été validées pour la MP. Les échelles de dépression sont inégalement affectées par les symptômes somatiques. En effet, asthénie, ralentissement, insomnie, amaigrissement par exemple sont communs à la dépression et à la MP et peuvent biaiser le résultat. Dix échelles ont fait l'objet d'une revue critique par un comité d'experts de la *Movement Disorders Society* [2]. Le choix de l'échelle dépend d'abord de son usage : dépistage ou cotation de la sévérité. Parmi les auto-questionnaires, l'inventaire de dépression de Beck (BDI) est l'un des plus utilisés à ces deux fins. Cependant, les échelles remplies par l'examineur sont à privilégier, car elles ont des propriétés psychométriques plus intéressantes. C'est le cas de l'échelle de dépression de Hamilton et de celle de Montgomery-Åsberg (MADRS). Chez les patients déments, l'échelle de Cornell (*Cornell Scale for Depression in Dementia*) peut être utilisée.

Prévalence et évolution

Une revue systématique des études transversales de prévalence conclut à la présence d'un trouble dépressif majeur chez 24 % de patients consultants externes et 8 % des patients dans les études " en population ". La prévalence de symptômes " cliniquement significatifs " est, dans les mêmes types de population, respectivement de 40 % et 11 % [3]. Ces valeurs sont plus élevées que les prévalences observées dans la population générale. La dépression peut être inaugurale, ou précéder le début apparent de l'affection : au moment du diagnostic de MP, les patients ont plus souvent des antécédents de dépression que des sujets contrôles et, par ailleurs, un antécédent de dépression augmente le risque de développer ultérieurement une MP [4].

Facteurs associés

Plusieurs études ont essayé de dégager des facteurs de risque de dépression au cours de la MP[5]. Certains sont également retrouvés dans la population générale, en particulier les antécédents personnels ou familiaux de dépression. Parmi les caractéristiques de la maladie associées au risque de dépression figurent un âge de début précoce, une forme akinéto-rigide, et la prédominance droite des signes. On notera qu'une dépression précoce est liée à un risque plus élevé d'évolution vers la démence, et que l'existence de troubles cognitifs est associée à un risque accru de dépression.

Physiopathologie

La part respective des facteurs environnementaux et des facteurs de vulnérabilité neurobiologiques liés à l'individu ou à la maladie reste débattue. Plusieurs arguments plaident en faveur d'un lien étiopathogénique entre dépression et MP : la précession de la dépression par rapport au diagnostic de l'affection ; la prévalence de la dépression plus élevée qu'au cours d'autres affections invalidantes ; l'absence de corrélation claire entre sévérité des symptômes dépressifs et niveau de handicap ; surtout, la possibilité de variations de la thymie parallèlement aux troubles moteurs chez les patients fluctuants. De plus, la stimulation à haute fréquence de la substance noire a pu induire un trouble thymique aigu et réversible, ce qui démontre qu'une altération du fonctionnement des ganglions de la base peut modifier l'humeur [6]. Au plan neurochimique, les travaux les plus anciens ont porté sur le rôle des systèmes sérotoninergiques, mais une étude récente en imagerie fonctionnelle suggère que la dépression et l'anxiété sont associées à une réduction spécifique de l'innervation dopaminergique et noradrénergique de plusieurs régions, corticales et sous-corticales, du système limbique [7].

Traitement

Certains agents dopaminergiques auraient, en plus de leur action antiparkinsonienne, un effet antidépresseur. Ainsi, le pramipexole a démontré une action antidépressive chez des patients non parkinsoniens et parkinsoniens dans des études

contrôlées [8]. Les essais randomisés et contrôlés d'antidépresseurs classiques au cours de la MP sont rares, et plusieurs sont négatifs, possiblement en raison de l'amplitude de l'effet placebo [9]. Les essais concernant les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS) ont donné des résultats contradictoires [10]. En pratique, malgré le faible niveau de preuve de leur efficacité, il est raisonnable d'utiliser en première ligne un IRS ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, en respectant les précautions d'emploi en cas d'association à un IMAO B (sélégiline ; rasagiline), en raison du risque de syndrome sérotoninergique. Certaines formes sévères de dépression peuvent relever de l'électro-convulsivothérapie, qui a aussi un effet transitoirement bénéfique sur le syndrome moteur. Plus récemment, la stimulation magnétique transcrânienne répétitive a donné des résultats encourageants [11], qui restent à confirmer par des études contrôlées. Un soutien psychologique, dont les modalités varient selon les cas, est nécessaire.

ANXIÉTÉ

Symptôme fréquent, l'anxiété de la MP a fait l'objet de peu de travaux spécifiques [12, 13]. Elle peut prendre plusieurs formes : trouble anxieux généralisé, attaques de panique, phobies (en particulier sociales), ou encore trouble anxieux n'entrant pas dans les catégories spécifiées dans le DSM. Au cours des fluctuations, l'anxiété peut précéder l'aggravation motrice de plusieurs minutes et conduire à des prises anticipées de L-dopa. L'anxiété constitue une des causes d'insomnie d'endormissement chez les patients atteints de MP. L'association à une dépression est fréquente. L'anxiété participe à l'altération de la qualité de vie des patients.

Les études récentes ont utilisé les catégories et critères diagnostiques du DSM. Parmi les échelles couramment utilisées en recherche clinique, aucune n'a été considérée par un groupe d'experts de la *Movement Disorders Society* comme suffisamment validée dans la MP pour en recommander l'usage [14]. La prévalence des troubles anxieux dans des études transversales est supérieure à celles de la population générale, aux alentours de 30 %, et atteint 50 % dans une étude longitudinale [13]. Comme pour la dépression, un lien entre anxiété et développement ultérieur d'une MP a été établi. Autre point commun, il existe un risque accru de trouble anxieux chez les apparentés de premier degré des patients parkinsoniens [15], ce qui suggère des facteurs communs de vulnérabilité génétique.

Le traitement de l'anxiété de la MP n'a pas fait l'objet d'essai contrôlé. Lorsque des crises d'angoisse sont rythmées par les fluctuations, le traitement est d'abord celui des fluctuations. Lorsqu'il est nécessaire, le traitement pharmacologique fait généralement appel à un antidépresseur, éventuellement associé à de petites doses d'anxiolytique, en évitant les benzodiazépines, surtout chez les sujets âgés. Des abords non pharmacologiques peuvent être utiles : relaxation ou autre activité physique relaxante non médicalisée (gymnastiques « douces »), et dans certains cas psychothérapie.

HALLUCINATIONS ET AUTRES SYMPTÔMES « PSYCHOTIQUES »

Sémiologie [16]

Les hallucinations visuelles complexes mettent habituellement en scène des personnages, familiers ou non, des animaux et plus rarement des objets. Les visions sont souvent pauvres, statiques ou cinétiques, colorées ou non. Les hallucinations auditives sont rarement verbales et isolées, à la différence de celles des psychoses chroniques. Elles constituent volontiers la “ bande-son ” d’une hallucination visuelle, par exemple bruits de conversations de personnages immatériels. Les hallucinations tactiles (par exemple la sensation du passage d’un animal sur la peau) et olfactives sont rarement mentionnées, probablement faute d’être systématiquement recherchées. Les phénomènes hallucinatoires « mineurs » sont fréquents : hallucinations de présence (sensation forte de la présence d’une personne, identifiée ou non, qui n’est pas vue) ou “ de passage ” (sensation fugace du passage d’un animal à la périphérie du champ visuel). On en rapproche les illusions visuelles, qui consistent en la mauvaise interprétation d’un stimulus réel, conduisant le plus souvent à voir quelque chose de vivant ou animé là où il y a quelque chose d’inerte. Des idées délirantes sont possibles, habituellement paranoïdes. Les troubles de l’identification (tels que le syndrome de Capgras) sont plus rares, et s’observent chez des sujets déments.

Les hallucinations ont souvent une prédominance vespérale ou nocturne. Elles surviennent sous la forme d’épisodes brefs, parfois stéréotypés. La critique, c’est-à-dire la conscience du caractère hallucinatoire des phénomènes, est variable. Éventuellement différée, elle est la règle chez les patients indemnes de troubles cognitifs sévères. Les hallucinations sont alors généralement bien supportées et vécues avec un certain détachement. Chez les patients atteints de troubles cognitifs, la critique peut être abolie, ou ambiguë et fluctuante, laissant supposer une part résiduelle d’adhésion.

Évaluation

Les hallucinations de la MP sont incluses dans ce que les auteurs anglo-saxons nomment la « psychose » associée à la MP. Ce terme renvoie habituellement aux hallucinations, aux idées délirantes ou à une combinaison des deux. Un groupe d’experts a proposé des critères de psychose parkinsonienne [17] qui élargissent le spectre des phénomènes psychotiques qui incluent hallucinations, idées délirantes, sensations de présence et illusions. Ces symptômes doivent être apparus après la MP, être récurrents ou continus pendant au moins un mois et ne pas avoir d’autre cause identifiable, telle qu’une confusion. La recherche des hallucinations et de leurs caractéristiques repose sur l’interrogatoire des patients ou, en cas de troubles cognitifs sévères, de leur entourage. La plupart des études de prévalence ont utilisé

soit des questionnaires structurés, soit l'item correspondant aux hallucinations dans la section I de l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* ou dans le *Neuropsychiatric Inventory (NPI)*. Dans les essais thérapeutiques, la quantification des phénomènes « psychotiques » a été jusqu'à présent réalisée à l'aide d'échelles utilisées en psychiatrie pour évaluer les symptômes positifs de la schizophrénie. D'autres échelles, telles que le NPI, proviennent du champ de la démence. Les quelques échelles spécifiquement construites pour la MP sont mal validées. Aucune des échelles utilisées n'est pleinement satisfaisante, ce qui a conduit à la recommandation de l'élaboration et la validation d'un nouvel outil [18], un travail actuellement en cours.

Prévalence et évolution [19]

Dans les études transversales, la prévalence des hallucinations visuelles s'établit entre un quart et un tiers des patients. Les hallucinations auditives sont plus rares (généralement moins de 10 %), et les hallucinations dans d'autres modalités sensorielles sont rarement recherchées. Lorsque les illusions et les formes "mineures" d'hallucinations sont prises en compte, la prévalence ponctuelle atteint 40 %. La prévalence des hallucinations est plus élevée chez les sujets déments (entre 41 et 87 %), rejoignant les prévalences rapportées au cours des démences à corps de Lewy. Les hallucinations commencent habituellement après plusieurs années d'évolution de la maladie. Un début précoce, dans les mois suivant l'instauration de la dopathérapie, doit faire évoquer d'autres diagnostics (démence à corps de Lewy, association à une psychose). Des études longitudinales ont montré l'augmentation de la prévalence périodique avec le temps, dépassant 50 % au-delà de dix ans. Chez un individu donné, les hallucinations tendent à persister, et même à s'aggraver avec la perte de la critique et (ou) l'apparition d'idées délirantes associées.

Facteurs associés [16, 19]

Longtemps considérées comme un simple effet indésirable des traitements dopaminergiques, les hallucinations sont à présent considérées comme la conséquence d'interactions complexes entre traitements et facteurs liés au patient et à sa maladie.

Facteurs pharmacologiques

Les hallucinations peuvent apparaître à l'instauration ou à l'augmentation d'un traitement dopaminergique, et régresser à la diminution ou à l'arrêt de celui-ci. Le rôle favorisant de la L-dopa est présumé mais non démontré. Dans les essais comparant un agoniste dopaminergique à la L-dopa ou à un placebo, les hallucinations sont plus fréquentes chez les sujets sous agoniste. Toutefois, un traitement dopaminergique n'est pas suffisant pour qu'apparaissent des hallucinations, et on relève que les patients hallucinés ne reçoivent pas de doses plus élevées de traitement dopaminergique que les patients indemnes d'hallucinations. Il n'est pas certain non plus qu'un traitement dopaminergique soit nécessaire à l'apparition des hallucinations, au moins à un stade tardif de la MP.

Facteurs liés à la maladie

L'existence de facteurs associés à la maladie est bien établie. Le principal d'entre eux est la présence de troubles cognitifs sévères. Les études visant à associer les hallucinations à des altérations dans des domaines cognitifs spécifiques n'ont pas apporté de résultats probants. On retient aussi l'association à une durée d'évolution de la MP plus longue et à un âge plus élevé ; à des troubles moteurs plus sévères (en particulier les troubles axiaux) ; possiblement à une dépression ; enfin à des troubles du sommeil et à des troubles visuels. Les troubles du sommeil associés aux hallucinations sont principalement une fragmentation du sommeil, l'existence de rêves ou cauchemars vives et d'une somnolence diurne. Arnulf *et al.* [20] ont montré que, chez des patients parkinsoniens, des hallucinations diurnes pouvaient être associées à des intrusions de sommeil paradoxal, comme on peut l'observer dans la narcolepsie. Par ailleurs, un lien entre troubles visuels perceptifs et hallucinations visuelles est bien établi. Les hallucinations visuelles sont plus fréquentes chez les patients ayant des troubles visuels, liés à la MP et imputés à un dysfonctionnement rétinien, portant sur la vision des couleurs et des contrastes. Le rôle favorisant des ophtalmopathies coïncidentes est également probable. Il semble donc qu'une afférentation visuelle anormale augmente la probabilité d'être atteint d'hallucinations visuelles.

Physiopathologie [16]

Les données neurobiologiques sont d'une faible contribution à la compréhension des mécanismes des symptômes « psychotiques », et elles ne concernent que les hallucinations visuelles. Celles-ci sont associées à une densité plus élevée de corps de Lewy dans le lobe temporal, principalement la région parahippocampique et le complexe amygdalien. D'un point de vue neurochimique, on a proposé un lien entre hallucinations visuelles et hyperstimulation dopaminergique, notamment des structures méso-cortico-limbiques. Pour d'autres auteurs, l'intensité du déficit cholinergique cortical ou le déséquilibre monoaminergique-cholinergique ont un rôle prépondérant. Dans tous les cas, les arguments sont indirects, pharmacologiques ou théoriques. Finalement, il est difficile d'avancer un schéma pathophysiologique simple intégrant toutes les données disponibles. On peut concevoir les hallucinations visuelles comme un phénomène multifactoriel, résultant de l'activation anormale du cortex visuel associatif. Cette activation résulte probablement de facteurs pharmacologiques, mais aussi d'une altération de la perception visuelle touchant aussi bien le traitement des stimuli à partir de la périphérie (mécanismes « bottom-up ») que la modulation de l'intégration de ces stimuli par des structures frontales et temporales (mécanismes « top-down »). L'implication de ces deux grands mécanismes de la vision est étayée par les données provenant de l'imagerie fonctionnelle. Par ailleurs, une dérégulation des mécanismes de l'alternance veille-sommeil et des rêves joue probablement aussi un rôle, au moins chez certains patients.

Traitement [16, 21]

Dans la majorité des cas, les hallucinations ne nécessitent pas d'intervention thérapeutique, car elles sont intermittentes et bien supportées. Elles justifient néanmoins de réviser le traitement et de réaliser un bilan cognitif. Des mesures plus vigoureuses sont nécessaires lorsque les hallucinations sont angoissantes et (ou) s'accompagnent de troubles du comportement compromettant le maintien à domicile. Dans un premier temps, tout médicament non indispensable et potentiellement aggravant (anticholinergiques, psychotropes, antalgiques opiacés) est supprimé. Le traitement antiparkinsonien est réduit et simplifié, dans le sens d'une monothérapie par la L-dopa s'il existe des troubles cognitifs. Dans ce dernier cas, la prescription d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase peut avoir un effet favorable sur les hallucinations, mais cet effet n'a pas été confirmé par des essais contrôlés. S'il n'y a pas de trouble cognitif notable, ou en l'absence d'efficacité d'un médicament procholinergique, ou encore d'emblée en cas de situation menaçante, un traitement antipsychotique est indispensable. Les neuroleptiques "classiques" sont proscrits, ainsi que la plupart des antipsychotiques "atypiques" (tels que la risperidone et l'olanzapine) qui exposent aussi au risque d'aggravation du syndrome parkinsonien. Le traitement repose sur la clozapine qui a démontré son efficacité dans cette indication dans deux études contrôlées. Sa prescription nécessite une surveillance codifiée de la NFS, en raison du risque d'agranulocytose. D'autres molécules sont en cours d'évaluation dans le traitement de la "psychose" parkinsonienne, notamment la pimavansérine, un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{2A}.

APATHIE

L'intérêt pour l'apathie s'est développé après la redéfinition par Marin de ce symptôme comme entité autonome traduisant un trouble de la motivation. Les difficultés de définition et de diagnostic ont conduit un groupe d'experts à proposer des critères diagnostiques [22] : l'apathie y est définie comme une baisse de la motivation, constatée par le malade ou l'entourage, persistant depuis au moins quatre semaines, et ayant un retentissement fonctionnel. Deux des trois dimensions de l'apathie, réduction des comportements dirigés vers un but, de l'activité cognitive dirigée vers un but et des émotions doivent être présentes. L'apathie doit être distinguée de l'anhédonie, symptôme habituellement défini comme l'incapacité à ressentir du plaisir qui peut faire partie du syndrome apathique, mais constitue aussi un symptôme dépressif [23].

L'évaluation quantifiée de l'apathie repose sur des échelles spécifiques. Les plus intéressantes sont l'échelle d'apathie de Starkstein et la plus récente échelle de Lille (*Lille Apathy Rating Scale*) [23]. L'apathie concerne environ un tiers des patients, les valeurs variant selon les études de 16,5 à 42 % en raison de l'hétérogénéité des populations et surtout des méthodes d'évaluation [24]. Le niveau d'apathie n'est pas corrélé à la dépression ou à l'anxiété, mais aux performances à diverses tâches

cognitives, notamment exécutives [24, 25]. De surcroît, l'existence d'une apathie est prédictive de la survenue ultérieure d'un déclin cognitif ou d'une démence [26].

Certains font de l'apathie une composante d'un fonctionnement hypodopaminergique, à côté de l'anxiété et de la dépression [27]. Les régions impliquées dans la motivation paraissent être principalement le cortex orbitaire et cingulaire antérieur, ainsi que les régions striato-pallidales. Pour Levy et Czernicki, l'apathie est un syndrome hétérogène avec trois sous-types correspondant à des troubles émotionnel, cognitif et de l'auto-activation, chacun de ces sous-types correspondant au dysfonctionnement de circuits distincts unissant le cortex préfrontal aux ganglions de la base [28].

Aucun traitement pharmacologique n'a fait la preuve de son efficacité sur l'apathie dans une étude contrôlée. Les médicaments antidépresseurs sont inefficaces en dehors d'une comorbidité dépressive. Le traitement dopaminergique semble avoir un effet au moins partiellement favorable [29].

TROUBLES DU CONTRÔLE DES IMPULSIONS ET COMPORTEMENTS RÉPÉTITIFS

Au cours des dernières années, de nombreux travaux ont été consacrés à des troubles du comportement, favorisés par les traitements dopaminergiques et caractérisés par un défaut de contrôle des impulsions et (ou) un caractère répétitif. Ces troubles du contrôle des impulsions (TCI) sont potentiellement graves et peuvent avoir des conséquences médico-légales.

Sémiologie [30, 31]

Les principaux TCI rapportés chez les patients atteints de MP sont : — la pratique pathologique de jeux d'argent, avec des conséquences financières et familiales parfois désastreuses ; — des achats pathologiques par leur caractère répété, non indispensable et/ou inadapté au budget du patient ; — une hypersexualité, avec augmentation de la libido et recherche de plaisir sexuel, auprès de la conjointe, parfois victime d'un harcèlement, ou à travers des pratiques pouvant prendre un caractère déviant ; — des troubles du comportement alimentaire, sous la forme d'accès boulimiques nocturnes ou de grignotage fréquent de sucreries ; — une addiction à la lévodopa ou plus rarement aux agonistes dopaminergiques, décrite aussi, en association à d'autres troubles du contrôle des pulsions, sous le nom de " syndrome de dérégulation dopaminergique " : les patients, augmentent les doses de leur traitement, de manière anarchique, au prix de dyskinesies sévères. D'autres troubles ont été décrits, tels que des " errances ", parfois loin du domicile, sans but identifié, ou le développement d'une kleptomanie. Enfin, le *punding* désigne un comportement répétitif plutôt qu'impulsif, sous la forme de manipulations d'objets, stéréotypées, sans finalité ou sans efficacité. Tel patient, par exemple, passe des

heures à démonter et remonter un moteur de moto. Les TCI peuvent s'associer entre eux et s'accompagner d'un trouble de l'humeur (hypomanie ou dépression), avec insomnie. La limite entre comportements normaux et pathologiques peut être difficile à tracer. Ainsi, certains patients consacrent beaucoup de temps à une activité de loisirs, ou développent une activité créative (peinture, théâtre, ...), cette activité pouvant être bien vécue par le malade et l'entourage, tant qu'elle ne prend pas une dimension addictive.

Évaluation et prévalence

Des critères pour les principaux TCI, issus principalement du champ de la psychiatrie, ont servi aux études cliniques. Des questionnaires de dépistage ou des échelles d'évaluation plus complètes sont disponibles ou en cours de validation [27]. En pratique, l'essentiel est d'interroger systématiquement les patients à la recherche des principaux TCI, en essayant d'avoir le point de vue du conjoint ou d'un aidant, car certains patients minimisent ou taisent leurs TCI. Une étude systématique portant sur plus de 3 000 patients nord-américains a retenu le diagnostic de jeu pathologique chez 5 %, des achats compulsifs chez 5,7 %, un comportement sexuel compulsif chez 3,5 %, et des accès boulimiques chez 4,3 % [32]. L'un de ces TCI était présent chez 13,6 % des patients, et environ 4 % en avaient au moins deux. Les études sur l'addiction à la lévodopa sont plus rares. Elle concernerait 3 à 4 % des malades. La prévalence cumulée des TCI est probablement plus élevée que ne le laissent supposer les études transversales. Il n'existe pas encore d'études de prévalence réalisées au sein de la population générale.

Facteurs associés [30-32]

Plusieurs études transversales ont permis de dégager trois types de facteurs associés aux TCI. Les facteurs pharmacologiques sont représentés par un traitement par agoniste dopaminergique, surtout à fortes doses, et, plus rarement, l'utilisation de la lévodopa. Ces médicaments peuvent favoriser l'émergence d'un TCI en l'absence d'une MP : des cas ont été rapportés chez des sujets traités pour un syndrome des jambes sans repos. Le second facteur, lié à la maladie, est constitué par un début précoce. Enfin, il existe des facteurs liés au patient : tendance prémorbide à jouer, dépendance au tabac ou autres addictions, sexe masculin (pour l'hypersexualité). Une histoire familiale de jeu pathologique est aussi associée à un risque accru de TCI.

Physiopathologie

Les TCI sont considérés comme des comportements « hyperdopaminergiques » [27]. Ils résulteraient d'une action du traitement sur les boucles cortico-sous-corticales associatives et limbiques impliquées dans la récompense, la motivation, le contrôle des impulsions, et la flexibilité cognitive. L'association des TCI à l'usage

des agonistes dopaminergiques récents, non ergotés, pourrait s'expliquer par leur profil pharmacologique : leur affinité particulière pour les récepteurs D3, abondants dans le striatum ventral, une région impliquée dans les troubles addictifs [31, 32].

Traitement

La prévention et le dépistage précoce sont essentiels. Ils reposent avant tout sur une information claire et détaillée fournie au patient, et si possible à l'aidant principal, en veillant à sa traçabilité. Chez les sujets à risque, le rapport bénéfice/risque d'un renforcement du traitement dopaminergique doit être pesé.

Le traitement des TCI associés à la prise d'agonistes dopaminergiques repose d'abord sur la réduction, et si nécessaire l'arrêt de l'agoniste, en rééquilibrant le traitement à l'aide de la lévodopa. Malheureusement, cette mesure n'est pas toujours efficace ou réalisable (le patient continue à prendre des doses excessives de traitement dopaminergique). L'intérêt des IRS dans ce contexte est discuté. L'intérêt potentiel du zonisamide, de la naltrexone, ou encore de l'acamprosate doit être confirmé par des études contrôlées. Dans quelques cas d'hypersexualité, un effet bénéfique de la clozapine a été rapporté et, chez l'homme, le cyprotérone, a été proposé. Au cours du jeu ou d'achats pathologiques, des dépenses excessives persistantes peuvent justifier des mesures de protection financière. Dans la plupart des cas, une prise en charge psychiatrique associée est utile pour le traitement de comorbidités psychiatriques (dépression, anxiété) et l'orientation vers des abords non pharmacologiques, tels que les thérapies cognitivo-comportementales.

TROUBLES PSYCHIQUES APRÈS CHIRURGIE FONCTIONNELLE

La stimulation cérébrale profonde, en règle subthalamique bilatérale, peut avoir des conséquences neuro-psychiatriques [33]. Les complications post-opératoires précoces incluent des confusions, plus rarement des hallucinations et des épisodes d'hypomanie. Dans les semaines ou mois suivant l'intervention, une dépression peut survenir dans une minorité des cas, avec pour principal facteur de risque l'existence d'antécédents de dépression sévère. Cependant, les études de l'évolution de groupes de patients opérés montrent soit une stabilité, soit une amélioration des scores moyens de dépression. Il en est de même pour les scores à des échelles d'anxiété [34]. Un taux anormalement élevé de suicides et tentatives de suicide a été rapporté (respectivement 0,45 % et 0,90 % dans une grande étude multicentrique [35]). Si le principal facteur associé au suicide est l'existence d'une dépression post-opératoire, celle-ci peut manquer, suggérant le rôle d'une augmentation de l'impulsivité. Les études consacrées à l'apathie, montrent soit une stabilité, soit une augmentation des scores. L'existence pré-opératoire de fluctuations non-motrices, dans la vie quotidienne ou au cours d'un test à la lévodopa, constitue un facteur prédictif de l'aggravation post-opératoire de l'apathie [36]. L'interprétation des dépressions et

de l'apathie post-opératoire est difficile, car ces complications peuvent relever du sevrage relatif en agents dopaminergiques, ou (et) de l'effet direct de la stimulation subthalamique, dont on sait qu'elle modifie l'activité de régions préfrontales et orbito-frontales du cortex [37]. Des facteurs psychologiques peuvent aussi intervenir dans les dépressions lorsqu'il existe une déception par rapport à une attente de résultat non réaliste.

Les effets de la stimulation subthalamique sur les TCI pré-opératoires sont contrastés. L'addiction à la dopa peut être source de difficultés post-opératoires, lorsque les doses doivent être réduites. En revanche, lorsque le TCI est associé à de fortes doses d'agonistes, la stimulation et la réduction de traitement post-opératoire ont souvent un effet bénéfique, mais quelques cas de déclenchement d'un TCI ou une augmentation de l'impulsivité après l'intervention ont aussi été rapportés. Ces données en apparence contradictoires résultent probablement d'interactions complexes entre la stimulation des noyaux subthalamiques et la réduction du traitement dopaminergique [38].

Ces complications soulignent la nécessité d'une sélection rigoureuse des patients candidats à la stimulation cérébrale profonde, prenant en compte les antécédents psychiatriques, et celle de la surveillance attentive de l'état psychologique des patients dans la période post-opératoire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] NAZEM S., SIDEROW F.A., DUDA J.E. *et al.* — Suicidal and death ideation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 1573-1579.
- [2] SCHRAG A., BARONE P., BROWN R.G. *et al.* — Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov. Disord.*, 2007, 22, 1077-1092.
- [3] REIJNDERS J.S.A.M., EHRT U., WEBER W.E.J., AARSLAND D., LEENTJENS A.F.G. — A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 183-189.
- [4] ISHIHARA L., BRAYNE C. — A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 2006, 113, 211-220.
- [5] LEENTJENS A.F.G. — Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 2004, 17, 120-126.
- [6] BEJANI B.P., DAMIER P., ARNULF I. *et al.* — Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation. *New Engl. J. Med.*, 1999, 340, 1476-1480.
- [7] REMY P., DODER M., LEES A.J. *et al.* — Decrease of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system of depressed Parkinson's disease patients. *Brain*, 2005, 128, 1314-1322.
- [8] BARONE P., POEWE W., ALBRECHT S. *et al.* — Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2010, 9, 573-80.
- [9] WEINTRAUB D., MORALES K.H., MOBERG P.J. *et al.* — Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov. Disord.*, 2005, 9, 1161-1169.

- [10] OKUN M.S., FERNANDEZ H.H. — Will tricyclic antidepressants make a come back for depressed Parkinson disease patients? *Neurology*, 2009, 72, 868-869.
- [11] FREGNI F., ONO C.R., SANTOS C.M., BERMPOHI F. — Effects of antidepressants treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in Parkinson's disease. *Neurology*, 2006, 66, 1629-1637.
- [12] WEISSKOPF M.G., CHEN H., SCHWARZCHILD M.A., KAWACHI I., ASCHERIO A. — Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2003, 18, 646-651.
- [13] PONTONE G.M., WILLIAMS J.R., ANDERSON K.E. *et al.* — Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2009, 24, 1333-1338.
- [14] LEENTJENS A.F.G., DUJARDIN K., MARSH L. *et al.* — Anxiety rating scales in Parkinson's disease : critique and recommendations. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 2015-2025.
- [15] ARABIA G., GROSSARDT B.R., GEDA Y.E. *et al.* — Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson's disease. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2007, 64, 1385-1392.
- [16] DIEDERICH N., FÉNELON G., STEBBINS G., GOETZ C.G. — Hallucinations in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 2009, 5, 331-342.
- [17] RAVINA B., MARDER K., FERNANDEZ H.H. *et al.* — Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov. Disord.*, 2007, 22, 1061-1068.
- [18] FERNANDEZ H.H., AARSLAND D., FÉNELON G. *et al.* — Scales to assess psychosis in Parkinson's disease : critique and recommendations. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 484-500.
- [19] FÉNELON G., ALVES G. — Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 2010, 289, 12-17.
- [20] ARNULF I., BONNET A.M., DAMIER P. *et al.* — Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease. A medical hypothesis. *Neurology*, 2000, 55, 281-288.
- [21] FÉNELON G. — Hallucinations and Parkinson's disease. In Laroï F, Aleman A (eds). *Hallucinations: a guide to treatment and management*. Oxford: Oxford University Press, 2010.
- [22] ROBERT P., ONYIKE C.U., LEENTJENS A.F.G. *et al.* — Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur. Psychiatry*, 2009, 24, 98-104.
- [23] LEENTJENS A.F.G., DUJARDIN K., MARSH L. *et al.* — Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 2004-2014.
- [24] DUJARDIN K., SOCKEEL P., DEVOS D. *et al.* — Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2007, 22, 778-784.
- [25] ISELLA V., MELZI P., GRIMALDI M. *et al.* — Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2002, 17, 366-371.
- [26] DUJARDIN K., SOCKEEL P., DELLIAUX M., DESTÉE A., DEFEBVRE L. — Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2009, 24, 2391-2397.
- [27] ARDOUIN C., CHÉREAU I., LLORCA P.M. *et al.* — Évaluation des troubles comportementaux hyper- et hypodopaminergiques dans la MP. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2009, 165, 845-856.
- [28] LÉVY R., CZERNECKI V. — Apathy and the basal ganglia. *J. Neurol.*, 2006, 253 (suppl 7), 54-61.
- [29] CZERNECKI V., PILLON B., HOUÉTO J-L *et al.* — Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*, 2002, 40, 2257-2267.
- [30] VOON V., FOX S.H. — Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 2007, 64, 1089-1096.
- [31] EVANS A.H., STRAFELLA A.P., WEINTRAUB D., STACY M. — Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2009, 24, 1561-1570.

- [32] WEINTRAUB D., KOESTER J., POTENZA M.N. *et al.* — Impulse control disorders in Parkinson disease. A cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.*, 2010, 67, 589-595.
- [33] DEUSCHL G., HERZOG J., KLEINER-FISMAN G. *et al.* — Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov. Disord.*, 2006, 21 (suppl 14), S219-S237.
- [34] WITT K., DANIELS C., REIFF J. *et al.* — Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.*, 2008, 7, 605-614.
- [35] VOON V., KRACK P., LANG A.E. *et al.* — A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*, 2008, 131, 2720-2728.
- [36] THOBOIS S., ARDOUIN C., LHOMMÉE E *et al.* — Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying dopaminergic denervation. *Brain*, 2010, 133, 1111-1127.
- [37] LE JEUNE F., PÉRON J., GRANDJEAN D. *et al.* — Subthalamic nucleus stimulation affects limbic and associative circuits: a PET study. *Eur. J. Med. Mol. Imaging*, 2010, 37, 1512-1520.
- [38] ROBERT G., DRAPIER D., VÉRIN M., MILLET B., AZULAY J.P., BLIN O. — Cognitive impulsivity in Parkinson's disease patients: assessment and pathophysiology. *Mov. Disord.*, 2009, 24, 2316-2327.

DISCUSSION

M. Jacques-Louis BINET

Dans une de vos premières diapositives, vous avez montré trois images peintes par des parkinsoniens. Comment classez-vous ces images ? Comment les classez-vous dans votre analyse ?

Il s'agit de reproductions publiées et non de documents personnels. Deux des images (des personnages entremêlés et un éléphant sous une chaise) ont été peintes par des sujets parkinsoniens afin de donner une idée de leurs hallucinations visuelles. La troisième image est plus intéressante, car elle illustre une illusion visuelle ressentie par une artiste parkinsonienne. Sur une photographie de l'écorce d'un arbre, la patiente a ajouté quelques touches de couleur évoquant la forme d'un visage. Des illusions visuelles (c'est-à-dire la mauvaise interprétation d'un stimulus réel) peuvent toucher jusqu'à un quart des patients, et elles consistent habituellement, comme chez cette malade, à voir un corps, un visage ou un animal à la place d'un élément inanimé.

M. Jean-Jacques HAUW

Comment traite-t-on les hallucinations les plus sévères, les neuroleptiques étant contre-indiqués dans la maladie de Parkinson ?

Les hallucinations peuvent être bien supportées et ne pas nécessiter d'intervention thérapeutique. Dès qu'elles deviennent anxiogènes, le premier traitement est l'allègement thérapeutique (réduction ou suppression des médicaments psychotropes et des antiparkinsoniens, en dehors de la L-dopa). Lorsqu'il existe des troubles cognitifs, l'adjonction d'un médicament pro-cholinergique (anti-cholinestérasique) peut avoir un effet favorable

sur les hallucinations, mais, à ce jour, cet effet n'est pas confirmé par des études contrôlées. Enfin, dans les cas les plus sévères, les neuroleptiques sont en effet contre-indiqués. Le seul anti-psychotique utilisable est la clozapine, qui a démontré un effet anti-hallucinatoire à faibles doses dans des essais contrôlés. Elle n'aggrave pas le syndrome parkinsonien, mais sa prescription nécessite une surveillance hématologique codifiée en raison du risque d'agranulocytose.

COMMUNICATION

Où en sommes-nous sur la physiopathologie de la maladie de Parkinson ?

MOTS-CLÉS : MODÈLES ANIMAUX DE MALADIE HUMAINE. INTOXICATION AU MPTP. AFFECTIONS DES GANGLIONS DE LA BASE. DOPAMINE. MALADIE DE PARKINSON PHYSIOPATHOLOGIE

Pathophysiology of Parkinson's disease : an update

KEY-WORDS (Index medicus) : DISEASE MODELS, ANIMAL. MPTP POISONING. BASAL GANGLIA DISEASES. DOPAMINE. PARKINSON DISEASE/PHYSIOPATHOLOGY

Léon TREMBLAY *

RÉSUMÉ

Au cours des vingt-cinq dernières années, la physiopathologie de la maladie de Parkinson a beaucoup évolué. Elle a bénéficié d'avancées faites par des physiologistes œuvrant dans trois grands domaines de recherches. Ainsi pour bien comprendre la nature et la diversité des symptômes exprimés dans cette maladie, il faut intégrer les connaissances cliniques sur ces symptômes aux connaissances sur : le rôle de la dopamine, l'organisation anatomique et fonctionnelle des ganglions de la base ainsi que sur les dysfonctionnements observés sur le modèle de singe intoxiqué au MPTP. Cet article passe en revue les principales découvertes dans ces domaines qui contribuent maintenant à mieux comprendre la physiopathologie de la Maladie de Parkinson.

SUMMARY

Considerable progress has been made in the pathophysiology of Parkinson's disease in the last 25 years. To better understand the nature and diversity of the symptoms of Parkinson's disease it is necessary to integrate clinical knowledge on 1) the role of dopamine, 2) the anatomical and functional organization of the basal ganglia, and 3) the dysfunctions observed in MPTP-treated monkeys. This article reviews the principal discoveries in these three research fields and their contribution to our understanding of the pathophysiology of Parkinson's disease.

* Centre de Neurosciences Cognitives, UMR-5229 CNRS-Université Lyon 1, Bron, F69675, France.
E-mail : tremblay-leon@yahoo.fr

Tirés à part : Professeur Léon TREMBLAY, même adresse
Article reçu le 8 septembre 2010, accepté le 4 octobre 2010

INTRODUCTION

Il y a vingt-cinq ans la maladie de Parkinson était considérée comme une maladie neurologique résultante d'un processus dégénératif touchant les neurones dopaminergiques de la substance noire et produisant essentiellement des symptômes moteurs, dont la triade la plus connus est, l'akinésie, la rigidité et le tremblement. L'apparition de ces symptômes moteurs dans une pathologie qui touche essentiellement l'innervation dopaminergique des Ganglions de la Base (GB) a, pendant longtemps, fait dire que les GB et la dopamine (DA) sont essentiellement impliqués dans le contrôle de la motricité. À cette époque, il y avait cependant quelques chercheurs et cliniciens dont Marsden, un grand spécialiste de la maladie, qui commençait à se questionner sur ce rôle purement moteur des GB. Ce sont ces observations sur les patients et sur la complexité de l'expression de l'akinésie (le principal symptôme de la maladie) qui l'ont amené à ce questionnement. Le titre de sa revue de 1982 [1] « *The mysterious motor function of Basal Ganglia* » exprimait bien son interrogation et laissait entrevoir ce qui sera découvert plus tard sur les modèles animaux. A savoir, que les GB sont impliqués dans de nombreux domaines fonctionnels autres que purement moteur et que l'akinésie résulte en grande partie de dysfonctionnements au sein de domaines fonctionnels en amont du contrôle moteur. À la même époque que celle de Marsden, connaître le rôle et le mode d'action de la DA était un sujet qui soulevait beaucoup d'intérêt de la part des chercheurs. La maladie de Parkinson étant surtout associée à un problème de niveau de DA intracérébrale, connaître le rôle et le mode d'action de la DA était donc perçu comme une clé importante pour comprendre la physiopathologie du Parkinson. Les travaux furent nombreux et le parcours long et sinueux avant d'arriver à comprendre l'implication de la DA dans les GB et ainsi intégrer ces connaissances dans la physiopathologie de la Maladie. Le champ de recherche qui fut le plus manquant dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson ces vingt dernières années fut sans aucun doute celui qui a été créé avec le modèle primate de la maladie. Avec le singe intoxiqué au MPTP, il devenait ainsi possible d'étudier chez l'animal les anomalies fonctionnelles aux siens des GB associés aux symptômes de la maladie.

Établir où nous en sommes sur nos connaissances de la physiopathologie de la Maladie de Parkinson demande de faire état des avancées de la recherche sur trois principaux sujets qui seront décrites dans les sections suivantes : — les modifications d'activités neuronales associés aux symptômes mises en évidence sur le modèle singe intoxiqué au MPTP, — le rôle des GB dans des fonctions non motrices et l'impulsion conceptuelle qu'a provoqué le modèle d'organisation fonctionnelle des GB et — les nouveaux concepts sur le rôle de la DA dans l'apprentissage et la formation d'automatismes.

LA RECHERCHE DE MODIFICATIONS D'ACTIVITÉS NEURONALES ASSOCIÉES AUX SYMPTÔMES SUR LES SINGES TRAITÉS AU MPTP

L'une des révolutions importantes dans le domaine de la recherche sur la physiopathologie de la maladie de Parkinson fût d'obtenir sur l'animal un modèle de cette pathologie en induisant à la fois la dégénérescence des neurones DA ainsi que l'expression des principaux symptômes de la maladie. Parmi les modèles qui ont été créés, le singe intoxiqué au 1-méthyl-4-phényl-1, 2, 3, 6-tétrahydropyridine ou MPTP est celui qui a le plus apporté à nos connaissances sur les dysfonctionnements associés aux symptômes de la maladie. Grâce à cette neurotoxine qui détruit spécifiquement les neurones DA de la substance noire (SN), il a été possible d'étudier les modifications d'activités neuronales au sein des GB sur des singes étudiés d'abord à l'état normal puis après intoxication, lorsqu'ils expriment les symptômes de la maladie. Les premières études d'enregistrements d'activités neuronales ont été réalisées principalement dans les deux segments du *Globus Pallidus* (l'externe, GPe et l'interne, GPi) ainsi qu'au niveau du noyau subthalamique (NST). De l'ensemble de ces premières études quatre types de modifications ont été observés : modifications des niveaux d'activité (fréquence moyen de décharge des neurones), des patrons d'activités, de la sélectivité des réponses des neurones et de la synchronisation des activités entre neurones d'une même structure. La plupart de ces études dont les résultats figurent dans la revue de Boraud *et coll.* [2], sont des études corrélatives, c'est-à-dire, qu'elles font le lien entre des changements d'activité et l'apparition d'un symptôme. D'autres études ont aussi recherché des corrélations inverses en rétablissant la kinésie par un traitement DA qui inverse l'état akinétique afin de déterminer si les modifications d'activité se normalisent ou s'inversent avec le traitement. Sur les quatre types de modifications d'activités mesurées sur ces singes rendus parkinsoniens, c'est sur les changements de niveaux d'activité que l'accent a surtout été mis au cours des quinze dernières années.

Ces mesures de changements de niveaux d'activités ont amené MR. DeLong à proposer en 1990 [3] une première explication physiopathologique de l'akinésie parkinsonienne et de l'état dyskinétique induit par les traitements DA. Le modèle de DeLong avait trois principaux mérites qui ont fait sa longévité : il s'intégrait bien au nouveau modèle précédemment amené par Albin, Young et Penny [4] sur l'organisation des GB en voie directe et indirecte en l'appliquant à ces premières données de physiopathologie du Parkinson obtenues sur ces singes intoxiqués au MPTP, il s'intégrait bien aussi avec les connaissances de la physiologie des GB et finalement ce modèle avait l'avantage d'être simple. À cette époque, les travaux d'Hikosaka et Wurtz [5] ainsi que ceux de Chevalier et Deniau [6] sur le mécanisme de disinhibition au sein des GB, montraient bien que les neurones de sortie des GB (GPi et SNr) ont un rôle supprimeur sur la production de mouvements. L'état akinétique des parkinsoniens pouvait être expliqué par une augmentation de l'activité de ces neurones qui ont une action suppressive sur le mouvement. Inversement, une diminution de

l'activité suppressive (par diminution de l'activité des neurones du GPi ou de la SNr) peut amener la production de mouvements dyskinétiques. Cependant, bien que cette explication soit toujours celle qui est la plus fréquemment retenue pour expliquer l'akinésie, il faut souligner qu'elle ne nous permet pas de comprendre les autres symptômes qui sont fréquemment associés à l'akinésie, comme la rigidité et même le tremblement. De plus, et cela fait partie des simplifications excessives du modèle, il est admis que les changements d'activité observés dans une structure sont suivis passivement par les structures en aval alors que chacune d'entre elles apportent un nouveau traitement de l'information par le jeu des caractéristiques intrinsèques de ses neurones et par celui de ses multiples afférences. Ainsi, avec le modèle de DeLong, il est présumé que l'état akinétique doit s'accompagner d'une diminution d'activité au niveau des cibles thalamiques des ganglions de la base. Qu'en est-il vraiment ?

Pour répondre à cette question, nous avons étudié les changements d'activités des neurones du thalamus chez des singes à l'état normal, puis rendus parkinsoniens sans expression de symptômes moteurs et dans un état avec pleine expression des principaux symptômes moteurs ; akinésie, rigidité et tremblement [7]. Cette expérience nous a permis d'aboutir à deux principales conclusions. Premièrement, ni les changements de niveaux d'activité, ni les patrons d'activités, incluant les activités rythmiques, qui auraient pu être présumées dans le thalamus à partir des observations au sein des GB, n'ont été retrouvées en association avec l'akinésie [7] ou le tremblement [8]. Il est donc erroné de penser que le thalamus est une structure dont le rôle serait limité à une simple transmission au cortex cérébral des changements d'activités, normales ou anormales, issues des sorties de GB. Deuxièmement, parmi toutes les déterminations réalisées (niveau et patron d'activité, corrélation d'activité pour mesurer des synchronisations et réponse aux manipulations passives pour déterminer la sélectivité des informations), il apparaît que seule la perte de sélectivité des informations soit fortement associée à l'état parkinsonien et à l'évolution de l'akinésie. Cette diminution de la sélectivité des informations dans le thalamus qui avait précédemment été observée dans les GB au niveau du GPe et du GPi [9] a aussi été observée au niveau cortical par Escola *et coll.* [10]. De plus, dans nos premiers travaux sur les singes intoxiqués au MPTP, nous avons montré que cette perte de sélectivité peut aussi s'observer pour la stimulation électrique des entrées striatales, effet qui peut être corrigé par traitement dopaminergique [11]. Cette perte de la sélectivité des informations est réversible par traitement dopaminergique, est fortement corrélée à l'akinésie et est présente à tous les niveaux de la chaîne de traitement de l'information qui va de l'entrée des GB jusqu'au cortex en passant par le thalamus. Chez les parkinsoniens, les neurones des GB reçoivent et transmettent davantage d'informations mais elles sont moins spécifiques. Ceci peut entraîner un état de confusion dans la détermination des priorités parmi toutes ces informations qui arrivent au cortex. Cette perte de sélectivité pourrait expliquer la difficulté de sélectionner, initier et exécuter des mouvements (akinésie) ainsi que la rigidité qui, elle, serait le résultat de programmes moteurs mal sélectionnés dont les expressions s'antagonisent.

Cette perte de sélectivité peut aussi expliquer d'autres résultats précédemment obtenus, en particulier, le grand nombre de ceux rapportés au cours des années 80 et 90 sur le rôle de la libération tonique de la dopamine: augmenter le rapport entre signal/bruit (de l'anglais *signal to noise*) des informations passant par le striatum. Avec un niveau de DA fortement réduit chez les parkinsoniens, on comprend pourquoi chaque neurone répond à plus d'informations (donc à plus de bruit) en entraînant une perte de sélectivité de ces neurones. De plus, s'il y a plus de neurones qui répondent à une même information, il y aura inévitablement plus de neurones qui auront des activités synchronisées, ce qui peut ainsi expliquer l'augmentation des synchronisations d'activité entre neurones du GPi observés par le groupe de Bergman [12].

En résumé, les expérimentations sur le modèle singe intoxiqué au MPTP, ne nous amène pas de certitudes pour trancher sur le ou les dysfonctionnements précis à la base de l'état parkinsonien. Il faut cependant souligner qu'il existe maintenant des résultats et arguments plus solides en faveur de l'hypothèse d'une perte de spécificité de l'information traités par les neurones des GB plutôt que pour celle qui prend en considération une modification de leurs niveaux d'activité.

RELATIONS ENTRE CIRCUITS FONCTIONNELS DISTINCTS, HÉTÉROGÉNÉITÉ DE LA DÉNERVATION DOPAMINERGIQUE ET PERTURBATION DE FONCTIONS EN AMONT DE L'EXÉCUTION DE L'ACTION

L'une des modifications conceptuelles les plus importantes de ces vingt cinq dernières années sur les GB est venue du modèle d'organisation en circuits parallèles distincts proposé par Alexander, DeLong et Strick [13]. Auparavant, les GB était perçu comme des structures pouvant intégrer différents types d'informations grâce à son organisation anatomique convergente et traiter ces informations pour uniquement contrôler l'acte moteur ; l'exécution du mouvement. Avec le modèle d'organisation des GB en circuits parallèles distincts les GB apparaissent impliqués dans de nombreux domaines fonctionnels qui vont de la motivation à l'exécution de l'action en passant par les processus attentionnels, la mémoire de travail, la sélection, la planification et la préparation de l'action. Chacune de ces fonctions serait sous le contrôle de territoires différents au sein de chacune des structures des GB. Ce modèle d'organisation a eu un impact considérable sur l'étendue des pathologies dont l'origine peut être attribuée à des dysfonctionnements de territoires spécifiques des GB. En mentionnant des troubles tels que l'apathie, les troubles obsessionnels compulsifs, l'hyperactivité avec troubles de l'attention, la schizophrénie et les processus de prise et dépendance au drogue, on se rend rapidement compte que nous sommes loin de structures qui seraient uniquement impliquées dans le contrôle du mouvement. Dans le cadre des symptômes parkinsoniens et plus particulièrement de l'akinésie, ce modèle nous permet de mieux comprendre la complexité de ce symptôme car il est fort possible qu'il implique des dysfonctionnements au niveau

de différents processus fonctionnels et donc de territoires différents des GB. Ces processus que Marsden qualifiait de « *mysterious motor function* » [1], impliqueraient en fait un ensemble de fonctions en amont de l'exécution de l'action. Cet ensemble inclut des fonctions telles ; la sélection et la formation de plan d'action, l'initiation, l'exécution, le maintien ainsi que l'anticipation des différentes étapes d'une action. Les régions corticales ayant ces capacités fonctionnelles sont les régions pré-motrices et motrices supplémentaires ainsi que le cortex préfrontal dorsolatéral en relation avec le striatum antérieur, c'est-à-dire, les parties antérieures du Putamen et du noyau Caudé. C'est à ces niveaux du striatum antérieur que des études d'enregistrement d'activités neuronales ont été réalisées sur des singes entraînés à réaliser des tâches abordant différents domaines fonctionnels [14]. Ils ont bien montré qu'il existe des différences d'activités entre les neurones situés dans les territoires antérieurs dorsaux (Caudé et Putamen) dit associatifs et ceux enregistrés dans les territoires ventraux (aussi appelé noyau Accumbens) dit limbiques. Les neurones du premier territoire ont des activités d'attentes ou de réponses à des stimuli de la scène visuel qui code l'information de l'action associée au stimulus tandis que les neurones des parties ventrales code plus spécifiquement le but de l'action, ce pourquoi l'action est réalisée? Obtenir la récompense pour laquelle l'action est réalisée. Ainsi c'est dans cette région ventrale que nous avons principalement enregistré les activités d'attente et de réponse à la récompense qui caractérisent les processus motivationnels [14].

Or il a été montré que les innervations DA de ces territoires, qualifiés d'associatifs et de limbiques, sont différemment atteints aussi bien chez les patients parkinsoniens que chez les singes rendus parkinsoniens par intoxication au MPTP [15, 16]. Les territoires associatifs sont plus fortement atteints que les territoires limbiques qui apparaissent relativement préservés. On peut donc imaginer que l'atteinte de l'innervation DA des régions associatives puisse entraîner des dysfonctionnements des fonctions exécutives qui participent à l'expression de l'akinésie et qu'au contraire la relative préservation du territoire limbique laisse intacte les processus motivationnels. C'est ce que nous avons pu vérifier sur le modèle de singe progressivement intoxiqué au MPTP en mettant en évidence de nombreux troubles exécutifs qui ne sont pas sans rappeler ce qui est observé chez les patients parkinsoniens : hésitation, difficulté à maintenir et relancer une action, difficulté à réaliser deux actions en même temps, dépendance des ressources attentionnelles et du contrôle du regard pour exécuter une action en cours, sans oublier l'apparition d'enrayage cinétique ou freezing en cours d'exécution [17, 18]. Fait important, ces troubles exécutifs ont pu être observés avant l'apparition de la rigidité, du tremblement ou des troubles posturaux. Cette dissociation nous a permis d'exclure toute contribution de ces autres symptômes (fréquemment associés à l'akinésie chez les patients) dans l'expression de ces troubles exécutifs précoces. Finalement, ces troubles exécutifs sont accompagnés d'une diminution de la quantité d'actions initiées (hypokinésie) sans perte de la motivation à agir [18]. Ce dernier point sur la préservation de l'aspect motivation est en complète adéquation avec la relative préservation de l'innervation

DA des territoires ventraux du striatum et souligne ainsi un fait fréquemment recensé par les cliniciens au près de leurs patients, que la motivation peut aider à lutter contre certaines difficultés même motrices.

Dans une série d'expériences que nous avons menée au sein de ces différents territoires fonctionnels du striatum et du GPe chez des animaux sains, nous avons pu montrer que des perturbations d'activités produites par des injections intracérébrales d'un antagoniste du GABA (la bicuculline) dans des régions non sensorimotrices permettent effectivement de produire des désordres comportementaux marquant des dysfonctionnements des processus cognitifs ou motivationnels. Certains de ces désordres ont de nombreuses similarités avec des symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson à savoir l'apathie ou encore les troubles anxieux ou des comportements de natures compulsifs [19]. Nous sommes maintenant à reprendre cette même approche d'injections locales réalisées dans ces différents territoires en agissant cette fois-ci avec des agents DA (agoniste et antagoniste) sur des animaux ayant une atteinte de leur système DA mais sans expression de symptôme parkinsonien. L'objectif est de déterminer la nature des symptômes qui peuvent résulter d'une dégénérescence ou d'une re-médiation DA spécifique de ces territoires associatifs et limbiques. Les premiers résultats de ces expériences confirment entre autre l'importance de l'innervation DA d'une partie des territoires limbiques dans l'expression de l'apathie, un symptôme non moteur de la maladie de Parkinson. Ces travaux qui appuient les conclusions de deux études récentes en imagerie TEP chez des patients parkinsoniens avec ou sans expression de l'apathie [20, 21], montre à nouveau la force interprétative des travaux réalisés sur le singe. Nous avons ainsi pu reproduire sur l'animal un symptôme spécifique, l'apathie, en ciblant sélectivement et préférentiellement une voie de transmission neuronale (DA dans ce cas précis) au sein d'une partie spécifique d'une structure cérébrale que l'on suspectait d'être impliquée dans ce symptôme à partir d'analyse corrélative d'étude réalisés chez les patients.

En conclusion de cette seconde partie, la maladie de Parkinson n'apparaît donc plus comme une pathologie de la motricité mais une pathologie qui touche un plus large ensemble de processus qui inclus les processus cognitifs jusqu'au processus motivationnels pour certains patients. Dans ce domaines, une fois encore les travaux sur le modèle singe intoxiqué au MPTP ou encore ceux sur des animaux sains en utilisant l'approche d'enregistrement neuronale ou celle d'injection intracérébrale locale ont été déterminantes pour mettre en évidences des dysfonctionnements de processus en amont de l'exécution du mouvement. Ces dysfonctionnements seraient la conséquence de l'atteinte de l'innervation DA des parties antérieures du striatum. En se basant sur les résultats présentés dans la première section, ce serait une perte de la sélectivité des informations traitées dans ces circuits associatifs ou limbiques reliant le striatum antérieur à différentes sous-régions du cortex frontal qui seraient la cause du mauvais fonctionnement de ces circuits. Le concept d'organisation en circuits parallèles d'Alexander, DeLong et Strick appuyé par les travaux sur le singe rend donc moins mystérieuses les observations de Marsden sur les fonctions non purement motrices des GB !

LE RÔLE DE LA DOPAMINE COMME RENFORÇATEUR DANS L'APPRENTISSAGE ET LA PERTE DES AUTOMATISMES CHEZ LES PARKINSONIENS

Il y a vingt-cinq ans, l'on cherchait à savoir si la DA est un neurotransmetteur inhibiteur ou excitateur impliqué dans le contrôle du mouvement ! Et maintenant, elle apparaît comme un neuromodulateur agissant comme renforçateur dans les processus d'apprentissages procéduraux pour former des automatismes ! L'évolution conceptuelle est énorme. Le tout a débuté par les travaux du groupe de Wolfram Schultz qui a pu montrer que tous les neurones dopaminergiques de la substance noire compacta (SNc) ont une activité phasique liée à l'obtention d'une récompense alimentaire et non à la production de mouvement [22]. Par la suite, ce groupe a aussi montré point par point que cette activité phasique des neurones de la SNc répond en fait à tous les critères pour remplir le rôle de renforçateur positif (récompense) dans l'apprentissage procédurale [23]. Ces résultats, couplés au fait que la libération synaptique de DA se fait au niveau des boutons épineux des neurones striataux qui reçoivent les afférences corticales [24], amènent à comprendre comment on peut arriver à la formation d'automatismes par apprentissage. En effet, il y aura renforcement des liens synaptiques entre les afférences corticales et les neurones striataux qui auront produit l'action appropriée puisqu'il se produit une libération phasique de DA, de façon répétée, chaque fois qu'une action appropriée aboutit à l'obtention d'une récompense. Ainsi des associations, de type stimulus-réponse ou contexte-habitude, seraient formées au niveau du striatum par l'action phasique de la DA. Cette action phasique serait aussi nécessaire pour maintenir ces associations au cours du temps. Combien d'associations contextes dépendantes formées par apprentissage utilisons-nous chaque jour de façon automatique ? Une quantité énorme ! Et que se passe-t-il lorsqu'il y a une atteinte du système DA et que cette libération phasique est diminuée ? Il devrait y avoir une perte de ces automatismes formés par apprentissage.

C'est ce que nous avons étudié sur des singes entraînés à réaliser une tâche de réaction simple avec apprentissage de mouvements différents associés à différents contextes [25]. Dans cette tâche, les singes devaient aller chercher un morceau de pomme qui était présenté dans une boîte devant eux mais en réalisant soit un mouvement direct ou soit un mouvement indirect pour contourner l'un des deux obstacles possibles. Avec l'apprentissage, les singes finissent par réaliser cette tâche très aisément. Ils sélectionnent des trajectoires de mouvement du bras qui sont adaptées au contexte, c'est-à-dire à la présence ou non de l'un ou l'autre des obstacles. Ces trajectoires de mouvements se différencient dès que la main de l'animal part de sa position initiale. Cela implique donc que ces animaux ont formé, durant l'apprentissage, trois programmes moteurs différents adaptés à chaque contexte et dont la sélection est dépendante de la simple vision de la présence ou non de l'obstacle. À l'état normal, après apprentissage, les temps de réaction sont significativement les mêmes pour ces trois mouvements, devenus automatiques.

Le premier résultat important qui a été obtenu est que tous les singes étudiés ont présenté une atteinte de la capacité de sélectionner et produire des mouvements automatiques adaptés aux différentes situations et ceci avant même de perdre la capacité d'agir. Notre analyse tend de plus à montrer que les singes intoxiqués au MPTP initient quand même un mouvement, généralement le plus simple. Ensuite et pour éviter l'obstacle, ils corrigent les trajectoires de leur main en cours d'exécution. Ce deuxième résultat montre que les singes gardent la capacité de corriger la trajectoire de leur main bien qu'ils aient une difficulté à sélectionner les mouvements appropriés aux conditions. En conséquence, ils touchent et percutent rarement les obstacles. L'analyse couplée des mouvements des bras et des yeux, nous a révélé que ces corrections de la trajectoire des bras se font grâce à un rétrocontrôle visuel direct en cours d'exécution. Ceci n'est pas sans rappeler que les parkinsoniens doivent souvent utiliser leur ressource attentionnelle pour mener à bien une action, qu'ils sont aidés par un guidage visuel et qu'ils ont, de ce fait, de grandes difficultés à réaliser deux actions en même temps. Il est tentant de penser qu'ils procèdent en fait comme si ils étaient en tout début d'apprentissage, dans un état naif par rapport à des automatismes qui sont acquis par apprentissage. La perte de ces automatismes chez les parkinsoniens avait été très richement discutée par Marsden il y a plus de vingt-cinq ans. Elle s'expliquerait donc par cette découverte du rôle de la DA comme renforçateur permettant la formation au sein du striatum de ces nombreux automatismes acquis par apprentissage.

En résumé de ces trois sections, il apparaît que la physiopathologie de la maladie de Parkinson demande des connaissances qui vont au-delà de celle de l'expression des symptômes. Il faut intégrer les connaissances cliniques sur ces symptômes aux connaissances sur le ou les rôles de la DA, sur l'organisation anatomique et fonctionnelle des GB ainsi que celles sur les dysfonctionnements observés sur le modèle de singe intoxiqué au MPTP. Ce modèle a permis de reproduire les symptômes pour déterminer la nature des dysfonctionnements associés. Bien entendu, il faut faire attention aux limites de ces modèles qui ont beaucoup évolué en vingt ans. Il n'en reste pas moins que nous connaissons maintenant beaucoup mieux les dysfonctionnements sous-jacents aux symptômes de la maladie de Parkinson par ces travaux sur ce modèle. Il reste encore beaucoup à découvrir et ce socle de connaissance qui a été acquis ne peut que nous aider à mieux intégrer ce que nous allons encore découvrir sur cette pathologie complexe qui n'a pas encore livré tous ces mystères.

REMERCIEMENTS

Les travaux présentés dans ce document font état d'un long parcours de recherche qui s'est écoulé sur de nombreuses années en collaborations avec de nombreuses personnes. Je tiens à remercier toutes ces personnes qui ont contribué de près ou de loin à ces travaux. Je remercie aussi plus particulièrement le Pr. Jean Féger pour m'avoir incité à réaliser cette candidature à l'Académie nationale de médecine, ce qui me permet de lui

transmettre toute ma gratitude pour ces merveilleuses années de découvertes faites à ces côtes. Finalement, merci aux membres de l'Académie nationale de médecine pour la marque de reconnaissance qu'ils m'ont donnée par l'obtention du prix Aimé et Raymond MANDE 2009.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] MARSDEN C.D. — The mysterious motor function of the basal Ganglia: The Robert Wartenberg lecture. *Neurology*, 1982, 32(5) 514-539.
- [2] BORAUD T., BEZARD E., BIOULAC B., GROSS C.E. — From single extracellular unit recording in experimental and human parkinsonism to the development of a functional concept of the role played by the basal ganglia in motor control. *Prog. Neurobiol.*, 2002, 66, 205-283.
- [3] DELONG M.R. — Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.*, 1990, 13, 281-285.
- [4] ALBIN R.L., YOUNG A.B., PENNEY J.B. — The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.*, 1989, 12, 366-375.
- [5] HIKOSAKA O., WURTZ — Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. II. Effect of muscimol in monkey substantia nigra pars reticulata. *J. Neurophysiol.*, 1985, 53, 292-308.
- [6] CHEVALIER G., DENIAU J.M. — Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci.*, 1990, 13(7), 277-280.
- [7] PESSIGLIONE M., GUEHL D., ROLLAND A.S. *et al.* — Thalamic neuronal activity in dopamine-depleted primates: Evidence for a loss of functional segregation within Basal Ganglia circuits. *J. of Neuroscience*, 2005, 25(6), 1523-1531.
- [8] GUEHL D., PESSIGLIONE M., FRANÇOIS C. *et al.* — Firing rate and pattern of neurons in "motor" thalamus during tremor in MPTP green monkeys model of Parkinsonism. *European J. of Neuroscience*, 2003, 17, 2388-2400.
- [9] FILION M., TREMBLAY L., BEDARD P.J. — Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys. *Brain Res.*, 1988, 444, 165-176.
- [10] ESCOLA L., MICHELET T., DOUILLARD G., GUEHL D., BIOULAC B., BURBAUD P. — Disruption of the proprioceptive mapping in the medial wall of parkinsonian monkeys. *Ann. Neurol.*, 2002, 52, 581-587.
- [11] TREMBLAY L., FILION M., BEDARD P.J. — Responses of pallidal neurons to striatal stimulation II. in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res.*, 1989, 498, 17-33.
- [12] BERGMAN H., FEINGOLD A., NINI A. *et al.* — Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *TINS*, 1998, 21, 32-38.
- [13] ALEXANDER G.E., DELONG M.R., STRICK P.C. — Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Rev. Neurosci.*, 1986, 9, 357-351.
- [14] TREMBLAY L., WORBE Y., HOLLERMAN J.R. — The ventral striatum: A heterogeneous structure involved in reward processing, motivation and decision-making. *Book: Reward and decision-making. Edited by JC Dreher and L Tremblay. Academic Press, Elsevier.* P. 271-289.
- [15] JAN C., FRANÇOIS C., TANDE D. *et al.* — Dopamine innervation of the pallidum in the normal state, in MPTP-treated monkeys and in parkinsonian patients. *European J. of Neuroscience*, 2001, 12, 4525-4535.

- [16] JAN C., PESSIGLIONE M., TREMBLAY L., HIRSCH EC., FRANÇOIS C. — Quantitative analysis of dopaminergic denervation of different cerebral structures in relation to the functional territories in MPTP-treated monkeys. *European J. of Neuroscience*, 2003, 18, 2083-2086.
- [17] PESSIGLIONE M., GUEHL D., HIRSCH EC., FEGER J., TREMBLAY L. — Disruption of self-organised actions in monkeys with progressive MPTP-induced parkinsonism. I. Effects of task complexity. *European J. of Neuroscience*, 2004, 19, 426-436.
- [18] PESSIGLIONE M., GUEHL D., JAN C. *et al.* — Disruption of self-organised actions in monkeys with progressive MPTP-induced parkinsonism. II. Effects of reward preference. *European J. of Neuroscience*, 2004, 19, 437-446.
- [19] WORBE Y., BAUP N., GRABLI D. *et al.* — Behavioural and movement disorders induced by local inhibitory dysfunction in primate striatum. *Cerebral Cortex*, 2009, 19, 1844-1856.
- [20] REMY P., DODER M., LEES A. *et al.* — Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, 2005, 128 (Pt 6), 1314-22.
- [21] THOBOIS S., ARDOUIN C., LHOMMEE E. *et al.* — Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: Predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*, 2010, 133 (Pt 4), 1111-27.
- [22] ROMO R., SCHULTZ W. — Dopamine neurons of the monkey midbrain: Contingencies of responses to active touch during self-initiated arm movements. *J. Neurophysiol.*, 1990, 63, 592-606.
- [23] SCHULTZ W. — Predictive reward signal of dopamine neurons. *J. Neurophysiol.*, 1998, 80, 1-27.
- [24] SMITH A.D., BOLAM J.P. — The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connection of identified neurones. *Trends Neurosci.*, 1990, 13, 259-265.
- [25] PESSIGLIONE M., GUEHL D., AGID Y., HIRSCH E.C., FEGER J., TREMBLAY L. — Impairment of context-adapted movement selection in a primate model of presymptomatic Parkinson's disease. *Brain*, 2003, 126, 1392-1408.

DISCUSSION

M. Alim-Louis BENABID

Les recherches sur la dégénérescence du système 5-HT suggèrent-elles des pistes pour la stimulation ?

Dans nos travaux actuels sur l'animal ainsi que chez les patients parkinsoniens, nous sommes à la recherche des atteintes du système sérotoninergique (5-HT) essayons de déterminer quel est le symptôme qui pourrait être associé à ces atteintes éventuelles. À partir de ces travaux, il sera possible de déterminer des sites, ainsi que des applications potentielles de la stimulation cérébrale contre ces symptômes parkinsoniens. Nous ne pouvons pas encore donner de réponse précise à cette question mais compte tenu du rôle majeur de la sérotonine dans la dépression et puisque les territoires limbiques des ganglions de la base sont des territoires de projection préférentiellement du système 5-HT, ces derniers pourraient être des cibles pour le traitement de ces troubles qui s'observent fréquemment chez les patients parkinsoniens.

M. Jean-Jacques HAUW

Vous êtes-vous intéressé à la vigilance, aux troubles de la veille et du sommeil de vos animaux ?

Nous avons observé, suite à l'intoxication au MPTP, des troubles de la veille associés à l'état parkinsonien induits chez la plupart des animaux que nous avons étudiés. Ces troubles se manifestent par une augmentation des épisodes de somnolence durant la période d'éveil. Ce type de troubles ainsi qu'une diminution des épisodes de sommeil paradoxal (REM sleep) ont aussi été décrits dans une étude récente de Barraud *et coll.* publiée dans la revue *Experimental Neurology* en 2009.

Séance dédiée à l'Organogenèse

Présentation

Bernard CHARPENTIER *

La médecine de remplacement, c'est-à-dire la transplantation d'organes, va mourir... La médecine de remplacement est morte. Vive la médecine régénérative ! Ainsi il y a des concepts médicaux comme des civilisations et des rois, tout est mortel... !

En effet, devant la défaillance irréparable des grands organes, la médecine était totalement démunie... et la mort inéluctable. La médecine, dans sa lutte incessante contre la mort se devait de suppléer à cette défaillance par deux concepts : une machine et ce sera fait pour le rein en 1962 (W.J. Kolff), pour le cœur en 1962 (M. De Bakey) et beaucoup plus difficilement pour le foie et pour le poumon. Le deuxième concept, sera de remplacer un organe défaillant par un même organe sain provenant d'un autre individu et ce sera fait pour le rein d'abord de façon xénogénique à partir d'un rein de porc à une patiente urémique en 1906 par Jaboulay, puis allogénique par Voronoy en 1933, relayée par Lawler en 1950 et René Küss, Charles Dubost, Syridion Oeconomos, Marceau Serval et Jacques Rougeulle en 1951, le foie par Tom Starzl en 1963, le poumon par James Hardy en 1963 et le cœur par Christian Barnard en 1967.

Ce temps de la médecine de remplacement, aux succès remarquables en termes de survie patients, survie greffon, qualité de vie, réinsertion sociale, professionnelle et affective du transplanté se heurtera toujours aux mêmes obstacles : pénurie de greffons, délais d'attente de la greffe trop longs, décès sur liste d'attente de greffe faute de greffons, dysfonction chronique du greffon car la véritable tolérance immunologique est très difficile à obtenir, cancérogenèse augmentée et toxicité des immunosuppresseurs, pourtant indispensables à la survie du greffon.

L'arrivée du concept et de l'isolement de la cellule souche, de sa possibilité de spécialisation puis d'organisation tissulaire et enfin d'organogenèse a été une révolution copernicienne dans le domaine de la biologie/santé. En effet, elle a donné naissance à la médecine régénérative, à laquelle cette séance de l'Académie est dédiée.

Trois orateurs vont démontrer que l'organogenèse est déjà en route et applicable en clinique : tout d'abord la peau, ou plus simplement l'épiderme, qui peut être généré

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : bernard.charpentier@bct.aphp.fr
Néphrologie, CHU de Bicêtre 94275 Kremlin Bicêtre Cédex et Unité Mixte de Recherche 1014 INSERM/Université Paris Sud 11, Hôpital Paul Brousse 94800 Villejuif

et cultivé et qui va traiter les brûlures graves, ce qui est une spécialité de l'hôpital de Percy à Clamart avec Jean-Jacques Lataillade [1].

Ensuite les greffes de trachée et de bronches souches vont être abordées avec deux approches : celle d'une organogenèse *in vitro* à partir de cellules souches sur une matrice cartilagineuse, telle que démontrée par Paolo Macchiarini[2], et transplantées de façon autologue à une patiente avec succès de greffe.

L'autre approche par l'Equipe de Leuwen (Pierre Delaere, Direk Van Raemdonck) est de se servir de l'avant bras du receveur comme d'une chambre de culture en y plaçant un segment de trachée allogénique qui, avec le temps, va mûrir et se convertir en trachée autologue et microchimérique, et transplantée là encore avec succès à ce même receveur.

Ces trois approches, chez l'homme, de l'organogenèse de trois organes comme la peau, la trachée et les bronches, tissus plus complexes qu'il n'y paraît, sont maintenant épaulées par deux démonstrations de deux organogenèses expérimentales *in vitro* chez le rongeur :

- organogenèse de foie chez le rat après décellularisation et utilisation de la matrice mésenchymateuse acellulaire hépatique et recellularisation à partir de cellules souches, donnant un nouveau foie parfaitement fonctionnel et transplantable [4].
- organogenèse de cœur chez le rat avec là encore décellularisation et reconstruction *in vitro* à partir de la matrice mésenchymateuse cardiaque et reconstruction *in vitro* à partir de cellules souches donnant naissance à l'endothélium et aux myocytes et génération d'un cœur parfaitement fonctionnel [5].

Le rêve est en route...

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BENDERITTER M., GOURMELON P., BEY E. *et al.* — New emerging concepts in the medical management of local radiation injury. *Health Phys.*, 2010, 98, 6, 851-857.
- [2] MACCHIARINI P., JUNGBLUTH P., GO T. *et al.* — Clinical transplantation of tissue-engineered airway. *Lancet*, 2008, 372, 2023-2030.
- [3] DELAERE P., VRANCKX J., VERLEDEN G. *et al.* — Tracheal allotransplantation after withdrawal of immunosuppressive therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 138-145.
- [4] LYGUN BE., SOTO-GUTIERREZ A., YAGI H. *et al.* — Organ reengineering through development of a transplantable recellularized liver graft using decellularized liver matrix. *Nat. Med.*, 2010, 7, 814-820.
- [5] TAYLOR DA., ATKINS BZ, HUNSPREUGS P. *et al.* — Regeneratinf functional myocardium : improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat. Med.*, 1998, 8, 929-933.

COMMUNICATION

La création d'une transplantation trachéale vascularisée

MOTS-CLÉS : TRACHÉE/TRANSPLANTATION. TOLÉRANCE IMMUNITAIRE. TRANSPLANTS

Tracheal allotransplantation after withdrawal of immunosuppressive therapy

KEY-WORDS (Index medicus) : *Trache/transplantation. Immune tolerance. Transplants*

Cette lecture a été publiée en langue anglaise in NEJM., 362, 2 January 14, 2010. Nous ne reproduisons que les résumés.

Pierre DELAERE *, **, Jan VRANCKS **, Geert VERLEDEN **,
Paul de LEYN **, Direk van RAEMDONCK **

RÉSUMÉ

Cette conférence porte sur l'élaboration d'un programme clinique fondé sur la recherche. Le problème clinique que nous avons choisi d'étudier a été transféré au laboratoire, où la faisabilité de la transplantation trachéale a été démontrée, et nous sommes parvenus à répercuter les résultats sur le patient. Nos études ont abouti au premier cas d'allotransplantation trachéale vascularisée, qui a été publié cette année dans le 'New England Journal of Medicine'. Nos travaux ont débuté en 1990 par l'identification d'anomalies laryngo-trachéales qui étaient impossibles à réparer. Nous sommes partis de l'hypothèse que la solution à la réparation problématique des anomalies laryngo-trachéales peut être trouvée dans la nécessité de disposer de tissus de réparation présentant les caractéristiques combinées d'irrigation sanguine, de support cartilagineux et de revêtement muqueux. Ces caractéristiques des tissus résident également dans les voies respiratoires d'origine. La trachée est composée d'une trachée cartilagineuse de forme convexe et d'une trachée membraneuse postérieure aplatie. La trachée membraneuse contient le muscle trachéal, qui a pour fonction d'éviter un prolapsus de la trachée membraneuse dans le chenal respiratoire. La trachée cartilagineuse, qui forme le chenal respiratoire, est constituée d'anneaux cartilagineux incomplets. Les ligaments intercartilagineux sont nécessaires pour faire en sorte que le sang irrigue l'épithélium respiratoire. Le cartilage ne permet pas l'intégration des vaisseaux sanguins et est alimenté par diffusion à partir des vaisseaux sanguins environnants. Il s'agit

* Otolaryngology and Head and Neck Surgery, University hospital Leuven — Belgique
e-mail : Pierre.delaere@med.kuleuven.be

** Leuven tracheal transplant group

Tirés à part : Professeur Pierre DELAERE, meme adresse

Article reçu et accepté le 26 octobre 2010

de l'irrigation sanguine segmentaire de la trachée. Il est important de se rendre compte que les vaisseaux sanguins de la trachée sont trop petits pour l'anastomose microvasculaire, ce qui rend impossible la transplantation directe de la trachée avec une restauration de l'irrigation sanguine. Cet obstacle à la restauration de l'irrigation sanguine est un problème majeur. Nos travaux ont été axés sur des tentatives d'améliorer la vascularisation.

Le premier domaine que nous avons pu étudier a été le concept de l'autotransplantation trachéale. L'autotransplantation trachéale est basée sur la revascularisation orthotopique de la paroi trachéale. L'autotransplantation trachéale peut être introduite dans la situation clinique pour réparer l'anomalie après la résection de la tumeur des cordes vocales. Les 4 cm supérieurs de la trachée cartilagineuse peuvent être utilisés pour réparer l'anomalie après la revascularisation orthotopique à l'aide d'un lambeau de fascia. Le tissu optimal pour l'enveloppe trachéale est fourni par le lambeau de l'avant-bras radial qui peut être transplanté vers le cou sur l'artère et la veine radiales. Le fascia peut alors être enveloppé autour des 4 cm supérieurs de la trachée cartilagineuse, et les vaisseaux radiaux peuvent être suturés sur les vaisseaux du cou par microchirurgie. Après deux semaines, le segment revascularisé de la trachée peut être utilisé pour restaurer l'anomalie laryngée complexe après ablation de la tumeur. L'autotransplantation trachéale s'est révélée possible sur le pédicule vasculaire nouvellement créé, qui est composé de l'artère et la veine radiales. Pour le moment, nous avons un groupe d'environ 60 patients qui ont subi une autotransplantation trachéale. Notre expérience en matière d'autotransplantation trachéale nous a conduits à effectuer des recherches dans le domaine de l'allotransplantation trachéale. Notre laboratoire a mené des expérimentations dans le domaine de l'allotransplantation trachéale. Nous avons découvert que les allogreffes trachéales pouvaient se revasculariser dans la position hétérotopique chez les lapins immunodéprimés. Dans l'allotransplantation, le segment transplanté est complètement avasculaire, et une revascularisation dans la position hétérotopique sera dès lors nécessaire. La revascularisation en dehors des voies aériennes est garantie parce que l'immobilité de la transplantation est extrêmement importante. Avec de tels antécédents expérimentaux, nous étions prêts à franchir le pas de l'allotransplantation clinique pour réparer les défauts trachéaux post-traumatiques de long segment. Le premier patient était une femme de 55 ans qui avait été impliquée dans un accident de voiture 25 ans avant la présentation. Nous avons tenté de revasculariser une allogreffe trachéale de 8 cm de long dans l'avant-bras de la receveuse. Toutefois, la trachée membraneuse a présenté une nécrose parce que le muscle trachéal n'a pas permis une revascularisation rapide de la muqueuse. La nécrose de la trachée membraneuse a été inattendue et s'est avéré être, à première vue, un événement décevant. Néanmoins, ce facteur est apparu comme une opportunité d'un retrait ultérieur de la médication immunosuppressive. De plus, la création d'une anomalie circonferentielle n'est pas nécessaire en cas de sténose d'un long segment. Après incision de la sténose, une partie postérieure demeure, de sorte que la transplantation de la trachée cartilagineuse est suffisante pour la restauration du chenal respiratoire. Ce concept de transplantation de la trachée cartilagineuse sera une opération sûre pour le patient et permettra de supprimer la médication immunosuppressive.

En conclusion

Nos recherches sur la revascularisation trachéale ont conduit au concept d'auto-transplantation et d'allo-transplantation vascularisées de la trachée cartilagineuse. Ces nouvelles possibilités peuvent soulager les patients souffrant d'importantes anomalies du tractus laryngo-trachéal. Nos études actuelles portent sur la guérison après la suppression de la médication immunosuppressive et nous continuerons à communiquer objectivement sur cet aspect important.

SUMMARY

Reconstruction of long-segment tracheal defects requires a vascularized allograft. We report successful tracheal allotransplantation after indirect revascularization of the graft in a heterotopic position. Immunosuppressive therapy was administered before the operation, and the tracheal allograft was wrapped in the recipient's forearm fascia. Once revascularization was achieved, the mucosal lining was replaced progressively with buccal mucosa from the recipient. At 4 months, the tracheal chimera was fully lined with mucosa, which consisted of respiratory epithelium from the donor and buccal mucosa from the recipient. After withdrawal of immunosuppressive therapy, the tracheal allograft was moved to its correct anatomical position with an intact blood supply. No treatment-limiting adverse effects occurred.

DISCUSSION

M. Bernard PESSAC

Quelles sont les cellules de la trachée qui expriment les antigènes de transplantation ?

Les chondrocytes n'expriment pas d'antigènes (protection par le matrix). Toutes les autres cellules expriment les antigènes de transplantation et surtout les cellules endothéliales et épithéliales.

M. Alain LARCAN

Vos recherches semblent s'appliquer d'abord à des indications traumatiques et tumorales. Envisagez-vous une extension éventuelle aux cas difficiles rencontrés en réanimation de sténoses post-trachéotomie et plus encore de trachéo-malacie sorte de chondrodysplasie acquise secondaire à des intubations prolongées et comportant obligatoirement une infection ? Dans ce dernier cas, l'atteinte peut porter sur la partie cartilagineuse ou seulement sur la partie membraneuse qui telle un rideau se colle à la paroi cartilagineuse en ne cédant qu'à une insufflation en pression positive.

L'allogreffe trachéale n'est indiquée en cas de trachéo-malacie

COMMUNICATION

L'ingénierie cutanée pour le traitement des brûlures graves

MOTS-CLÉS : CELLULES SOUCHES. BRÛLURES. TRANSPLANTATION DE PEAU. PEAU ARTIFICIELLE. KÉRATINOCYTES

Skin engineering for burns treatment

KEY-WORDS (Index medicus) : STEM CELLS. BURNS. SKIN TRANSPLANTATION. SKIN, ARTIFICIAL. KERATINOCYTES

Jean-Jacques LATAILLADE *, Éric BEY **, Cédrix THEPENIER *, Marie PRAT *, Thomas LECLERC *** et Laurent BARGUES ***

RÉSUMÉ

Les patients sévèrement brûlés ont besoin d'une couverture des plaies définitive et efficace. Les résultats thérapeutiques des brûlures massives ont été améliorés en utilisant des autogreffes d'épiderme de culture (CEA). En dépit de leur fragilité, des pourcentages de réussite de prise de greffe, du coût de ce traitement et la tendance à long terme à la contracture, cette technique chirurgicale a été développée dans quelques centres de traitement de brûlés. Les premières améliorations de cette technique ont été d'abord de combiner les CEA avec des substituts dermiques. Ces substituts de peau de culture permettent une couverture de la peau plus tôt et un résultat fonctionnel plus satisfaisant. Les secondes améliorations ont été de permettre la régénération de la peau en utilisant des cellules souches. Ces cellules souches ont la capacité, pour certaines de se différencier en kératinocytes et d'améliorer la réparation cutanée dans son ensemble. Les cellules souches mésenchymateuses peuvent, elles aussi, présenter un intérêt par leurs propriétés trophiques et ont été utilisées dans le traitement des brûlures graves radio-induites. La régénération de la peau et les techniques de l'ingénierie cutanée restent un défi complexe et offrent la possibilité de nouveaux traitements pour les patients sévèrement brûlés.

* Recherches et thérapies cellulaires, Hôpital d'instruction des armées Percy, BP 410 – 92141 Clamart Cedex, e-mail : jjlataillade@gmail.com

** Chirurgie plastique, Hôpital Percy

*** Centre de traitement des brûlés, Hôpital Percy

Tirés à part : Professeur Jean-Jacques LATAILLADE, même adresse

Article reçu le 12 octobre 2010, accepté le 25 octobre 2010

SUMMARY

Severely burned patients need effective and permanent wound coverage. The outcome of massive burn injuries has improved with the use of cultured epithelial autografts (CEA), despite their fragility, frequent failure to take, high cost and long-term tendency to contract. Combining CEA with dermal substitutes provides earlier skin closure and satisfactory functional results. Another promising line of research is skin regeneration with epidermal stem cells, which have the capacity to differentiate into keratinocytes, to promote wound repair, and to regenerate skin appendages. Human mesenchymal stem cells have been evaluated in radiation-induced skin damage.

LE TRAITEMENT DES BRÛLURES CUTANÉES AUJOURD'HUI

La thérapie cellulaire a trouvé depuis plusieurs années chez le brûlé des applications cliniques et fait maintenant partie des moyens thérapeutiques disponibles pour prendre en charge les brûlés les plus graves. De nombreuses études rapportent l'expérience et les difficultés rencontrées par les équipes utilisant ces techniques d'avant garde, encore assez lourdes et coûteuses [1].

Les applications cliniques peuvent être classées en fonction de la localisation cutanée où sont appliquées ces cellules : l'épiderme, le derme, la peau totale à savoir à la fois l'épiderme et le derme.

Nous développerons ici les études cliniques disponibles dans la littérature où des cellules cutanées humaines ont été employées après brûlures.

L'épiderme

La thérapie cellulaire au niveau épidermique revient à employer des kératinocytes prélevés en peau saine et cultivés *in vitro*, afin de reconstituer l'architecture initiale de la couche superficielle de la peau (superposition de multiples couches de kératinocytes). Plusieurs techniques de culture en laboratoire et d'application *in situ* sont disponibles : Culture d'Epithélium Autologue (CEA) en couches, sur support de transfert ou en suspension.

CEA en couches multiples

Principes

En 1975, Green H. *et al.* ont développé une technique permettant de cultiver des kératinocytes en grand nombre à partir d'une biopsie profonde de peau saine d'un patient [2]. La technique consiste à isoler les kératinocytes humains des autres cellules par contact enzymatique avec la trypsine, de cultiver ces kératinocytes dans un milieu riche en facteurs de croissance et au contact de fibroblastes murins

préalablement irradiés. Ces fibroblastes facilitent la croissance, la multiplication clonale puis la différenciation des kératinocytes. Par méthode enzymatique visant à dissoudre les protéines fixant les cellules au milieu de culture, les kératinocytes sont isolés et placés sur un tulle gras facilitant l'application *in situ*. Les kératinocytes confluents en couches superposées sont appliqués sur un tissu vivant vascularisé, préalablement préparé par excision des nécroses et brûlures profondes. Le délai nécessaire à la croissance *in vitro* des kératinocytes est d'environ trois à quatre semaines [3].

Applications cliniques

La possibilité de disposer de grandes surfaces de kératinocytes provenant du même patient (sans risque d'immunisation) a fait naître de grandes perspectives thérapeutiques chez les brûlés graves ne disposant pas de site donneur suffisamment étendu pour la réalisation des classiques auto-greffes.

La technique chirurgicale la plus employée est la pose de CEA sur un socle d'allogreffes provenant d'une banque de tissus humains [4]. Des travaux ont montré la faisabilité de cette technique, en particulier sur des surfaces brûlées très étendues. On peut aussi appliquer des CEA non pas sur des allogreffes mais sur un socle d'autogreffes largement expansées [5].

La comparaison de patients bénéficiant de CEA avec des brûlés traités de manière conventionnelle par autogreffes itératives reste d'interprétation difficile compte tenu des faibles effectifs.

Au total, les résultats cliniques de la couverture cutanée par CEA restent d'interprétation difficile. Dans une revue de la littérature, Wood FN. rapporte que l'emploi de CEA est devenu une technique disponible, utile et maîtrisée par de nombreux centres de brûlés pour traiter les patients les plus graves [6]. L'auteur ne parvient cependant pas à établir, en raison d'études peu homogènes et de conception très différente, un rapport coût-bénéfice ou à mettre en évidence un gain en termes de mortalité.

CEA sur support de transfert

Principes

La difficulté majeure lors de l'utilisation de CEA est l'application des fragiles feuillets de kératinocytes sur le socle vascularisé d'allogreffes ou d'autogreffes. Un dispositif maniable est alors nécessaire. Le but est de poser les kératinocytes de culture sans altérer ces cellules et donc d'augmenter à distance le taux de prise de CEA. La technique de CEA en couches multiples utilise une compresse grasse pour transporter les kératinocytes confluents. Plusieurs méthodes ayant recours à des bio-matériaux pour transporter et déposer les cellules de culture sont disponibles [3]. Le matériel employé peut être une colle de fibrine [7], une membrane imprégnée

d'acide hyaluronique [8], un pansement à base de polyuréthane [9]. Ainsi de très nombreux transporteurs de cellules épidermiques ont été développés au laboratoire.

Applications cliniques

Ces méthodes restent, à ce jour, expérimentales et ont fait l'objet de travaux *in vitro* ou au mieux d'applications sur l'animal. L'utilisation clinique chez le brûlé reste à évaluer. La perspective offerte par ces techniques est une meilleure adhérence des cellules et aussi une réduction des coûts. Les matériaux à base de polyuréthane par exemple sont infiniment moins coûteux que tous les dispositifs à base de fibrine [9].

CEA en suspension

Principes

Pour limiter les échecs de CEA liés à un défaut d'adhésion des kératinocytes confluents, une technique de pulvérisation de kératinocytes en suspension a vu le jour. Le principe est d'appliquer sur un socle vascularisé (derme excisé, autogreffes largement expansées, prises de greffe non cicatrisées) une suspension de kératinocytes pré confluents, à la phase précoce de la culture lorsque l'état de multiplication est intense. Après une phase courte (5 à 7 jours) de multiplication *in vitro* au laboratoire à partir d'une biopsie en peau saine, les kératinocytes pulvérisés vont proliférer, former secondairement *in vivo* des plaques confluentes puis se différencier en un épithélium définitif [10].

Les kératinocytes peuvent aussi être délivrés en extemporané (dans les minutes qui suivent la biopsie au bloc opératoire). L'échantillon cutané est traité par une solution de trypsine afin d'isoler les cellules épidermiques qui sont délivrées en spray sur les plaies pour s'y multiplier et créer un néo épiderme [11]. Cette technique de suspension de cellules cutanées a été utilisée pour d'autres pathologies que les brûlures afin de déposer des cellules différentes des kératinocytes comme les mélanocytes dans le traitement du vitiligo [12].

Applications cliniques

Cette technique est employée en pratique quotidienne depuis plusieurs années et les résultats publiés sont très encourageants.

Les brûlés les plus graves (brûlures > 60 % SCT) ont bénéficié de CEA en suspension après culture de kératinocytes [13]. Wood FM *et al.* possèdent une longue expérience de cette technique qui est utilisée sur des brûlures étendues de profondeur différente.

Les CEA en suspension sont employés aussi sans phase préalable de culture de kératinocytes *in vitro*. Cette méthode est destinée aux brûlures limitées en surface mais difficiles à greffer sur le plan chirurgical. Hartmann B. *et al.* rapportent une série de 19 patients brûlés en profondeur sur la face et le cou, greffés avec succès par suspension de CEA [14].

Au total, l'utilisation de CEA en suspension, avec culture ou non de kératinocytes autologues au laboratoire, paraît adaptée à toutes les situations thérapeutiques difficiles chez le brûlé comme les retards de cicatrisation (prises de greffe, sujets âgés, brûlures de deuxième degré profond) ou les brûlures très étendues en association aux différentes techniques de couverture cutanée (larges autogreffes, allogreffes ou substituts cutanés). Les études récentes disponibles sont en mesure de valider l'utilité de cette technique.

Le derme

Principes

Plusieurs modèles de substituts dermiques ont été développés par l'industrie et certains d'entre eux sont employés de manière régulière en pratique clinique dans les centres de brûlés. Ces substituts dermiques participent à la reconstruction cutanée, soit comme couverture cutanée temporaire ou définitive [15].

On peut distinguer les substituts dermiques acellulaires et les substituts dermiques cellularisés.

Les substituts dermiques acellulaires (ne possédant aucune cellule cutanée humaine ou animale) se composent d'une matrice artificielle à base de collagène, reproduisant l'architecture du derme humain et colonisée par les cellules et les vaisseaux du receveur en quelques semaines. La reconstruction d'un néo-derme est complétée d'une autogreffe épidermique, immédiate (Matriderm[®], Dr Suwelack skin and health, Billerbeck, Allemagne) [16] ou retardée de trois semaines (Intégra[®], Intégra[®] lifesciences corporation, Plainsboro, USA) [17]. La présence d'un néo derme améliore le pronostic fonctionnel des brûlures greffées et limite les phénomènes de rétraction.

Les substituts dermiques cellulaires se composent soit d'une matrice synthétique dermique colonisée par des fibroblastes humains allo géniques (Transcyte[®], Dergma-graft[®]), soit d'une matrice synthétique en nylon imprégnée de polypeptides de porc (Biobrane[®]) ou enfin d'un derme cadavérique d'origine humaine mais sans fibroblaste après traitement (Alloderm[®]) [18].

Applications cliniques

La plus part de ces techniques bénéficient d'un recul de plusieurs années d'expérience et sont employées dans diverses indications chez le brûlé. Leur diffusion commerciale peut cependant être limitée par la législation nationale ou européenne (limitation de diffusion de produits d'origine humaine en France comme le Transcyte[®]).

Les substituts dermiques acellulaires font partie de l'arsenal chirurgical chez le brûlé. Leur utilisation quotidienne est bien codifiée et les résultats cliniques satisfaisants (qualité des cicatrices, souplesse dermique en zone de flexion, limitation de

hypertrophie) [17]. Ils sont employés à la phase aiguë dans les brûlures du troisième degré de préférence en zone fonctionnelle (mains, cou, creux poplité, coude, etc.) après excision chirurgicale de celles-ci. Ils sont aussi employés tardivement à la phase de reconstruction et correction des séquelles [19].

Les substituts dermiques cellulaires sont réservés à la phase aiguë et participent à la couverture cutanée définitive lors des cicatrises dirigées ou lors des autogreffes cutanées.

Le Transcyte[®] est surtout employé pour faciliter la cicatrison des brûlures du deuxième degré superficiel voir du deuxième degré profond après excision tangentielle [20].

Le Dermagraft[®] et l'Alloderm[®] sont utilisés après excision chirurgicale des brûlures profondes et servent de socle à l'autogreffe. Ces dermes, respectivement artificiels cellularisés et humains non cellularisés, posés sur le tissu de granulation peuvent recevoir des autogreffes « meshées » (indication identique aux allogreffes provenant de banque de peau).

La peau totale

Principes

Une fois la technique de Culture d'Épithélium Autologue (CEA) maîtrisée, les équipes travaillant dans le domaine de la thérapie cellulaire cutanée ont voulu appliquer ces kératinocytes de culture sur un socle différent de l'alloderme vascularisé décrit par Cuono C. *et al.* en 1986. Ce dernier socle n'offre pas assez de souplesse des tissus à distance de la greffe.

L'objectif clinique recherché avec le développement d'une peau totale artificielle était triple :

- apporter en même temps que les kératinocytes, des fibroblastes humains capables de favoriser la survie et la différenciation des kératinocytes et de faciliter leur croissance *in vivo*
- offrir un derme garantissant une élasticité et un résultat fonctionnel meilleur
- limiter le taux significatif d'échec de CEA en apportant un socle dermique plus propice à l'adhérence des kératinocytes.

Les premiers modèles de peau totale artificielle comprenaient une couche superficielle de kératinocytes (selon un modèle classique de culture selon Rheinwald JG. et Green H.) et une couche profonde dermique à base d'Intégra[®] sans cellule [21]. Ce modèle a été amélioré par l'adjonction de fibroblastes humains qui complètent les kératinocytes et l'Intégra[®] [22]. Sheridan RL *et al.* ont développé une peau totale composée de kératinocytes (Genzyme Tissue Repair Inc, Cambridge, USA) et de derme allogénique débarrassé de toutes les cellules dont les fibroblastes [23].

La peau totale comprenant un épiderme de culture et un derme artificiel cellularisé a été l'objet des travaux de Boyce ST. Son modèle contient une trame dermique à base de collagène et de glycosaminoglycan, inoculée de fibroblastes et kératinocytes de culture. Les cellules se multiplient au laboratoire sur le derme présenté en plaques de 36 cm². Les plaques de peau totale sont posées chirurgicalement sur les sites brûlés excisés après 4 semaines de croissance cellulaire *in vitro* [24].

Un modèle différent de peau totale composée d'une matrice dermique en colle de fibrine, cellularisée avec des kératinocytes et des fibroblastes, offrirait l'avantage d'un temps de culture au laboratoire plus court (15 jours) [25].

Applications cliniques

Le modèle de Boyce ST. a été plus particulièrement évalué cliniquement [24, 26, 27]. Une série compte 49 enfants (âgés de $7,5 \pm 1$ ans) porteurs de brûlures très étendues (brûlures sur $75,8 \pm 2\%$ de la SCT dont $73,4 \pm 2\%$ de lésions au troisième degré) [36]. Cette technique a été ici comparée de manière prospective aux autogreffes répétées. La fermeture cutanée définitive est obtenue beaucoup plus rapidement avec la peau totale artificielle et la survie est améliorée chez ces brûlés disposant de peu de site donneur. L'utilisation de ce substitut dermique cellularisé est standardisée et le passage à une phase de production plus élargie semble envisageable dans le futur.

Au total, l'utilisation de peau totale cellularisée présente des résultats cliniques très encourageants et semble trouver une place de choix dans la prise en charge des brûlés les plus graves. L'association de CEA et d'un derme colonisé par des fibroblastes autorise une couverture cutanée définitive rapide avec l'espoir d'un meilleur résultat fonctionnel.

CELLULES SOUCHES ET BIO-INGÉNIERIE CUTANÉE

Malgré la diversité des approches de transplantation allogénique et autologue, le pronostic des brûlures profondes et étendues n'est pas totalement satisfaisant du fait de l'existence de cicatrices pathologiques, d'une peau non totalement fonctionnelle, sans annexe et qui affecte de façon importante la qualité de vie des patients. Motivés par ces insuffisances, les cliniciens et chercheurs s'emploient à faire évoluer les techniques de traitement de ces brûlures ; ces dernières décades ont vu naître des progrès issus de l'ingénierie tissulaire et des nouvelles connaissances acquises sur la biologie des cellules souches.

Les cellules souches adultes

Il existe deux principales catégories de cellules souches (CS) dans la moelle osseuse : les cellules souches hématopoïétiques (CSH) et les cellules souches mésenchymateu-

ses (CSM). Les CSH donnent naissance à l'ensemble des lignées cellulaires sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) selon un processus finement régulé appelé hématopoïèse. Elles pourraient être également à l'origine de lignées cellulaires non sanguines comme les hépatocytes et les cellules endothéliales [28]. Les CSM représentent une population cellulaire très rare de la moelle osseuse (0,001 à 0,01 % des cellules nucléées) qui ont des capacités d'auto-renouvellement et de différenciation vers différents types cellulaires et tissulaires (multipotence) [29, 30]. Elles peuvent quitter leurs niches médullaires où elles assurent le soutien stromal de l'hématopoïèse, migrer vers les tissus lésés et peuvent ainsi jouer un rôle important dans la régénération tissulaire. Leur facilité d'isolement, leur haut pouvoir de multiplication en culture, leur capacité de production d'une grande variété de facteurs de croissance et leur propriété immunosuppressive en font un outil attractif pour la thérapie cellulaire des brûlures cutanées [31, 32]. Plusieurs études ont montré l'intérêt de telles cellules dans la reconstitution cutanée après brûlure mais leur utilisation clinique en routine reste encore contrainte à la résolution de certaines difficultés techniques et sécuritaires [33]. Les CSM sont présentes dans la moelle osseuse mais également dans de nombreux autres tissus plus accessibles comme la graisse, le cordon ombilical, le derme et la muqueuse gingivale où elles participent au renouvellement et à l'homéostasie du tissu concerné. Un des challenges actuel est de définir la source optimale, qui sera la plus riche en cellules souches et à partir de laquelle leur isolement sera le plus facile à mettre en œuvre.

Des études de greffe chez l'animal ont montré que les CSM étaient capables de réparer des lésions tissulaires diverses provoquées par des maladies ou des traumatismes [34, 35, 36]. Non seulement elles peuvent participer à la reconstruction de tissus d'origine mésenchymateuse (disques intervertébraux, os, myocarde, cartilage) mais aussi de tissus d'origine embryonnaire différente comme la peau [35] et le poumon [37]. Ces travaux démontrent à la fois la plasticité et l'efficacité des CSM dans les réparations complexes de tissus et ainsi tout leur intérêt pour la thérapie cellulaire. D'autre part, qu'elles soient d'origine allogénique ou autologue, aucune réaction immunitaire n'a été rapportée après administration locale ou systémique de CSM [38, 39].

Les CSM de moelle osseuse ont déjà été utilisées dans de nombreuses applications cliniques chez l'homme, en hématologie pour améliorer la greffe des cellules souches hématopoïétiques, traiter ou prévenir la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) et en orthopédie pour réparer des fractures osseuses graves en combinaison avec des biomatériaux et du Plasma Riche en Plaquettes [40, 41, 42]. Ainsi, non seulement leur efficacité thérapeutique mais surtout leur innocuité ont été démontrées chez l'homme.

UTILISATION DES CSM DANS LE TRAITEMENT DES BRÛLURES GRAVES

L'utilisation des CSM chez l'homme dans la prise en charge thérapeutique des brûlures graves a été envisagée pour la première fois par le groupe russe de Rasulov

[43]. Une patiente présentant des lésions de brûlure grave de degré IIIB touchant 40 % de la surface corporelle a été traitée par autogreffe de peau combinée à des injections locales de CSM médullaires d'origine allogénique. Cette thérapie cellulaire a permis d'améliorer la prise de greffe et de réduire le temps d'hospitalisation avec une action marquée sur la néovascularisation locale. Cette thérapie cellulaire combinée a ensuite été appliquée par notre groupe pour la première fois sur des lésions de brûlure radio-induites en 2005 [32]. La fréquence des accidents d'irradiation aiguë à de fortes doses, a augmenté ces dernières années [Georgie (1998), Turquie (1999), Pérou (2000), Panama (2001), Pologne (2001), Georgie (2002), Chili (2005), Sénégal (2007), France (2006-2007), Tunisie (2008), Equateur (2009), Venezuela (2010)], en raison notamment de la mauvaise utilisation de sources radioactives dans le milieu industriel et médical. Si le phénomène est généralement limité quant au nombre de personnes atteintes, il n'en est pas moins catastrophique sur le plan humain et particulièrement lourd sur le plan de la prise en charge. Une des caractéristiques de la réponse cutanée aux irradiations localisées à forte dose est le développement d'une nécrose tissulaire apparaissant après une phase cliniquement silencieuse et évoluant par poussées successives difficilement prévisibles [44, 45]. Cette nécrose est à relier à un processus inflammatoire local intense et caractérisé par sa récurrence. La réparation tissulaire implique l'intégration de nombreux processus dynamiques mettant en jeu à la fois la matrice extracellulaire du tissu lésé, des cytokines et facteurs de croissance qui modulent la réponse des différents compartiments cellulaires ainsi que les cellules constitutives du tissu cutané et les cellules sanguines infiltrées. L'évolution redoutée des lésions de radionécrose, sous tendue par l'expérience rapportées dans la littérature [46], et par les données très précises de dosimétrie dont on peut disposer aujourd'hui, permet d'envisager la mise en œuvre d'une nouvelle thérapie combinant les mesures conservatoires symptomatiques déjà mises en œuvre à une thérapie cellulaire locale par cellules souches mésenchymateuses.

Les CSM trouvent leur place dans cette thérapie non pas du fait de leur propriété de multipotence mais plutôt du fait de leur rôle trophique. En effet, elles produisent certaines cytokines et facteurs de croissance qui auraient un rôle bénéfique dans le contrôle des manifestations inflammatoires locales qui caractérisent la brûlure radiologique [47]. Des pré-requis expérimentaux sur des modèles animaux [48, 49] ont permis de soumettre à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) une demande d'autorisation, à titre compassionnel, d'administration locale de CSM autologues chez des patients victimes d'accidents cutanés d'irradiation. Ces cinq dernières années, cinq patients ont pu bénéficier de cette thérapie cellulaire en association avec un traitement chirurgical d'exérèse de nécrose et d'autogreffe d'épiderme. Pour chacun d'eux, il s'agissait de brûlures radio-induites sévères et très localisées (mains, bras, fesse) avec un risque important d'évolution vers une chirurgie radicale d'amputation. Les CSM ont été obtenues à partir de prélèvements de moelle osseuse autologue après une expansion *in vitro* de 15 à 17 jours. Les cultures de CSM ont été réalisées dans un milieu de culture sans

protéine d'origine animale, additionné de 8 % de Lysat de Plaquettes humaines [31]. L'ensemble des contrôles de qualité réalisés, en particuliers les caryotypes, ont été tous normaux autorisant l'administration des cellules produites. 150 à 180.10⁶ de cellules par injection ont été administrées localement au niveau des lésions après exérèse chirurgicale des tissus nécrosés en complément d'une autogreffe d'épiderme. En fonction de la gravité et de la rapidité d'évolution de chaque patient, 2 à 5 administrations ont été réalisées au total. Un effet spectaculaire sur la douleur a été constaté chez tous les patients dès le lendemain des administrations de cellules. Cet effet antalgique était fugace et disparaissait en quelques jours incitant à la réalisation d'injections supplémentaires. Un effet sur la rapidité et la qualité de la prise de greffe épidermique est également apparu très significatif aux chirurgiens. Aucune récurrence de nécrose n'est survenue chez ces patients après un recul de quatre ans pour le premier d'entre eux. Nous pensons que les CSM ont participé au contrôle local de l'inflammation, permettant une meilleure prise de greffe et une meilleure cicatrisation globale des lésions. Des expériences sont en cours chez l'animal pour confirmer le rôle anti-inflammatoire et promoteur de la prise de greffe des CSM administrées localement au niveau des lésions.

CONCLUSION

L'avenir thérapeutique des brûlures graves va très certainement bénéficier de ces avancées de la bio-ingénierie cellulaire et tissulaire, intégrant aux modèles de peau totale, des cellules souches multipotentes de type CSM, qui joueraient un rôle de promotion de la survie et de la prolifération des cellules spécialisées épidermiques et dermiques. Des expériences *in vitro* associant des épidermes de culture, des éléments de la matrice extracellulaire, des fibroblastes dermiques et des CSM sont en cours dans notre laboratoire. Les résultats obtenus sur des modèles animaux devront confirmer le bénéfice apporté par les CSM à la fois sur l'inflammation loco-régionale et la qualité de la prise de greffe mais également sur la maturité de la jonction dermo-épidermique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] SHERIDAN RL., TOMPKINS RG. — Skin substitutes in burns. *Burns*, 1999, 25, 97-103.
- [2] RHEINWALD JG., GREEN H. — Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell*, 1975, 6, 331-343.
- [3] CHESTER DL., BALDERSON DS., PHIL D., PAPINI RPG. — A review of keratinocyte delivery to the wound bed. *J Burn Care Rehabil*, 2004, 25, 266-275.
- [4] CUONO C., LANGDON R., MCGUIRE J. — Use of cultured epidermal autografts and dermal allografts as skin replacement after burn injury. *Lancet*, 1986, 1, 1123-1124.

- [5] BRAYE F., ODDOU L., BERTIN-MAGHIT M. *et al.* — Widely meshed autograft associated with cultured autologous epithelium for the treatment of major burns in children: report of 12 cases. *Eur J Pediatr Surg*, 2000, 10, 35-40.
- [6] WOOD FM., KOLYBABA ML., ALLEN P. — The use of cultured epithelial autografts in the treatment of major burn injuries: a critical review of the literature. *Burns*, 2006, 32, 395-401.
- [7] RONFARD V., BROLY H., MITCHELL V., GALIZIA JP., HOCHART D., CHAMBON E. *et al.* — Use of human keratinocytes cultured on fibrin glue in the treatment of burn wounds. *Burns*, 1991, 3, 181-184.
- [8] MYERS SR., GRADY J., SORANZO C., SANDERS R., GREEN C., *et al.* — A hyaluronic acid membrane delivery system for cultured keratinocytes: clinical take rates in the porcine keratodermal model. *J Burn Care Rehabil*, 1997, 3, 214-22.
- [9] CHUA AWC., MA DR., SONG IC., PHAN TT., LEE ST., SONG C. — In vitro evaluation of fibrin mat and Tegaderm® wound dressing for the delivery of keratinocytes — implications of their use to treat burns. *Burns*, 2008, 34, 175-178.
- [10] JAMES SE., BOOTH S., DHEANSA B., MANN DJ., REID MJ., SHEVCHENKO RV., GILBERT PM. — Sprayed cultured autologous keratinocytes used alone or in combination with meshed autografts to accelerate wound in difficult-to-heal burns patients. *Burns*, 2009, *in press*.
- [11] GRAVANTE G., DI FEDE MC., ARACO A., GRIMALDI M., DE ANGELIS B., ARPINO A., CERVELLI V., MONTONE A. — A randomized trial comparing Recell® system of epidermal cells delivery versus classic skin grafts for the treatment of deep partial thickness burns. *Burns*, 2007, 33, 966-972.
- [12] BACK C., DEARMAN B., LI A., NEILD T., GREENWOOD JE. — Noncultured keratinocytes/melanocyte cosuspension: effects on reepithelialization and repigmentation- A randomized, placebo-controlled study. *J Burn Care Res*, 2009, *in press*.
- [13] WOOD FM., KOLYBABA ML., ALLEN P. — The use of cultured epithelial autograft in the treatment of major burn wounds: eleven years of clinical experience. *Burns*, 2006, 32, 538-544.
- [14] HARTMAN B., EKKERNKAMP A., JOHNEC C., GERLACH JC., BELFEKROUN C., KÜNTSCHER MV. — Sprayed cultured epithelial autografts for deep dermal burns of the face and neck. *Ann Plast Surg*, 2007, 58, 70-73.
- [15] LAWTON G., DHEANSA B. — The management of major burns — a surgical perspective. *Current anaesthesia and critical care*, 2008, 19, 275-281.
- [16] HEIMBACH DM., WARDEN GD., LUTERMAN A., JORDAN MH., OZOBIA N., RYAN CM., VOIGT DW., HICKERSON WL., SAFFLE JR., DECLEMENT FA., SHERIDAN RL., DIMICK AR. — Multi-center postapproval clinical trial of Intégra® dermal regeneration template for burn treatment. *J Burn Care Rehabil*, 2003, 24, 42-48.
- [17] RYSSEL H., GAZYAKAN E., GERMANN G., OHLBAUER M. — The use of Matriderm® in early excision and simultaneous autologous skin grafting in burns- a pilot study. *Burns*, 2008, 34, 93-97.
- [18] BRAYE F., HAUTIER A., BOUEZ C., DAMOUR O. — Les substituts cutanés reconstruits en laboratoire: application au traitement des brûlés. *Pathol Biol*, 2005, 10, 613-617.
- [19] MOIEMEM NS., VLACHOU E., STAIANO JJ., THAWY YI., FRAME JD. — Reconstructive surgery with integra dermal regeneration template: histologic study, clinical evaluation and current practice. *Plast reconstr Surg*, 2006, 117, 160 S-174 S.
- [20] AMANI H., DOUGHERTY WR., BLOME-EBERWEIN S. — Use of Transcyte® and dermabrasion to treat burns reduces length of stay in burns of all size and etiology. *Burns*, 2006, 32, 828-832.
- [21] PANDYA AN., WOODWARD B., PARKHOUSE ND. — The use of cultured autologous keratinocytes with intergra in the resurfacing of acute burns. *Plast Reconstr Surg*, 1998, 3, 825-828.

- [22] WISSER D., STEFFES J. — Skin replacement with collagen based dermis substitute, autologous keratinocytes and fibroblasts in burn trauma. *Burns*, 2003, 29, 378-380.
- [23] SHERIDAN RL., MORGAN JR., CUSICK JL., PETRAS LM., LYDON MM., TOMPKINS RG. — Initial experience with a composite autologous skin substitute. *Burns*, 2001, 27, 421-424.
- [24] BOYCE ST., KAGAN RJ., MEYER NA., YAKUBOFF KP., WARDEN GD. — The 1999 clinical research award. Cultured skin substitutes combined with Integra artificial skin to replace native autograft and allograft for closure of excised full-thickness burns. *J Burn Care Rehabil*, 1999, 20, 453-461.
- [25] KAMOLZ LP., LUEGMAYER M., WICK N., EISENBOCK B., BURJAK S., KOLLER R., MEISSL G., FREY M. — The Viennese culture method: cultured human epithelium obtained on a dermal matrix based on fibroblast containing fibrin glue gels. *Burns*, 2005, 31, 25-29.
- [26] BOYCE ST., KAGAN RJ., GREENHALGH DG., WARNER P., YAKUBOFF KP., PALMIERI T., WARDEN GD. — Cultured skin substitutes reduce requirements for harvesting of skin autograft for closure of excised, full-thickness burns. *J Trauma*, 2006, 60, 821-829.
- [27] BOYCE ST., KAGAN RJ., YAKUBOFF KP., MEYER NA., RIEMAN MT., GREENHALGH DG., WARDEN GD. — Cultured skin substitutes reduce donor skin harvesting for closure of excised full-thickness burns. *Ann Surg*, 2002, 2, 269-279.
- [28] LAGASSE E, CONNORS H, AL DHALIMY M, REITSMA M, DOHSE M, OSBORNE L, WANG X, FINEGOLD M, WEISSMAN IL, GROMPE M. — Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes *in vivo*. *Nat Med* 2000 ; 6, 1229-34.
- [29] PITTINGER MF, MACKAY AM, BECK SC, JAISWAL RK, DOUGLAS R, MOSCA JD, MOORMAN MA, SIMONETTI DW, CRAIG S, MARSHAK DR. — Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999 ; 284, 143-7.
- [30] ORLIC D, KAJSTURA J, CHIMENTI S, JAKONIUK I, ANDERSON SM, LI B, PICKEL J, MCKAY R, NADAL-GINARD B, BODINE DM, LERI A, ANVERSA P. — Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001 ; 410, 701-5.
- [31] DOUCET C, ERNOU I, ZHANG Y, LLENSE JR, BEGOT L, HOLY X, et al. — Platelet lysates promote mesenchymal stem cell expansion: a safety substitute for animal serum in cell-based therapy applications. *J. Cell. Physiol.*, 2005 ; 205(2), 228-36.
- [32] LATAILLADE JJ, DOUCET C, BEY E, CARSIN H, HUET C, CLAIRAND I, BOTTOLIER-DEPOIS JF, CHAPEL A, ERNOU I, GOURVEN M, BOUTIN L, HAYDEN A, CARCAMO C, BUGLOVA E, JOUSSEMET M, REVEL T DE, GOURMELON P. — New approach to radiation burn treatment by dosimetry-guided surgery combined with autologous mesenchymal stem cell therapy. *Regen Med.*, 2007, 2, 785-794.
- [33] LALEH KHODADADI, SAEED SHAFIEYAN, NASSER AGHDAMI AND HOSSEIN BAHARVAND. — Cell Therapy in Burn Repair. *Yakhteh Medical Journal*, 2008 ; Vol 10, No 3 ; 167-178.
- [34] YOSHIKAWA T, MITSUNO H, NONAKA I, SEN Y, KAWANISHI K, INADA Y, TAKAKURA Y, OKUCHI K, NONOMURA A. — Wound therapy by marrow mesenchymal cell transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2008 ; 121, 860-877.
- [35] SASAKI M, ABE R, FUJITA Y, ANDO S, INOKUMA D, SHIMIZU H. — Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J Immunol*. 2008, 180, 2581-2587.
- [36] BAKSH D, SONG L, TUAN RS. — Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy. *J Cell Mol Med*. 2004 ; 8, 301-316.
- [37] ORTIZ LA, GAMBELLI F, MCBRIDE C, GAUPP D, BADDOO M, KAMINSKI N, PHINNEY DG. — Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 ; 100, 8407-8411.
- [38] MANSILLA E, MARIN GH, STURLA M, DRAGO HE, GIL MA, SALAS E, GARDINER MC, PICCINELLI G, BOSSI S, SALAS E, PETRELLI L, IORIO G, RAMOS CA, SORATTI C. — Human

- mesenchymal stem cells are tolerized by mice and improve skin and spinal cord injuries. *Transplant Proc.* 2005, 37, 292-294.
- [39] LIU H, KEMENY DM, HENG BC, OUYANG HW, MELENDEZ AJ, CAO T. — The immunogenicity and immunomodulatory function of osteogenic cells differentiated from mesenchymal stem cells. *J Immunol.* 2006 ; 176, 2864-2871.
- [40] HORWITZ EM, PROCKOP DJ, FITZPATRICK LA, KOO WW, GORDON PL, NEEL M, SUSSMAN M, ORCHARD P, MARX JC, PYERITZ RE, BRENNER MK. — Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med.* 1999 ; 5, 309-13.
- [41] KOC ON, DAY J, NIEDER M, GERSON SL, LAZARUS HM, KRIVIT W. — Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) and Hurler syndrome (MPS-IH). *Bone Marrow Transplant.* 2002 ; 30, 215-22.
- [42] LE BLANC K, RASMUSSEN I, SUNDBERG B, GOTHERSTROM C, HASSAN M, UZUNEL M, RINGDEN O. — Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet.* 2004 ; 363, 1439-41.
- [43] M.F. RASULOV, A.V. VASIL'CHENKOV, N.A. ONISHCHENKO, M.E. KRASHENINNIKOV, V.I. KRAVCHENKO, T.L. GORSHENIN, R.E. PIDTSAN, AND I.V. — Potapov First Experience in the Use of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of a Patient with Deep Skin Burns. *Cell Technologies in Biology and Medicine.* 2005 ; Vol. 1, No. 1 : 141-144.
- [44] GOTTLÖBER P, BEZOLD G, WEBER L, GOURMELON P, COSSET JM, BAHREN W, et al. — The radiation accident in Georgia: clinical appearance and diagnosis of cutaneous radiation syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Mar ; 42(3), 453-8.
- [45] PETER RU, GOTTLÖBER P. — Management of cutaneous radiation injuries: diagnostic and therapeutic principles of the cutaneous radiation syndrome. *Mil Med.* 2002 Feb ; 167(2 Suppl): 110-2.
- [46] PETER RU. — Cutaneous radiation syndrome in multi-organ failure. *BJR Suppl.* 2005 ; 27, 180-4.
- [47] CHEN L, TREDGET EE, WU PY, WU Y. — Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. *PLoS ONE.* 2008 ; 3(4), e1886.
- [48] FRANCOIS S, BENSIDHOUM M, MOUISEDDINE M, MAZURIER C, ALLENET B, SEMONT A, et al. — Local irradiation not only induces homing of human mesenchymal stem cells at exposed sites but promotes their widespread engraftment to multiple organs: a study of their quantitative distribution after irradiation damage. *Stem Cells.* 2006 Apr ; 24(4), 1020-9.
- [49] CHAPEL A, BERTHO JM, BENSIDHOUM M, FOUILLARD L, YOUNG RG, FRICK J, et al. — Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome. *J Gene Med.* 2003 Dec ; 5(12), 1028-38.

**Séance Bi-Académique
Académie nationale de médecine —
Académie vétérinaire de France**

Actualités en dermatologie comparée

INTRODUCTION

Jean CIVATTE *

Depuis de nombreuses années des séances communes de nos deux académies ont été organisées, sans compter les lectures faites ici même par des membres de nos deux compagnies. Les exposés étaient évidemment consacrés à des états pathologiques ayant en commun certains aspects, qu'il s'agisse d'aspects étiologiques, symptomatiques, thérapeutiques ou autres. Mais la séance d'aujourd'hui est d'une conception particulière car elle se propose de comparer des états pathologiques similaires chez l'homme et chez l'animal : c'est la raison pour laquelle elle est intitulée « Actualités en Dermatologie comparée ». Il a en effet semblé intéressant à certains d'entre nous de chercher à voir si des parallèles pouvaient être établis entre des affections plus ou moins identiques étudiées chez l'homme et chez l'animal : c'est dans ce but que s'est constitué il y a un peu plus de deux ans, à l'initiative d'André Laurent Parodi et de Jacques Bazex, un groupe d'abord informel avant de devenir officiel, groupe à la fois médical et vétérinaire qui s'est réuni à plusieurs reprises pour étudier des sujets avant tout consacrés à la dermatologie humaine et animale, dont trois vont vous être présentés avec leurs conclusions.

On doit toutefois préciser que cette tentative d'étudier parallèlement des affections cutanées humaines et animales s'était déjà manifestée antérieurement, comme en témoigne l'existence d'une Société de Pathologie Comparée fondée par deux médecins et trois vétérinaires et qui fut présidée notamment par Charles puis Noël Fiessinger, par Léon Binet, par Francis Rathery ainsi que par d'autres membres de notre Compagnie. Cette Société publiait une revue et organisa entre 1912 et 1966 huit congrès internationaux dont les deux premiers se tinrent à Paris. Celui de 1931 fut présidé par Charles Achard, qui devint ultérieurement Secrétaire général de notre académie. Dans son discours d'ouverture du congrès, Achard précisait : « Il n'est que trop vrai que la pathologie comparée n'est pas assez cultivée. Vétérinaires et médecins s'ignorent trop souvent. Les réunir pour une collaboration féconde,

* Membre de l'Académie nationale de médecine

c'est non seulement contribuer au progrès scientifique, mais c'est aussi semer le germe de moissons profitables dans plusieurs domaines... Que la pathologie comparée ait non seulement un intérêt scientifique, mais encore une utilité pour l'instruction du médecin, c'est ce que pourraient prouver de nombreux exemples. » Trois d'entre eux vont vous être présentés.

Il a même existé dans les années 60 une Association Française pour les Recherches de Physiologie et de Pathologie Cutanées émanant de l'École vétérinaire d'Alfort, association dont les membres étaient avant tout des vétérinaires ainsi que des dermatologues s'intéressant tous à la pathologie et à la génétique animales.

Après cette brève introduction, je laisse à Jacques Bazex puis à André Laurent Parodi le soin de présenter les auteurs des confrontations médicales et vétérinaires des trois sujets choisis, de leur donner la parole, puis de diriger les débats qui suivront leurs exposés et d'en tirer les conclusions. Nous souhaitons vivement que cette séance soit la première d'une série et qu'elle en précède d'autres du même type, si possible consacrées à d'autres disciplines que la dermatologie et que chacune d'entre elles soit source de progrès scientifiques.

Permettez-moi de terminer en rappelant l'amusant sous-titre du récent et très intéressant petit ouvrage de notre confrère Charles Pilet intitulé *l'Animal médecin* : « *Il y a un animal dans votre santé !* »

Présentation du thème

Jacques BAZEX *

Messieurs les Présidents, je vous remercie de m'avoir réservé l'honneur de présenter cette première réunion bi-académique qui ne se serait pas tenue sans la volonté de Jean Civatte et d'André-Laurent Parodi. Notre intérêt pour cette démarche est né des échanges toujours passionnants et fructueux, régulièrement entretenus, avec les enseignants des Écoles Vétérinaires lors des thèses d'obtention du diplôme de Docteur Vétérinaire, auxquelles nous sommes invités à participer.

Notre but aujourd'hui est de confronter et bénéficier des connaissances et de l'expérience acquise sur des domaines cliniques, thérapeutiques, d'évaluer l'influence de l'environnement, de l'alimentation, des races, de paramètres anatomiques etc., sur des pathologies semblables sur le plan physiopathologique, et plus intéressant pour l'avenir, d'envisager des modèles animaux expérimentaux utiles sur le plan clinique, toxicologique, en recherche fondamentale et appliquée, les progrès de la génétique offrant d'ailleurs des perspectives inespérées,

C'est dans cet esprit qu'un groupe de travail présidé par Jean Civatte et André-Laurent Parodi, a été créé, au sein de l'Académie nationale de médecine, consacré à la pathologie comparée humaine et animale, dans le domaine des maladies cutanées.

Nous rapporterons aujourd'hui les conclusions des premières séances de travail qui ont été consacrées à l'étude de trois domaines d'importance en dermatologie et mais aussi en médecine interne la dermatite atopique, les lymphomes et les mastocytoses. Pour chacun des sujets, nous proposons d'écouter un premier orateur qui évoquera la pathologie humaine, le deuxième orateur, la pathologie animale, puis au cours d'une brève synthèse à laquelle nous attachons la plus grande importance, les deux orateurs feront part de l'intérêt et des avancées que peut susciter pour leur discipline cette confrontation.

Pour le premier sujet, eczémas et dermatite atopique, nous avons sollicité, la collaboration en médecine humaine de Franck Boralevi (CHU Bordeaux) ; en pathologie animale l'intervention d'Emmanuel Bonsignor (ENV Maisons-Alfort et Rennes) prévue initialement sera présentée par Geneviève Marignac. Les différentes formes cliniques seront discutées ainsi que la place réelle des IgE. Le deuxième sujet concerne les lymphomes dont Martine Bagot (Hôpital Saint-Louis) présentera les aspects en pathologie humaine, puis Geneviève Marignac et Florence Bernex (ENV

* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : jacques.bazex@gmail.com

Maisons-Alfort) le versant animal. Les orateurs exposeront une brève synthèse et essayeront d'harmoniser les différentes nomenclatures. Enfin pour le dernier sujet, Olivier Hermine interviendra sur les mastocytoses : ce sujet exemplaire pour illustrer notre démarche avait particulièrement attiré notre attention car très curieusement parmi les multiples formes cliniques des mastocytoses rapportées en médecine humaine, la forme tumorale décrite chez l'enfant représente la forme la plus habituelle chez le chien.

COMMUNICATION

La dermatite atopique canine

MOTS-CLÉS : DERMATOLOGIE. CHIEN. ECZÉMA CONSTITUTIONNEL

Canine atopic dermatitis

KEY-WORDS (Index medicus) : DERMATOLOGY. DOGS. DERMATITIS, ATOPIC

Emmanuel BENSIGNOR *

RÉSUMÉ

La dermatite atopique canine est une dermatose inflammatoire fréquente chez le chien, qui représente une dominante de la dermatologie vétérinaire. Elle est caractérisée par des signes cliniques typiques et toucherait jusqu'à 10 % des animaux âgés de un à trois ans. Son diagnostic est essentiellement clinique. Son traitement est complexe. Il s'agit d'un bon modèle potentiel de la dermatite atopique de l'homme, sur le plan de la pathogénie, de la clinique et des options thérapeutiques.

SUMMARY

Canine atopic dermatitis is an inflammatory skin disease characterized by typical clinical signs and affecting up to 10 % of dogs aged from 1 to 3 years. The diagnosis is mainly clinical and the treatment is complex. This canine form may offer a good model of human atopic dermatitis, as the two diseases show many pathogenetic, clinical and therapeutic similarities.

INTRODUCTION

La dermatite atopique canine (DAC) est définie comme « une dermatite prurigineuse inflammatoire, d'origine génétique, à signes cliniques caractéristiques, le plus souvent associée à des IgE dirigées contre des allergènes de l'environnement » [1].

* Dr Vét, Dip ECVD, spécialiste en dermatologie, Consultant en dermatologie et allergologie vétérinaire, Clinique Vétérinaire F-35510 Rennes-Cesson, Centre Hospitalier Vétérinaire F-75003 Paris, Centre Hospitalier Vétérinaire F-44000 Nantes et Département DPAM, École Vétérinaire, Oniris, F-44307 Nantes. E-mail : emmanuel.bensignor@wanadoo.fr

Tirés à part : Docteur Emmanuel BENSIGNOR, même adresse
Article reçu le 20 septembre 2010, accepté le 18 octobre 2010

Cette entité est banale chez le chien. Il existe des prédispositions raciales marquées à cette maladie et des variations phénotypiques importantes selon les races. Il pourrait s'agir d'un modèle spontané potentiel de la dermatite atopique de l'enfant [2, 3]. Bien que la maladie soit de diagnostic facile, son traitement peut représenter un défi pour le praticien vétérinaire.

Le chien atopique : un « modèle » ?

Ces dernières années, de nombreux travaux fondamentaux ou cliniques ont montré que la maladie décrite chez le chien ressemble fortement à celle décrite chez l'homme :

Similitudes dans la pathogénie de la maladie [4] : défauts de la barrière épidermique responsables d'un contact facilité entre le système immunitaire cutané et les allergènes environnementaux ; capture et transfert des allergènes par des cellules présentatrices d'antigènes porteuses de récepteurs de haute affinité pour les IgE ; migration dans le derme et les ganglions lymphatiques loco-régionaux ; activation kératinocytaire par des médiateurs inflammatoires ; synthèse par les kératinocytes de chimiokines et de cytokines ; dégranulation mastocytaire médiée par les IgE spécifiques avec libération de médiateurs pro-inflammatoires (histamine, protéases, chimiokines et cytokines) ; afflux de polynucléaires et de lymphocytes T spécifiques d'allergènes ; activation leucocytaire induisant la synthèse et la libération de nouveaux médiateurs pro-inflammatoires ; déficit en peptides antimicrobiens à l'origine de l'intervention de produits microbiens d'origine staphylococcique dans l'inflammation ; superinfection par des levures *Malassezia* dans certaines formes cliniques ; absence de régulation des signaux inflammatoires et extension de la dermatose).

Similitudes dans les aspects cliniques de la maladie [5] : apparition dans le jeune âge de lésions cutanées initialement érythémateuses, maculeuses et papuleuses, associées à un prurit ; lésions chroniques caractérisées par une lichénification et des excoriations ; image histopathologique caractérisée par une hyperplasie épidermique avec spongiose et infiltrat inflammatoire dermique périvasculaire superficiel par des cellules mononucléées ; existence d'un score clinique composite le CADESI (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index) adapté du SCORAD de l'humain [6].

Similitudes dans le diagnostic positif de la maladie : le diagnostic de dermatite atopique repose sur la conjonction d'éléments anamnestiques et cliniques et pas sur la positivité des tests d'allergie [7]. Des critères de diagnostic clinique ont été proposés chez le chien dès 1986 par une équipe hollandaise, adaptés des critères de Hanifin et Rajka chez l'homme [8] (tableau I). Ces critères ont fait l'objet d'une réévaluation en 1998 par une équipe française [9] (tableau II). Une étude multicentrique récente [10] a fait le point en 2009 sur le sujet et a proposé de nouveaux critères de diagnostic clinique de la DAC (tableau III). La présence de 5 critères simultanément chez un chien permet d'obtenir une spécificité d'environ 80 %, ce qui en pratique signifie qu'un diagnostic faussement positif est fait pour un chien sur cinq. Les auteurs remarquent que la spécificité augmente significativement (aux alentours

TABLEAU I. — critères majeurs et mineurs de diagnostic de Willemse [8]

<p>Critères majeurs</p> <ul style="list-style-type: none">— Prurit— Aspect et localisation lésionnels:<ul style="list-style-type: none">— atteinte de la face et/ou des membres— lichénification pli du jarret et/ou face crâniale du carpe— Dermatite chronique— Race prédisposée ou antécédents familiaux <p>Critères mineurs</p> <ul style="list-style-type: none">— début entre 1 et 3 ans— érythème facial— conjonctivite— pyodermite superficielle— hyperhidrose— Intradermo réactions positives— IgG4 spécifiques élevées— IgE spécifiques élevées
--

TABLEAU II. — critères de diagnostic de Prélaud [9]

<p>Prurit corticosensible Atteinte des pieds Atteinte des lèvres Atteinte des oreilles Age d'apparition des lésions</p>

TABLEAU III. — critères de diagnostic de Favrot [10]

Premier groupe	Second groupe
1. Apparition des signes cliniques avant 3 ans	1. Apparition des signes cliniques avant 3 ans
2. Vit principalement à l'intérieur	2. Vit principalement à l'intérieur
3. Prurit corticosensible	3. Prurit alésionnel initial
4. Dermatite à Malassezia chronique ou récidivante	4. Atteinte des antérieurs
5. Atteinte des antérieurs	5. Atteinte des pavillons auriculaires
6. Atteinte des pavillons auriculaires	6. Absence d'atteinte du bord des pavillons auriculaires
7. Absence d'atteinte du bord des pavillons auriculaires	7. Absence d'atteinte de la zone dorso-lombaire
8. Absence d'atteinte de la zone dorso-lombaire	

de 90 %) si six critères sont présents. Notons ici en outre l'existence chez le chien d'une forme de dermatite atopique sans sensibilisation allergénique, dénommée « dermatite atopique-like » qui pourrait correspondre à la dermatite atopique intrinsèque de l'enfant [11].

Similitudes dans le traitement de la maladie [12] : intérêt chez le chien comme chez l'homme des anti-inflammatoires et immunomodulateurs topiques (dermocorticoïdes, tacrolimus) ou systémiques (ciclosporine), intérêt de l'utilisation d'hydratants et d'émollients pour restaurer les fonctions de la barrière cutanée ; intérêt de la désensibilisation spécifique ; intérêt de la mise en place d'écoles de l'atopie. En pratique pour le vétérinaire, il est utile de concevoir le traitement d'un chien atopique comme celui d'un enfant atopique... Plusieurs revues ont évalué récemment, en utilisant les techniques de la médecine factuelle ou des méta-analyses, les options thérapeutiques chez le chien comme cela est réalisé depuis longtemps chez l'homme [13].

Similitudes dans le déterminisme génétique de la maladie : bien que très peu de données soient disponibles dans l'espèce canine, il a été démontré que la DAC a une héritabilité de 0,47 [14] et qu'elle se transmet sur un mode dominant [15]. L'existence d'un lien entre le risque de développement d'une DAC et les mutations de gènes codant pour la filaggrine est en cours de recherche chez le chien, les données préliminaires étant contradictoires : anomalies des immunomarquages dans la peau de certains Beagles atopiques [16-18], mais absence de démonstration de mutation de la filaggrine chez des West Highland White terriers atopiques [19].

Traitement de la dermatite atopique canine

Avant de traiter, quelques éléments importants sont à prendre en compte, et doivent être expliqués au propriétaire, une fois le diagnostic établi : la dermatite atopique est une entité gérable mais non curable, ce qui nécessite des traitements répétés ou pérennes ; la fréquence des complications infectieuses, associée à l'évolution en poussées de la maladie nécessite des visites de contrôle régulières ; il n'existe pas un, mais des traitements, qui doivent le plus souvent être associés. Plusieurs revues ont évalué récemment, en utilisant les techniques de la médecine factuelle ou des méta-analyses, les options thérapeutiques chez le chien. Les niveaux de preuve varient en fonction des options de traitement retenues (tableau IV).

Traitement des dermatoses associées ou secondaires à la DAC (NdR D, CdP IV) : traitement des infections bactériennes (shampooings antiseptiques, antibiotiques par voie topique et/ou systémique) ; traitement de l'éventuelle dermatite à *Malassezia* associée (shampooings antiseptiques, antifongiques par voie topique et/ou systémique) ; traitement insecticide drastique de l'animal, des congénères et de l'environnement ; gestion des intolérances alimentaires (mise en place d'un régime d'éviction hypoallergénique pendant au moins 6 semaines) ; gestion de la xérose et de l'état kératoséborrhéique (acides gras essentiels par voie topique et/ou systémique, shampooings kératorégulateurs) (NdR B) ; traitement de l'otite externe

TABLEAU IV. — catégorie de preuves et de recommandation des traitements de la DAC [4]

Catégorie de preuve (CdP)

- Ia Basée sur une méta-analyse ou des revues systématiques
- Ib Basée sur au moins une étude randomisée contrôlée
- IIa Basée sur au moins une étude contrôlée sans randomisation
- IIb Basée sur au moins une étude quasi-expérimentale
- III Basée sur des études descriptives non expérimentales (études comparatives, études de corrélation, études de séries de cas)
- IV Basée sur des recommandations d'expert
- LB Basée sur des études de laboratoire

Niveau de recommandation (NdR)

- A Directement basée sur une évidence de catégorie I
- B Directement basée sur une évidence de catégorie II ou extrapolée à partir de la catégorie I
- C Directement basée sur une évidence de catégorie III ou extrapolée à partir de la catégorie II
- D Directement basée sur une évidence de catégorie IV ou extrapolée à partir de la catégorie III
- E Directement basée sur une évidence de catégorie LB
- F Basée sur un consensus d'un groupe d'experts

(nettoyages réguliers avec une solution antiseptique et applications quand nécessaire de topiques auriculaires adaptés).

Traitement spécifique

Eviction allergénique (NdR C/D) : il s'agit du traitement de choix, mais malheureusement est difficile en pratique dans la majorité des cas. Une étude a montré l'intérêt de traiter l'environnement des chiens allergiques aux acariens des poussières avec un acaricide (CdP IIb).

Immunothérapie spécifique d'allergène (ASIT) (NdR A) : en pratique, le seul traitement étiologique de la DAC. Utilisé depuis plus de 50 ans en dermatologie vétérinaire, son mécanisme précis d'action n'est pas encore élucidé : production d'anticorps bloquants, restauration de la balance Th2-Th1 avec diminution de la production d'IL4 et augmentation de la production d'INF-gamma. Le choix des allergènes dépend des résultats des tests *in vivo* ou *in vitro*, couplés avec l'enquête allergologique et la démarche d'imputabilité. Une étude récente a démontré que l'efficacité dépendait étroitement de la sélection adéquate des allergènes (CdP III). Le taux d'efficacité varie selon les auteurs, entre 50 et 80 % (CdP I).

Traitement anti-allergique symptomatique

L'utilisation de molécules anti-allergiques est utile au début de la désensibilisation, ou sur le long terme en cas d'échec de celle-ci. Il est utile de distinguer le traitement des poussées, qui nécessite un produit d'efficacité rapide, et le traitement au long cours, qui fait appel à des molécules peu nuisibles en cas d'utilisation prolongée.

Glucocorticoïdes (NdR A)

Il s'agit des médicaments les plus efficaces, toutefois il existe des susceptibilités individuelles, et il faut connaître l'existence d'un phénomène de tachyphylaxie. Les dermocorticoïdes, sous forme de pommades, de crèmes, de gels ou de sprays sont très utiles, notamment pour les formes localisées (CdP Ia). Le risque d'effets secondaires (atrophie cutanée, déclenchement d'une infection) est minimisé en utilisant des molécules peu puissantes ou en ayant recours aux diesters, une classe de dermocorticoïdes qui présente l'intérêt d'associer puissance d'action et sécurité d'emploi, car ils sont métabolisés dans la peau (CdP Ia). L'utilisation systémique des corticoïdes devrait se limiter à la voie orale, pendant quelques jours, en cas de poussée, en ayant soin d'avoir recours aux molécules les moins nocives, à la dose la plus faible possible (eg : prednisolone 0,25 à 1 mg/kg/jour pendant cinq à sept jours) (CdP Ia). Les effets secondaires de la corticothérapie (polyuro-polydipsie, polyphagie, hépatomégalie, syndrome de Cushing iatrogène, infections, diabète, ...) justifient d'éviter leur utilisation systématique sur le long terme et la recherche d'un traitement alternatif.

Topiques non stéroïdiens (NdR B)

Différents principes actifs, sous des formulations diverses (shampooings, lotions, sprays, ...) sont commercialisées pour le chien atopique. Seule une association d'acides gras essentiels ; de sucres complexes et d'antiseptiques a fait la preuve de son efficacité dans cette indication (CdP Ib). Le recours à des whirlpools semble bénéfique en cas de shampooing (CdP Ib). Divers produits existent également sous forme de gels ou de pommades. Là encore, seule une formulation contenant du tacrolimus dosé à 0,1 % peut être recommandée avec certitude à l'heure actuelle (NdR A, CdP Ib).

Antihistaminiques et acides gras essentiels

Les anti-histaminiques anti-H1 et les acides gras essentiels n'ont pas démontré de niveau suffisant d'efficacité pour être recommandés seuls (CdP Ia). En association, ils permettent toutefois de diminuer les doses de corticoïdes.

Ciclosporine (NdR A)

La ciclosporine A, un inhibiteur des calcineurines, est un traitement efficace de la DAC, comme démontré dans de nombreux essais cliniques (CdP Ia). Elle est utilisée à la dose initiale de 5 mg/kg/j jusqu'à diminution des signes cliniques, puis cette posologie est progressivement diminuée, ce qui semble possible dans un cas sur deux

environ. Ses inconvénients sont son coût et ses effets secondaires à court terme (vomissements et diarrhée fréquents) et à moyen terme (hyperplasie gingivale, hypertrichose) ; les effets secondaires à long terme sont inconnus.

Divers

La fréquence de la DAC et l'absence de traitement simple, peu onéreux et efficace à long terme expliquent que de nombreux autres produits aient été proposés dans cette indication. Citons ici les inhibiteurs des leucotriènes, le misoprostol, les inhibiteurs des phosphodiésterases, les inhibiteurs du c-kit, les interférons gamma-recombinant canin et oméga félin, les herbes chinoises, une association d'acides gras poly-insaturés, l'aminoptérine, la photothérapie... Des études supplémentaires sont toutefois nécessaires pour évaluer leur intérêt réel dans cette indication.

École de l'atopie

Comme pour les parents d'enfants atopiques, la mise en place de protocoles aidant à améliorer la qualité des traitements, basés sur l'explication donnée par le personnel soignant à des petits groupes de propriétaires, pourrait améliorer les résultats des traitements au long cours (observations personnelles non publiées, Favrot communication personnelle).

CONCLUSION

Le traitement de la DAC doit être combiné: après diagnostic clinique, l'enquête allergologique, incluant les tests d'allergie, permet de caractériser la maladie ; le traitement doit être adapté à chaque individu ; l'association de mesures de restauration de la barrière cutanée, de la gestion des complications infectieuses, de traitements immunomodulateurs et de traitements symptomatiques anti-inflammatoires est nécessaire dans la plupart des cas. Dans le futur, une meilleure prise en compte des différents stades et phases de la maladie devrait permettre de proposer des protocoles thérapeutiques adaptés au cas par cas.

Conflits d'intérêt : dans les trois dernières années, le Dr Emmanuel Besignor a eu des relations financières (activités de consulting et/ou réalisation d'essais cliniques) avec les firmes suivantes, qui commercialisent des produits pour la gestion du chien atopique : AB Sciences, Artu, LDCA, Novartis, Sogeval, Virbac

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Halliwell R.E.W. — Revised nomenclature for veterinary allergy. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2006, 114, 207-208.
- [2] OLIVRY T., DEANGELO K.B., DUNSTON S.M. *et al.* — Patch testing of experimentally sensitized beagle dogs: development of a model for skin lesions of atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 2006, 17, 95-102.

- [3] SOUSA C.A., MARSELLA R. — The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II): genetic factors. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2001, 81, 153-157.
- [4] OLIVRY T., DEBOER D.J., FAVROT C., *et al.* — 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet. Dermatol.* 2010 ; 21, 233-248.
- [5] PRÉLAUD P. — Diagnostic clinique des dermatites allergiques chez le chien. *Rev. Méd. Vét.* 2004, 155, 12-19.
- [6] OLIVRY T., GUAGUERE E., HERIPRET D., *et al.* — Treatment of canine atopic dermatitis with misoprostol, a prostaglandin E₁ analogue : an open study. *J. Dermatolog. Treat.*, 1997, 8, 243-247.
- [7] BENSIGNOR E., BENSIGNOR L. — Démarche diagnostique en allergologie canine. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 1998, 33, 267-280.
- [8] WILLEMSE T. — Atopic dermatitis : a review and reconsideration of diagnostic criteria. *J. Small Anim. Pract.* 1986, 27, 771-778.
- [9] PRÉLAUD P., GUAGUERE E., HERIPRET D., *et al.* Re-evaluation of diagnostic criteria of canine atopic dermatitis. *Rev. Med. Vet.*, 1998, 149, 1057-1064.
- [10] FACROT C., SREFFAN J., SEEWALD W., PICCO F. — A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet. Dermatol.*, 2010, 21, 23-30.
- [11] OLIVRY T., MUELLER R.S. — Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.*, 2003, 14, 121-146.
- [12] TARPATAKI N., PAPA K., REICZIGEL J. *et al.* Prevalence and features of canine atopic dermatitis in Hungary. *Acta. Vet. Hung.* 2006, 54, 353-366.
- [13] OLIVRY T., FOSTER A.P., MUELLER R.S. *et al.* Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Vet. Dermatol.* 2010, 21, 4-22.
- [14] SHAUW S. C., Wood J.L., Freeman J. *et al.* — Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. *Am. J. Vet. Res.* 2004, 65, 1014-1020.
- [15] DENBURG J.A., INMAN M.D., WOOD L. *et al.* — Bone marrow progenitors in allergic airways diseases: studies in canine and human models. *Int. Arch. Allergy Appl. IMMUNOL.* 1997, 113, 181-183.
- [16] MARSELLA R., SAMULESON D., HARRINGTON L. — Evaluation of filaggrin expression in sensitized atopic Beagles and in normal controls before and after allergen exposure. *Vet. Dermatol.* 2009, 20, 547-54.
- [17] SANTORO D., MARSELLA R., BUNICK D., *et al.* — Expression and distribution of canine filaggrin in the skin of healthy and atopic beagles. *Vet. Dermatol.* 2010, 21, 323.
- [18] CHERVET L., GALICHET A., McLEAN WH, *et al.* — Missing C-terminal filaggrin expression, NFkappaB activation and hyperproliferation identify the dog as a putative model to study epidermal dysfunction in atopic dermatitis. *Exp. Dermatol.* 2010, 19, e343-6.
- [19] BARROS ROQUE J., O LEARY C.A., KIAW-TANNER M. *et al.* — Haplotype sharing excludes canine orthologous Filaggrin locus in atopy in West Highland White Terriers. *Animal Genetics* 2009, 40, 793-4.

COMMUNICATION

Les lymphomes cutanés : bien identifier les différentes entités pour mieux les traiter

MOTS-CLÉS : LYMPHOME T CUTANÉ. MYCOSIS FONGOÏDE. SYNDROME DE SÉZARY. PAPULOSE LYMPHOMATOÏDE. LYMPHOME B

Epitheliotropic lymphomas : better identification for improved treatment

KEY-WORDS (Index medicus) : LYMPHOMA, T-CELL, CUTANEOUS. MYCOSIS FUNGOIDES. SEZARY SYNDROME. LYMPHOMATOID PAPULOSIS. LYMPHOMA, B-CELL

Martine BAGOT *

RÉSUMÉ

Le mycosis fongoïde est le plus fréquent des lymphomes T cutanés. Les lymphomes apparentés au mycosis fongoïde sont le mycosis fongoïde folliculotrope avec ou sans mucinose, le lymphome pagétoïde et la chalazodermie prurigineuse. Le syndrome de Sézary est caractérisé par une érythrodermie prurigineuse, des adénopathies, des lymphocytes atypiques dans le sang et une évolution plus agressive. Les lymphomes B représentent 25 % des lymphomes cutanés. Les lymphomes des centres folliculaires sont les plus fréquents. Ils touchent le plus souvent la tête et le tronc et ont une évolution favorable. Les lymphomes de la zone marginale, plus fréquents sur les membres et plus souvent multicentriques, ont également un bon pronostic. En revanche, les lymphomes B à grandes cellules des jambes et les lymphomes B à grandes cellules intravasculaires ont le plus souvent une évolution plus défavorable. La thérapeutique doit être adaptée à chaque cas et éviter les traitements inutilement agressifs dans les formes de bon pronostic.

SUMMARY

Mycosis fungoides is the most frequent cutaneous T cell lymphoma. Mycosis fungoides-related cutaneous T cell lymphomas include folliculotropic mycosis fungoides, with or without mucinosis, pagetoid reticulosis and granulomatous slack skin. Sezary syndrome is characterized by pruriginous erythroderma, adenopathies, atypical lymphocytes in the blood and a more aggressive course. B cell lymphomas represent 25 % of cutaneous

* Dermatologie, APHP, Hôpital Saint Louis, Université Paris 7, Unité Inserm U976, Centre de Recherche sur la Peau, 1 Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris.
E-mail : martine.bagot@sls.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Martine BAGOT, même adresse
Article reçu le 28 septembre 2010, accepté le

lymphomas. Primary cutaneous follicle center cell lymphomas are the most frequent. They are often located on the head and trunk and have an indolent course. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphomas, which are more frequently multicentric and located on the limbs, also have an indolent course. In contrast, primary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas, leg type, and primary cutaneous intravascular large B-cell lymphomas have a more aggressive course. Treatment must be adapted to each case. Unnecessarily aggressive treatments must be avoided in patients with indolent lymphomas.

INTRODUCTION

Les lymphomes cutanés sont des lymphomes débutant et prédominant au niveau de la peau. Par définition, ces lymphomes ont un bilan d'extension extra-cutané complètement négatif au moment du diagnostic. La peau représente par ordre de fréquence le deuxième site de lymphomes extra-nodaux, après les lymphomes digestifs. Les lymphomes cutanés ont souvent un pronostic très différent des lymphomes systémiques présentant le même aspect histologique et pouvant donner lieu à des lésions secondairement cutanées.

Les principaux problèmes posés par les lymphomes cutanés par rapport aux autres types de lymphomes sont d'une part la nécessité, dans la majorité des cas, d'une confrontation entre la clinique et l'anatomopathologie, d'autre part le fait qu'une difficulté fréquente soit le diagnostic différentiel entre un lymphome et une pathologie dermatologique inflammatoire.

Les lymphomes cutanés, dont 75 % sont des lymphomes T et 25 % des lymphomes B, représentent plusieurs entités dont les tableaux cliniques, immunohistologiques et évolutifs sont très polymorphes. Ces entités ont été décrites et listées dans la classification OMS-EORTC des lymphomes cutanés [1, 2] (Tableau 1).

LYMPHOMES T CUTANÉS

Les lymphomes T cutanés constituent un groupe hétérogène constitué de différentes entités réalisant des tableaux cliniques, histologiques, immuno-histologiques et évolutifs très différents (Tableau 1).

Le mycosis fongoïde est le plus fréquent des lymphomes T cutanés, représentant environ 50 % de tous les lymphomes cutanés. Il a une évolution indolente en plusieurs stades successifs. Il réalise des macules érythémateuses non infiltrées ou des plaques infiltrées d'évolution très lentement progressive sur plusieurs années ou dizaines d'années. Chez 15 à 20 % des malades, peuvent apparaître des tumeurs, des ulcérations ou une érythrodermie, souvent associées à un envahissement ganglionnaire puis à un envahissement viscéral. Le diagnostic histologique, souvent difficile aux stades débutants, doit être fait devant un infiltrat constitué de lymphocytes avec atypies nucléaires, réalisant un infiltrat en bande sous-épidermique, avec épidermo-tropisme. L'apparition de tumeurs coïncide avec une transformation cytologique,

TABLEAU 1. — Classification OMS-EORTC des lymphomes cutanés

LYMPHOMES T CUTANES PRIMITIFS
Mycosis fongoïde
Mycosis fongoïde variants et sous-types
MF folliculotrope (avec ou sans mucine)
Lymphome pagétoïde (Woringer-Kolopp)
Lymphome chalazodermique (<i>granulomatous slack skin</i>)
Syndrome de Sézary
Leucémie / lymphome T de l'adulte
Lymphoproliférations CD30+
Lymphome cutané à grandes cellules anaplasiques
Papulose lymphomatoïde
Lymphome sous-cutané à type de panniculite
Lymphome T cutané à cellules NK de type nasal
Lymphome T cutané périphériques SAI (grandes cellules CD30-)
Lymphome T épidermotrope agressif CD8+ (entité provisoire)
Lymphome T cutané à cellules gamma-delta (entité provisoire)
Lymphome T pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+ (entité provisoire)
LYMPHOMES B CUTANES PRIMITIFS
Lymphomes B cutanés indolents
Lymphome B cutané primitif de la zone marginale
Lymphome B cutané primitif centro-folliculaire
Lymphomes B cutanés de pronostic intermédiaire
Lymphome B cutané primitif à grandes cellules, de type membre inférieur
Lymphome B intravasculaire à grandes cellules
Lymphome B cutané primitif à grandes cellules, autres

avec la présence de plus de 25 % de grandes cellules au sein de l'infiltrat, et la perte de l'épidermotropisme. Le diagnostic peut être facilité par les techniques d'immunophénotypage et de biologie moléculaire. Le bilan et le traitement sont très dépendants du stade de la maladie (Tableau 2) [3].

La physiopathologie du mycosis fongoïde reste mal comprise. Plus que d'une prolifération de lymphocytes dans la peau, il s'agit plutôt d'un défaut d'apoptose induisant une accumulation de lymphocytes ayant un tropisme cutané. De nombreuses anomalies chromosomiques ont été associées au mycosis fongoïde, mais aucune anomalie récurrente n'a été mise en évidence. Les anomalies sont trouvées en règle aux stades avancés. Il s'agit le plus souvent de délétions du chromosome 10q et de mutations des gènes suppresseurs p15, 16 et p53. Il existe également une activation de la voie NF-KB.

Les lymphomes apparentés au mycosis fongoïde sont le mycosis fongoïde folliculo-trope avec ou sans mucinose, le lymphome pagétoïde et la chalazodermie granulo

TABLEAU 2. — Classification EORTC/ISCL 2007 des LYMPHOMES T CUTANES type MF/SS

<ul style="list-style-type: none">• T : atteinte cutanée :<ul style="list-style-type: none">— T1 : lésions cutanées limitées érythémateuses non infiltrées, papules ou plaques < 10 % SC :<ul style="list-style-type: none">— T1a : lésions érythémateuses non infiltrées « patches »,— T1b : plaques,— T2 : lésions cutanées érythémateuses non infiltrées, papules ou plaques > 10 % SC :<ul style="list-style-type: none">— T2a : lésions érythémateuses non infiltrées « patches »,— T2b : plaques,— T3 : une ou plusieurs tumeurs (une tumeur est définie par une taille > à 1 cm),— T4 : érythrodermie (surface corporelle atteinte > 80 %).
<ul style="list-style-type: none">• N : statut ganglionnaire :<ul style="list-style-type: none">— N0 : pas d'adénopathie périphérique palpable,— N1 : adénopathie périphérique palpable, histologie grade 1 allemand ou NCI LN0-2 :<ul style="list-style-type: none">— N1a : pas de clone,— N1b : clone +,— N2 : adénopathie périphérique palpable, histologie grade 2 allemand ou NCI LN3 :<ul style="list-style-type: none">— N2a : pas de clone,— N2b : clone +,— N3 : adénopathie périphérique palpable, histologie grade 3-4 allemand ou NCI LN4, clone +/-,— Nx : adénopathie périphérique palpable, pas d'histologie de confirmation.
<ul style="list-style-type: none">• M : statut viscéral<ul style="list-style-type: none">— M0 : pas d'atteinte viscérale— M1 : atteinte viscérale (à documenter histologiquement)
<ul style="list-style-type: none">• B : atteinte sanguine :<ul style="list-style-type: none">— B0 : < 5 % de cellules de Sézary circulantes :<ul style="list-style-type: none">— B0a : pas de clone,— B0b : clone +,— B1 : > 5 % de cellules de Sézary circulantes < 1000/microL,<ul style="list-style-type: none">— B1a : pas de clone,— B1b : clone +,— B2 : cellules de Sézary > 1000/microL avec un clone T majoritaire.

Soit la stadification :

	T	N	M	B
IA (Plaques infiltrées ou non < 10 % surface corporelle)	1	0	0	0
IB (Plaques infiltrées ou non > 10 % surface corporelle)	2	0	0	0
IIA (Plaques infiltrées ou non avec adénopathie périphérique palpable, histologiquement non spécifique)	1,2	1,2	0	0
IIB (tumeurs)	3	0 à 2	0	0
IIIA (érythrodermie sans envahissement sanguin)	4	0 à 2	0	0
IIIB (érythrodermie avec envahissement sanguin limité)	4	0 à 2	0	1
IVA1 (envahissement sanguin important sans adénopathie spécifique)	1 à 4	0 à 2	0	2
IVA2 (adénopathie spécifique)	1 à 4	3	0	0 à 2

mateuse. Le syndrome de Sézary est caractérisé par une érythrodermie prurigineuse, des adénopathies, des lymphocytes atypiques dans le sang et une évolution plus agressive.

Les lymphoproliférations cutanées CD30+ représentent le second groupe de lymphoproliférations T après les lymphomes épidermotropes. Elles comprennent les papuloses lymphomatoïdes et les lymphomes cutanés T à grandes cellules — le plus souvent anaplasiques — CD30+, et des formes frontières entre les deux. Le lymphome CD30 à grandes cellules se présente sous forme d'une tumeur isolée souvent ulcérée ou de lésions multiples, localisées ou disséminées. Leur taille augmente rapidement, et elles peuvent alors être accompagnées de douleur et d'œdème localisé. Elles régressent spontanément partiellement ou le plus souvent totalement en quelques semaines dans 20 à 30 % des cas. La papulose lymphomatoïde est caractérisée par des papulo-nodules de petite taille, de quantité variable, disséminés sur le corps, qui évoluent vers une croûte nécrotique et disparaissent spontanément. L'examen histologique montre un infiltrat polymorphe constitué d'un mélange de petits lymphocytes, histiocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, associés à quelques cellules de grande taille exprimant l'antigène CD30. Certains patients peuvent présenter simultanément ou successivement les deux types de lymphoproliférations. La confrontation entre la clinique et l'anatomie pathologique est le plus souvent indispensable pour faire le diagnostic approprié et définir la conduite thérapeutique la plus adaptée. Par exemple, un même aspect anatomopathologique

peut être réalisé par une papulose lymphomatoïde à grandes cellules, un mycosis fongioïde transformé CD30 ou un lymphome T anaplasique à grandes cellules CD30, alors que l'évolution, le pronostic et le traitement de ces entités sont complètement différents. Ces cas doivent donc être revus par un panel multidisciplinaire d'experts afin d'éviter la réalisation de traitements agressifs inutiles.

LYMPHOMES B CUTANÉS

Les lymphomes B représentent 25 % des lymphomes cutanés. Leur présentation et leur évolution sont très différentes de celles des lymphomes B systémiques avec localisations cutanées secondaires. Leur diagnostic nécessite une confrontation des données cliniques, immunophénotypiques et éventuellement moléculaires. Dans la classification OMS-EORTC [1, 2] (Tableau 1), les lymphomes B cutanés se répartissent principalement en deux entités de très bon pronostic dits lymphomes B indolents : lymphomes cutanés de la zone marginale et lymphomes cutanés des centres folliculaires et une entité plus rare et plus grave, les lymphomes B à grandes cellules de type membre inférieur.

Les lymphomes des centres folliculaires se présentent sous forme de papules, tumeurs et/ou plaques infiltrées parfois arciformes touchant le plus souvent la tête et le tronc. L'examen anatomopathologique montre un infiltrat dermique nodulaire ou diffus constitué d'un mélange en proportions variables de petits et de grands centrocytes à noyau clivé. Contrairement aux lymphomes folliculaires des ganglions et aux localisations cutanées secondaires de lymphomes folliculaires, ils n'expriment pas ou très rarement bcl-2 et ne présentent pas la translocation t [14-18]. Ils ont une évolution favorable.

Les lymphomes de la zone marginale, plus fréquents sur les membres et plus souvent multicentriques, ont également un bon pronostic. L'examen histologique montre un infiltrat dermique nodulaire ou diffus constitué d'un mélange de petits lymphocytes, de cellules lymphoplasmocytoïdes et de plasmocytes. Le diagnostic différentiel avec une hyperplasie lymphoïde bénigne peut être très difficile. Ce type de lymphome est souvent associé dans les zones d'endémie à une infection par *Borrelia Burgdorferi* dont la recherche doit être faite par sérologie et PCR et qui peut justifier un traitement antibiotique.

Les lymphomes B à grandes cellules, type membre inférieur, touchent les sujets âgés et très âgés, plus souvent les femmes, et sont situés le plus souvent mais pas exclusivement sur les membres inférieurs. L'examen anatomopathologique montre un infiltrat massif de tout le derme constitué de grandes plages de cellules rondes centroblastiques exprimant fortement bcl-2 et mum-1, mais ne présentant pas la translocation t [14-18].

La majorité des lymphomes B cutanés reste localisée à la peau et est bien contrôlée par des traitements peu agressifs. Une minorité évolue vers des tumeurs cutanées incontrôlables et/ou une atteinte ganglionnaire ou viscérale.

Les lymphomes B à grandes cellules intravasculaires sont des lymphomes le plus souvent secondairement cutanés réalisant des lésions cutanées caractéristiques qui peuvent permettre le diagnostic.

Formes rares de lymphomes cutanés

Il existe un grand nombre de sous-types rares de lymphomes cutanés T et B pour lesquels le nombre de cas publiés est encore limité et pour lesquels il n'existe pas de référentiels de traitements [1, 2] (Tableau 1). Il existe un consensus international sur le fait que les patients ayant un lymphome cutané rare doivent bénéficier de l'avis d'un groupe d'experts spécialisés pour ce qui concerne le diagnostic et le choix thérapeutique.

Le Groupe Français d'étude des Lymphomes Cutanés (GFELC) est un groupe national multidisciplinaire, comprenant des dermatologues, des anatomopathologistes et des biologistes moléculaires de vingt-cinq centres différents répartis sur le territoire français. Ce groupe reconnu par l'INCa assure des Réunions de Concertation Pluridisciplinaires à type de recours au niveau national, ayant pour but de définir un diagnostic et une conduite thérapeutique pour les cas rares et difficiles pour lesquels il n'existe pas de référentiels de traitement et pour lesquels un avis d'experts est indispensable, avec enregistrement de ces demandes de recours. Un autre objectif important est de permettre l'accessibilité à tous les malades de tests diagnostiques validés mais disponibles seulement dans quelques centres.

Traitement

Le GFELC a publié des **référentiels de prise en charge et de traitement** pour les lymphomes T cutanés [4] et les lymphomes B cutanés [5].

LES LYMPHOMES T CUTANÉS AUX STADES PRÉCOCES IA-IIA ONT UN BON PRONOSTIC

À ces stades, il est inutile d'instituer des traitements agressifs qui ne modifieront pas l'évolution générale de la maladie et qui ont un rapport bénéfices-risques défavorable. Les lésions sont le plus souvent contrôlées par des traitements locaux, chlorméthine ou carmustine topiques, ou photothérapie par PUVA ou UVB. Les stades plus avancés IIb-IVb peuvent être traités par interféron alpha, méthotrexate ou bexarotène. Les photophéreses sont un traitement efficace des lymphomes T érythrodermiques avec ou sans cellules de Sézary. L'alemtuzumab est efficace chez les malades ayant un syndrome de Sézary au prix d'une immunodépression sévère.

En cas de non réponse ou d'échappement aux traitements précédents, il faut privilégier l'inclusion dans des essais thérapeutiques. Le GFELC est un membre actif de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force (CLTF). L'échelon européen est bien adapté à la

réalisation d'essais thérapeutiques randomisés pour ce type de lymphome rare. L'EORTC CLTF a développé une plate forme thérapeutique comportant deux essais randomisés successifs. Le premier évalue l'efficacité d'un traitement d'entretien par lénalinomide après une chimiothérapie courte par doxorubicine liposomée ou gemcitabine. Le second évalue l'intérêt de l'association du bortézomib à un inhibiteur d'histone déacétylase. La troisième partie vise à évaluer l'intérêt d'un traitement par allogreffe de moëlle sur un sous-groupe très sélectionné de malades. Des marqueurs spécifiques tels que KIR3DL2/CD158k ont été mis en évidence à la surface des des lymphocytes T tumoraux [6]. Ces nouveaux marqueurs permettent d'envisager le développement d'immunothérapies ciblées par anticorps monoclonaux spécifiques qui détruiraient spécifiquement les lymphocytes T tumoraux sans toucher les lymphocytes T réactionnels.

LES LYMPHOMES B CUTANÉS INDOLENTS LOCALISÉS SONT TRAITÉS PAR RADIOTHÉRAPIE

En cas de lésions multiples évolutives, un traitement par rituximab ou chloramino-phène peut être proposé. Les polychimiothérapies sont réservées aux formes progressives échappant aux traitements antérieurs.

Les lymphomes B à grandes cellules type membre inférieur sont plus agressifs. Ils sont au mieux traités par l'association de rituximab et d'une polychimiothérapie adaptée à l'âge. Le développement d'essais thérapeutiques est souhaitable pour améliorer le niveau de preuve des recommandations actuelles.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] JAFFE E.S. — The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology*. 2009, 523-31.
- [2] WILLEMZE R., JAFFE ES., BURG G. *et al.* — WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005, 105, 3768-85.
- [3] OLSEN E., VONDERHEID E., PIMPINELLI N. *et al.* — Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007, 110, 1713-22.
- [4] BEYLOT-BARRY M., DEREURE O., VERGIER B. *et al.* — Prise en charge des lymphomes T cutanés : Recommandations du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés. *Ann. Dermatol. Vénéreol.*, 2010, 137, 611-21.
- [5] GRANGE F., D'INCAN M., ORTONNE N. *et al.* — Pour le GFELC. Prise en charge des lymphomes B cutanés : Recommandations du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés. *Ann. Dermatol. Vénéreol.*, 2010, 137, 523-31.
- [6] POSZEPCZYNSKA-GUIGNE E., SCHIAVON V., D'INCAN M. *et al.* — CD158k/KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sezary cells: relevance for the diagnosis and follow-up of Sezary syndrome. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 122, 820-3.

COMMUNICATION

Réunion franco-tunisienne de l'Académie nationale de médecine à Tunis
(*Au nom de la Commission internationale*)

Immunité et nouvelles voies thérapeutiques dans le mélanome

MOTS-CLÉS : MÉLANOME. IMMUNOTHERAPIE. VACCINATION. CYTOKINES. ANTICORPS
MONOCLONAUX

Immunotherapy of melanoma

KEY-WORDS (Index medicus) : MELANOMA. IMMUNOTHERAPY. VACCINATION. CYTOKINES.
ANTIBODIES, MONOCLONAL

Brigitte DRÉNO *

RÉSUMÉ

L'immunothérapie du mélanome comprend l'immunothérapie non spécifique, la vaccination spécifique de l'antigène et l'immunothérapie adoptive. Cet article fait le point sur les progrès réalisés par ces différentes approches dans le mélanome et sur les enjeux des prochaines années. Aujourd'hui des réponses thérapeutiques sont obtenues par ces différentes approches dans le traitement du mélanome, mais elles demeurent encore trop peu nombreuses. Comprendre les mécanismes de l'immunotolérance qu'induit dans son environnement cette tumeur pour les combattre est tout l'enjeu du succès de ces traitements basés sur la stimulation du système immunitaire humain qui a un rôle clé dans le mélanome.

SUMMARY

This article describes current concepts and future challenges in non specific immunotherapy, vaccination, and antigen-specific adoptive immunotherapy of melanoma. If

* Dermato-cancérologie, Unité thérapie cellulaire et génique, CHU Nantes, Place Alexis Ricordeau
— 44093 cedex 01, e-mail : brigitte.dreno@wanadoo.fr

*Tirés à part : Professeur Brigitte DRENO, même adresse
Article reçu le 20 octobre 2010, accepté le 10 janvier 2011*

these treatments are to realize their full potential, it will be essential to understand how the tumor induces immune tolerance.

INTRODUCTION

Trois faits essentiels expliquent aujourd'hui l'intérêt des approches par immunothérapie dans le mélanome :

- D'une part, de tous les cancers, le mélanome est celui dont l'incidence a augmenté le plus durant les vingt dernières années, et ceci en partie du fait d'une société où le soleil est associé au terme de « qualité de vie », « beauté » [1].
- Depuis quarante ans par ailleurs, tous les essais cliniques, avec de nouvelles molécules de chimiothérapie se sont soldés par des échecs dans le mélanome. La dacarbazine avec un taux de rémission complète de 5 % reste la molécule de référence. Toutefois, des résultats récents ouvrent la voie de l'espoir avec l'ipilimumab et l'anti BRAF. Une augmentation de la survie globale a en effet pour la première fois été obtenue avec l'ipilimumab (anti CTLA-4) dans une phase III [2] et un taux de réponse supérieur à 50 % a été obtenu avec l'anti BRAF dans une phase II [3].
- Le mélanome est la tumeur, où le rôle du système immunitaire, notamment du système immunitaire cutané a été le mieux identifié. Ainsi, on sait que le mélanome peut être associé à des régressions spontanées de la tumeur primitive ou des métastases cutanées. Parallèlement, une poussée évolutive de la maladie, ou au contraire une régression sous traitement des métastases peut s'accompagner de l'apparition de lésions de vitiligo qui correspondent à une dépigmentation liée à la destruction des mélanocytes normaux de la peau.

C'est donc dans ce contexte, d'une tumeur particulièrement agressive, en situation de total échec thérapeutique que se sont développées, durant ces dix dernières années, de nouvelles approches thérapeutiques, basées sur la stimulation du système immunitaire du patient : « l'immunothérapie ». Celle-ci ont beaucoup bénéficié de l'identification des antigènes de mélanome [4] qui sont de trois types : les antigènes embryonnaires tels que MAGE et NY-ESO qui sont exprimés sur des lignée germinale mâle, les antigènes de différenciation mélanocytaire tels que tyrosinase, gp100, MART-1, TRP-1 et TRP-2 exprimés aussi par les mélanocytes normaux et enfin le troisième groupe formé de protéines du soi comme PRAME, p. 53 et TERT qui sont surexprimés dans le tissu tumoral de mélanome comparé au tissu sein.

L'immunothérapie comprend dans le mélanome, différentes approches, ce qui en fait tout l'intérêt, à savoir :

- *L'immunothérapie adoptive ou thérapie cellulaire*, au cours de laquelle le système immunitaire du malade est stimulé par injection au patient de lymphocytes T autologues activés, obtenus à partir des propres lymphocytes du patient extraits d'une métastase, expandus *in vitro* dans un laboratoire GMP (Good Manufac-

ture Practice) jusqu' à obtention de plusieurs milliards de lymphocytes T et perfusés secondairement par voie intra veineuse au malade.

- *L' immunothérapie active* où l'on stimule directement le système immunitaire du patient par l'injection d'un vaccin composé d'antigènes de mélanome (peptides, protéines) injecté en sous cutané ou intra dermique.

De la même manière, on peut distinguer l'immunothérapie non spécifique qui induit une réponse immunitaire large poly clonale, non spécifique, incluant l'immunité cellulaire T et l'immunité innée et l'immunité spécifique, qui cible un antigène du mélanome (ou un nombre limité) et induit donc une réponse de type T spécifique.

À l'immunothérapie non spécifique du mélanome appartiennent les approches thérapeutiques suivantes :

- *Les cytokines telles que l'interféron alfa et l'interleukine et les anticorps monoclonaux comme l'anti CTLA-4*
- *Les TILs (Tumor Infiltrating Lymphocytes : lymphocytes infiltrant la tumeur)*
- *Les lysats tumoraux de la vaccination.*

À l'immunité spécifique du mélanome appartiennent :

- *Les clones lymphocytaires T.*
- *Les vaccins à base de peptide antigénique, de protéine recombinante spécifique d'antigène de mélanome.*
- *Les cellules dendritiques chargées in vitro avec un ou quelques antigènes seulement de mélanome.*
- *Les anticorps monoclonaux anti CTLA-4 dirigés contre une protéine d'inhibition de l'activation lymphocytaire T.*

Toutes ces approches thérapeutiques, font aujourd'hui l'objet d'une recherche translationnelle très active visant à comprendre les mécanismes de la réponse immunologique, afin d'optimiser les approches thérapeutiques. Celle-ci est associée à des protocoles de recherche thérapeutique essentiellement de phase I-II.

OÙ EN SOMMES-NOUS DES DIFFERENTES APPROCHES PAR IMMUNOTHERAPIE DANS LE MELANOME ?

Les Cytokines

Le premier modèle thérapeutique d'immunité non spécifique utilisé dans le mélanome, est représenté par deux cytokines, l'interféron alfa et l'interleukine 2 qui favorisent la présentation antigénique, la stimulation des lymphocytes T activés et la production de cytokines tel que l'interféron gamma, l'activation de cellules N Killers [5]. Avec l'interféron alfa de nombreuses études multicentriques de phase III

ont été réalisées (plus d'une vingtaine) en situation adjuvante pour prévenir les rechutes. A l'exception d'une étude réalisée aux Etats Unis qui a montré qu'il y avait une augmentation de la survie globale des patients en utilisant l'interféron à forte dose, toutes les autres études n'ont pu montrer qu'une diminution du taux de rechute sans augmentation de la survie globale. Néanmoins, il existe des répondeurs à l'interféron alpha, évalués aux alentours de 10 %. La recherche aujourd'hui essaye donc de trouver des marqueurs sanguins ou tissulaires qui permettent d'identifier ces répondeurs à l'interféron. Par ailleurs bien que plus de dix ans se soit écoulés, les questions demeurent de la bonne dose (faible ou forte), de la durée du traitement par interféron.

En ce qui concerne l'interleukine 2, cette cytokine a une AMM dans le mélanome aux États Unis mais pas en France. Il a été noté un taux de réponse de l'ordre de 15 à 20 % chez des patients au stade métastatique. Néanmoins, ces réponses qui demeurent rares sont associées à des effets secondaires significativement élevés, ce qui n'a pas amené au développement de cette molécule compte tenu d'un taux de réponse limité (6). Mais il faut néanmoins savoir, que si les réponses à l'interleukine 2 sont rares, elles peuvent être de très longues durées amenant quelques fois à parler de véritables guérisons. Là encore, identifier des marqueurs de cette réponse prolongée est un objectif de la recherche actuelle.

Le CTLA-4 joue un rôle important dans la régulation du système immunitaire comme régulateur négatif de l'activation des cellules T. L'expression de CTLA-4 à la surface des cellules T est en compétition avec l'antigène CD28 pour la liaison à la molécule B7 présente sur la cellule présentatrice d'antigène, résultant en un signal inhibiteur. Le blocage de CTLA-4 par un anticorps doit donc renforcer l'activation des cellules T, ce qui doit aboutir à une réponse anti-tumorale plus robuste. Une étude récente comparant Anti-CTLA4 avec le vaccin gp100 et l'association des deux démontre un gain sur la survie globale de 3 mois chez des patients métastatiques avec l'anti CTLA4 seul [2]. Pour toutes ces approches par immunothérapie non spécifique, l'induction d'une auto immunité augmente la réponse thérapeutique [7, 8].

La thérapie cellulaire ou immunothérapie adoptive

Des modèles animaux de tumeurs expérimentales ont montré que le transfert de lymphocytes T spécifiques d'antigènes de tumeurs (qualifié de transfert adoptif) peut induire une immunité passive, capable d'empêcher la pousse de cellules cancéreuses greffées ou même d'éradiquer des métastases établies de ces cancers.

Avant même l'identification d'Ag de tumeurs humaines, le groupe de Steve Rosenberg aux Etats-Unis a testé cette approche chez l'homme, pour le traitement des mélanomes malins, en multipliant *in vitro* puis en réinjectant les TIL (lymphocytes T qui infiltrent la tumeur) de ces tumeurs, souvent enrichis en lymphocytes T spécifiques d'Ag tumoraux. Pendant de nombreuses années, il est cependant resté impossible de savoir combien de TIL spécifiques de tumeurs étaient injectés aux patients

dans ces essais et bien sûr d'apprécier leur capacité de migration dans la tumeur. Seule une évaluation clinique était réalisée. Les difficultés à multiplier les TIL, rencontrées par beaucoup de centres, et surtout l'absence de résultats cliniques probants dans beaucoup de ces essais ont remis en cause le principe même de la thérapie adoptive pour le traitement des tumeurs solides. Mais maintenant, Il existe différentes méthodes pour quantifier les lymphocytes T spécifiques d'Antigènes. Elles ont ainsi permis de démontrer que les lymphocytes T spécifiques d'Antigènes de mélanome sélectionnés et multipliés *in vitro*, puis réinjectés, peuvent survivre plusieurs semaines chez le patient, migrer dans la tumeur et induire des régressions tumorales.

Les premières études cliniques réalisées aux USA avec les TILs au stade métastatique du mélanome ont obtenu un taux de réponse de l'ordre de 35 % mais avec souvent des rechutes rapides [9]. Toutefois, la notion d'efficacité sur une masse tumorale « résiduelle » évoquée avec les traitements par cytokines notamment interféron alpha, a amené à se poser la question de son application aux TILs. Notre groupe a publié deux articles [10, 11] sur l'utilisation des Tils en situation adjuvante pour prévenir l'évolution métastatique, démontrant ainsi une interaction significative entre l'effet du traitement et le nombre de ganglions envahis. Avec un suivi de sept ans, l'étude randomisée [11] ouverte démontre que dans le groupe de malades à un seul ganglion envahi la durée de la survie sans rechute et surtout la survie globale sont significativement plus longues (p ajusté 0,0285) dans le bras TIL +IL-2 que dans le bras IL-2. Par ailleurs nous avons montré que l'injection de TIL réactifs à la tumeur autologue est statistiquement corrélée avec une prolongation importante de la survie sans rechute et de la survie globale chez les patients porteurs d'un seul ganglion envahi.

Plusieurs modèles animaux ayant montré que la thérapie adoptive des tumeurs est plus efficace après un traitement immunosuppresseur, le groupe de Rosenberg a étudié l'effet d'une lympho déplétion sévère, obtenue par injection de cyclophosphamide puis de fludarabine sur le devenir et l'efficacité clinique de TIL spécifiques injectés en intraveineuse à des malades, avec de fortes doses d'IL-2 (12). Les résultats montrent que les TIL injectés peuvent survivre plus de quatre mois, se multiplier et migrer dans la tumeur. Sur le plan clinique, des régressions objectives, partielles, complètes ou mixtes ont été obtenues parfois associées à des réponses auto-immunes vis-à-vis des cellules pigmentaires, de type vitiligo ou uvéite. Une autre approche consiste à amplifier l'expression du récepteur au lymphocyte T (TCR = T Cell Receptor) spécifiques d'antigènes de mélanome par transfection. Mais le taux de réponse clinique obtenu (13 %), n'a pas répondu aux attentes.

La thérapie cellulaire peut aussi être « spécifique » via la production de clones lymphocytaires T dirigés notamment vis-à-vis des antigènes de différenciation du mélanome tels que MELAN-A, gp100, tyrosinase. Il a été ainsi montré que les clones T produits *in vitro* et injectés au malade atteignaient bien le site tumoral comme les Tils, de plus ils pouvaient proliférer au niveau du site tumoral et induire l'activation d'autres types de clone. Notre groupe a ainsi obtenu un taux de réponse

de l'ordre de 45 % avec des clones T anti Melan-A [13].

Les vaccins

Les premiers vaccins autologues étaient constitués d'une préparation de cellules tumorales mélaniques irradiées qui étaient réinjectées aux patients, dans l'optique de d'obtenir une stimulation poly antigénique. Une alternative a été la préparation du vaccin à partir de lignées mélaniques irradiées. Les vaccins par gangliosides ont été aussi proposés. Mais les études de phase I, II réalisées jusqu' à ce jour sur un nombre limité de patients ont démontré un taux de réponse clinique faible (0 à 7 %) et deux études de phase III ont même été stoppées, le vaccin démontrant une perte de chance pour le patient [14].

Ceci aujourd'hui amène à se tourner vers la vaccination spécifique d'antigènes qui consiste à développer des approches de vaccins par peptide, protéine, ARN ou DNA NAKED (ADN nu) spécifiques d'un seul ou d'un nombre limité d'antigènes de mélanome. Les succès ont été beaucoup plus importants sur le plan de la réponse immunologique mais par contre, les résultats cliniques demeurent encore limités.

Ce même phénomène a été constaté avec des cellules dendritiques chargées soit avec des peptides soit avec des lysats tumoraux [15]. Bien que l'on obtienne des réponses immunologiques lymphocytaires T, les réponses cliniques demeurent rares même si elles sont un peu plus importantes qu'avec les peptides seuls. Cependant il est important de noter, que ces essais cliniques stade métastatique ont démontré que les vaccins avec un ou plusieurs peptides étaient susceptibles d'induire une réponse thérapeutique chez certains patients de durée prolongée jamais obtenue avec la chimiothérapie.

Il a été démontré qu'il y avait une corrélation entre une évolution clinique favorable sous vaccin et la présence de lymphocytes T spécifiques de l'antigène, ceci en utilisant des méthodes d'hypersensibilité cutanée.

Pour augmenter le succès de ces approches par vaccination l'utilisation des adjuvants, est une voie de recherche très active aujourd'hui.

Les oligo deoxynucléotides, les TLRs (Toll Like Receptors) qui sont des stimulants de la réponse immunitaire T, sont proposés aussi en association avec ces peptides

La vaccination par de longs peptides ou des protéines recombinantes a l'avantage d'assurer une présentation à la fois aux lymphocytes T cytotoxiques et aux lymphocytes T Helper dans un contexte d'antigènes de classe I, II. C'est une approche en plein développement. De manière très intéressante, comme dans le domaine des cytokines, on essaie de déterminer des facteurs pronostiques de la réponse thérapeutique. Ainsi, il a été identifié avec la vaccination Mage-3 de manière récente un profil de gènes de tumeur différent entre malades répondeurs et non répondeurs.

Un avantage des approches par vaccination, est l'absence ou le nombre limité des effets secondaires avec un respect de la qualité de vie.

POURQUOI LES SUCCÈS AVEC L'IMMUNOTHÉRAPIE DEMEURENT-ILS LIMITES ?

Il est crucial de préciser les mécanismes par lesquels la cellule tumorale mélanique est capable de masquer sa présence au système immunitaire environnant. C'est l'immunotolérance problème majeur des approches par immunothérapie du mélanome.

Aujourd'hui une trentaine d'antigènes de mélanome sont connus. On sait que tous ces antigènes de mélanome ne sont pas équivalents. Certains semblent avoir une forte activité antigénique vis-à-vis de la cellule tumorale comme Melan-A, NY-SO-1 ou MELOE récemment identifié mais d'autres comme gp100 semblent avoir une activité immunitaire beaucoup plus faible. Ceci peut jouer dans la réponse immunitaire locale. Le rôle des lymphocytes T régulateurs qui diminue la réponse immunitaire locale et qui ont été identifiés dans les métastases de mélanome est encore discuté.

Mais le phénomène d'immunotolérance du micro environnement tumoral apparait essentiellement lié à deux propriétés de cette tumeur :

- Le mélanome est une tumeur résistante à l'apoptose cellulaire
- Le mélanome est capable de masquer les antigènes de mélanome vis-à-vis des cellules lymphocytaires T ainsi que les antigènes de classe I et II.
- Le mélanome est une tumeur qui est capable de produire des substances inhibitrices de la réponse immunitaire du microenvironnement telles que l'IL-10, le TGF bêta, l'IDO, FasL, et PDL-1. La production de ces cytokines suppressives induit une inhibition de la réponse immunitaire à la fois de type T, mais aussi N-killers, et de type dendritique.

COMMENT LEVER CETTE IMMUNOTOLÉRANCE DU MICRO ENVIRONNEMENT ?

Les nouvelles voies de recherche dans la thérapie cellulaire s'orientent vers :

- La réalisation d'une chimiothérapie aplasante avant l'injection des TILs qui éliminerait les T régulateurs
- La sélection de TILs spécifiques des antigènes de mélanome les plus immunogènes via les tétramères sécurisés. Il a été en effet montré que ce n'était pas le nombre de cellules injectées qui compte, mais beaucoup plus le pourcentage de lymphocytes T spécifiques des antigènes de cellules tumorales qui était déterminant dans l'efficacité des TILs. Cette approche est développée dans notre groupe.
- La modification du TCR de certains lymphocytes T vis-à-vis des antigènes de mélanome.

Ceci a notamment été montré concernant Melan-A et serait un moyen de renforcer leur réactivité [16].

Dans la vaccination, les voies de recherches s'orientent vers :

- L'association d'agonistes de l'immunité innée au vaccin
- L'utilisation de traitements combinés vaccin et TILs.

DANS CE CONTEXTE, QUELS SONT LES ENJEUX DES PROCHAINES ANNEES ?

Il est aujourd'hui devenu clair que peu importe l'efficacité des vaccins ou produits de thérapie cellulaire que nous développons, dans tous les cas surmonter l'obstacle de l'immunotolérance du microenvironnement tumoral est devenu un objectif essentiel, pour espérer le succès des traitements par immunothérapie dans le mélanome. Ainsi, il est impératif de poursuivre la recherche translationnelle pour comprendre les mécanismes de cette tolérance immunitaire tumorale locale [17].

Un autre enjeu, identifié est celui des marqueurs de la réponse thérapeutique permettant de sélectionner les patients les plus adaptés aux différentes approches par immunothérapie. Probablement sera identifié dans un proche avenir des profils génotypiques et phénotypiques différents de mélanome amenant à des approches thérapeutiques différentes. Le traitement du malade atteint de mélanome deviendra personnalisé.

CONCLUSION

L'immunothérapie représente un réel espoir thérapeutique pour le mélanome avec l'avantage de combiner aujourd'hui plusieurs approches ce qui augmente les chances de succès. Son excellente tolérance en fait un point fort.

Enfin le nombre de mécanismes bloquant l'immunité locale est de mieux en mieux cerné et ne paraît pas infini. Ceci suggère, que bien entendu l'inhibition de ces mécanismes aura un impact significatif sur les approches par immunothérapie avec enfin des réponses cliniques possibles.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LENS MB, DAWES M — Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br. J. Dermatol.* 150 (2), 179-185, 2004.
- [2] HODI FS, O'DAY SJ, McDERMOTT DF, WEBER RW, SOSMAN JA, HAANEN JB, GONZALEZ R, ROBERT C, SCHADENDORF D, HASSEL JC, AKERLEY W, VAN DEN EERTWEGH AJ, LUTZKY J, LORIGAN P, VAUBEL JM, LINETTE GP, HOGG D, OTTENSMEIER CH, LEBBÉ C, PESCHEL C, QUIRT I, CLARK JI, WOLCHOK JD, WEBER JS, TIAN J, YELLIN MJ, NICHOL GM, HOOS A, URBA WJ. — Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma *N Engl J Med.* 363 (8) : 711-23, 2010.

- [3] FLAHERTY KT, PUZANOV I, KIM KB, RIBAS A, MCARTHUR GA, SOSMAN JA, O'DWYER PJ, LEE RJ, GRIPPO JF, NOLOP K, CHAPMAN PB. — Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 26 ; 363 (9) : 809-19.
- [4] NOVELLINO L, CASTELLI C, PARMIANI G. — A listing of human tumor antigens recognized by T cells: March 2004 update. *Cancer Immunol. Immunother.* 54 (3), 187-207, 2005.
- [5] KIRKWOOD JM, MANOLA J, IBRAHIM J *et al.* — A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin. Cancer Res.* 10 (5), 1670-1677, 2004.
- [6] ATKINS MB, LOTZE MT, DUTCHER JP *et al.* — High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J. Clin. Oncol.* 17 (7), 2105-2116, 1999.
- [7] GOGAS H, IOANNOVICH J, DAFNI U *et al.* — Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N. Engl. J. Med.* 354 (7), 709-718, 2006.
- [8] DAVID BERMAN, SUSAN M. PARKER, JONATHAN SIEGEL, SCOTT D. CHASALOW, JEFFREY WEBER, SUSAN GALBRAITH, STEPHAN R. TARGAN, AND HANLIN L. — Wang Blockade of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 by ipilimumab results in dysregulation of gastrointestinal immunity in patients with advanced melanoma *Cancer Immun.* 2010 ; 10 : 11 Published online 2010 November 24.
- [9] ROSENBERG SA, YANG JC, RESTIFO NP. — Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat. Med.* 10 (9), 909-915, 2004.
- [10] DRÉNO B, NGUYEN JM, KHAMMARI A, PANDOLFINO MC, TESSIER MH, BERCEGEAY S, CASSIDANIUS A, LEMARRE P, BILLAUDEL S, LABARRIÈRE N, JOTEREAU F. — Randomized trial of adoptive transfer of melanoma tumor-infiltrating lymphocytes as adjuvant therapy for stage III melanoma *Cancer Immunol Immunother.* ; 51 (10) : 539-46, 2002.
- [11] KHAMMARI A, NGUYEN JM, PANDOLFINO MC, QUEREUX G, BROCARD A, BERCEGEAY S, CASSIDANIUS A, LEMARRE P, VOLTEAU C, LABARRIÈRE N, JOTEREAU F, DRÉNO B. — Long-term follow-up of patients treated by adoptive transfer of melanoma tumor-infiltrating lymphocytes as adjuvant therapy for stage III melanoma. *Cancer Immunol Immunother* ; 56 (11) : 1853-60, 2007.
- [12] DUDLEY ME, WUNDERLICH JR, YANG JC *et al.* — Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 23 (10), 2346-2357, 2005.
- [13] KHAMMARI A, LABARRIÈRE N, VIGNARD V, NGUYEN JM, PANDOLFINO MC, KNOL AC, QUÉREUX G, SAIAGH S, BROCARD A, JOTEREAU F, DRENO B. — Treatment of metastatic melanoma with autologous Melan-A/MART-1-specific cytotoxic T lymphocyte clones. *J Invest Dermatol.* ; 129 (12) : 2835-42, 2009.
- [14] TERANDO AM, FARIES MB, MORTON DL — Vaccine therapy for melanoma: current status and future directions. *Vaccine* 25 (Suppl. 2), B4-B16, 2007.
15. Banchereau J, Palucka AK: Dendritic cells as therapeutic vaccines against cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 5 (4), 296-306, 2005.
- [15] COHEN CJ, ZHAO Y, ZHENG Z, ROSENBERG SA, MORGAN RA. — Enhanced antitumor activity of murine-human hybrid T-cell receptor (TCR) in human lymphocytes is associated with improved pairing and TCR/CD3 stability. *Cancer Res.* 66 (17), 8878-8886, 2006.
- [16] VAN OIJEN M, BINS A, ELIAS S *et al.* — On the role of melanoma-specific CD8+ T-cell immunity in disease progression of advanced-stage melanoma patients. *Clin. Cancer Res.* 10 (14), 4754-4760, 2004.

COMMUNIQUÉ

Au nom de la sous commission des vaccinations de la Commission VII (Maladies infectieuses et Médecine tropicale)

À propos des dangers des vaccins comportant un sel d'aluminium

MOTS-CLÉS : ALUMINIUM. VACCINS. ADJUVANTS IMMUNOLOGIQUES

Pierre BÉGUÉ *

De façon récurrente, l'aluminium dans les vaccins est incriminé. En 1998, une équipe de chercheurs français a décrit la myofasciite à macrophages (MFM) caractérisée par une lésion inflammatoire localisée au seul point d'injection ; ils ont relié cette lésion particulière à un syndrome comportant fatigue chronique et douleurs musculaires et articulaires et l'ont imputé à l'aluminium de l'adjuvant vaccinal. Une étude conduite avec l'AFSSAPS n'a pu conclure en 2004 à la relation entre les signes systémiques et la lésion histologique et ne remet pas en cause la balance bénéfico-risque des vaccins contenant un adjuvant aluminique [1, 2]. Ces constatations avaient été faites également en 2003 par l'Académie nationale de médecine [3]. Un travail plus récent en 2009, sur de courtes séries comparatives, montre la présence de troubles des fonctions cognitives chez les malades ayant une MFM. L'hypothèse invoquée d'une atteinte neurologique en partie due à l'aluminium n'a pas été confirmée [4].

Pourtant, récemment, une étude annoncée — mais non publiée — accusant l'aluminium des vaccins de favoriser des maladies neurologiques, a relancé la polémique.

L'Académie nationale de médecine rappelle qu'

un certain nombre de vaccins nécessitent l'adjonction d'un adjuvant pour obtenir une réponse immunitaire efficace et prolongée. Depuis 1926 les sels d'aluminium (hydroxyde et phosphate d'aluminium) ont été, jusqu' à ces dernières années, les seuls adjuvants utilisés chez des centaines de millions de personnes, dont de très nombreux enfants, en raison de leur efficacité associée à une très bonne tolérance. La présence de sels d'aluminium au site de

* Membre de l'Académie nationale de médecine

l'injection vaccinale permet la maturation des cellules immunitaires prenant en charge les antigènes vaccinaux, en particulier pour induire des réponses lymphocytaires de type Th2.

L'Académie nationale de médecine considère que

rien ne permet, dans l'état actuel des connaissances, d'imputer à cet adjuvant vaccinal, employé depuis de si nombreuses décennies, des troubles systémiques et neurologiques certainement plurifactoriels et d'évaluation délicate.

L'Académie nationale de médecine regrette que

certains chercheurs, cèdent à la tentation de faire passer la vulgarisation avant toute publication dans des revues scientifiques sur des faits indiscutables.

L'Académie nationale de médecine met en garde contre

la peur injustifiée des vaccins, parfois abusivement relayée par les médias, retentit rapidement sur la couverture vaccinale d'une population et la gestion de la vaccination par les praticiens, ce qui serait hautement dommageable pour la prévention des maladies infectieuses que la vaccination généralisée a réussi à contrôler ou même éliminer.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AFSSAPS. Rapport d'étude, octobre 2003 " <http://www.afssaps.fr/var/> "
- [2] AFSSAPS. Avis du conseil scientifique. 5 mai 2004.
- [3] BÉGUÉ P. — Conclusions et recommandations, in Séance thématique vaccinations. *Bull. Acad. Natle. Med.* 2003, 187 : 1523-1527.
- [4] COUETTE M., BOISSE M.F., MAISON P., BRUGIÈRES P., CESARO P., CHEVALIER X., GHÉRARDI R.K., BACHOUD-LÉVI A.C., AUTHIER F. — Long-term persistence of vaccine — derived aluminium hydroxyde is associated with chronic cognitive dysfunction. *Journal of inorganic biochemistry*, 2009, 103 : 1571-78.

L'auteur n'a pas de conflit d'intérêts avec les établissements fabriquant des vaccins.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 19 octobre 2010, a adopté le texte de ce communiqué moins deux abstentions.

PRÉSENTATION D'OUVRAGES

Séance du 26 octobre 2010

MAISONNEUVE H., LORETTE G., MARUANI A., HUGUIER M. — *La rédaction médicale*, 5^e édition, Paris, Doin, 2010, 215 p.

Cet ouvrage publié par les éditions Doin est régulièrement réédité et mis à jour depuis vingt ans. Il fut préfacé par le regretté Jean Bernard, lors de sa première édition.

Il concerne tous les aspects de la publication, qu'il s'agisse d'articles originaux, de revues de littérature, d'articles d'enseignement, de cas cliniques, et bien entendu du recours à la diffusion informatique. Il décrit avec précision la recherche documentaire et la validation de ces données. Il analyse avec la même précision l'ensemble des éléments techniques qui font la qualité de l'information fournie et son accessibilité au lecteur. Il explique également ces aspects, souvent négligés ou mal compris qui rendent compte de la qualité de la diffusion d'un journal scientifique. Une mention particulière est accordée à celle des journaux électroniques et on lira également avec intérêt les recommandations internationales publiées en annexe.

Au total un ouvrage essentiel pour tous ceux qui rêvent de voir leur travail de recherche et de conception largement diffusé.

Claude SUREAU.

DE MEZERAC I. — *Un enfant pour l'éternité*, édition du Rocher, Paris, 2004, 109 p.

Cet ouvrage est d'une toute autre nature : certes la technique médicale y a aussi sa place, mais en contre-point d'une souffrance humaine : « Un enfant pour l'éternité » telle qu'elle fut révélée à l'Académie lors de la séance du 1^{er} juin 2010, chargée d'une particulière émotion.

Il s'agit en effet de ce type de situation dramatique où le diagnostic prénatal révèle une tragédie psychologique pour le couple concerné : « l'enfant n'est pas viable ». On ne peut alors s'empêcher de penser à la phrase de Bigot de Préameneu, lors des travaux préparatoires du Code Civil : « L'enfant vivait dans le sein de sa mère. Cette existence peut se prolonger pendant un nombre de jours indéterminés, sans qu'il soit

possible qu'il la conserve ; et c'est cette possibilité de parcourir la carrière ordinaire de la vie qu'on entend par l'expression être viable, mais plus simplement, comme en de nombreux pays, d'enfant vivant ».

Bien loin de ces considérations juridiques, Isabelle de Mézerac est confrontée en cet instant à un choix crucifiant : le choix entre pulsion de vie et menace de mort, entre deux options juridiquement, philosophiquement et humainement acceptables, l'interruption dite médicale de grossesse et la continuation de celle-ci, jusqu'à la naissance, et jusqu'à son terme, la mort néonatale inévitable.

Dans ce petit livre, si émouvant, on assiste à l'élaboration de sa décision, aux interrogations et aux souffrances qu'elle implique et au bout du compte à son choix, d'accepter la continuation de cette gestation, de s'immerger dans ce contact psychologique fort avec l'enfant qu'elle sait devoir perdre, mais qui demeurera dans son souvenir. Cette acceptation, pour douloureuse qu'elle soit, comporte une très intense et très forte valeur humaine.

Dans un environnement familial chaleureux, elle trouve certes des réconforts, dont témoignent plusieurs interventions rapportées dans ce passionnant ouvrage : ceux de Jean-François Mattei, Francis Puech, Pierre-André Lecocq.

L'on sera ainsi amené à terminer l'évocation de ce drame humain par une phrase de Thomas More, citée en exergue : « Seigneur, accordez-moi la sérénité pour que j'accepte les choses que je ne puis changer, accordez-moi le courage de changer ce qui peut l'être, et accordez-moi aussi la sagesse pour que je sache en faire la différence. » Tout est dit dans cette phrase, qui me rappelle un film des années quarante, où un acteur connu nous interrogeait, déjà, au rythme balancé d'une ampoule électrique : « où est l'ombre, où est la lumière ? ».

Isabelle de Mézerac nous donne sa réponse, belle, admirable, émouvante ; certains auraient donné une autre réponse immédiatement cruelle, également douloureuse, en tout cas destructrice. Quelles seraient les conséquences de l'une et de l'autre, où est l'ombre, où est la lumière ? Question et choix crucifiants dont j'ignore la réponse.

Qui sommes-nous d'ailleurs pour prétendre la donner ?

Claude SUREAU

Vie de l'Académie

Réunion franco-tunisienne de l'Académie nationale de médecine à Tunis (Au nom de la Commission internationale)

Charles PILET *

À l'invitation de nos confrères tunisiens, membre associé ** et membres correspondants *** de l'ANM, une réunion franco-tunisienne de l'Académie s'est tenue à Tunis du 20 au 23 octobre dernier.

Les cancers cutanés et la leishmaniose étaient au programme scientifique de cette rencontre qui comportait également des visites de sites scientifiques et touristiques.

La réunion scientifique a été inaugurée par Monsieur Mondher Zenaïdi, Ministre de la Santé publique et clôturée par Monsieur Bechir Takkari, Ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique. Les participants tunisiens et français ont été reçus par Monsieur Pierre Menat, Ambassadeur de France en Tunisie lors d'une réception à la Résidence de France.

Outre la haute qualité des communications scientifiques présentées par les deux délégations, il convient de souligner l'accueil particulièrement chaleureux de nos confrères tunisiens. Cet accueil a marqué le souvenir de la délégation française, forte d'une trentaine de membres accompagnés pour certains d'entre eux de leur conjoint(e).

L'avenir des relations entre l'Académie de médecine de France et une structure médicale tunisienne a été évoqué lors d'une réunion avec Monsieur Mondher Zenaïdi, Ministre de la Santé. Nos confrères tunisiens travaillent actuellement à un projet dans ce sens.

* Président de la Commission internationale, Président honoraire de l'Académie

** Membre associé Amor CHADLI

*** Membres correspondants Heidi BEN MAÏZ, Souad LYAGOURI-OUAHCHI, Naïma KHROUF, Saïd MESTIRI, Mohamed ZRIBI

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 5 octobre 2010

Présidence : Roger HENRION président

ORDRE DU JOUR

Éloge

Éloge de M. Maurice GUÉNIOT (1918-2008) par M. Denys PELLERIN.

Séance dédiée

aux traumatismes sportifs et à leur prévention

Présentation par Roger HENRION.

La boxe, sport de contact, de la traumatologie à la prévention par Emmanuel-Alain CABANIS, Marie-Thérèse IBA-ZIZEN, GEORGES PEREZ, XAVIER SENEGAS, JULIEN FURGONI, JEAN-CLAUDE PINEAU, JEAN-LOUIS LLOUQUET, ROGER HENRION.

La mort subite du sportif et sa prévention par Richard BRION (Centre de réadaptation cardio-respiratoire et pédiatrique — Dieulefit (Drôme)).

Traumatismes sportifs de l'enfance et de l'adolescence et leur prévention par Pierre LASCOMBES (Hôpital de Brabois — CHU Nancy). Laurence MAINARD, THIERRY HAUMONT PIERRE JOURNEAU.

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès survenu à Paris le 29 septembre 2010 du Professeur Georges CHARPAK, membre correspondant dans la 4^{ème} division, section médecine sociale.

Le Professeur Georges CHARPAK, membre correspondant de l'Académie nationale de médecine dans la 4^{ème} division, section médecine sociale, depuis 2002, est décédé le 29 septembre, à l'âge de 86 ans.

C'était un inventeur génial, un conférencier remarquable, un pédagogue infatigable, mais aussi une personnalité passionnée, très attachante, curieuse, férue d'histoire et d'archéologie.

Ancien élève de l'École des Mines de Paris, il était entré en 1948 au CNRS comme chercheur dans le laboratoire de physique nucléaire du Collège de France dirigé par Frédéric Joliot-Curie. En 1959, il rejoint le Laboratoire Européen de Recherche Nucléaire (CERN) à Genève où il est resté de 1963 à 1989, avec un détour aux Etats-Unis dans l'équipe de Léon Lederman, futur prix Nobel de physique.

Docteur ès sciences en 1955, Maître de recherche au CNRS en 1959, Professeur titulaire de la chaire Joliot-Curie à l'École de physique et chimie industrielle de Paris en 1984, il est élu membre de l'Académie des sciences en 1985.

L'œuvre de Georges Charpak a été consacrée à la physique nucléaire puis à celle des particules élémentaires pour lesquelles il a conçu des détecteurs : chambre à étincelles, chambre à fils proportionnelles, chambre à dérive, qui lui ont valu l'attribution du Prix Nobel de physique en 1992.

Pour nos confrères académiciens qui l'ont connu, ses préoccupations majeures étaient de trois ordres : l'énergie nucléaire, l'œuvre de « La main à la pâte », la collaboration entre médecins et physiciens.

C'était un ardent défenseur de l'énergie nucléaire qui, estimait-il, avait donné à la France une indépendance énergétique souhaitable, à condition toutefois de combattre ce qu'il appelait « l'esprit d'irresponsabilité ». Il était particulièrement soucieux de la limitation et du contrôle des armes atomiques et de la garantie de la sécurité du nucléaire civil. Il désirait que la mission de l'agence de Vienne, gendarme des centrales nucléaires, soit élargie aux problèmes de sécurité, et soit dotée de moyens de coercition incontournables. Ses souhaits et ses craintes ont été exposés dans plusieurs livres édités chez Odile Jacob. Dans l'un d'eux intitulé « De Tchernobyl en Tchernobyls » écrit en 2005, en collaboration avec le physicien américain Richard Garwin et Venance Journée, chercheur au CNRS, sa clairvoyance est impressionnante.

Avec d'autres chercheurs de renom, Pierre Léna et Yves Quéré, il avait créé l'opération « La main à la pâte » qui avait pour ambition de rénover l'ensei-

nement des sciences et de la technologie, dès l'école primaire, en suscitant la curiosité des enfants et en les transformant en expérimentateurs. « La main à la pâte » a essaimé à ce jour dans plus de trente pays et comporte trois réseaux régionaux : Union Européenne, Asie du sud-est, Amérique latine.

L'attrance vers la médecine qui nous intéresse au premier chef, était une autre de ses préoccupations. Elle est concrétisée par le fait que ses trois enfants sont médecins : Yves, épidémiologiste, Nathalie, pédiatre, Serge, chercheur en neurosciences. Il considérait que la recherche fondamentale devait avoir une application pratique. Cette conviction l'a conduit, entre autres, à collaborer avec les médecins de l'hôpital Saint-Vincent de Paul. Il est à l'origine d'une véritable révolution dans l'imagerie orthopédique en imaginant un nouvel appareil dénommé EOS dont les principales caractéristiques sont : la réduction considérable des doses de rayons X, l'étude du patient en position fonctionnelle debout ou assise obtenant des clichés simultanés de face et de profil du sommet de la tête à la plante des pieds, la possibilité d'une reconstitution 3D de tous les niveaux ostéo-articulaires dans des délais de 15 à 30 minutes pour un rachis complet.

Membre de plusieurs Académies et Docteur honoris causa de nombreuses universités, il était Officier de la Légion d'honneur.

À sa famille, à ses trois enfants médecins, les membres de l'Académie offrent leurs plus sincères condoléances.

Le Président annonce le décès survenu à Londres (Grande-Bretagne) le 22 mars 2010 de Sir James BLACK, membre associé étranger dans la 3^{ème} division, sciences biologiques et pharmaceutiques.

Sir James BLACK, pharmacologue britannique et membre associé étranger de la 3^{ème} division, est décédé le 22 mars 2010, à l'âge de 85 ans.

Ecossais, doué d'un humour très vif et d'une très grande intelligence, c'est l'une des plus brillantes figures de la pharmacologie, notamment de la recherche en pharmacologie. Il est, entre autres, à l'origine du premier médicament bêta-bloquant, le propranolol, de médicaments bêta-stimulants dans le traitement de l'asthme, de la cimétidine qui a bouleversé le traitement des ulcères gastro-duodénaux.

Chef du département de pharmacologie à University Collège en 1973, puis directeur du secteur de recherches thérapeutiques du laboratoire Wellcome en 1978, il rejoignit le prestigieux King's Collège de Londres en 1984 et occupa les fonctions de Président de l'université de Dundee, en Ecosse, de 1992 à 2006.

Il reçut le prix Laskar en 1976 et le prix Nobel en 1983.

Le Président annonce le décès survenu à Beyrouth (Liban) le 20 septembre 2010 du Professeur Elie MÉCHÉLANY, membre associé étranger dans la 2^{ème} division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Professeur Élie MÉCHÉLANY, membre associé étranger de l'Académie nationale de médecine dans la 2^{ème} division depuis 2005, est décédé le 20 septembre à Beyrouth, à l'âge de 84 ans.

Il peut être considéré comme l'homme qui a introduit et développé l'orthopédie moderne au Liban et a contribué à y maintenir la culture et la langue française. Il a été successivement externe des hôpitaux de Paris, interne titulaire de 1955 à 1959, chef de clinique chirurgicale orthopédique de l'enfant à l'hôpital Necker en 1959 et 1960, puis chef de clinique orthopédique de l'adulte à l'hôpital Cochin en 1960 et 1961.

Il fut nommé agrégé à titre étranger en 1961, date à laquelle il est retourné au Liban. Il se voit alors confier la chaire de chirurgie orthopédique et traumatologique de la faculté de médecine de l'Université Saint-Joseph de Beyrouth qu'il occupe de 1963 à 1993 et le service de chirurgie orthopédique de l'Hôtel-Dieu de France de Beyrouth de 1963 à 1993.

Membre d'honneur de la Société française de chirurgie orthopédique, le professeur MéchélanY a représenté le Liban au sein de la Société internationale de chirurgie orthopédique dont il est devenu Vice-président. Il fut aussi fondateur de l'Association orthopédique de langue française.

Il était chevalier de la Légion d'honneur et officier de l'Ordre du Cèdre du Liban.

DISTINCTIONS

Ordre national de la Légion d'honneur

MM. Bernard NORDLINGER et Guy VALLANCIEN sont promus au grade d'officier.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le Ministre de l'Éducation nationale remercie, par lettre du 8 juillet 2010 sous la signature de son conseiller, Didier Jouault, pour l'envoi des derniers communiqués votés par l'Académie.

Le Ministre de l'Écologie, de l'Énergie, du Développement durable et de la Mer remercie, par lettre du 2 juillet 2010 sous la signature de sa conseillère technique, Marie-Christine Blanchard-Amelin, pour l'envoi du rapport sur le *Secourisme en France. Panorama et perspectives*, adopté par l'Académie.

Le Ministre des Affaires étrangères et européennes remercie, par lettre du 16 juillet 2010, pour l'envoi du rapport sur le *Secourisme en France. Panorama et perspectives*, adopté par l'Académie.

M. Pierre IZARD, Président du Conseil général de Haute Garonne, remercie, par lettre du 15 juillet 2010, pour l'envoi du rapport sur *la santé des voyageurs sur des vols aériens de longue durée et rôle du médecin traitant*, adopté par l'Académie.

Le Dr Michel LEGMANN, Président de l'Ordre national des Médecins, remercie, par lettre du 6 juillet 2010, pour l'envoi des derniers rapports adoptés par l'Académie.

M. Jean LEONETTI, Député des Alpes-Maritimes, remercie l'Académie, par lettre du 20 juillet 2010, pour ses commentaires sur le rapport de la mission parlementaire sur la révision des lois de bioéthique.

M. Alain CLAYES, Député de la Vienne, remercie l'Académie, par lettre du 12 juillet 2010, pour ses commentaires sur le rapport de la mission parlementaire sur la révision des lois de bioéthique.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Pr Élias ZERHOUNI (Baltimore) remercie pour son élection au titre de membre associé étranger dans la 4^{ème} division, médecine préventive et sociale, sciences vétérinaires.

Le Pr Peter PIOT (Londres) remercie pour son élection au titre de membre associé étranger dans la 4^{ème} division, médecine préventive et sociale, sciences vétérinaires.

La Fédération des Entreprises de la Beauté (FEBEA), chargée par le Ministre de l'Industrie de délivrer, en vue de l'exportation, des certificats de conformité à la réglementation des produits cosmétiques, demande à l'Académie si les organes génitaux externes sont, au moins pour partie, tapissés d'une muqueuse génitale.

M. Göran K. HANSSON, Secrétaire du Comité Nobel, par lettre du 1^{er} septembre 2010, informe que les candidatures au Prix Nobel de Physiologie ou Médecine 2011 devront parvenir à Stockholm avant le 1^{er} février 2011.

M. François GROS, Membre du Conseil d'administration de la Fondation Louis D. — Institut de France informe de l'attribution, comme chaque année, d'un Grand Prix scientifique pour aider des laboratoires ou équipes de recherche dans leurs travaux à caractères fondamentaux ou appliqués. Pour 2011, le thème retenu est *Héritage épigénétique — environnement et plasticité du matériel héréditaire*. Ce prix est le plus grand Prix scientifique décerné par l'Institut. Son montant est de 750 000 euros (dont 10 % pour le responsable d'équipe et 90 % pour le fonctionnement de l'équipe ou du laboratoire). L'Institut de France et le jury du Prix seraient particulièrement heureux de recevoir une ou plusieurs propositions émanant de l'Académie.

Le Pr Vasil CÂNDEA, Secrétaire général de l'Union Médicale Balkanique, informe de la tenue à Athènes (Grèce), du 28 au 31 octobre 2010, de la 31^{ème} Semaine Médicale Balkanique et invite l'Académie à désigner l'un de ses membres pour participer et présenter une conférence lors de ce congrès.

Les Prs Hubert E. BLUM et János FRÜHLING, respectivement Président et Secrétaire général adjoint de la Fédération Européenne des Académies de médecine adressent l'avis de la FEAM sur la révision de la directive européenne sur les essais cliniques, intitulé « Opportunities and Challenges for Reforming the EU Clinical Trials Directive : an Academic Perspective ».

Ils invitent l'Académie à :

- 1 — diffuser l'avis en France le plus largement possible,
- 2 — attirer l'attention de ses décideurs politiques sur ce problème majeur pour la recherche clinique universitaire,
- 3 — inclure la version électronique de cet avis sur son site Internet.

Le Dr Patrick TOUBON sollicite le parrainage de l'Académie pour les 14^{es} Assises Nationales QUALIBIO qui se tiendront au Sénat, les 6 et 7 décembre 2010, sur le thème *Les nouvelles conditions de la gouvernance hospitalière — Trajectoire de soins et performance*.

Le parrainage est accordé.

CANDIDATURES

Le Pr Charles-Joël MENKÈS propose la candidature du Pr Ivo PITANGUY (Rio de Janeiro) à une place de membre associé étranger dans la 2^{ème} division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

M. Alain PRIVAT (Montpellier), membre correspondant, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 3^{ème} division, section des sciences biologiques.

M. Yves TROPET (Besançon) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 2^{ème} division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Séance du mardi 12 octobre 2010

Présidence de M. Roger Henrion, *président*

ORDRE DU JOUR

Séance dédiée à la Maladie de Parkinson

Présentation par Jean-Jacques HAUW

Conférence invitée

La maladie de Parkinson, les traitements par stimulation : vingt ans d'expérience
par Alim-Louis BENABID (CHU de Grenoble).

Communications

Évolution des connaissances sur le processus pathologique de la maladie de Parkinson par Charles DUYCKAERTS (Laboratoire de neuropathologie, Pitié-Salpêtrière — Paris), Véronique SAZDOVITCH, Danielle SEILHEAN.

Troubles psychiques et comportementaux de la maladie de Parkinson par Gilles FÉNELON et Pierre CÉSARO (Hôpital Henri Mondor — Créteil).

Où en sommes-nous sur la physiopathologie de la maladie de Parkinson ? par Léon TREMBLAY (Centre de neurosciences cognitives, UMR-5229, CNRS — Lyon 1).

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès survenu à Arad (Roumanie) le 16 juillet 2010 du Professeur Jean MONTREUIL, membre correspondant dans la 3^e division, section des sciences pharmaceutiques.

Jean MONTREUIL, membre correspondant de notre Académie dans la 3^e division depuis 1979, est décédé le 16 juillet 2010 à près de 90 ans. Il était né le 11 octobre 1920 à Lille.

Pharmacien, docteur ès sciences et professeur émérite de l'Université des Sciences et Techniques de Lille 1, Jean Montreuil était un chercheur reconnu en biochimie moléculaire, notamment en biochimie des glycoprotéines. C'est l'un des pionniers de la glycobiologie moderne. Il a étudié, entre autres, la structure et le métabolisme des glucides libres et conjugués, le catabolisme normal et pathologique des glycoprotéines et les glucides particuliers du lait de femme.

Il avait créé en 1958 le Laboratoire de chimie biologique de l'Université des Sciences et Technologies de Lille qui compte actuellement une centaine de chercheurs.

Ses recherches l'ont conduit à occuper de très importantes fonctions au Conseil National de la Recherche Scientifique.

Il s'était engagé depuis 1991 dans une coopération très active avec la Roumanie, pays où il a effectué une vingtaine de missions et où il est décédé.

Jean Montreuil était membre de l'Académie Royale de Médecine de Belgique (1985) et membre correspondant de l'Académie des Sciences depuis 1987.

Il était par ailleurs commandeur des Palmes académiques et de l'Ordre national du Mérite.

Le Président annonce le décès survenu à Toulouse (Haute-Garonne) le 3 septembre 2010 du Professeur André DELAUDE, membre correspondant dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

André Delaude, membre correspondant dans la 1^{ère} division depuis 1978 et membre honoraire de notre Académie depuis 1999 est décédé à Toulouse le 3 septembre 2010, à l'âge de 89 ans.

Orienté très tôt vers la bactériologie de la tuberculose lors d'un stage à la Mayo-clinic, il a créé et dirigé à Toulouse le laboratoire de bactériologie et de la tuberculose du Centre Hospitalier Régional et fut à l'origine, entre autres, d'une méthode originale de titrage de la sensibilité du bacille de Koch aux antibiotiques.

Médecin des hôpitaux de Toulouse en 1959, il a été titulaire de la chaire de pneumo-ptisiologie en 1967 et fut Président de la Société française de la tuberculose et des maladies respiratoires.

Le Professeur Delaude a été Président de la Croix-Rouge française en février 1992, à la suite de la démission de Madame Georgina Dufoix. Il était Officier de la Légion d'honneur, titulaire de la Croix de Guerre et de la médaille de la Résistance.

DÉCLARATION DE VACANCES

Le Président déclare vacantes :

- une place de membre titulaire dans la 4^e division, section médecine sociale et membres libres, à la suite de l'accession à l'éméritat du Pr Jean-Daniel PICARD ;
- une place de membre correspondant dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales, à la suite de l'élection du Pr Bernard CHARPENTIER, au titre de membre titulaire ;
- une place de membre correspondant dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, à la suite de l'élection du Pr Dominique POITOUT, au titre de membre titulaire ;
- une place de membre correspondant dans la 4^e division, section des sciences vétérinaires, à la suite de l'élection du Pr Jean-Paul LAPLACE, au titre de membre titulaire ;
- une place de membre associé étranger dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, à la suite du décès du Pr Augustino PAULINO Netto ;
- une place de membre correspondant étranger dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales, à la suite du décès du Pr Ibrahima DIOP MAR ;
- une place de membre correspondant étranger dans la 4^e division, section des sciences vétérinaires, à la suite du décès du Pr Apolinario VAZ PORTUGAL.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Madame Florence MEHL, Secrétaire général du Prix Galien, sollicite l'autorisation d'organiser la remise du Prix Galien 2011 dans les locaux de l'Académie. Cette cérémonie se déroulerait le mercredi 25 mai 2011.

Séance bi-académique
Académie Vétérinaire de France — Académie nationale de médecine
du mardi 19 octobre 2010

Présidence de M. Roger Henrion, président de l'Académie nationale de médecine
Présidence de M. Henri Brugère, président de l'Académie Vétérinaire de France

ORDRE DU JOUR

Communiqué

À propos des dangers des vaccins comportant un sel d'aluminium par Pierre BÉGUÉ (*au nom de la sous-commission des vaccinations de la Commission VII maladies infectieuses et tropicales*)

« Actualités en dermatologie comparée »

Présidée par les professeurs Jean CIVATTE et André-Laurent PARODI

Introduction par Jean CIVATTE.
Présentation du thème par Jacques BAZEX.

Session : dermatite atopique

La dermatite atopique s'affranchit des IgE par Franck BORALEVI (Dermato-pédiatrie, Hôpital Saint-André et Pellegrin — Bordeaux).

La dermite atopique canine par Emmanuel BENSIGNOR (Clinique vétérinaire — Rennes, Centre hospitalier vétérinaire — Paris et Nantes)excusé à cause de la grève, et remplacé par Geneviève MARGNAC.

Conclusion et perspectives par Franck BORALEVI et Emmanuel BENSIGNOR.

Discussion

Session : lymphomes cutanés

Les lymphomes cutanés : bien identifier les différentes entités pour mieux les traiter par Martine BAGOT (Hôpital Saint-Louis — Paris).

Les lymphomes cutanés chez l'animal par Geneviève MARIGNAC et Florence BERNEX (École nationale vétérinaire d'Alfort).

Conclusion et perspectives par Martine BAGOT, Geneviève MARIGNAC et Florence BERNEX.

Discussion

Session : mastocytoses et mastocytomes

Le mastocyte, sujet et acteur d'interactions multiples. Les enseignements d'une confrontation entre pathologies médicale et vétérinaire par Olivier HERMINE (Hôpital Necker — Paris).

Discussion

Conclusion par André-Laurent PARODI.

Séance du mardi 26 octobre 2010

Présidence de M. Roger HENRION, *président*

ORDRE DU JOUR

Éloge

de M. Jean CAUCHOIX (1912-2009) par M. Jean DUBOUSSET.

Votes

Eméritat de M. Jacques HUREAU, membre titulaire dans la IV^e Division, section de médecine sociale et membres libres.

Eméritat de M. Guy NICOLAS, membre titulaire dans la IV^e Division, section de médecine sociale et membres libres.

Élections

Dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales :

- **de deux membres associés étrangers** en remplacement de MM. Albert LACQUET et Albert de SCOVILLE, décédés.
 - M. Gerald BUCKBERG (Los Angeles) est élu,
 - M. Ivo PITANGUY (Rio-de-Janeiro) est élu.

Séance dédiée à l'Organogenèse

Présentation par Bernard CHARPENTIER.

Progrès en ingénierie bio-tissulaire du remplacement des voies aériennes et thérapie cellulaire par Paolo MACCHIARINI (University hospital Careggi — Florence, Italie).

La création d'une transplantation trachéale vascularisée par Pierre DELAERE (ORL head and neck surgery — Leuven, Belgique), remplacé par son assistant Jeroen MEULEMANS, Jan VRANCKS, Geert VERLEDEN, Paul de LEYN, Direk van RAEMDONCK

L'ingénierie cutanée pour le traitement des brûlures graves par Jean-Jacques LATAILLADE (Hôpital d'Instruction des Armées Percy — Clamart), Éric BEY, Cédrix THEPENIER, Marie PRAT, Thomas LECLERC et Laurent BARGUES.

Présentation d'ouvrages

- **La rédaction médicale** 5^e édition par Hervé MAISONNEUVE, Gérard LORETTE, Annabel MARUANI et Michel HUGUIER. Paris : Doin, 2010, 215 pages et
- **Un enfant pour l'éternité** par Isabelle de MEZERAC. Paris : Ed. du Rocher, 2004.

Présentation faite par Claude SUREAU.

ACTES

ÉMÉRITAT

M. Jacques HUREAU, membre titulaire dans la 4^e division, section de médecine sociale et membres libres, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

M. Guy NICOLAS, membre titulaire dans la 4^e division, section de médecine sociale et membres libres, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle l'élection de deux membres associés étrangers dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, en remplacement de MM. Albert LACQUET et Albert de SCOVILLE, décédés.

MM. Gérald BUCKBERG (Los Angeles) et Ivo PITANGUY (Rio de Janeiro) sont élus.

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Le Secrétaire perpétuel et le Secrétaire-adjoint, assistés d'un Comité de Lecture, sont responsables de la publication du *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. Pour chacun des textes qui ont été acceptés et présentés, la longueur ne doit pas dépasser 10 pages du Bulletin. Chaque page comprend 3320 caractères (45 lignes de 76 caractères où sont compris les espaces et la ponctuation) soit 3320×10 pages = 33200 caractères maximum. Dans ces 10 pages sont inclus : tableau, iconographie et bibliographie. Tout dépassement sera facturé à l'auteur à raison de 61 € la page éditée.

Le texte fourni en trois exemplaires sera structuré en paragraphes homogènes, en évitant le style télégraphique, l'abus des alinéas, les successions de mots ou de phrases précédées d'un tiret, une numérotation superflue des propositions. Les titres et sous-titres seront détachés. Les signes et abréviations seront explicités lors de leur première apparition dans le texte. Les molécules (médicaments ou non) apparaîtront sous leur dénomination commune internationale.

Les communications seront rédigées suivant la norme scientifique en chapitres distincts : introduction, maladies et méthodes, résultats, discussion. Pour les lectures, l'agencement des paragraphes doit faire apparaître la structure de l'exposé et les étapes du raisonnement.

Le titre en français de l'article figurera sur une première page, avec le prénom et le nom des auteurs ainsi que leur adresse et le lieu où pourront être demandés les tirés-à-part. Le résumé français sera accompagné des mots-clés répertoriés à l'*Index Medicus*. Le titre en anglais et un résumé anglais plus détaillé que le résumé français seront joints.

L'iconographie sera limitée à quatre tableaux ou documents photographiques. Chacun portera au dos un numéro et une indication de positionnement. Les légendes seront rédigées sur une feuille indépendante, numérotées suivant leur ordre dans le texte. Les diapositives seront tirées sur papier.

La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

La version définitive devra être transmise par e-mail. La correction des épreuves sera exclusivement d'ordre typographique. Toute modification du texte initial sera facturée à l'auteur.

Trente tirés-à-part seront fournis gratuitement. Des tirés-à-part supplémentaires peuvent être exécutés aux frais des auteurs.

Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités à se procurer les « Consignes détaillées », à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine

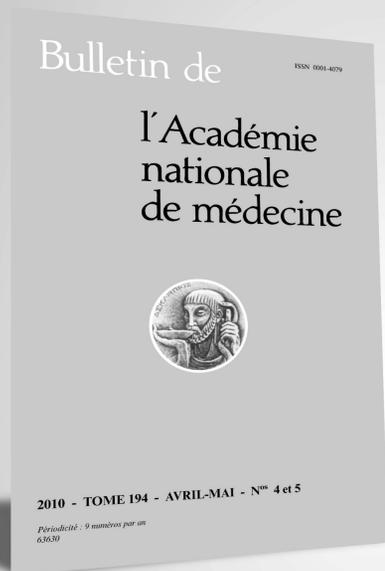
16, rue Bonaparte

75272 Paris Cedex 06

Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55

Email : odette.demonts@academie-medecine.fr

4 BONNES RAISONS DE VOUS ABONNER au Bulletin de l'académie nationale de médecine



Profitez d'avantages exclusifs !

- 1 **Recevez 9 numéros par an de votre revue** dans sa version papier + des suppléments.
- 2 **Consultez votre revue sur le site EM-consulte*** (www.em-consulte.com) dans ses versions française et anglaise.
- 3 **Bénéficiez d'un accès illimité à votre revue 24h/24 où que vous soyez.**



- Accédez aux archives et aux dossiers thématiques de votre revue depuis 2010.
- Recevez directement sur votre messagerie le sommaire du dernier N° paru.
- Découvrez, en avant première, les articles qui seront publiés dans les prochains numéros de votre revue.
- Faites des recherches grâce à un moteur de recherche pertinent.

- 4 **Restez en contact avec Elsevier Masson.** Une équipe dédiée se tient à votre disposition par téléphone (01 71 16 55 99) ou par e-mail (infos@elsevier-masson.fr).

Suivez au mieux les évolutions et avancées scientifiques sur l'éthique médicale, et améliorez sans cesse la qualité des soins apportés à vos patients.

Rédacteur en chef : J. Cambier

Indexations : Bioresearch Index, Current Contents, Medline (Index Medicus), EMBASE (Excerpta Medica), Pascal (INIST-CNRS).

Publication officielle de l'Académie Nationale de Médecine.

Abonnez-vous en ligne sur : www.elsevier-masson.fr/revue/BANM

* L'accès à la version numérique de votre revue sur www.em-consulte.com est réservé aux particuliers et aux étudiants pendant toute la durée de l'abonnement. Pour les institutions, un abonnement spécifique est prévu. Pour plus de renseignements, contacter le service commercial. Email : abo-institutions@elsevier-masson.fr

Elsevier Masson SAS – Société par actions simplifiée au capital de 675 376 euros - RCS Nanterre B 542 037 031 - Locataire gérant de la Société d'édition de l'Association d'enseignement médical des hôpitaux de Paris SA.

Printed in France

Le Directeur de la publication M. Jacques-Louis BINET.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 PARIS), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1^{er} juillet 1992-art. L 122-4 et L 122-5 et Code Pénal art. 425).

© 2011, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 2^e trimestre 2011 — N° 0190.
commission paritaire n° 787 AD