

BULLETIN  
DE  
L'ACADÉMIE NATIONALE  
DE MÉDECINE

publié par

MM. Raymond ARDAILLOU, Secrétaire perpétuel  
et Daniel COUTURIER, 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.

Raymond ARDAILLOU, Secrétaire perpétuel  
et Daniel COUTURIER, 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 « Bioresarch 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

---

### Hommage à Robert Waitz (1900-1978)

311 *Jean-Pierre Cazenave et Georges Hauptmann*

### Séance thématique : L'adolescence et ses troubles

317 **Introduction. Signification bio-anthropologique de la puberté**

Adolescence and disturbances

*Jacques Battin*

#### Communications

327 **Le contrôle génétique de l'initiation de la puberté**

The genetic control of puberty onset

*Nicolas de Roux, Carine Villanueva*

**345 Les indications des traitements freinateurs de la puberté en pédiatrie**

Indications of GnRH agonist therapy during childhood

*Jean-Claude Carel*

**357 Prises de risque inconsidérées, suicides et tentatives à l'adolescence**

Life-threatening behaviours, suicide, attempted suicide and self-inflicted injury

*Xavier Pommereau*

**Séance dédiée à l'insuffisance intestinale chronique et transplantation**

**371 Présentation**

*Bernard Launois*

**Introduction**

**373 Stratégie de l'adaptation du grêle court**

Short bowel adaptation

*Bernard Messing, Francisca Joly, Olivier Corcos*

**Communications**

**375 La transplantation intestinale : indications et stratégie**

*Intestinal transplantation : indications and strategy*

*Olivier Goulet*

**383 Physiopathologie du greffon intestinal**

Pathophysiology of intestinal grafts

*Sabine Sarnacki, Olivier Goulet, Nicole Brousse, Nadine Cerf-Bensussan*

**393 Indications et résultats de la transplantation intestinale chez l'adulte**

Indications and results of small bowel transplantation in adults

*Francisca Joly et Yves Panis*

**Séance dédiée aux démences non Alzheimer**

**405 Présentation**

*Bernard Lechevalier et Françoise Chapon*

**Communications**

**409 Les démences vasculaires**

Vascular dementia

*Marie-Germaine Bousser, Hugues Chabriat*

**431 De la maladie de Pick aux démences fronto-temporales**

From Pick's disease to frontotemporal dementia

*Florence Pasquier, Vincent Deramecourt, Florence Lebert*

**445 Une démence fréquente : la démence à corps de Lewy**

Lewy body disease, a frequent dementia

*Vincent de la Sayette, Fausto Viader, Françoise Chapon*

## Communications

- 459 Risque de dégénérescence maligne de l'adénome hépatocellulaire solitaire et multiple. Confrontation des données immuno-histochimiques et radiologiques. Conséquences thérapeutiques**  
Malignant transformation of multiple isolated hepatocellular adenomas. Therapeutic implications of immunohistochemical and radiological findings  
*Jacques Baulieux, Anne-Frédérique Manichon, Brigitte Bancel, Emmanuel d'Errico, Olivier Raspado, Christian Ducerf, Jean-Yves Mabrut, Agnès Rode*
- 485 Hydatidose vertébrale : approche diagnostique et thérapeutique**  
Spinal hydatidosis : diagnostic and treatment  
*Mongi Zlitni, Ramzi Bouzidi, Béchir Karray, Mondher Mestiri, Hatem Rajhi, Mondher Kooli*
- 497 Repérage des détenus admis en maison d'arrêt ayant des consommations de substances psychoactives**  
Identifying psychoactive substance use among new prison detainees  
*Olivier Jardé, Maxime Gignon*

## Information

- 515 Traitement de l'hypertension artérielle : présent et perspectives**  
Treatment of hypertension arterielle : present and perspectives  
*Pierre-François Plouin, Nicolas Postel-Vinay*

## Rapports

- 521 12-02 Place des génériques dans la prescription**  
Generics prescription in France  
*Charles-Joël Menkès (au nom de la Commission II)*
- 529 12-03 Signalement des événements indésirables en médecine — Protection juridique**  
Reporting of medical mishaps : legal protection  
*Jacques Hureau (au nom d'un groupe de travail de la Commission XVII — Ethique et droit)*

## Présentation d'ouvrages

- 539 Dreux C. et Mattéi JF.**— *Santé, Egalité, Solidarité. Des propositions pour humaniser la santé.* Springer, 2012, 1 vol., 325 p.  
*Présenté par Raymond Ardaillou*
- 541 Akatcherian C.** — *Je les ai tant aimés.* Librairie Antoine, Beyrouth, Octobre 2011, 125 p.  
*Présenté par Bernard Salle*

**542 Denis F., Ploy MC, Martin C. Bingen E. et Quentin R. — *Bactériologie médicale, techniques usuelles*. Elsevier Masson, Paris, 2011, 631 p.  
*Présenté par Patrick Berche***

**545 Actes**

**Recommandations aux auteurs**

**558 Instructions**

**Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine**

**559 Tarifs et modalités**

## **Hommage à Robert WAITZ (1900-1978)**

Jean-Pierre CAZENAVE \*  
Georges HAUPTMANN \*\*



Le Professeur Georges Hauptmann et moi-même désirons rendre un hommage à notre maître commun, le Professeur Robert Waitz de Strasbourg, qui a été membre de l'Académie nationale de médecine.

Robert Waitz a été une personnalité médicale et scientifique d'exception, hors du commun, à l'épreuve de la Résistance et de la déportation dans les camps nazis, où il a montré son courage et son humanité. Le 20 novembre 2011, Monsieur Roland Ries, Maire de la ville de Strasbourg a témoigné sa reconnaissance au Professeur de médecine et au Déporté d'Auschwitz/Monowitz, en inaugurant la place Robert Waitz au lieu géométrique de l'Ensemble Hématologique de Strasbourg qu'il avait créé avec la Clinique des Maladies du Sang, l'Institut d'Hématologie et le Centre Régional de Transfusion Sanguine (CRTS).

Robert Waitz a été le fondateur de l'école strasbourgeoise d'hématologie et de transfusion, qui avec lui a acquis une grande renommée. C'est en 1931, après des études de médecine et un internat à Paris, qu'il suit son Maître le Professeur Prosper Merklen, lui aussi ancien membre de notre Académie, comme chef de clinique de la

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : jeanpierre.cazenave@efs-alsace.fr

\*\* Hématologie biologique — Strasbourg, e-mail : georges.hauptmann@gmail.com

*Tirés à part* : Professeur Georges HAUPTMANN et Professeur Jean-Pierre CAZENAVE, mêmes adresses

Clinique Médicale A de l'Hôpital Civil de Strasbourg. Il est nommé Professeur Agrégé de Médecine Interne en 1935. La guerre l'oblige, après sa démobilisation, à suivre l'Université de Strasbourg qui s'installe à Clermont-Ferrand. Résistant, il est arrêté en 1943 par la Gestapo et déporté à Auschwitz. Il est de retour à Strasbourg en 1945. Dès lors ses talents exceptionnels de médecin, de scientifique, d'enseignant vont s'exprimer magnifiquement grâce à sa volonté et ses qualités d'organisateur : titulaire de la chaire d'hydrologie thérapeutique et de climatologie en 1946, titulaire de la chaire d'hématologie créée pour lui en 1961, enfin inauguration du nouveau CRTS en 1962.

L'Atlas d'Hématologie publié en 1938 par Prosper Merklen et Robert Waitz est un ouvrage admirable, précis, et beau. Il a été le compagnon inégalé de plusieurs générations de jeunes hématologistes avant et bien après la guerre. Quel impact il a eu sur le rayonnement de l'hématologie française !

En 40 ans de carrière, le Professeur Waitz et ses collaborateurs et élèves ont publié plus de 300 articles, des livres, dont un Précis de Transfusion Sanguine en 1958 et ont présenté de nombreuses communications à des congrès. Il a renouvelé complètement l'étude cytologique, mais surtout histologique de la moelle osseuse, grâce à l'invention du trocart de Waitz. Il a individualisé les myélocéroses des splénomégalies myéloïdes et étudié avec précisions leurs différentes formes primitives, secondaires, voire tumorales. Bénéficiant de ses conseils éclairés, avec Francis Oberling, nous avons développé et étudié en microscopie optique et électronique un modèle expérimental de myélofibrose et le rôle important du stroma médullaire et de la microvascularisation de la moelle. En fait, toute l'hématologie passionnait Robert Waitz : la membrane et le stroma des globules rouges, l'hématexodie, les populations plaquettaires, l'hémophilie et le facteur VIII, les échanges plasmatiques.

Robert Waitz est le précurseur et le bâtisseur de la transfusion sanguine en Alsace, à laquelle le Directeur Général de la Santé, Eugène Aujaleu, a donné un essor considérable avec la loi de 1952. A son retour de captivité, Robert Waitz prend en 1946 la responsabilité de la Transfusion à Strasbourg. Puis le bâtisseur poursuit son élan : création en 1948 du CRTS et du centre de dessiccation du plasma dans un baraquement en bois ; fondation de l'Association Régionale de Transfusion Sanguine à gestion autonome de caractère privé, ce qui était un coup de génie et enfin consécration par la construction, sur quatre étages de l'immeuble du nouveau CRTS, qui est inauguré le 30 mars 1962 et deviendra en 2000, l'Etablissement Français du Sang-Alsace. Sa retraite universitaire arrive en 1977, mais il a prévu et préparé sa succession de longue date. Le Professeur Simone Mayer, a établi, avec l'aide du Professeur Jean Dausset, prix Nobel de médecine, un laboratoire d'histocompatibilité au CRTS, ce qui va permettre le développement des greffes de moelle osseuse et de la transplantation des organes aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. De 1978 à 1986, Simone Mayer va délocaliser à Lingolsheim le Centre de Fractionnement du plasma. Je lui succède en 1987 et grâce à son soutien, je modernise l'usine de fractionnement aux normes pharmaceutiques et je prends des mesures qui limitent au mieux les drames de la contamination des transfusés et des



hémophiles. Le chercheur que je suis, crée avec mes collaborateurs, deux unités INSERM implantées au CRTS qui se consacrent, l'une aux plaquettes sanguines en hémostase, thrombose et transfusion et l'autre, aux cellules dendritiques.

Robert Waitz, homme d'exception, personnalité hors du commun a été un médecin, un chercheur, un transfuseur et un enseignant de renommée mondiale. Résistant et déporté dans les camps nazis, il a toujours surmonté l'horreur par son courage et manifesté à ses compagnons de captivité un dévouement empreint d'humanité et d'attention. Il est, suprême honneur, un Juste Juif. Visionnaire avant l'heure, il a imaginé et fondé l'Ensemble Hématologique Strasbourgeois, un véritable Pôle Universitaire d'Excellence. Cette structure permettant d'assurer sans faille, comme il aimait le dire : « Le diagnostic et le traitement des maladies sanguines, la recherche en hématologie, la fourniture du sang et de ses constituants et la fourniture au plan national des produits du fractionnement plasmatique ». Il a su former des collaborateurs qui ont poursuivi son œuvre avec admiration et gratitude : Georges et Simone Mayer, Francis Oberling, Georges Hauptmann, Jean-Marie Lang et Jean-Pierre Cazenave.

\*  
\* \*

Georges HAUPTMANN \*\*

Au cours de la deuxième guerre mondiale, Robert Waitz s'est distingué par son engagement courageux dans la Résistance et par son action généreuse envers ses compagnons déportés dans les camps d'Auschwitz/Monowitz et de Buchenwald.

Au début du conflit Robert Waitz est médecin capitaine dans un hôpital militaire de campagne. A l'armistice il rejoint Clermont-Ferrand où la Faculté de Médecine de Strasbourg s'est repliée. Ne pouvant exercer ses fonctions en tant que Juif il rejoint la Résistance et devient très vite Chef Régional du mouvement Franc-Tireur en Auvergne puis chef adjoint des Mouvements Unis de Résistance dans cette région lorsque ces mouvements sont créés par Jean Moulin.

La Croix de Guerre lui est attribuée avec la citation suivante : « S'impose aussitôt par sa valeur et devient un dirigeant. A ce titre déploie une inlassable activité de propagande parmi la population et les étudiants et, au péril quotidien de sa vie et de sa liberté, s'adonne à l'organisation d'opérations militaires »

Sa liberté lui est ravie le 3 juillet 1943 car il tombe dans une souricière montée par la Gestapo à son encontre. Il avait caché chez lui une liste des ponts et voies ferrées qu'il fallait faire sauter à l'approche des Allemands. Mais la Gestapo n'a pas trouvé ce document et son épouse Odette réussira à le transmettre au chef local du mouvement Libération, Jean Rochon. Robert Waitz est d'abord emprisonné dans la tour médiévale La Mal Coiffée à Moulins. Au mois de septembre 1943 il est transféré au camp de Drancy et déporté dans le convoi N° 60 parti de la petite gare de Bobigny le 7 octobre 1943. Robert Waitz est emprisonné dans le camp d'Auschwitz III/

Monowitz créé en 1942 à proximité du chantier de construction d'une immense usine de la firme allemande I.G. Farben destinée à fabriquer du caoutchouc et de l'essence synthétique.

Le camp de Monowitz est en principe un camp dit de travail mais Robert Waitz précisera « En réalité ce camp est un camp d'extermination. Le détenu y est torturé par des souffrances multiples entraînant une déchéance progressive qui le conduit à la chambre à gaz ». Chargé des consultations dans le « Häftlingskrankenbau » (HKB = l'hôpital de détenus) il sauve la vie de nombreux déportés et organise un réseau de Résistance. Des survivants de Monowitz ont témoigné au mois d'octobre 2010 à Paris de son action en leur faveur : citons Sam Braun, Roland Haas, Marcel Jungierman, Charles Palant, Robert Wajcman, Jacques Zylbermine demeurant à Paris, Freddy Knoller à Londres, Noah Klieger à Tel Aviv.

Je ne vous communique qu'un seul témoignage, celui de Sam Braun, médecin à Paris, décédé l'année dernière : « Nous sommes en hiver 1943/44.....Les deux cabanes de l'infirmerie étaient séparées du reste du camp par un grillage barbelé non électrifié. Je me trouvais le long du grillage du côté du camp lorsque j'ai été hélé par un déporté qui était de l'autre côté. Il avait une blouse grise qui avait dû être blanche il y avait bien longtemps. Il m'a demandé mon âge en allemand et lorsque je lui ai répondu 17 ans, à peine audible, il s'est rendu compte que j'étais français et c'est en français qu'il m'a redemandé mon âge, mon numéro de matricule tatoué sur le bras gauche et le Bloc dans lequel je couchais. Et le lendemain je me suis retrouvé dans la cabane du HKB. Pendant huit jours il m'a caché dans l'infirmerie. Lorsque le SS arrivait il me disait de me jeter sur la paillasse de n'importe quel lit, même s'il était occupé et lorsque le SS repartait je me relevais. Un jour où le SS avait décidé de faire une sélection il m'a fait passer pour son infirmier malgré tout le risque qu'il courait si le SS s'était rendu compte qu'il mentait. Il m'a gardé avec lui une huitaine de jours alors qu'il faisait très froid dehors et que la soupe était plus chaude que dans la cabane. Je puis affirmer, pour l'avoir appris quelques semaines plus tard, que ce qu'il avait fait pour moi, il l'avait également fait pour d'autres. Lorsque les enfants me demandent s'il y avait eu des mouvements de résistance à l'intérieur du camp, je réponds avec beaucoup d'honnêteté que je ne sais pas s'il y avait eu des mouvements organisés de résistance active mais ce que je sais c'est qu'il y avait eu des hommes qui se sont comportés comme des héros avec un courage exemplaire malgré l'énorme risque qu'ils couraient. Je cite alors le Professeur Robert Waitz, car c'est bien sûr de lui dont il s'agit dans cette histoire ».

Après la terrible Marche de la Mort d'Auschwitz à Gleiwitz en janvier 1945 Robert Waitz est interné à Buchenwald. A la demande de Marcel Paul il entre dans le pavillon où les médecins SS pratiquaient des expériences de transmission du typhus exanthématique. Marcel Paul l'avait chargé de témoigner de ces actions. Il est rapatrié à Paris le 18 avril 1945 en compagnie, entre autres, de Marcel Paul et de Charles Richet, professeur à la Faculté de Médecine de Paris. A sa descente d'avion à l'aéroport du Bourget il est interviewé par le journaliste Jean Quittard et déclare : « Nous espérons que l'enseignement que l'on peut tirer des événements des dernières années, de ce

que nous avons vu dans les camps de concentration... devront servir pour que de tels faits ne se reproduisent et d'autres enseignements également devront montrer combien l'éducation, dans les universités, dans les écoles, doit être remaniée afin que cette génération s'oppose à ce que de tels faits ne se reproduisent ».

Il retrouve son épouse et sa petite fille mais retourne très rapidement au camp de Bergen Belsen pour aider aux soins et au rapatriement des déportés. Le voici à l'aéroport du Bourget le 25 avril 1945, en costume de médecin militaire en compagnie d'autres rapatriés de Buchenwald : Maurice Suard, professeur de Médecine à Angers, Eugène Thomas, député du Nord, le colonel Alfred Heurteaux, un aviateur, un as de la Première Guerre Mondiale, Albert Forcinal, député de l'Eure, membre du groupe de Résistance « Libération ».

Robert Waitz fut le premier à témoigner en mai 1945 à la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris des expérimentations criminelles réalisées par des médecins nazis à Buchenwald puis à décrire dans plusieurs publications les conséquences pathologiques liées à la déportation.

Robert Waitz a témoigné aux procès de Nuremberg en 1947 et de Francfort en 1952. De 1962 à 1968 il a présidé le Comité International d'Auschwitz et assuré de ce fait la mise en place du Monument International d'Auschwitz/Birkenau en 1965.

En bref, Robert Waitz s'est engagé dans la Résistance contre les occupants nazis dès 1941, il a subi la déportation, il a porté assistance aux déportés et sauvé de nombreuses vies humaines, il a réussi à résister aux SS au péril de sa vie, il a témoigné des sévices infligés aux déportés et des conséquences médicales de la déportation. Il fut Victime, Témoin — Juste.

Les Justes sont ceux dont les actions constituent des exemples exceptionnels de courage, de générosité et d'humanité. Katy Hazan, une historienne juive, a proposé d'appeler Justes juifs, les Juifs qui ont agi comme Robert Waitz.

Au mois de janvier 1975 Jean Bernard a rendu hommage à Robert Waitz à Strasbourg à l'occasion de la remise de son buste réalisé par le sculpteur François Cacheux. À la conférence organisée à Paris en 2010 par le Cercle d'Etude de la Déportation et de la Shoah — Amicale d'Auschwitz, Charles Palant, né en 1922, un survivant du camp de Monowitz, membre de la Commission Nationale Consultative des Droits de l'Homme, a formulé la proposition suivante :

« Alors je voudrais m'adresser au ministre de la Santé publique, je voudrais m'adresser aux responsables au plus haut niveau et leur dire que la République s'honorerait en donnant le nom de Robert Waitz à un grand établissement hospitalier, notamment un CHU, un Centre Hospitalier Universitaire, pour que dans l'avenir des étudiants devenus médecins puissent dire : J'ai étudié chez Robert Waitz, comme d'autres disent j'ai étudié chez Pasteur ou chez Robert Debré et ce serait une façon intelligente et historiquement fondée de perpétuer le nom d'hommes comme Robert Waitz qui, pendant l'atrocité de l'hitlérisme nous ont aidés à croire au matin et qui, dans les heures de désespérance, nous ont aidés à combattre, non seulement pour être des martyrs mais pour être ce que nous sommes ».



## **SÉANCE THÉMATIQUE : L'adolescence et ses troubles**

### **INTRODUCTION**

## **Signification bio-anthropologique de la puberté**

MOTS-CLÉS : ADOLESCENCE. PUBERTÉ

### *Adolescence and disturbances*

KEY-WORDS (Index Medicus) : ADOLESCENCE. PUBERTY. GROWTH IN PRIMATES

**L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

Jacques BATTIN \*

Dans l'espèce humaine, la croissance est particulièrement atypique par sa longueur qui correspond au quart de la longévité actuelle. Le pic de croissance pubertaire, plus marqué chez le garçon, représente 15 % de la taille finale et est retardé par rapport aux autres espèces. Les prémices de ce pallier évolutif apparaissent chez les primates dont le temps de croissance pubertaire permet la transmission des caractères acquis sélectionnés pour augmenter la survie des petits. Dans cette perspective Lamarck rejoint Darwin. Le premier privilégiant la transmission des caractères acquis, tandis que le second expliquait l'évolution biologique par la pression du milieu qui, en sélectionnant les mutations avantageuses, crée des espèces plus adaptées et élimine les mutations défavorables. Dans notre espèce, l'hominisation a fait de l'adolescence le temps d'acquisition des savoirs en vue de l'autonomie professionnelle qui qualifie l'adulte, celui qui étymologiquement a fini de grandir.

### **La puberté dans la phylogénèse**

Chez les animaux, le développement est continu de l'enfance à l'état adulte. L'étude de la croissance se heurte à des difficultés particulières. Cependant, on dispose d'évaluations de poids corporel et d'organes, de mesures museau-extrémité de la queue en radiographie. Les conditions nutritionnelles influent également sur la vitesse de croissance.

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : jacquesbattin@aol.com

Tirés à part : *Professeur Jacques BATTIN*, même adresse

Chez les rongeurs de laboratoire, la puberté est appréciée six à sept semaines après la naissance par le premier oestrus après que le pic initial et unique a été atteint (fig. 1). Il n'y a donc pas d'augmentation particulière de la vitesse de croissance avec l'acquisition de la fonction reproductrice.

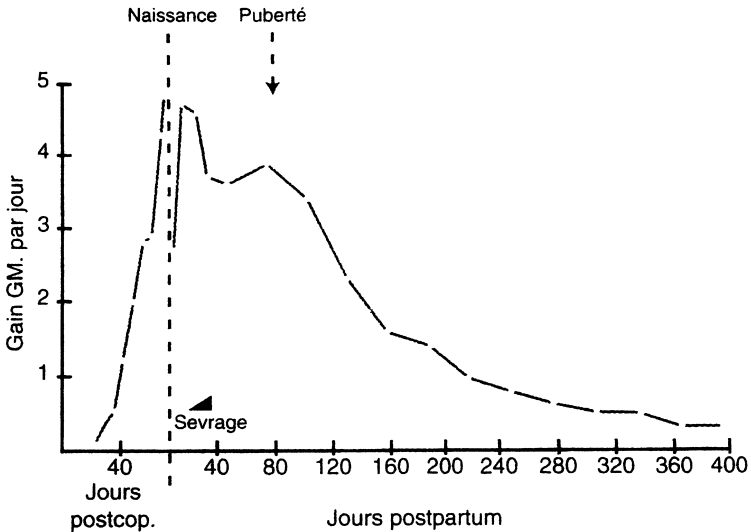


FIG. 1. — Courbe de vélocité pondérale du cobaye (in *J.M. Tanner*) [1].

Dans l'espèce humaine, la puberté est remarquablement retardée et nettement individualisée avec un fort accroissement corporel. On peut la considérer comme un palier évolutif dont les prémices apparaissent chez les primates ayant une enfance plus longue leur permettant la transmission des caractères acquis. On constate en effet un double pic chez les singes de l'Ancien et du Nouveau Monde avec une différenciation sexuelle marquée. Le pic de l'adolescence est d'autant plus marqué qu'il survient à un âge plus tardif : trois ans chez le macaque rhésus, huit à neuf ans chez le chimpanzé (fig. 2)

James Tanner, qui a créé l'auxologie en étudiant la croissance humaine sous tous ses aspects, a proposé en 1962, d'évaluer le développement pubertaire en cinq stades d'après la pilosité, les organes génitaux (volume testiculaire), l'évolution mammaire, ainsi que les variations dans le début et le déroulement de ces stades. En 1984, nous avons été parmi les premiers à publier les données apportées par l'échographie pelvienne pour évaluer le développement utero-ovarien ; en les corrélant aux valeurs hormonales, on obtenait ainsi une appréciation immédiate de l'évolution de la puberté féminine et de son déroulement normal ou non [5].

Tanner donne un exemple intéressant de physiologie comparée, parmi les mammifères, avec le cas du phoque. Celui-ci est significatif car il démontre que l'évolution

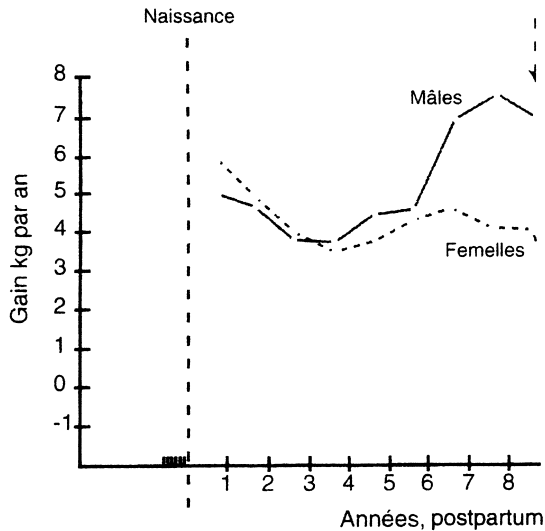


FIG. 2. — Courbe de vélocité pondérale du chimpanzé.

procède par essais préliminaires. À la naissance, le mâle est 6 % plus long et 12 % plus lourd que la femelle, mais entre six et huit ans, il subit une extraordinaire poussée de croissance qui l'amène à être 40 % plus long et quatre fois et demie plus lourd que la femelle par l'apparition d'une épaisse couche de graisse qui lui permettra de jeûner pendant la période de reproduction et d'affrontement aux autres mâles. Ce qui est remarquable, c'est que le développement testiculaire et la production de spermatozoïdes apparaissent avant les caractères sexuels secondaires nécessités par la compétition reproductrice. La maturité reproductrice acquise plus tôt est ainsi un avantage, qui, au cours d'une année désastreuse, permet aux plus jeunes de féconder les femelles, bien que non mûrs sociologiquement [1].

Dans l'espèce humaine le délai dans l'apparition de la poussée pubertaire est une conséquence de l'homínisation, c'est à dire de la croissance cérébrale qui fait de nous des primates fœtalisés naissant prématurément pour permettre le passage rendu difficile de la tête en raison de son volume, conséquence de la bipédie. Après la naissance, la croissance cérébrale se poursuit puisque le poids du cerveau dans les sept premiers mois, passe de 250 g à la naissance à 750 g, soit la moitié du poids du cerveau adulte, accroissement dû au « câblage » myélinique dont la temporalité est le support du développement psycho-moteur. Chez le singe, par contre, le cerveau se développe surtout avant la naissance. L'évolution de l'homme archaïque à l'homme moderne a augmenté le temps de l'enfance et de l'adolescence pour acquérir compétences et aptitudes, comme le montre la paléontologie : le volume cérébral a augmenté en parallèle avec la technologie.

L'enfance dans notre espèce est si longue qu'on y distingue quatre stades, utilisés encore pour la répartition des âges dans les hôpitaux pédiatriques en raison des

pathologies spécifiques. Le nourrisson est celui dont la croissance est la plus rapide : puer ou infant est celui qui ne parle pas. Puis vient le temps appelé *childhood* en anglais, longue période de zéro à quatorze ans, dite de latence par Freud est un terme contesté aujourd'hui où l'on admet que la sexualité infantile — pourtant reconnue par Freud lui-même — est socio-dépendante, donc potentielle. La période dite juvénile précède de peu l'adolescence, où s'achève la maturation de l'appareil reproducteur, commencée — faut-il le rappeler — *in utero* pour la différenciation sexuelle. La fonction sexuelle s'est accompagnée dans notre espèce d'un « bricolage de l'évolution » pour reprendre l'expression plaisante de François Jacob [6]. Le comportement de reproduction n'est plus inné et saisonnier avec des ovulations réflexes. On observe un effacement du rôle des phéromones et des hormones au profit des activités cognitives... L'apparition de la fonction érotique, amplifiée par le jeu des renforcements/récompenses, est devenue un facteur organisateur majeur du psychisme et des comportements. Sa finalité était aussi de maintenir le couple parental dans sa fonction éducative si prolongée. Disjointe de la reproduction, mais sans lui porter préjudice, on en voit les prémices chez les singes Bonobos, *Pan paniscus* qui préfèrent régler les conflits en faisant l'amour plutôt que la guerre, comme le recommandait le slogan de mai 68.

Si la poussée de croissance pubertaire est une spécificité humaine (Fig. 3), bien que précédée phylogénétiquement, la raison est à chercher dans une perspective darwinienne, un avantage sélectif en terme de succès reproductif. Ce succès, au filtre de l'évolution naturelle, est mesuré par le nombre de descendants qui survivent et se reproduisent à leur tour. Or, de ce point de vue, les humains sont les primates qui ont le mieux réussi. Les populations humaines qui ne bénéficient pas encore de la protection maternelle et infantile, ni des progrès de la médecine n'ont que 50 % de leurs enfants qui parviennent à l'état adulte, tandis que les primates les plus proches, comme les chimpanzés sont au-dessous de 35 %, et les carnivores sociaux à 12 %. L'expérience leur est bénéfique puisqu'elle permet aux babouins de réduire la mortalité infantile : de 50 % pour le premier-né, elle passe à 38 % pour le second et à 25 % pour les troisième et quatrième [3]. Ainsi, l'adolescence permet de prolonger les apprentissages concernant particulièrement les comportements sexuels avant la reproduction, ainsi que les soins à donner aux petits, l'apport prolongé de nourriture...

L'ethnologie montre combien sont codifiées les différentes étapes du cycle vital et en particulier les rites initiatiques qui marquent le passage de l'adolescence à l'âge adulte [7, 8]. Les années post-menarchiales d'infertilité relative par cycles anovulatoires sont mises à profit par la jeune fille pour s'initier à son rôle de future mère et assurer ainsi les meilleures chances de survie à sa descendance.

Les pays industrialisés ont la malheureuse expérience des grossesses chez l'adolescente qui s'accompagnent d'une mortalité fœto-infantile accrue. De même, chez le garçon, il existe un décalage entre la production précoce de spermatozoïdes, de leur pouvoir fécondant et la maturité reproductrice qui est un comportement social.

Le temps de l'adolescence doit privilégier l'éducation sexuelle pour éviter les grossesses non désirées et les maladies sexuellement transmissibles, avec le risque vital du



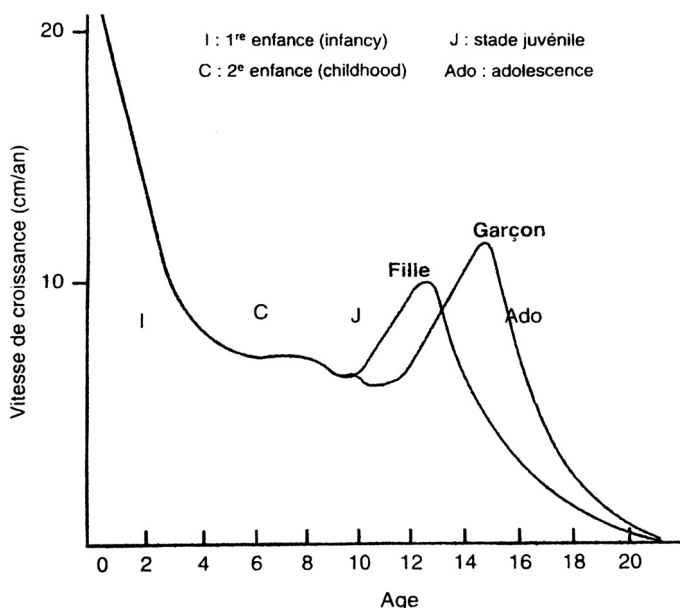


FIG. 3. — Les stades de l'enfance.

Sida, sachant que la précocité des rapports sexuels multiplie le nombre de partenaires. Éducation ne signifie pas incitation, mais protection, les enquêtes ayant montré que l'âge moyen du premier rapport augmentait avec le niveau éducatif. Les livres pour aider parents et éducateurs dans un domaine aussi délicat ne manquent pas ; dans le sien « *le sexe expliqué à ma fille* » Jean-Didier Vincent, qui s'est consacré aux relations entre les hormones et le cerveau, a su choisir les mots pour dire à sa fille que la neuro-endocrinologie du sexe n'est pas séparable de l'affectivité [9].

Ainsi, l'adolescence est une part importante et spécifique de la vie humaine. Elle se caractérise par le développement d'un dimorphisme entre les deux sexes concernant la taille, la force musculaire, la répartition des graisses et la pilosité. Ce dimorphisme est très répandu dans le monde animal, où il est destiné à assurer la protection de la mère et de la progéniture par le mâle.

L'adolescence qui est le propre de l'homme a conféré un avantage reproductif à notre espèce — qui compense sa faible fécondité — en ménageant un temps de croissance intérieure en terme de maturation des comportements assurant l'entretien et la survie des enfants. Elle a une signification universelle d'adaptation culturelle, de temps d'acquisition du savoir et des compétences ; c'est le temps où l'on apprend à apprendre.

Période complexe, difficile à saisir, car l'adolescence est mouvement, passage au sens où l'entendait Montaigne « je ne peins pas l'être, je peins le passage », adage qui est, au fond, celui de la condition humaine. Orageuse révolution, disait aussi Rousseau,

où le corps, l'âme et l'esprit concourent à une nouvelle identité avec de nouvelles capacités. C'est une seconde naissance, un jaillissement qui fait sortir l'adolescent du cocon familial. « Sortir », le maître mot de cet âge. Un adolescent, disait Françoise Dolto, c'est comme un homard pendant la mue : sans carapace, obligé d'en fabriquer une autre et en attendant, combien vulnérable, exposé à tous les dangers [10].

### **La question se pose de savoir si l'on observe actuellement une véritable accélération séculaire de la croissance ?**

Déjà en 1828, Louis René Villermé, qui peut être considéré comme le fondateur de l'épidémiologie en santé publique et en France constatait dans un mémoire que la mortalité globale était plus élevée dans les quartiers pauvres que dans les quartiers riches et concluait que « la mort est une maladie sociale, l'aisance conserve la vie, la misère l'abrège ». En 1829, dans un autre mémoire où la taille des conscrits des armées napoléoniennes provenant des quartiers riches était supérieure à celle des conscrits des quartiers pauvres, il écrivait « la taille adulte est plus élevée et la croissance plus rapide en proportion dans les quartiers riches où il y a plus de confort dans les maisons, de vêtements, de nourriture et moins de fatigue due au travail, moins de privations pendant l'enfance et l'adolescence. Les circonstances qui accompagnent la pauvreté retardent l'âge auquel la taille définitive est atteinte et diminuent celle-ci » [11].

Les facteurs environnementaux ne sont pas les seuls à rendre compte des petites tailles, la génétique contribuant aux variations de stature. Ainsi, l'ouverture des isolats, depuis le XIX<sup>e</sup> siècle, par la panmixie qui en a résulté, en réduisant la consanguinité, a contribué à limiter le rôle des gènes inhibiteurs de la croissance.

L'acquisition plus précoce aujourd'hui de la maturité physique et sexuelle avec augmentation de la taille adulte d'une génération à l'autre signifie que, lorsque l'environnement est favorable, le potentiel génétique s'exprime complètement. Autrement dit, la prédiction de taille est conforme à la taille cible des enfants calculée en fonction de celle des parents. La preuve, a contrario, est apportée par le fléchissement de la vitesse de croissance et la réduction de la taille finale constatées pendant les deux guerres mondiales et par les différences constatées dans le passé suivant le métier du père (ouvrier qualifié ou non et non manuel), la dimension de la fratrie. Ce sont donc les conditions de vie qui favorisent l'accélération séculaire : ration alimentaire plus équilibrée, diminution du nombre d'infections digestives et meilleur rattrapage après les épisodes diarrhéiques de la petite enfance grâce à une diététique adaptée [12], grâce à l'hygiène et la prévention de ces infections, à l'éducation, à l'urbanisation, aux revenus et conditions de travail et la réduction de la natalité...

En un siècle, l'âge moyen des premières règles (ménarche) s'est abaissé de seize, dix-sept ans à treize ans. L'âge de début de la puberté féminine dans la population caucasienne se situe en moyenne à 11 ans  $\pm$  3. On ne parle de puberté précoce qu'au-dessous de huit ans et de puberté avancée entre huit et neuf ans. En France, on ne

dispose que des mesures effectuées entre 1819 et 1826 chez les conscrits [11] et de celles de la cohorte suivie pendant vingt ans et dans la deuxième moitié du xx<sup>e</sup> siècle, par Sempé et Pédron, lesquelles servent encore de références, mais nécessiteraient d'être actualisées.

Contrairement à l'opinion répandue, la puberté n'est pas plus précoce dans les pays chauds et ensoleillés. Comme ils correspondent aux régions défavorisées où sévit la malnutrition, l'âge de la puberté y est plutôt retardé. C'est probablement pour conjurer l'effet néfaste des carences d'apport que s'est maintenue la tradition du gavage forcé, avec dattes et lait de chamelle, des petites filles les plus nobles dans les populations sahéliennes pour avancer l'âge de la puberté et la nubilité, qui permet d'avoir des enfants plus tôt et plus longtemps.

Dans les pays industrialisés, le nanisme psycho-social démontre également qu'un mauvais environnement peut bloquer la croissance en retentissant sur l'axe cortico-hypothalamo-hypophysaire. Les stimulations sensorielles accélèrent le développement, comme cela a été démontré par l'introduction d'un mâle dans une population d'animaux femelles dont l'âge de la puberté est ainsi avancé.

Une grande part des variations de la vitesse de maturation et de la taille définitive étant due aux conditions de milieu, l'étude des sépultures, du squelette, des costumes et des armures, selon l'origine aristocratique, bourgeoise ou pauvre a fourni aux historiens des données intéressantes.

La paléanthropologie, par la mesure des os fossiles, comme on le fait sur le fémur fœtal à l'échographie obstétricale pour évaluer la croissance in utero, permet d'avoir une idée de la taille et du poids de nos lointains ancêtres et de l'évolution corporelle avec l'encéphalisation. La taille augmente avec la capacité crânienne. Les hominidés ont inauguré la bipédie ; Toumaï trouvé au Tchad est daté de -7 millions d'années, *Orrorin tugenensis* est un fossile kényan de -6 millions ; réduits à leur crâne, ils précèdent l'australopithèque éthiopienne *afarensis*, plus connue sous le nom de Lucy, âgée de -3,5 millions d'années ; celle-ci ne dépassait pas 105 cm et 30 kg pour une capacité crânienne de 410 cc, voisine de celle des grands singes, tandis que le mâle la dépassait nettement avec 151 cm et 45 kg : le dimorphisme sexuel était donc très marqué [13].

Le grand changement intervient quand le genre *Homo* apparaît avec *Homo habilis* qui vivait entre 2,5 et 1,8 millions d'années (157 cm), puis *Homo erectus* entre 1 million et 300 000 ans avant le présent fut le premier à domestiquer le feu et à réaliser des bifaces (180cm). L'*Homo neanderthalensis*, qui vécut au paléolithique moyen entre -250 000 ans et -28 000 avait une taille comprise entre 163 et 169 cm. L'homme moderne, *Homo sapiens*, n'est pas distinct de nous, dès qu'il apparaît avec les proto Cro Magnon en Ethiopie vers moins 200 000 ans. Les exemples sont nombreux. L'homme de Cro Magnon, du nom du toponyme où il fut trouvé aux Eyzies-de-Tayac, vivait en Aquitaine au paléolithique supérieur et était l'artiste de Lascaux ; il mesurait 180 cm [14]. La faune terrestre et aquatique était abondante pour subvenir à ses besoins en protéines.

En Afrique, les néolithiques étaient de grande taille, 180-190 cm, car ils disposaient eux-aussi d'une faune nombreuse et variée dont ils ont laissé les images peintes et gravées au Tassili et dans l'Akakous libyen, qui n'était pas alors un désert. Si la génétique influe sur les changements de taille, il faut bien admettre que les conditions de nourriture permettant à la taille d'être optimale étaient présentes des millénaires avant le présent [15] et le réchauffement post-glaciaire a joué aussi un rôle favorisant dans l'accroissement statural.

La première courbe linéaire et en gain annuel de taille de l'histoire a été tracée par le comte de Montbeillard, un ami de Buffon, sur son fils qui atteignit 1m88 à 18 ans et eut son pic de croissance pubertaire entre 12 et 15 ans (fig. 4).

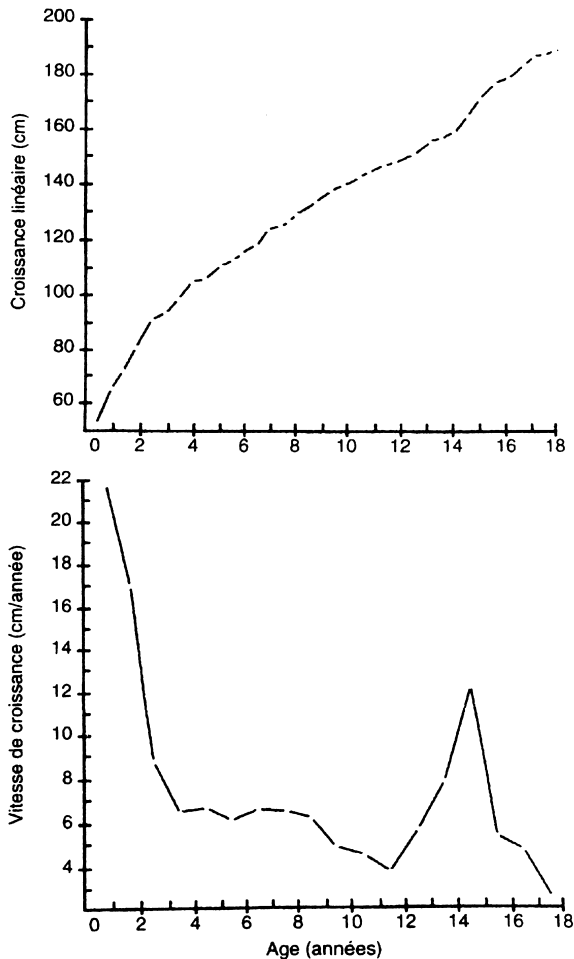


FIG. 4. — Courbe de vélocité linéaire et vélocité de croissance chez le fils du comte de Montbeillard (in J.M. Tanner) (1).

En contraste, la courbe de croissance linéaire d'Henri de Toulouse Lautrec est rétrospective et a été publiée en 2009 [16]. En effet, nous avons pu l'établir grâce aux marques datées subsistant sur un mur du château familial du Bosc, où le peintre et son cousin Gabriel Tapie de Céleyran, futur médecin, étaient périodiquement mesurés. De moins 2 DS pendant ses premières années, la taille finale du peintre ne fut que de 148 cm, soit un nanisme de moins 4DS. Très probablement atteint de la pycnodysostose, affection osseuse récessive autosomique retentissant sur la croissance staturale, il avait une des plus petites tailles finales connues dans cette affection, qu'il doit en partie à l'absence de pic pubertaire, non expliquée par un déficit endocrinien ou les deux fractures survenues à cet âge (fig. 5).

En conclusion, il y a plus d'arguments en faveur de variations séculaires de la croissance et de la puberté que d'une véritable accélération séculaire. Si ce phénomène est actuellement stabilisé dans les pays développés, il n'est ni définitif, ni universel. Il est, en tout cas, un bon indicateur de santé publique et du niveau de vie d'une population, les plus défavorisés étant, comme toujours, les plus sensibles aux variations dans les deux sexes. Le retour de la paupérisation en Europe et les inégalités dans le droit à la santé justifient une inquiétude récurrente [17].

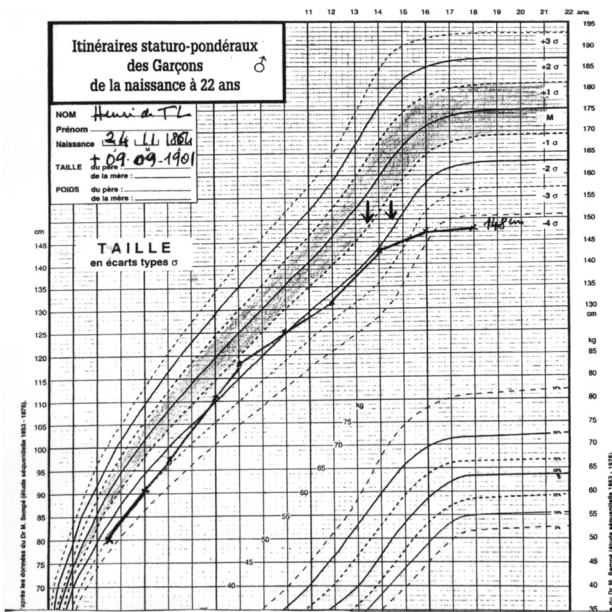


FIG. 5. — Courbe de croissance linéaire (taille en fonction de l'âge) dressée par l'auteur grâce aux marques conservées sur un mur du château du Bosc.

La courbe est inférieure au couloir normal, en grisé, et ne comporte pas le pic normal de croissance pubertaire. Les deux flèches correspondent aux fractures du fémur qui sont la conséquence de la maladie et non la cause de l'arrêt de la croissance.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] TANNER J.M. — *Growth at adolescence*. Blackwell Sc. Publi.Oxford, second ed, 1962, 223.
- [2] TANNER J.M. — *A history of the study of human groth*. Cambridge Univ. Press, 1981.
- [3] BOGIN B. — “ Adolescence in evolutionary perspective ”. *Acta Paed. Suppl.* 1994, 29-36.
- [4] IWAMOTO M. — “ Review on the physical groth in primates. ” *Horm. Res.* 1998, 49 (suppl. 1).
- [5] COLLE M. CALABET A, CADIER L. BATTIN J. — « Données de l'échographie pelvienne au cours du développement normal et pathologique chez la fille. » *Arch. Fr. Péd.* 1984, 41, 405-408.
- [6] JACOB F. « Evolution and tinkering » *Science*,1977,196, 1161-1166 et le jeu des possibles, Fayard, 1981.
- [7] MEAD M. — *Mœurs et sexualité en Océanie*. coll.Terre humaine, Plon édit, 1969.
- [8] HUERRE P, PAGAN-REYMOND M, REYMOND JM. — *Primitives adolescences. Approches ethnologiques*, in l'adolescence n'existe pas. Coll. Adolescences. ed. universit. Paris, 1990.
- [9] VINCENT J.D. — *Le sexe expliqué à ma fille*. éd.du Seuil, Paris, 2010.
- [10] DOLTO F, DOLTO-TOLICH C. — *Paroles pour adolescents*. Hatier, 1989.
- [11] ARON JP, DUMONT P, LE ROY-LADURIE E. — *Anthropologie du conscrit français d'après les les comptes numériques et sommaires du recrutement de l'armée, 1819-1826*. Monton et co. École pratique de Hautes Études, 1972.
- [12] TANNER JM. — “Growth as a measure of the nutritional and hygienic status of a population”. *Horm. Res.* 1992, 38, suppl. I, 106-115.
- [13] MC HENRY HM. — “ How big were early hominides? ” *Evolutionary Anthropol.* 1992, 1, 15-20.
- [14] MISTROT V. — Sous la direction. *De Néandertal à l'Homme moderne. L'Aquitaine préhistorique, vingt ans de découvertes (1990-2010)* éd. Confluences, Bordeaux, 2010.
- [15] DELLUC G. — *La nutrition préhistorique*. Pilote 24. Périgueux, 1995.
- [16] BATTIN J. — « La maladie génétique d'Henri de Toulouse Lautrec » in *Médecins et malades célèbres. Glyphes*, Paris, 1<sup>ère</sup> éd. 2009, 315-329. 2<sup>e</sup> édition mars 2012.
- [17] MATTÉI JF. et DREUX C. — *Santé, égalité, solidarité*. Springer, Paris, 2011.

## COMMUNICATION

### Le contrôle génétique de l'initiation de la puberté

MOTS-CLÉS : PUBERTÉ. HYPOGONADISME

#### *The genetic control of puberty onset*

KEY-WORDS (Index medicus) : PUBERTY. HYPOGONADISM

Nicolas de ROUX \*, Carine VILLANUEVA

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

#### RÉSUMÉ

*L'initiation de la puberté est un processus complexe caractérisé par l'augmentation de la sécrétion de la GnRH entraînant le réveil de l'axe gonadotrope. Récemment, des avancées majeures dans la compréhension de l'initiation de la puberté ont été réalisées par l'étude des déterminants génétiques de la puberté normale et la description de mutations perte de fonction dans plusieurs gènes codants pour des neuropeptides (kisspeptins, neurokinin B) ou leurs récepteurs. Un réseau de neurones hypothalamiques contrôlant la réactivation de l'axe gonadotrope est en cours de caractérisation. La chronologie de cette activation pourrait dépendre d'une régulation complexe par la protéine Lin28 qui est codée par un gène hétérochronique. La poursuite de la caractérisation des gènes des maladies de la puberté va permettre de compléter la description de ce réseau. Les conséquences de ces travaux sont doubles : une meilleure compréhension de l'une des dernières énigmes en physiologie et la description de nouvelles cibles thérapeutiques en reproduction.*

#### SUMMARY

*Puberty is triggered by a complex neuroendocrine mechanism that leads to an increase in GnRH release at the end of the childhood and, hence, to reactivation of the gonadotropic axis. Recent human genetic studies have led to major breakthroughs in our understanding of puberty onset. A network of hypothalamic neurons controlling GnRH release has just been characterized. It appears that the timing of puberty onset is under the control of the heterochronic gene Lin28, which encodes a protein regulating microRNA maturation.*

\* Endocrinologie, Inserm U 676, Hôpital Robert Debré, 48 bld Serurier — 75935 Paris cedex 19, e-mail : nicolas.deroux@inserm.fr

Tirés à part : Docteur Nicolas de ROUX, même adresse

Article reçu et accepté le 13 février 2012

*Characterization of additional gene defects associated with abnormal puberty onset is needed to further characterize this neuroendocrine network and to identify new therapeutic targets for reproductive disorders.*

## INTRODUCTION

La puberté, dont la durée est d'environ quatre ans, correspond à un ensemble de phénomènes maturatifs neuroendocriniens complexes qui amènent un individu à un stade de développement permettant la reproduction. Elle débute en moyenne à l'âge de 10,5 ans chez la fille et à 11,5 ans chez le garçon avec des extrêmes de 9 à 13 ans chez la fille, et de 10 à 14 ans chez le garçon [1]. Elle témoigne de la réactivation progressive de la commande hypothalamo-hypophysaire de l'axe gonadotrope à la fin de l'enfance dont le mécanisme est très mal compris [2, 3].

L'initiation de la puberté est due à une augmentation importante de la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus après une phase de quiescence pendant l'enfance [4]. Cette période de quiescence juvénile est liée à une inhibition centrale de la sécrétion de GnRH principalement par l'acide gamma-amino butyrique [5]. La levée de l'inhibition GABAergique associée à l'augmentation de l'activité des neurones glutamaergiques contribue à l'augmentation de la sécrétion pulsatile de GnRH et au démarrage pubertaire. Au fur et à mesure que la puberté progresse, d'autres neurotransmetteurs participent à la régulation de la sécrétion de GnRH (Figure 1), avec des différences notables entre les deux sexes [6]. L'influence de ces modulateurs sur la sécrétion de la GnRH est indiscutable, mais aucun d'entre eux n'a la capacité de réactiver à lui seul l'axe gonadotrope pendant la période juvénile.

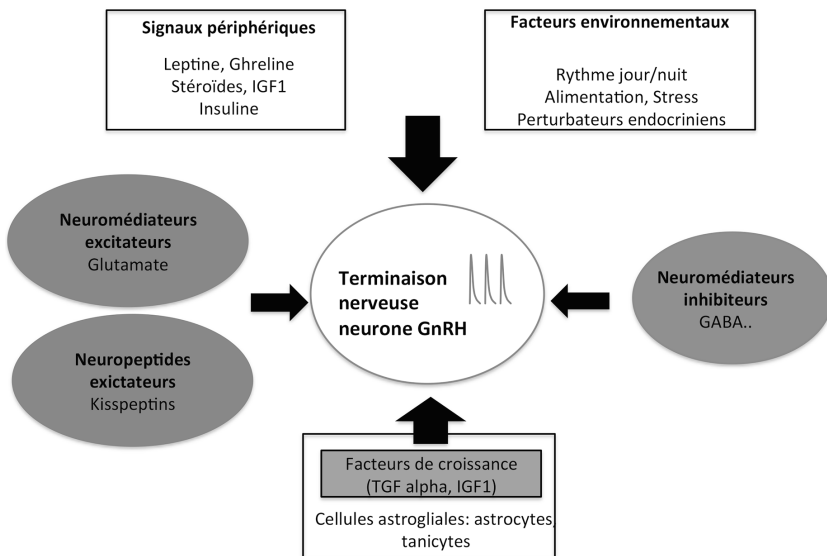


FIG. 1. — L'initiation de la puberté : un réseau neuroendocrinien complexe composé d'activateurs et inhibiteurs régulant la sécrétion de la GnRH.



Les avancées les plus marquantes de ces dernières années dans la compréhension de l'initiation de la puberté ont été obtenues par la génétique humaine. Deux grandes stratégies ont été suivies par des groupes de recherche différents. La première a consisté à caractériser les déterminants génétiques de l'âge normal de la puberté par une approche d'association pan-génomique. La deuxième approche complémentaire à la première, est basée sur la caractérisation des mécanismes moléculaires des maladies génétiques de l'initiation de la puberté. La première stratégie a mis en évidence notamment le rôle de *Lin28* qui participe à la maturation des microARNs alors que la seconde approche a permis d'initier la caractérisation du réseau hypothalamique participant à la réactivation de l'axe gonadotrope. La suite de cet article décrit les résultats obtenus par ces deux stratégies.

## **LES ANALYSES D'ASSOCIATIONS PAN-GÉNOMIQUES DE LA PUBERTÉ NORMALE**

L'âge de la puberté est déterminé par des facteurs génétiques. En effet, il existe une forte corrélation de l'âge de la ménarche entre les mères et les filles et 40 à 95 % de la variabilité de l'âge de la puberté dépend de facteurs génétiques héréditaires [7]. Plusieurs analyses pan-génomiques récentes ont montré une association entre deux loci (6q21, 9q31.2) et l'âge de la ménarche par des analyses de régression [8-11]. Le gène le plus proche des marqueurs localisés en 9q31.2 est *TMEM38B* qui est une protéine membranaire dont la fonction est inconnue. Le gène le plus proche du deuxième locus 6q21 code pour la protéine *Lin28b*. Une association entre polymorphismes de *Lin28b* et la taille adulte est également décrite et ceci indépendamment de l'âge de la ménarche [8]. Cette observation est intéressante puisque la vitesse de croissance augmente fortement pendant la puberté. Des méta-analyses sur 100 000 femmes ont confirmé ces résultats et permis de découvrir de nouveaux loci dont dix sont fortement significatifs [30]. Plusieurs de ces gènes sont associés à l'indice de masse corporelle, sont situés à proximité de gènes impliqués dans l'homéostasie énergétique ou participent à la régulation de fonctions endocrines.

Ces résultats sont finalement assez logiques puisque les liens entre indice de masse corporelle, homéostasie énergétique et puberté sont connus depuis de nombreuses années. Il est certain que la mise en évidence de l'association avec *Lin28b* ouvre des horizons très intéressants. La fonction de cette protéine est mal connue. Elle participe à la vitesse du développement larvaire de *C. elegans* probablement par une régulation de la maturation des microARNs [12], petits ARN non codants participant à la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes souvent associée à des processus de différenciation et plasticité neuronale. Une souris transgénique sur-exprimant *Lin28a* présente un retard pubertaire probablement d'origine centrale. *Lin28b* semble donc participer à la maturation post-natale de l'hypothalamus probablement par une régulation de la maturation des microARNs dans l'hypothalamus.

## **L'IMPORTANCE DES FACTEURS DE L'ENVIRONNEMENT DANS L'INITIATION DE LA PUBERTÉ NORMALE**

La part des facteurs environnementaux dans l'initiation de la puberté a aussi été suggérée par plusieurs observations dont la plus importante est la baisse de l'âge de la ménarche depuis le milieu du XIX<sup>e</sup> siècle [1]. Cette évolution est essentiellement expliquée par l'amélioration des conditions de vie. L'action de perturbateurs endocriniens dont la concentration a fortement augmenté depuis le début de l'aire industrielle a également été proposée mais jamais démontrée définitivement. Les produits synthétiques les plus souvent cités sont les pesticides, des dérivés de la dioxine ou les phtalates. Certains composés naturels tels que les phytoestrogènes ont également été cités par plusieurs études. Le mécanisme d'action proposé est la fonction estrogénique ou anti-androgénique de ces composés.

Plusieurs études ont démontré une fréquence élevée de puberté avancée voire précoce chez les enfants adoptés [13, 14]. Le risque de puberté précoce est quinze à vingt fois plus élevé après adoption d'un enfant au Danemark ou quatre-vingts fois plus élevée en Belgique. Une corrélation entre l'âge de la puberté et certains perturbateurs endocriniens a été proposée chez ces enfants.

## **LES MALADIES DE L'INITIATION DE LA PUBERTÉ : UN MODÈLE D'ÉTUDE POUR COMPRENDRE LA RÉACTIVATION DE L'AXE GONADOTROPE**

Les maladies de l'initiation de la puberté sont réparties en deux catégories. Une maturation trop tardive de l'axe gonadotrope qui conduit à un retard pubertaire défini comme l'absence de signe de puberté chez la fille à treize ans et chez le garçon à quatorze ans. Une maturation trop précoce de l'axe gonadotrope qui conduit à une puberté précoce c'est-à-dire l'apparition de caractères sexuels avant l'âge de huit ans chez la fille, neuf ans chez le garçon. Ces deux types d'anomalies sont dépendants ou non des gonadotrophines. Les maladies de la puberté peuvent être génétiques ou bien acquises. Les plus grands progrès de ces dernières années ont été réalisés sur la génétique des maladies de l'initiation de la puberté. Dans la suite de cet article de revue, nous nous intéressons uniquement aux maladies rares de l'initiation de la puberté « gonadotrophines-dépendantes », c'est-à-dire aux anomalies de la commande neuroendocrinienne de l'axe gonadotrope.

L'hypogonadisme hypogonadotrope (HH) est une maladie endocrinienne due à un dysfonctionnement de l'unité hypothalamo-hypophysaire, en rapport avec une anomalie de la synthèse, de la sécrétion ou de la capacité de la GnRH à induire la synthèse et le relargage des gonadotrophines. Le diagnostic de HH repose sur la mise en évidence dans la majorité des cas d'un taux de testostérone plasmatique bas associé à des concentrations plasmatiques normales ou basses de gonadotrophines LH et FSH. L'évaluation clinique du volume testiculaire chez l'homme ou globalement du stade de Tanner ainsi que le dosage de l'inhibine B apportent des rensei-

gnements complémentaires sur la profondeur de l'atteinte gonadotrope. L'HH peut être congénital ou acquis. Dans le cas des déficits gonadotropes congénitaux, plusieurs modèles de transmission sont décrits : liés au chromosome X, autosomique dominant ou récessif. L'HH peut être isolé ou associé à d'autres déficits hypophysaires et/ou malformations, dont notamment l'anosmie ce qui définit le syndrome de Kallmann (Figure 2). Lorsque le déficit gonadotrope n'est pas associé à une anosmie, une malformation ou tout autre symptôme, il est dit isolé (IHH) [15].

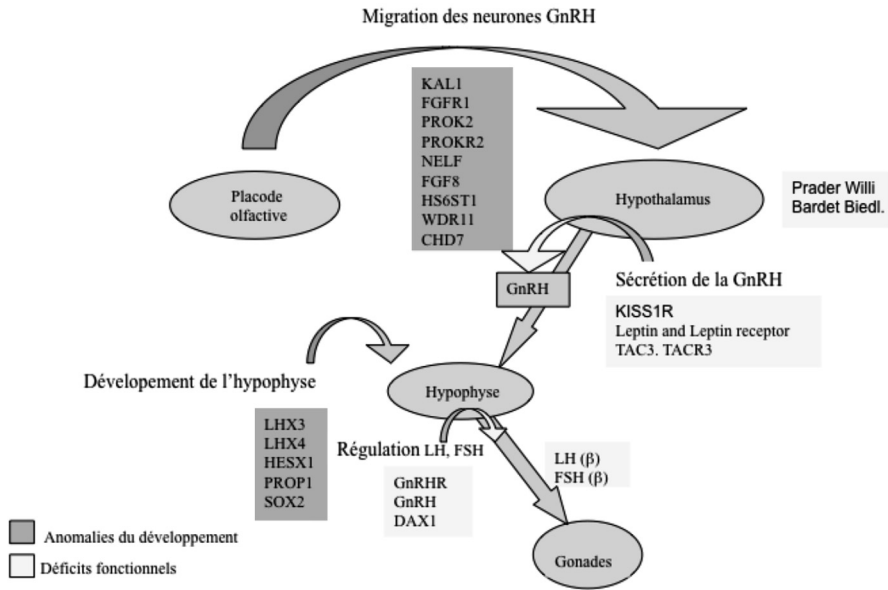


Fig. 2. — La génétique du déficit gonadotrope isolé, combiné ou syndromique. Les gènes sont indiqués en fonction du niveau d'action et du mécanisme physiopathologique, anomalie du développement (bleu) ou anomalie fonctionnelle (jaune).

L'IHH est une maladie mendélienne monogénique. Les gènes codants pour les protéines participant à l'axe gonadotrope étaient les gènes candidats les plus évidents. Depuis la première description d'une délétion du gène coant pour la GnRH, *GnRH1*, au début des années quatre-vingt-dix chez la souris hypogonadique, le gène de la GnRH, est devenu rapidement un gène candidat naturel dans l'IHH [16]. Ce n'est pourtant qu'en 2009 que deux groupes ont rapporté des mutations homozygotes de *GnRH1* chez l'homme [17, 18]. Le phénotype rapporté était celui d'un IHH avec déficit gonadotrope complet. Les mutations homozygotes de *GnRH1* sont peu fréquentes dans l'IHH en Europe (1/150) et aux États-Unis (1/310) [17, 18]. Contrairement aux mutations de la GnRH, très peu fréquentes et récemment décrites, 22 mutations perte de fonction du récepteur de la GnRH (*GnRHR*) ont été décrites dans le domaine transmembranaire ou dans les boucles intra et extra cellulaires [19]. Les mutations de *GNRHR* ont été les premières identifiées dans l'IHH [20, 21] et

sont à l'origine d'environ 40 % des cas d'IHH familiaux avec transmission récessive [19]. En tenant compte des cas sporadiques, la fréquence des mutations de *GnRHR* est évaluée entre 6 à 17 % selon les études [19]. L'IHH peut être partiel ou complet, et au sein d'une même famille, il existe différents degrés de déficit gonadotrope pour la même mutation [22, 23]. Des gènes modificateurs de l'expression du phénotype ont été évoqués ainsi qu'un modèle de digénisme [24]. La part des facteurs environnementaux dans cette variabilité de l'expression phénotypique est inconnue.

Deux découvertes ont récemment permis une avancée majeure dans la compréhension de la régulation de la sécrétion de GnRH. Elles ont été réalisées par cartographie du génome, une stratégie qui n'est pas basée sur l'hypothèse de gènes candidats et permet donc de proposer de nouveaux modèles physiopathologiques originaux.

En 2003, deux groupes indépendants ont identifié des mutations perte de fonction dans le gène *KISS1R* chez des patients ayant une forme familiale d'IHH [25, 26]. Le phénotype observé est en tout point similaire à celui décrit pour les mutations de *GnRHR* ce qui indiquait que le déficit gonadotrope est probablement du à une anomalie de la régulation hypothalamo-hypophysaire de l'axe gonadotrope. Les modèles animaux ont depuis largement confirmé cette hypothèse. La fréquence des mutations de *KISS1R* est faible dans le déficit gonadotrope isolé : vingt-six cas appartenant à neuf familles différentes ont été décrits depuis 2003 [25-31]. Certains patients ont une cryptorchidie bilatérale et un micropénis à la naissance ce qui suggère que le déficit débute dès la vie fœtale [31]. La majorité des cas est transmis selon un mode autosomal récessif bien que récemment nous ayons caractérisé une transmission dominante (Chevrier *et al*, soumis pour publication).

De nombreux travaux ont été réalisés pour comprendre la fonction des kisspeptins hypothalamiques [32]. Il ressort de ces travaux que ces peptides sont les sécrétagogues les plus puissants de la GnRH en activant KISS1R à la surface des neurones GnRH. Ils participent au rétro-contrôle négatif et positif des estrogènes sur l'axe gonadotrope et donc explique en partie l'induction du pic ovulatoire de LH. L'activation du système kisspeptine/KISS1R augmente à la fin de la phase juvénile par deux mécanismes complémentaires, une augmentation de la synthèse des kisspeptins associée à une réponse plus intense de KISS1R aux kisspeptins. Les mécanismes de l'activation du système kisspeptin sont mal connus. Ils pourraient impliquer une régulation positive par les estrogènes. Nos résultats récents montrent que les kisspeptins participent à la régulation de l'axe gonadotrope durant la vie fœtale (Guimiot *et al*, soumis pour publication) ce qui explique le micropénis et la cryptorchidie observés chez certains enfants.

La découverte récente du rôle majeur du système kisspeptine/GPR54 dans la régulation de l'axe gonadotrope [25] a permis de montrer que ces peptides sont des puissants sécrétagogues de la GnRH dont l'activité hypothalamique augmente à la fin de la phase juvénile. Les mécanismes responsable de cette augmentation sont inconnus et sont probablement la conséquence de la maturation post-natale de l'hypothalamus et de la plasticité des neurones hypothalamiques [33]. De nombreux

facteurs métaboliques périphériques dont la leptine participent également à la réactivation de l'axe gonadotrope. Ces facteurs seraient plus permissifs qu'initiateurs de la puberté mais pourraient favoriser l'augmentation de l'activité biologique des kisspeptins. Dans l'espèce humaine, les kisspeptins stimulent également la sécrétion de la LH et de la FSH chez les adultes, probablement par une action directe sur les neurones GnRH. Le lien entre kisspeptins et initiation de la puberté a été définitivement confirmé par la description récente d'une mutation de *KISS1* dans une famille turque Kurde consanguine entraînant chez le propositus (une jeune fille de quinze ans) et trois de ses sœurs, une absence de puberté et un hypogonadisme hypogonadotrope sans anosmie [34].

Par une approche similaire de cartographie du génome, Topaloglu et collaborateurs ont mis en évidence des mutations homozygotes de deux gènes inattendus chez des patients ayant une forme familiale d'IHH [35] : le gène codant pour la neurokinine B ou *TAC3* (MIM : 162330) et de son récepteur, *TACR3* (MIM : 162332). Plusieurs articles ont depuis rapporté des mutations inactivatrices de *TAC3* et *TACR3* dans de nombreux cas familiaux [36]. Le phénotype ne comprend pas d'anosmie, le déficit gonadotrope est toujours isolé et la transmission la plus fréquente est récessive mais de nombreuses mutations hétérozygotes sont décrites. Une analyse plus fine des phénotypes montre des divergences notables entre les cas publiés qui pourraient dépendre des mutations mais également des modes d'investigation clinique et paraclinique de ces patients ainsi des antécédents de traitement avant la première investigation clinique. Le phénotype semble être fréquemment réversible à l'âge adulte.

Depuis deux ans, les études sur les modèles animaux ont permis de mieux décrire le rôle de ces deux nouveaux acteurs de l'axe gonadotrope. Les différentes études réalisées chez le rongeur, le singe ou le mouton mettent en évidence un réseau de neurones exprimant les kisspeptins et la Neurokinin B et leurs récepteurs respectifs dans le noyau arqué. Ces neurones sont interconnectés et envoient des projections dans l'éminence médiane vers les axones des neurones à GnRH. De plus, les neurones kisspeptines coexpriment la Neurokinin B et la dynorphine. L'administration centrale d'agoniste des récepteurs de la Neurokinin B induit un relargage de LH chez le mouton, le singe, le rat et la souris [37-39]. Par ailleurs, l'expression de *KISS1* et *TAC3* sont régulés négativement par les estrogènes : cela suggère fortement que les neurones kisspeptines comme les neurones Neurokinin B sont les relais de l'effet négatif de l'estradiol sur la sécrétion de la GnRH. Cependant, les modèles de souris n'exprimant pas *KISS1R* sont infertiles alors que les souris n'exprimant pas *TACR3* ont une fertilité normale [26, 40-42]. Ces différences suggèrent que la Neurokinin B joue un rôle activateur sur l'axe gonadotrope complémentaire mais pas identique aux kisspeptins.

Des mutations inactivatrices ont été décrites dans d'autres gènes participant directement à l'axe gonadotrope comme la sous unité  $\beta$  de la LH (MIM : 152780) ou de la FSH (MIM : 136530), dans de très rares cas de déficit gonadotrope. Cette hypothèse est évoquée devant une dissociation nette des concentrations sériques de la LH et de la FSH.

## LA GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DU SYNDROME DE KALLMANN

L'IHH peut donc résulter d'une perturbation de l'action de la GnRH ou de sa sécrétion, d'anomalies dans les connections neuronales avec les neurones GnRH ou d'anomalies survenant au cours de la migration des neurones GnRH pendant le développement. Un élément clé permettant de différencier les anomalies probables du développement des anomalies fonctionnelles est la coexistence d'une anosmie/hyposmie.

Le syndrome de Kallmann est un déficit gonadotrope lié à une anomalie de migration des neurones GnRH et associé à une anosmie ou une hyposmie. À l'IRM, une aplasie ou une hypoplasie des bulbes olfactifs révèle le défaut de développement des bulbes olfactifs. Sa fréquence de 1/10 000 est probablement sous estimée. Le syndrome de Kallmann est dû à un défaut de développement des bulbes olfactifs entraînant un défaut de migration des neurones GnRH [43]. Trois modes de transmission sont décrits, lié au chromosome X, autosomique dominant et autosomique récessif.

Actuellement, huit gènes sont décrits dans le syndrome de Kallmann : des mutations inactivatrices sont retrouvées dans le gène *KALI* (anosmin-1, MIM : 308700) situé sur le chromosome X, ou dans des gènes situés sur des autosomes comme *FGFR1* (récepteur 1 du fibroblaste growth factor, MIM : 136350), *PROK2* (prokinéticine 2 MIM : 607002), *PROKR2* (son récepteur MIM : 607212), *FGF8* (fibroblaste growth factor 8 MIM : 600483), *NELF* (nasal embryonic LHRH factor, MIM : 608137), *HS6ST1* (Heparan Sulfate, 6-O-sulfotransferase-1, MIM : 604846) ou *WDR11* (WD repeat-containing protein 11, MIM : 606417). Ces gènes codent pour des protéines nécessaires au développement du bulbe olfactif [43-48]. Les mutations de *FGFR1* représentent environ 10 % des cas de patients IHH et leur phénotype est très variable [49]. Cette variabilité de la profondeur du déficit gonadotrope et des signes associés permet d'évoquer, que le défaut de migration des neurones GnRH est parfois incomplet. Chez certains patients porteurs de mutations de *FGFR1*, l'hypogonadisme est sévère, chez d'autres porteurs de la même mutation, le phénotype est réversible voir l'axe gonadotrope est normal [50]. Cette variabilité phénotypique dépend probablement de gènes modificateurs dont certains pourraient participer à l'activation du FGFR1 ou des facteurs de l'environnement.

Le syndrome CHARGE fait aussi partie des hypogonadismes hypogonadotropes associés à des anomalies de développement des neurones GnRH dues à une hypoplasie des bulbes olfactifs. Des mutations de *CHD7* sont responsables du syndrome de charge. Des mutations de ce gène sont également décrites dans le syndrome de Kallmann.

Ces travaux de génétique moléculaire ont permis de revoir le mode de transmission de l'IHH. Sykiotis et collaborateurs ont mis en évidence en 2010 des variants rares de gènes d'IHH dans une cohorte de 397 patients caucasiens ayant un déficit en GnRH [24]. Ces variants étaient situés sur un seul allèle dans 17 % des cas chez les

patients et 10 % des cas contrôles. Pour expliquer cette fréquence élevée de mutations chez les contrôles, les auteurs ont supposé que le HH était une maladie oligogénique. En effet, des variants rares bi-alléliques étaient retrouvée dans 2,5 % des cas des patients IHH dans deux ou plusieurs gènes. Par contre, aucun sujet contrôle n'était porteur de deux variants ou plus [24]. Ce résultat suggère un modèle oligogénique pour le déficit gonadotrope transmis selon un mode dominant ou récessif. Ils renforcent l'hypothèse de réseaux neuronaux participants à l'initiation de la puberté.

## L'HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE SYNDROMIQUE

Le déficit gonadotrope est parfois dû à des mutations dans des gènes codant pour des protéines impliquées dans d'autres voies métaboliques, hormonales ou développementales. Elles sont alors responsables d'un hypogonadisme hypogonadotrope syndromique complexe [51].

L'inactivation de la leptine par exemple (LEP, MIM : 164160), de son récepteur (LEPR, MIM : 601007) ou plus exceptionnellement de la proconvertase 2 (PC2, MIM 600955) conduisent à un déficit gonadotrope associé à une obésité morbide (voir tableau 2). La proconvertase 2 est essentielle pour la maturation de plusieurs neuropeptides.

L'inactivation de *DAX1* (Dss — AHC — Critical Region on the X Chromosome, Gene 1 ou NR0B1 ; MIM : 300473) associe déficit gonadotrope et hypoplasie des surrénales. C'est un gène impliqué dans la répression transcriptionnelle mais le mécanisme de l'HH associé à son déficit n'est pas connu.

D'autres gènes codent pour des protéines nécessaires à la différenciation des cellules gonadotropes hypophysaires. Leurs déficits associent un HH à d'autres déficits hypophysaires.

Le déficit gonadotrope est décrit également dans plusieurs syndromes dont les plus connus sont le syndrome de Prader-Willi et le syndrome de Bardet-Biedl. À la différence du syndrome de Kallmann, l'hypogonadisme est rarement le signe d'appel. Les mécanismes physiopathologiques du déficit gonadotrope sont généralement mal compris. La fréquence du syndrome de Prader-Willi est de 1/10 000-16 000. Ce syndrome est dû à une délétion en 15q11-q13 du chromosome paternel (70-75 % des cas), une disomie maternelle de la région 15q11-q13 (20-25 % des cas), une mutation du centre d'empreinte (2-5 % des cas), ou une translocation (1 % des cas). Le syndrome de Prader-Willi (SPW) associe un déficit intellectuel, une petite taille, une hypotonie, une obésité et des troubles du comportement [52]. Le déficit gonadotrope est d'intensité variable, et son mécanisme physiopathologique exact n'est pas connu mais pourrait être d'origine hypothalamique. Actuellement de nombreux travaux sont en cours pour mieux connaître l'implication des gènes SNRPN (small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N) et Necdin dans le SPW, et dans les fonctions de l'hypothalamus notamment [53].

Le syndrome de Bardet-Biedl (prévalence de 1/125 000 à 1/175 000) associe une obésité, un déficit intellectuel, une polydactylie, une rétinite pigmentaire et un HH. Le SBB est une ciliopathie, c'est-à-dire une affection liée à une atteinte des cils primitifs [54]. Chez l'homme, le SBB est génétiquement très hétérogène puisqu'il est la conséquence de mutations dans plusieurs gènes différents [55]. Le mécanisme du déficit gonadotrope est inconnu.

## LA GÉNÉTIQUE DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE CENTRALE

La puberté précoce centrale (PPC) peut être idiopathique. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion après avoir éliminé les causes organiques et notamment tumorale. La PPC est parfois familiale avec plusieurs cas de PPC au sein de la famille. Il s'agit d'une pathologie plus fréquente chez fille. Un terrain génétique favorable est souvent évoqué devant une avance pubertaire notamment chez la mère du propositus. La PPC est actuellement considérée comme une puberté normale qui survient plus tôt. La fonction de reproduction est généralement normale à l'âge adulte. Le traitement est justifié devant le risque de petite taille par arrêt de la croissance prématurée.

Les récepteurs *KISS1R*, *TAC3R* et *ProKR2* sont des récepteurs couplés aux protéines G, famille de récepteurs comprenant de nombreux exemples de mutations constitutives responsables d'activation en absence de ligand. Récemment, une mutation de *KiSS1R*, a été rapportée dans un cas de puberté précoce centrale [56]. Cette mutation prolonge l'activation du récepteur par les kisspeptins. Il s'agit d'une hypothèse intéressante qui soulève de nombreuses questions non résolues telle que la persistance de la pulsativité de la sécrétion de la GnRH chez cette enfant. *KISS1* était également un gène candidat intéressant pour la puberté précoce centrale. Récemment, nous avons montré l'association entre certains polymorphismes de la région 3' non traduite de *KISS1* et la puberté précoce centrale [57]. Nous montrons que ces polymorphismes perturbent la conformation de l'ADN en G-quadruplex dont la fonction serait la fixation de protéines régulatrices de la stabilité des ARNm. Ce résultat suggère une anomalie de la régulation post-transcriptionnelle de *KISS1* dans la puberté précoce centrale.

## CONCLUSION

Les avancées les plus importantes de ces dernières années dans la compréhension de l'initiation de la puberté ont été obtenues grâce à l'étude de la génétique de la puberté normale et des maladies de l'initiation de la puberté. Ces deux approches complémentaires confirment que l'initiation de la puberté résulte d'une maturation post-natale de l'hypothalamus dont le but ultime est l'augmentation de la sécrétion de la GnRH par les neurones de l'hypothalamus. Il est maintenant possible de définir un réseau de neurones hypothalamiques participant à cette régulation. De nombreuses boucles autocrines et paracrines sont évoquées à partir de modèles animaux. La chronologie de l'activation de ce réseau détermine l'âge de la puberté.



Cette activation programmée dans le temps semble dépendre de gènes dits hétérochoniques tel que Lin28b qui code pour une protéine qui participe à la régulation de la maturation de petits ARN non codants. La poursuite de cette approche de génétique humaine devrait permettre de mieux caractériser ce réseau hypothalamique et notamment définir les mécanismes neuronaux qui participent à cette maturation.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] PARENT AS, TEILMANN G, JUUL A, et al. — The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr. Rev.*, 2003, 24, 668-693.
- [2] EBLING FJ. — The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction*, 2005, 129, 675-683.
- [3] VILLANUEVA C, DE ROUX N. — [Biological mechanisms and genes involved in puberty]. *Rev. Prat.*, 2008, 58, 1305-1309.
- [4] CONTE FA, GRUMBACH MM, KAPLAN SL, REITER EO. — Correlation of luteinizing hormone-releasing factor-induced luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release from infancy to 19 years with the changing pattern of gonadotropin secretion in agonadal patients: relation to the restraint of puberty. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1980, 50, 163-168.
- [5] PLANT TM WS. — *Puberty in Nonhuman Primates and Human* New York: Raven Press, 2007.
- [6] SISK CL, FOSTER DL. — The neural basis of puberty and adolescence. *Nat. Neurosci.*, 2004, 7, 1040-1047.
- [7] TOWNE B, CZERWINSKI SA, DEMERATH EW, et al. — Heritability of age at menarche in girls from the Fels Longitudinal Study. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 2005, 128, 210-219.
- [8] ONG KK, ELKS CE, LI S, et al. — Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. *Nat. Genet.*, 2009.
- [9] SULEM P, GUDBJARTSSON DF, RAFNAR T, et al. — Genome-wide association study identifies sequence variants on 6q21 associated with age at menarche. *Nat. Genet.*, 2009.
- [10] HE C, KRAFT P, CHEN C, et al. — Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat. Genet.*, 2009.
- [11] PERRY JR, STOLK L, FRANCESCHINI N, et al. — Meta-analysis of genome-wide association data identifies two loci influencing age at menarche. *Nat. Genet.*, 2009.
- [12] VISWANATHAN SR, DALEY GQ, GREGORY RI. — Selective blockade of microRNA processing by Lin28. *Science*, 2008, 320, 97-100.
- [13] KRSTEVSKA-KONSTANTINOVA M, CHARLIER C, CRAEN M, et al. — Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum. Reprod.*, 2001, 16, 1020-1026.
- [14] TEILMANN G, PEDERSEN CB, SKAKKEBAEK NE, JENSEN TK. — Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics*, 2006, 118, e391-399.
- [15] INSERM, Centre CE. *Aspects génétiques de la puberté* Paris: Editions INSERM, 2000-2007.
- [16] MASON AJ, HAYFLICK JS, ZOELLER RT, et al. — A deletion truncating the gonadotropin-releasing hormone gene is responsible for hypogonadism in the hpg mouse. *Science*, 1986, 234, 1366-1371.

- [17] BOULIGAND J, GUIOCHON-MANTEL A, YOUNG J. — [GNRH1 mutation in familial hypogonadotropic hypogonadism]. *Medecine sciences : MIS*. 2009, 25, 791-793.
- [18] CHAN YM, DE GUILLEBON A, LANG-MURITANO M, et al. — GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106, 11703-11708.
- [19] CHEVRIER L, GUIMIOT F, DE ROUX N. — GnRH receptor mutations in isolated gonadotropic deficiency. *Molecular and cellular endocrinology*, 2011.
- [20] DE ROUX N, YOUNG J, MISRAHI M, et al. — A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *The New England journal of medicine*, 1997, 337, 1597-1602.
- [21] LAYMAN LC, COHEN DP, JIN M, et al. — Mutations in gonadotropin-releasing hormone receptor gene cause hypogonadotropic hypogonadism. *Nature genetics*, 1998, 18, 14-15.
- [22] DE ROUX N, YOUNG J, BRAILLY-TABARD S, et al. — The same molecular defects of the gonadotropin-releasing hormone receptor determine a variable degree of hypogonadism in affected kindred. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1999, 84, 567-572.
- [23] TOPALOGLU AK, LU ZL, FAROOQI IS, et al. — Molecular genetic analysis of normosmic hypogonadotropic hypogonadism in a Turkish population: identification and detailed functional characterization of a novel mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor gene. *Neuroendocrinology*, 2006, 84, 301-308.
- [24] SYKIOTIS GP, PLUMMER L, HUGHES VA, et al. — Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107, 15140-15144.
- [25] DE ROUX N, GENIN E, CAREL JC, et al. — Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2003, 100, 10972-10976.
- [26] SEMINARA SB, MESSENGER S, CHATZIDAKI EE, et al. — The GPR54 gene as a regulator of puberty. *The New England journal of medicine*, 2003, 349, 1614-1627.
- [27] LANFRANCO F, GROMOLL J, VON ECKARDSTEIN S, et al. — Role of sequence variations of the GnRH receptor and G protein-coupled receptor 54 gene in male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Eur. J. Endocrinol.*, 2005, 153, 845-852.
- [28] SEMPLE RK, ACHERMANN JC, ELLERY J, et al. — Two novel missense mutations in g protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2005, 90, 1849-1855.
- [29] TENENBAUM-RAKOVER Y, COMMENGES-DUCOS M, IOVANE A, et al. — Neuroendocrine phenotype analysis in five patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism due to a L102P inactivating mutation of GPR54. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2007, 92, 1137-1144.
- [30] TELES MG, TRABACH EB, NOEL SD, et al. — A novel homozygous splice acceptor site mutation of KISS1R in two siblings with normosmic isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, 163, 29-34.
- [31] NIMRI R, LEBENTHAL Y, LAZAR L, et al. — A novel loss-of-function mutation in GPR54/KISS1R leads to hypogonadotropic hypogonadism in a highly consanguineous family. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2011, 96, E536-545.
- [32] OAKLEY AE, CLIFTON DK, STEINER RA. — Kisspeptin signaling in the brain. *Endocr. Rev.*, 2009, 30, 713-743.
- [33] OJEDA SR UH. — *Puberty in the rat* New York: Raven Press, 2007.
- [34] TOPALOGLU AK, TELLO JA, KOTAN LD, et al. — Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366, 629-635.

- [35] TOPALOGLU AK, REIMANN F, GUCLU M, et al. — TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat. Genet.*, 2009, 41, 354-358.
- [36] KARGES B, NEULEN J, DE ROUX N, KARGES W. — Genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism: role of GnRH receptor and other genes. *International journal of endocrinology*, 2012, 2012, 147893.
- [37] RAMASWAMY S, SEMINARA SB, ALI B, et al. — Neurokinin B stimulates GnRH release in the male monkey (*Macaca mulatta*) and is colocalized with kisspeptin in the arcuate nucleus. *Endocrinology*, 2010, 151, 4494-4503.
- [38] BILLINGS HJ, CONNORS JM, ALTMAN SN, et al. — Neurokinin B acts via the neurokinin-3 receptor in the retrochiasmatic area to stimulate luteinizing hormone secretion in sheep. *Endocrinology*, 2010, 151, 3836-3846.
- [39] NAVARRO VM, CASTELLANO JM, MCCONKEY SM, et al. — Interactions between kisspeptin and neurokinin B in the control of GnRH secretion in the female rat. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*, 2011, 300, E202-210.
- [40] KUNG TT, CRAWLEY Y, JONES H, et al. — Tachykinin NK3-receptor deficiency does not inhibit pulmonary eosinophilia in allergic mice. *Pharmacol. Res.*, 2004, 50, 611-615.
- [41] FUNES S, HEDRICK JA, VASSILEVA G, et al. — The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochemical and biophysical research communications*, 2003, 312, 1357-1363.
- [42] CHAN YM, BRODER-FINGERT S, WONG KM, SEMINARA SB. — Kisspeptin/Gpr54-independent gonadotrophin-releasing hormone activity in Kiss1 and Gpr54 mutant mice. *Journal of neuroendocrinology*, 2009, 21, 1015-1023.
- [43] DODE C, LEVILLIERS J, DUPONT JM, et al. — Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat. Genet.*, 2003, 33, 463-465.
- [44] LEGOUIS R, HARDELIN JP, LEVILLIERS J, et al. — The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell.*, 1991, 67, 423-435.
- [45] DODE C, TEIXEIRA L, LEVILLIERS J, et al. — Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet.*, 2006, 2, e175.
- [46] FALARDEAU J, CHUNG WC, BEENKEN A, et al. — Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J. Clin. Invest.*, 2008, 118, 2822-2831.
- [47] MIURA K, ACIERNO JS, JR., SEMINARA SB. — Characterization of the human nasal embryonic LHRH factor gene, NELF, and a mutation screening among 65 patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *Journal of human genetics*, 2004, 49, 265-268.
- [48] KIM HG, AHN JW, KURTH I, et al. — WDR11, a WD protein that interacts with transcription factor EMX1, is mutated in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *American journal of human genetics*, 2010, 87, 465-479.
- [49] VILLANUEVA C, DE ROUX N. — FGFR1 mutations in Kallmann syndrome. *Front Horm. Res.*, 2010, 39, 51-61.
- [50] PITTELOUD N, ACIERNO JS, JR., MEYSING AU, et al. — Reversible kallmann syndrome, delayed puberty, and isolated anosmia occurring in a single family with a mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2005, 90, 1317-1322.
- [51] ROZE C, TOURAINE P, LEGER J, DE ROUX N. — [Congenital hypogonadotropic hypogonadism]. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 2009, 70, 2-13.
- [52] PRADER A. — [Adrenogenital syndrome, adrenogenital salt deficiency syndrome and Cushing's syndrome in childhood]. *Schweiz Med. Wochenschr.*, 1956, 86, 289-299.

- [53] MILLER NL, WEVRICK R, MELLON PL. — Necdin, a Prader-Willi syndrome candidate gene, regulates gonadotropin-releasing hormone neurons during development. *Hum. Mol. Genet.*, 2009, 18, 248-260.
- [54] BISGROVE BW, YOST HJ. — The roles of cilia in developmental disorders and disease. *Development*, 2006, 133, 4131-4143.
- [55] LAURIER V, STOETZEL C, MULLER J, et al. — Pitfalls of homozygosity mapping: an extended consanguineous Bardet-Biedl syndrome family with two mutant genes (BBS2, BBS10), three mutations, but no triallelism. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2006, 14, 1195-1203.
- [56] TELES MG, BIANCO SD, BRITO VN, et al. — A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, 709-715.
- [57] HUIJBREGTS L, ROZE C, BONAFE G, et al. — DNA polymorphisms of the Kiss1 3' untranslated region interfere with the folding of a G-rich sequence into G-quadruplex. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2012, 351, 239-248.

## DISCUSSION

### M. Philippe BOUCHARD

*Le peptide Kiss qui stimule les neurones à GnRH est-il impliqué dans le fonctionnement pulsatile de ceux-ci (intermittents) ? Kiss déclenche la puberté, quel(s) facteur(s) déclenche(nt) le fonctionnement des neurones Kiss, à la puberté ?*

L'analyse du phénotype neuroendocrinien d'une patiente ayant une aménorrhée primaire due à deux mutations hétérozygotes composites du récepteur KISS1R montre la persistance d'une pulsativité de la LH avec des pics de faible amplitude chez cette patiente. Ce résultat montre que l'inactivation de KISS1R ne perturbe pas la pulsativité intrinsèque de la GnRH. Ce schéma a depuis été confirmé par plusieurs travaux expérimentaux chez les rongeurs, à partir d'explants hypothalamiques ou de cultures cellulaires. Le groupe de Terasawa (USA) propose une sécrétion pulsatile des kisspeptins ce qui pourrait expliquer en partie la pulsativité de la GnRH. Les facteurs déclenchant l'activation des neurones kisspeptin à la puberté ne sont pas connus. Le démarrage de la puberté est un mécanisme progressif. Il est supposé un mécanisme amplificateur entre les neurones Kisspeptins et les hormones sexuelles par l'intermédiaire du rétrocontrôle positif de l'estradiol sur l'expression des kisspeptins dans le noyau AVPV.

### M. René MORNEX

*Après avoir présenté le rôle ambivalent du Kiss-peptide à la fois stimulant et freinateur, votre schéma terminal du rôle du Kiss dans le déclenchement de la puberté ne retient que l'effet +. N'y a-t-il pas de mobilisation de l'effet freinateur ?*

Il n'existe pas, à ce jour, d'argument en faveur d'un effet freinateur des kisspeptins sur l'axe gonadotrope, les kisspeptins sont des neuropeptides activateurs de la sécrétion de la GnRH. Les travaux chez la souris et le rat montrent une augmentation de l'expression des Kisspeptins dans l'AVPV avant la puberté mais pas de différence nette de l'expression dans le noyau arqué. La gonadectomie chez l'adulte entraîne une augmentation de l'expression de *KISS1* dans le noyau arqué et une baisse de l'expression dans l'AVPV alors que la gonadectomie chez la souris pré-pubère empêche l'augmentation de l'expres-

sion de *KISS1* dans l'AVPV. Il est vrai que cette observation est étonnante. Elle indique que le tonus de base des kisspeptins sur l'axe gonadotrope dépend essentiellement du noyau arqué chez l'adulte. Par contre, chez la souris pré-pubère, les kisspeptin exprimés dans les neurones de l'AVPV sont déterminants pour initier la puberté à l'âge normal.

**M. Edwin MILGROM**

*Dans les hypogonadismes hypogonadotropes isolées congénitales, lorsque vous séquencez les différents gènes impliqués jusqu'ici, dans quel pourcentage des cas le résultat reste-t-il négatif ? Autrement dit reste-t-il d'autres gènes à découvrir ?*

Nos travaux montrent clairement qu'il existe d'autres gènes à découvrir. Les arguments bien sur la fréquence relativement faible, environ 10 % de mutations dans les gènes connus pour l'ensemble des hypogonadismes hypogonadotropes isolés. Lorsque l'analyse est restreinte aux formes familiales d'IHH avec transmission récessive, la fréquence de mutations dans les gènes connus est supérieure à 60 %. Nous avons maintenant la certitude que certaines familles avec transmission récessive ne sont pas liées aux loci des gènes connus ce qui permet d'affirmer l'existence d'autres gènes. Ces nouveaux gènes sont en cours de caractérisation par plusieurs équipes.

**M. Claude JAFFIOL**

*Quel est le lien entre les facteurs nutritionnels et la régulation hypothalamique de la puberté ? Quelle est l'interférence avec les Kiss-peptides ?*

Le lien entre nutrition et puberté est connu depuis de nombreuses années. Les états de dénutrition sont responsables de retard pubertaire. Sur le plan de la régulation hypothalamique, de nombreux neuropeptides participant à la régulation de la prise alimentaire participent également à la régulation de l'axe gonadotrope. Le plus connu étant la leptine bien que des travaux récents suggèrent que le déficit gonadotrope observé dans les cas de mutation de la leptine ou de son récepteur ne serait pas du à la perte de l'activation par la leptine des neurones hypothalamiques de l'axe gonadotrope. On peut également citer le NPY, les mélanocortines, l'alpha MSH, la Ghrelin. Le lien entre facteurs nutritionnels et kisspeptin a été étudié essentiellement à partir de modèles de rongeurs. Il apparaît que les kisspeptin n'ont pas d'effet sur la prise alimentaire. Par contre, les conditions métaboliques entraînant un déficit gonadotrope ou un retard pubertaire diminuent l'expression des kisspeptins dans l'hypothalamus. L'administration de kisspeptins chez ces animaux réactive l'axe gonadotrope ce qui confirme le déficit fonctionnel en kisspeptins dans ces états de dénutrition. A l'opposé, dans certains modèles d'obésité chez le rongeur, il a été observé une diminution de l'expression des kisspeptins. Le lien entre neuropeptides hypothalamiques impliqués dans la prise alimentaire et kisspeptins a été largement étudié. Il est difficile de résumer simplement ces différents travaux. Ils montrent néanmoins clairement un lien étroit entre facteurs métaboliques et kisspeptins.

**M. Christian NEZELOF**

*La puberté s'accompagne souvent chez le garçon d'une gynécomastie. Quelle est son origine ?*

La gynécomastie du garçon pendant la puberté est due à une augmentation de la sensibilité aux estrogènes des cellules mammaires dans une situation de relatif déficit en androgènes en début de puberté.

**M. Pierre JOUANNET**

*Les polymorphismes de Kiss sont-ils aussi fréquents dans les deux sexes ? Quelle est la fertilité des personnes porteuses de polymorphismes de Kiss ? Serait-il légitime de chercher des polymorphismes de Kiss chez les garçons atteints de cryptorchidie à la naissance ?*

Il paraît peu probable que la fréquence des polymorphismes de *KISS1*, soit différente entre les deux sexes. Nous n'avons pas connaissance d'études sur l'association entre polymorphismes de *KISS1* et fertilité. La recherche de polymorphismes de *KISS1* chez les enfants ayant une cryptorchidie, pourrait être justifiée. Nos résultats montrent que le système kisspeptin participe à la régulation de l'activation de l'axe gonadotrope durant la vie fœtale. Néanmoins, cette hypothèse suppose un polymorphisme qui modifie la synthèse des kisspeptins provoquant un défaut de migration testiculaire sans entraîner de défaut de développement du pénis qui dépend également des androgènes.

**M. Jacques BATTIN**

*La maturation progressive du gonadostat féminin est attestée par les cycles anovulatoires de la période postménarchiale d'infertilité relative. A-t-on des données sur la maturation neuro-génétique des initiateurs de la puberté ?*

Il s'agit d'une question complexe Les cycles anovulatoires de la période postménarchiale sont notamment en rapport avec des pics ovulatoires de LH de mauvaise qualité. Il est maintenant admis que le pic ovulatoire de LH dépend des kisspeptins par un mécanisme de rétro-contrôle positif de l'œstradiol sur les neurones kisspeptins. Il existe donc un lien entre initiateurs de la puberté et régulation de l'ovulation. L'expression des kisspeptins dépendant des estrogènes, on peut donc supposer que les cycles anovulatoires sont dûs à un défaut de synthèse de kisspeptins par immaturité du rétro-contrôle positif. C'est probablement la situation qui prévaut dans la période postménarchiale. La notion de maturation neuro-génétique que vous proposez suggère la participation de facteurs épigénétiques qui moduleraient l'expression des gènes dont notamment *KISS1*. Il n'existe pas de travaux à notre connaissance en faveur de cette intéressante hypothèse.

**M. Emmanuel-Alain CABANIS**

*En matière d'hypogonadisme secondaire, quelle est la proportion de processus occupant l'espace (gliome opto-chiasmatique, cranio-pharyngiome...), chiasmato-hypophysaire, au sein du tableau que vous nous avez présenté ? Vous avez évoqué l'absence de migration neuronale (à relier aux dystrophies associées que vous avez cités), mais qu'en est-il de la myélinisation, à travers des maladies dysmyélinisantes congénitales, des retards de myélinisation ou des maladies inflammatoires démyélinisantes du système nerveux central ?*

Il est certain qu'il s'agit d'une question fondamentale qui recentre le débat sur la régulation neuronale et pas seulement peptidique de l'axe gonadotrope et du processus pubertaire. Les neurotransmetteurs inhibiteurs ou activateurs sont largement impliqués

dans la régulation de la sécrétion de la GnRH. Le rôle de la plasticité synaptique dans l'initiation de la puberté a notamment été évoqué par de nombreux groupes. La question de la myélinisation commence à être abordée notamment par l'étude du 4H syndrome qui comprend hypomyélinisation, hypodontie et hypogonadisme hypogonadotrope. Ce syndrome est du à des mutations de sous unités de la RNA polymérase III. La compréhension de cette association pourrait ouvrir des voies de recherche très intéressantes pour comprendre l'initiation de la puberté.





## COMMUNICATION

### **Les indications des traitements freinateurs de la puberté en pédiatrie**

MOTS-CLÉS : PUBERTÉ PRÉCOCE. RÉCEPTEURS À LA GONADOLIBÉRINE. ADOLESCENT

#### *Indications of GnRH agonist therapy during childhood*

KEY-WORDS (Index medicus) : PUBERTY, PRECOCIOUS. RECEPTORS, LHRH. ADOLESCENT

**L'auteur déclare avoir été investigateur coordinateur dans des études sur les agonistes GnRH dans les pubertés précoces sponsorisées par le laboratoire Ipsen**

Jean-Claude CAREL \*

#### RÉSUMÉ

*Les pubertés précoces sont un motif fréquent de consultation en pédiatrie et imposent une analyse rigoureuse. Les pubertés précoces centrales sont de loin les plus fréquentes et posent le problème de l'indication des agonistes de la GnRH. Il faut préciser la chronologie de la puberté, problème particulièrement d'actualité dans la mesure où l'âge de début de la puberté semble progressivement s'abaisser. Il faut identifier le mécanisme de la puberté précoce et, en cas de puberté précoce centrale, montrer l'élévation de la sécrétion de Gonadotrophines (GnRH). Il est surtout indispensable de reconnaître les formes non évolutives de puberté précoce, dont le pronostic spontané est bon et qui ne nécessitent aucun traitement. Dans les situations où une puberté précoce authentique et évolutive a été identifiée, les agonistes retard de la GnRH sont utilisés. Leurs résultats sont présentés, ainsi que leurs éléments de surveillance et la conduite au long cours du traitement.*

#### SUMMARY

*Precocious pubertal development is frequent and requires rigorous investigations to avoid unnecessary treatment. Central precocious puberty is by far the most frequent form and raises the issue of GnRH agonist therapy. It is essential first to determine if pubertal development is truly precocious, as there is currently a downwards trend in the average age*

\* Endocrinologie Diabétologie Pédiatrique, INSERM CIC-EC5 et Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance, AP-HP, Université Paris Diderot, Hôpital Robert Debré, 48 bld Serurier — 75935 Paris cedex 19 ; e-mail : jean-claude.carel@inserm.fr

*Tirés à part : Professeur Jean-claude CAREL, même adresse  
Article reçu le 12 février 2012, accepté le 13 février 2012*

*of normal onset. The mechanism needs to be identified. In particular, increased gonadotropin secretion must be documented in central precocious puberty. It is also essential to recognize non progressive forms of precocious puberty, which have an excellent prognosis and should not be treated. Long-acting GnRH agonists are indicated for proven central precocious puberty. Their use and long-term results are discussed.*

## INTRODUCTION

Les pubertés précoces sont un motif fréquent de consultation en pédiatrie et imposent une triple démarche au clinicien : préciser si la puberté est réellement précoce, problème particulièrement d'actualité dans la mesure où l'âge de début de la puberté semble progressivement s'abaisser, préciser le mécanisme de la puberté précoce et son évolutivité, en sachant que les pubertés précoces tumorales et les pubertés précoces " périphériques " restent une priorité diagnostique, enfin, savoir poser les indications des traitements par agonistes de la GnRH et connaître leurs modalités de prescription et de surveillance. L'évaluation et la décision thérapeutique face à des signes de développement pubertaire précoce constituent donc un problème fréquent en pédiatrie. Nous ferons le point sur les arguments à réunir pour orienter le diagnostic et les décisions thérapeutiques dans les pubertés précoces, afin d'intervenir dans les " vraies " pubertés précoces et éviter l'intervention dans les situations variantes de la normale.

### **La transition pubertaire : une évolution progressive**

La pulsatilité de la LH est installée longtemps avant la puberté, et l'augmentation de l'amplitude des pics est le signe biologique essentiel de la maturation pubertaire de l'hypophyse gonadotrope. Ainsi, les dosages ultrasensibles de gonadotrophines montrent l'apparition d'un cycle nyctéméral bien avant l'apparition du stade S2 et une transition progressive vers l'augmentation de la sécrétion de gonadotrophines et de stéroïdes sexuels [1]. Le test de stimulation par la GnRH révèle de façon indirecte la sécrétion plusatile endogène de GnRH puisque celle-ci conditionne la réponse à la GnRH exogène. Ces données physiologiques indiquent qu'il n'y a pas de limite nette entre l'état pubertaire et prépubertaire, ce qui explique la fréquence des formes " limites " de puberté précoce.

### **Limites d'âge de la puberté**

Il est difficile de définir un âge normal du développement pubertaire. Les valeurs communément admises sont issues d'études longitudinales de Tanner et Marshall effectuées dans les années 50 et 60. Elles sont définies par une différence de deux déviations standard (DS) par rapport à la moyenne. Dans ces études la puberté débute normalement entre huit et treize ans (moyenne onze ans) chez la fille, et entre neuf et quatorze ans (moyenne douze ans) chez le garçon. Cependant, il existe une évolution séculaire de l'âge de démarrage pubertaire et en 1997, une étude transver-

sale menée aux USA par Herman-Giddens *et al* [2] a estimé le début pubertaire moyen à huit-neuf ans (1 DS = 1,9 ans) chez les filles de race noire et dix ans (1 DS = 1,8 ans) chez les filles de race blanche. Aux Pays-Bas [3], l'âge du début de la puberté semble s'être peu modifié: trois mois de moins en 1997 par rapport à 1965, ce qui reste proche des valeurs décrites par Tanner. Par contre, au Danemark, l'âge d'apparition du développement mammaire a diminué de un an en une quinzaine d'années (entre 1991 et 2008) [4]. L'avance séculaire concerne surtout l'apparition des seins (stade II de Tanner), alors que l'âge moyen de survenue des premières règles a peu diminué (environ un mois par décennie) quel que soit le continent étudié. En France, la moyenne d'âge des premières règles est de 12,6 ans chez les filles nées entre 1975 et 1978 [5]. Ces considérations sur les limites de la puberté normale sont importantes pour décider d'évaluer ou non un développement pubertaire suspecté comme précoce (Tableau 1).

TABLEAU 1. — Suspicion de puberté précoce : quand faut-il explorer ?

Fillles	Garçons
<p><b>Poussée mammaire vue strictement avant 8 ans</b>  <b>Pilosité pubienne avant l'âge de 8 ans</b></p> <p><b>Poussée mammaire vue entre 8 et 9 ans ; explorer dans certains cas seulement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• début pubertaire strictement avant 8 ans (interrogatoire)</li> <li>• vitesse de croissance accélérée, pronostic de taille inférieur à la taille cible familiale</li> <li>• évolutivité clinique importante (passage d'un stade à un autre en moins de 6 mois)</li> <li>• arguments cliniques pour une pathologie neurogène</li> </ul> <p><b>Règles avant 10 ans</b></p>	<p><b>Augmentation du volume testiculaire avant l'âge de 9,5 ans</b>  <b>Pilosité pubienne avant 9,5 ans</b></p> <p><b>Développement pubertaire vu autour de 10 ans ; explorer dans certains cas seulement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• début pubertaire avant 9 ans et demi (interrogatoire)</li> <li>• vitesse de croissance accélérée, pronostic de taille inférieur à la taille cible familiale</li> <li>• évolutivité clinique importante (passage d'un stade à un autre en moins de 6 mois)</li> <li>• arguments cliniques pour une pathologie neurogène</li> </ul>

### Les pubertés précoces : clinique et exploration

Les pubertés précoces centrales se manifestent par l'apparition progressive des caractères sexuels secondaires : chez la fille, développement des seins, pilosité pubienne, apparition des règles, chez le garçon, augmentation de la taille des testicules puis de la verge, pilosité pubienne. L'évaluation clinique doit orienter le diagnostic et envisager la discussion thérapeutique. Les principaux éléments cliniques à recueillir et à analyser sont les caractéristiques de la puberté, l'auxologie, et une évaluation toujours difficile des aspects psychologiques, la préoccupation majeure des familles qui consultent pour puberté précoce. L'évaluation clinique doit permettre d'orienter vers une surveillance simple, ou vers des explorations complé-

mentaires. Des critères d'orientation ont été définis par l'Académie Américaine de Pédiatrie [6] et dans un consensus international que nous avons coordonné [7]. Nous présentons Tableau 1), les critères que nous utilisons en routine. Dans les situations limites, il est important de noter que si une surveillance simple est décidée, il faut s'assurer de pouvoir réévaluer la situation après trois à six mois, car sinon on risque de revoir le patient à un stade pubertaire avancé.

### Évaluation biologique des pubertés précoces

Le diagnostic biologique de puberté précoce permet d'évaluer la sécrétion de stéroïdes sexuels et ses mécanismes (Figure 1). Le diagnostic des pubertés précoces centrales repose sur la démonstration de sécrétions gonadiques de type pubertaire, la mise en évidence de l'activation des sécrétions gonadotropes et l'absence de marqueur des précocités sexuelles non centrales.

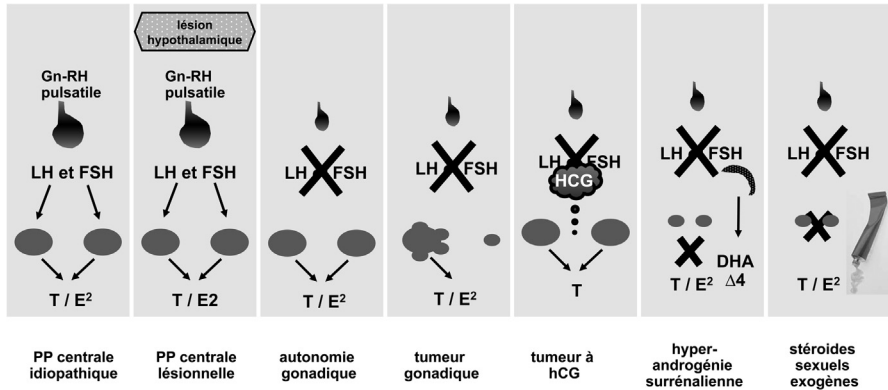


FIG. 1. — Principaux mécanismes des pubertés précoces.

Chez le garçon, la **testostérone** est un marqueur fidèle de la maturation testiculaire. Chez la fille, le dosage d'**œstradiol**, est peu informatif car la moitié des filles initiant une puberté précoce centrale ont des taux d'œstradiol dans la zone normale des valeurs des filles impubères. Il faut disposer de méthodes très sensibles et seules les méthodes RIA ou spectrométrie de masse répondent à cette exigence.

Les taux de base des gonadotropines, si l'on utilise une méthode fluorométrique ultra-sensible, sont indicatifs et, en moyenne, significativement élevés par rapport à ceux des enfants impubères. La réponse au test à la GnRH est le " gold standard " du diagnostic de puberté précoce centrale. Le problème majeur est la définition du seuil de décision [8].

## **Place de l'imagerie dans l'évaluation des pubertés précoces [5]**

L'échographie pelvienne par voie abdominale permet de mesurer, avec des critères de taille et de morphologie, le degré d'imprégnation oestrogénique des organes génitaux internes. Une longueur utérine supérieure à 3,5 cm est le premier signe d'oestrogénisation, la morphologie est également importante. La mesure du volume utérin peut permettre d'améliorer la fiabilité de l'examen. La taille des ovaires et le nombre de follicules ne sont pas un critère de développement pubertaire.

La neuro-imagerie est indispensable dans l'exploration étiologique des pubertés précoces centrales et l'IRM est l'examen de choix dans l'étude de l'encéphale. L'indication de l'imagerie est discutée dans les pubertés précoces isolées de la petite fille de plus de six ans qui représentent la majorité des cas [9]. Nous continuons à réaliser une IRM cérébrale dans tous les cas de puberté précoce évolutive, confirmée par la biologie.

## **Les pubertés variantes de la normale**

La distinction entre puberté précoce et puberté normale n'est pas stricte. La puberté peut revêtir différentes formes définies comme des variantes de la normale qui posent souvent des problèmes de diagnostic différentiel.

### ***Le développement isolé prématuré des seins ou thélarche prématurée***

Il s'agit du développement isolé des seins avant l'âge de huit ans. Il existe deux pics de fréquence de la thélarche prématurée : la période néonatale marquée par l'activation gonadotrope qui peut se prolonger plusieurs mois et la période prépubertaire. La thélarche prématurée se distingue d'une puberté précoce par l'absence de développement de tout autre caractère sexuel. L'échographie utérine permet de façon simple, de vérifier l'absence de modification de l'utérus et des ovaires. Aucun traitement n'est nécessaire et l'évolution est soit la persistance des boutons mammaires soit la régression.

### ***Le développement prématuré de la pilosité pubienne ou pubarche prématurée***

Il s'agit de l'apparition d'une pilosité pubienne avant huit ans chez la fille et neuf ans chez le garçon. Elle peut s'accompagner de signes cliniques d'hyperandrogénie : acné, pilosité axillaire, accélération de la vitesse de croissance. Elle correspond à la puberté surrénalienne (adrénarche) et ne rentre pas dans le diagnostic différentiel des pubertés précoces centrales. Les diagnostics différentiels à éliminer systématiquement sont les tumeurs de la surrénale et les formes non classiques de bloc en 21-hydroxylase.

### ***Formes lentement progressive de pubertés précoces***

Elle se présentent cliniquement comme des pubertés précoces, avec développement des caractères sexuels secondaires et avance modérée de l'âge osseux. La réponse des

gonadotropines au GnRH est de type prépubertaire. La surveillance de ces formes de pubertés précoces a démontré qu'un traitement par les agonistes de la GnRH n'était pas indiqué puisque l'évolution se fait soit vers la régression totale des signes pubertaires pour les plus jeunes, soit vers une évolution lentement progressive de la puberté. Finalement, l'âge moyen des premières règles est dans la norme (11 ans) et la taille adulte de ces jeunes filles correspond à leur taille cible (10). Le tableau 2 donne les éléments d'orientations qui permettent de différencier les formes évolutives des formes lentement progressives de puberté précoce.

TABLEAU 2. — Arguments permettant de différencier une puberté précoce vraie d'une forme lentement progressive.

		<b>Puberté précoce évolutive</b>	<b>Puberté précoce lentement progressive</b>
<b>Clinique</b>	<b>Signes cliniques</b>	Passage d'un stade à un autre en moins de 6 mois	Régression spontanée des signes
	<b>Vitesse de croissance</b>	accélérée (> 6cm/an)	normale pour l'âge
	<b>Age osseux</b>	avancé	variable
<b>Échographie</b>	<b>Utérus</b>	Longueur > 35 mm	Longueur < 35 mm
		Forme renflée en poire	Arrondi, en goutte
	<b>Ovaires</b>	Ligne de vacuité présente et totale	
		Peu contributif	Peu contributif
		Ovaires multikystiques	Ovaires multikystique
	<b>E2</b>	Normal ou élevé	Peu contributif
<b>Biologie</b>	<b>Pic de LH après stimulation par la GnRH</b>	> 5 UI/L*	<5 UI/L
	<b>Dosage de LH de base</b>	>0.1 UI/L	<0.1 UI/L
		sensibilité 87 % par rapport à pic LH > 5UI/L (25)	spécificité 63 % par rapport à pic LH < 5UI/L ( 25)

\* valeurs seuils varient en fonction de la méthode de dosage utilisée.

### ***Les pubertés avancées***

Ce terme mal défini désigne les enfants dont les signes pubertaires débutent après la limite habituellement retenue pour définir les pubertés précoces, mais en deçà de la moyenne. Dans ce contexte, l'influence du développement pubertaire sur la taille est débattu : certaines études concluent à une diminution moyenne de la taille de l'ordre de 4 cm dans les pubertés avancées, mais d'autres, dont la méthodologie est plus rigoureuse concluent à l'absence d'effet [5, 11].

## **Bénéfices et risques des traitements des pubertés précoces centrales**

Le traitement des pubertés précoces centrales repose essentiellement sur l'utilisation des agonistes de la GnRH. Des formes retard, à injection mensuelles ou trimestrielles sont utilisées. Les objectifs de ces traitements sont multiples. Ils visent à faire régresser ou à stabiliser les signes de développement pubertaire, tant au niveau physique qu'au niveau psychique et comportemental. Ces traitements visent aussi à améliorer la taille qui peut être compromise par la puberté précoce. Enfin, la tolérance à court, moyen et long terme de ces traitements doit être surveillée.

### ***Résultats à court terme et surveillance***

Après l'instauration du traitement, on assiste habituellement à une régression ou à une stabilisation des signes pubertaires. La pilosité pubienne augmente secondairement sous l'effet des androgènes surrénaliens. La vitesse de croissance diminue habituellement au bout de six à douze mois de traitement, de même que la vitesse de maturation osseuse.

L'efficacité biologique de ces traitements doit être surveillée. Chez le garçon, la testostérone plasmatique est un index fiable, l'objectif étant d'obtenir une concentration plasmatique  $\leq 0,30$  ng/ml (dosage RIA). Chez la fille, les dosages d'œstradiol, sont peu discriminants. Le critère habituellement retenu pour attester du freinage efficace de l'axe gonadotrope est l'absence de réponse de la LH à la GnRH exogène, avant l'injection suivante (donc en fin d'action de l'injection précédente) [12]. Si la compliance paraît correcte, l'intolérance cutanée (voir tolérance) est la première cause d'inefficacité de ces traitements.

### ***Résultats à long terme***

L'analyse des résultats à long terme des agonistes de la GnRH donne des indications sur la conduite à long terme du traitement. L'objectif de ces traitements est de restaurer une chronologie pubertaire physiologique, sans induire de retard pubertaire iatrogène et de compenser la perte staturale induite par la puberté précoce. Dans les séries publiées, le gain statural estimé par la différence entre taille prédite avant traitement et taille adulte varie entre 2,9 et 9,8 cm (Figure 2) [13]. Les facteurs de variation de l'efficacité de ces traitements sont discutés [13]. Le moment optimal pour l'arrêt des traitements est débattu [14, 15] et nous les arrêtons habituellement vers l'âge physiologique moyen de début de la puberté (onze ans chez la fille) [13].

### ***Tolérance***

La tolérance des agonistes de la GnRH est en général bonne. Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont liés à la l'hypogonadisme induit par le traitement, bouffées de chaleur, asthénie, céphalées. Les effets sur la composition corporelle ont été également largement discutés. Sous traitement, on assiste à une augmentation en moyenne modérée du BMI. Les études de composition corporelle

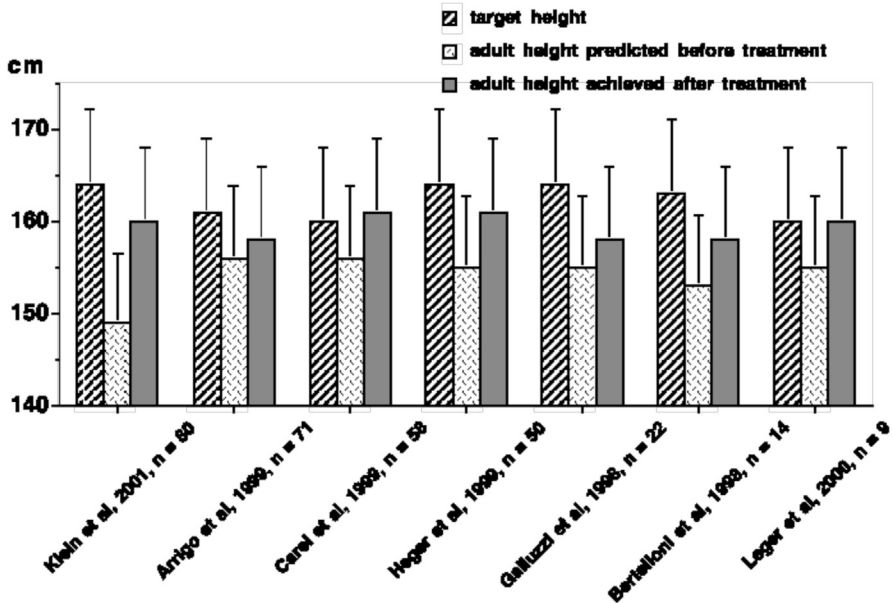


FIG. 2. — Résultats auxologiques de quelques études évaluant les agonistes GnRH dans les pubertés précoces ; modifié à partir de (13).

confirment une augmentation de la masse grasse et une diminution de la masse maigre [16]. Le problème de l'effet du traitement sur la masse osseuse a également été largement débattu et les données à long terme montrent une normalisation de la masse osseuse après l'arrêt du traitement [17]. Les phénomènes d'intolérance locale au point d'injection concernent entre 5 et 15 % environ des patients dans les séries publiées. Ils semblent plus fréquents avec les injections sous-cutanées qu'avec les injections intra-musculaires [18, 19].

### Aspects psychosociaux des pubertés précoces et de leur traitement

Les aspects psycho-sociaux des pubertés précoces sont la préoccupation majeure des familles qui consultent pour puberté précoce alors que les médecins sont en général focalisés sur les aspects étiologiques et staturaux. Les patientes sont en moyennes plutôt solitaires, avec un score d'isolement élevé, et une tendance à la dépression. Elles sont essentiellement préoccupées par leur apparence alors que les parents sont inquiets de la survenue des règles [20]. Le risque d'abus sexuel est plus élevé lorsqu'il y a précocité sexuelle [21]. Les conséquences à long terme sont moins bien connues. Dans une étude portant sur 466 jeunes femmes, une équipe suédoise a analysé l'impact de la précocité pubertaire sur le comportement social. Les jeunes filles ayant leurs règles avant onze ans avaient des premiers rapports sexuels plus



précoces (moyenne : 14,9 ans), se mariaient plus tôt, étaient plus jeunes lors du premier enfant, avaient une activité professionnelle plus précoce et un niveau d'études inférieur à celui des jeunes filles ayant leurs règles tard [22]. Contrastant avec ces données sur des patientes non traitées, on ne dispose pas de données concernant l'insertion psychosociale des patientes ayant été traitées pour une puberté précoce.

### **Indications (et non indications) des agonistes de la GnRH dans les pubertés précoces**

Les manifestations pubertaires précoces ne sont pas synonymes de puberté précoce centrale et de nombreux variant non évolutifs de puberté précoce ont été décrits. L'âge physiologique de début de la puberté est une notion statistique qui dépend de l'ethnie, de l'état nutritionnel, et de facteurs individuels génétiques et épigénétiques mal connus.

Nous utilisons pour orienter les indications thérapeutiques des agonistes de la GnRH plusieurs critères qui doivent être concordants (tableau 2) :

- La puberté a-t-elle commencé strictement avant 8 ans chez la fille et 9,5 ans chez le garçon? Ce critère n'est pas toujours précis car il repose sur l'interrogatoire. Par ailleurs, plus la puberté a commencé avant cet âge " limite ", plus la justification du traitement sera nette.
- La puberté est elle cliniquement évolutive ? Il est essentiel d'observer une progression des signes de puberté avant d'envisager un traitement, sauf si la puberté est vue d'emblée à un stade avancé (trois et plus).
- Existe-t-il des signes biologiques d'évolutivité? La confirmation biologique de l'activation de l'axe gonadotrope est importante tant pour éliminer une puberté précoce d'origine " périphérique " que pour confirmer l'évolutivité de la puberté centrale. Le pic de LH au cours du test à la GnRH reste le meilleur signe. La valeur seuil devra bien sûr être étalonnée en fonction des dosages et des normes de chaque laboratoire. Elle se situe, en général, pour les dosages fluorométrique ultra-sensibles vers 5 à 7 voire 10 UI/L.
- D'autres considérations peuvent être prises en compte mais nous semblent complémentaires par rapport aux critères précédents :
  - La puberté précoce compromet-elle de façon sensible la taille adulte? Ce critère est sujet à de nombreuses limites : notion de taille cible, imprécision de la lecture de l'âge osseux et de la prédiction de taille.
  - La puberté précoce survient-elle dans un contexte de surpoids ? Ce point n'a pas été analysé de façon détaillée, mais il nous apparaît qu'un surpoids important est une contre-indication relative au traitement.
  - La puberté précoce compromet-elle l'équilibre psychologique de l'enfant ? Cet aspect est difficile à quantifier mais devra être évalué avant d'envisager un traitement.

Enfin, il nous paraît important d'insister sur le fait que les anomalies isolées de la taille ne sont pas des indications thérapeutiques des agonistes de la GnRH. En effet, l'effet bénéfique des agonistes de la GnRH sur la taille adulte dans les pubertés précoces a créé la tentation d'améliorer par le même moyen la taille adulte dans les petites tailles idiopathiques et dans les pubertés "avancées" (début entre 8 et 10 ans) avec pronostic de taille défavorable. De nombreuses publications ont maintenant clairement montré l'absence de bénéfice statural dans ces situations.

### BIBLIOGRAPHIE

- [1] MITAMURA R, YANO K, SUZUKI N, ITO Y, MAKITA Y, OKUNO A. — Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85 (3) : 1074-80.
- [2] HERMAN-GIDDENS ME, SLORA EJ, WASSERMAN RC, BOURDONY CJ, BHAPKAR MV, KOCH GC, et al. — Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*, 1997 ; 99, 505-12.
- [3] MUL D, FREDRIKS AM, VAN BUUREN S, OOSTDIJK W, VERLOOVE-VANHORICK SP, WIT JM. — Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr. Res.*, 2001, 50 (4), 479-86.
- [4] AKSGLAEDE L, SORENSEN K, PETERSEN JH, SKAKKEBAEK NE, JUUL A. — Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*, 2009, 123 (5), e932-9.
- [5] LINGLART A, LAHLOU N, ADAMSBAUM C, ROGER M, CAREL JC. — Pubertés précoces. *Encycl Méd. Chir.*, (Elsevier, Paris), 2002.
- [6] KAPLOWITZ PB, OBERFIELD SE. — Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics*, 1999, 104, 936-41.
- [7] CAREL JC, EUGSTER EA, ROGOL A, GHIZZONI L, PALMERT MR, ANTONIAZZI F, et al. — Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*, 2009, 123 (4), e752-62.
- [8] NEELY EK, WILSON DM, LEE PA, STENE M, HINTZ RL. — Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J. Pediatr.*, 1995, 127 (1), 47-52.
- [9] CHALUMEAU M, HADJIATHANASIOU CG, NG SM, CASSIO A, MUL D, CISTERNINO M, et al. — Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule. *J. Pediatr.*, 2003, 143 (4), 445-50.
- [10] PALMERT MR, MALIN HV. — Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 415-23.
- [11] VIZMANOS B, MARTI-HENNEBERG C, CLIVILLE R, MORENO A, FERNANDEZ-BALLART J. — Age of pubertal onset affects the intensity and duration of pubertal growth peak but not final height. *Am. J. Human Biol.*, 2001, 13 (3), 409-16.

- [12] BHATIA S, NEELY EK, WILSON DM. — Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy. *Pediatrics*, 2002, 109 (2), E30.
- [13] CAREL JC, LAHLOU N, ROGER M, CHAUSSAIN JL. — Precocious puberty and statural growth. *Hum. Reprod. Update*, 2004, 10 (2), 135-47.
- [14] CAREL JC, ROGER M, ISPAS S, TONDU F, LAHLOU N, BLUMBERG J. et al. — Final height after long-term treatment with triptorelin slow-release for central precocious puberty: importance of statural growth after interruption of treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 1973-8.
- [15] KLEIN KO, BARNES KM, JONES JV, FEULLAN PP, CUTLER GBJ. — Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86 (10), 4711-6.
- [16] PALMERT MR, MANSFIELD MJ, CROWLEY WFJ, CRIGLER JFJ, CRAWFORD JD. — Boepple PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84 (12), 4480-8.
- [17] BERTELLONI S, BARONCELLI GI, SORRENTINO MC, PERRI G, SAGGESE G. — Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur. J. Pediatr.*, 1998, 157 (5), 363-7.
- [18] CAREL JC, LAHLOU N, JARAMILLO O, MONTAUBAN V, TEINTURIER C, COLLE M., et al. — Treatment of central precocious puberty by subcutaneous injections of leuprorelin 3-month depot (11.25 mg). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87 (9), 4111-6.
- [19] CAREL JC, LAHLOU N, GUAZZAROTTI L, JOUBERT-COLLIN M, ROGER M, COLLE M. et al. — Treatment of central precocious puberty with depot leuprolide acetate. *Eur. J. Endoc.*, 1995, 132, 699-704.
- [20] XHROUET-HEINRICH D, LAGROU K, HEINRICH C, CRAEN M, DOOMS L, MALVAUX P., et al. — Longitudinal study of behavioral and affective patterns in girls with central precocious puberty during long-acting triptorelin therapy. *Acta Paediatr.*, 1997, 86 (8), 808-15.
- [21] HERMAN-GIDDENS ME, SANDLER AD, FRIEDMAN NE. — Sexual precocity in girls. An association with sexual abuse? *Am. J. Dis. Child.*, 1988, 142 (4), 431-3.
- [22] STATTIN H. — Adult outcome of early puberty in girls. *Pediatr. Res.*, 2001, 49 (6) : 6A.
- [23] BOUVATTIER C, COSTE J, RODRIGUE D, TEINTURIER C, CAREL JC, CHAUSSAIN JL, et al. — Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 3575-8.
- [24] CAREL JC, HAY F, COUTANT R, RODRIGUE D, CHAUSSAIN JL. — Gonadotropin releasing hormone agonist treatment of girls with constitutional short stature and normal pubertal development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81, 3318-22.
- [25] CAREL JC. — Management of short stature with GnRH agonist and co-treatment with growth hormone: a controversial issue. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2006, 25, 254-255, 226-33.



## COMMUNICATION

### **Prises de risque inconsidérées, suicides et tentatives de suicide à l'adolescence**

MOTS-CLÉS : PRISE DE RISQUE. SUICIDE. TENTATIVE DE SUICIDE. ADOLESCENT

#### *Life-threatening behaviours, suicide, attempted suicide and self-inflicted injury*

KEY-WORDS (Index medicus) : RISK-TAKING. SUICIDE. SUICIDE ATTEMPTED. ADOLESCENT

**L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

Xavier POMMEREAU \*

#### RÉSUMÉ

*Le suicide est la deuxième cause de mortalité chez les moins de vingt-cinq ans. En France, chaque année, 550 adolescents se donnent la mort et au moins 40 000 tentent de le faire. Un sujet sur trois récidive dans l'année qui suit, sans compter les prises de risque inconsidérées auxquelles un grand nombre d'entre eux s'expose, notamment sur la route (première cause de mortalité). Les décès par suicide concernent trois garçons pour une fille, du fait des moyens employés (pendaison ou arme à feu, sept fois sur dix). Les tentatives de suicide concernent, elles, trois filles pour un garçon, et résultent d'intoxications médicamenteuses volontaires dans neuf cas sur dix. Face à ce triste constat, un meilleur dépistage des jeunes en situation de mal-être et une prise en charge mieux adaptée de ceux qui sont passés à l'acte sont des priorités de santé publique. Du côté du repérage, l'auteur a effectué avec Marie Choquet, épidémiologiste et directrice de recherche à l'Inserm, une étude en milieu scolaire qui dégage un certain nombre de facteurs de risque aisément identifiables mais qui ne sont pas encore toujours reconnus comme tels par les professionnels de santé et du champ médico-social. L'auteur se propose de passer en revue ces facteurs. Du côté de la prise en charge, l'auteur indique à travers l'expérience de son équipe datant de vingt ans, qu'entre l'évaluation initiale d'un jeune en détresse et le choix de l'orientation thérapeutique la plus adaptée, une période intermédiaire d'observation suffisante devrait être proposée afin de déterminer les raisons de la crise suicidaire. L'auteur se propose d'en décrire les moyens et les modalités.*

\* Psychiatre des hôpitaux, chef du Pôle aquitain de l'adolescent, centre Abadie, CHU de Bordeaux, 89 rue des Sablières — 33077 Bordeaux cedex ; e-mail : xpommereau@gmail.com

Tirés à part : Docteur Xavier POMMEREAU, même adresse.

Article reçu le 2 janvier 2012, accepté le 13 février 2012

## SUMMARY

*In France, suicide is the second cause of death among young people. Each year, 550 people under 25 years of age take their own lives, and at least 40 000 attempt suicide. One in three young people who attempt suicide relapse during the following year. A related concern is at-risk behavior, particular on the roads (vehicle accidents are the leading cause of death among young people). Death by suicide is three times more frequent among boys than girls, because of differences in the methods used (hanging or gunshot, in seven out of ten cases), whereas attempted suicide is three times more frequent among girls than boys and involves drug overdose in nine out of ten cases. Better screening of young people at risk is urgently required. The author proposes easily recognizable risk factors that he and Marie Choquet (Inserm) identified through a study conducted in schools. These factors are not always recognized by professionals who deal with adolescents. Regarding hospital management, the author advocates a well-defined assessment period to determine the reasons for the crisis, interposed between the initial evaluation and the choice of the most appropriate therapeutic option.*

## INTRODUCTION

Lorsqu'ils rapportent l'information d'un nouveau cas de suicide d'enfant ou d'adolescent en France, les médias se font régulièrement l'écho d'une augmentation jugée inquiétante du taux de suicides chez les jeunes. Et ils se perdent en conjectures, arguant de telle ou telle influence sociétale nocive ou conséquence directe d'une situation de harcèlement. Or, comme nous le verrons ci-après, si l'on s'en tient aux données officielles fournies par l'Inserm, les derniers chiffres disponibles (année 2009) font état d'une relative stabilité du taux de suicides depuis quelques années. Même si l'Inserm-CépiDc admet une sous-estimation de ces chiffres d'environ 20 à 25 % en raison de biais statistiques, on est loin d'une situation abusivement qualifiée par certains médias d'*épidémique*.

En revanche, ces dernières années, les urgentistes hospitaliers signalent une forte augmentation des admissions concernant des adolescents de plus en plus jeunes (moins de 16 ans) pour intoxication médicamenteuse volontaire, abus de psychotropes licites ou illicites, ivresse aiguë massive (alcoolémie  $\geq 2$  gr/l) et automutilation. Et l'on constate également que les accidents de la circulation et de la vie courante représentent chez les jeunes un risque souvent corrélé à la prise d'alcool ou de stupéfiants.

On sait évidemment qu'à l'adolescence, la plupart des jeunes veulent expérimenter des conduites d'essais qui les exposent à des *prises de risque* plus ou moins avouées. Si l'on traduisait le mot risque par « écueil », en référence à son origine latine supposée — *resecare* « enlever en coupant » [1] — on pourrait considérer que l'un des enjeux majeurs des relations adultes-adolescents est, pour les premiers, de devoir baliser et éclairer les écueils les plus dangereux, et pour les seconds, d'avoir envie d'aller s'y frotter. Toutefois, dans notre société, cette mise en tension se manifeste de plus en plus précocement, notamment à travers la consommation excessive de

substances psychoactives, plus forte chez les garçons, mais qui concerne un nombre croissant de filles. Les mises en danger se terminent malheureusement de manière dramatique pour certains jeunes, puisque les deux premières causes de décès chez les moins de vingt-cinq ans sont les accidents de la circulation et les suicides, avec une surreprésentation statistique masculine très marquée.

Peut-on facilement déterminer si une conduite relève d'une aspiration suicidaire ? La réponse semble évidente lorsqu'il s'agit d'une conduite caractérisée par l'intention consciente et volontaire de se donner la mort. Mais cette définition bute sur un postulat que notre expérience clinique ne cesse de vérifier : la plupart des conduites humaines ont une double intentionnalité, consciente et inconsciente [2], ce qui rend l'appréciation du « désir de mort » particulièrement difficile à cerner. On peut prétendre vouloir vivre intensément et se mettre en danger de mort, sans savoir que cette quête de sensations extrêmes est en réalité destinée à faire cesser une souffrance insupportable, oublier ses soucis, escamoter les problèmes, bref, *rompre* avec ses difficultés personnelles. D'autres abusent de psychotropes pour apaiser leurs tensions ou « dormir » d'une léthargie toxique qu'ils espèrent réparatrice, et trouvent la mort en guise de repos salvateur. Et ceux qui disent vouloir cesser de vivre ne savent pas qu'ils espèrent secrètement mettre fin à cette vie-là et à ses tourments, quitte à se défaire de leur corporéité... pour exister davantage morts que vivants en occupant à jamais la mémoire de leurs proches [3]. C'est le terrible paradoxe du suicide à l'adolescence : vouloir *en finir*, pour rompre avec le mal-être, mais rester omniprésent dans la tête des siens.

Dans tous les cas, c'est le *désir de rupture* qui doit être reconnu à temps par les témoins. Il ne s'agit plus de simples « incartades », mais de conduites destinées à *trancher dans le vif* de sa chair, de ses pensées ou de ses relations à autrui, ruptures qui concernent — les chiffres ci-après le confirment — 10 à 15 % des adolescents. Tous les accidents ne doivent évidemment pas être pris pour des équivalents suicidaires, mais il est impératif d'apprécier, avant qu'il ne soit trop tard, la gravité de l'exposition aux conduites à risque, dès lors qu'au sens propre ou au figuré elles deviennent « tranchantes » pour se couper brutalement du mal-être. C'est cette différence entre *écarts* et *ruptures* qui permet de repérer les adolescents suicidaires, comme nous l'avons observé dans une étude en milieu scolaire [4]. Nous rappellerons les principales formes de ces conduites de rupture encore insuffisamment reconnues comme telles par certains professionnels de santé et du champ médico-social. En présence de facteurs de gravité tels que la précocité d'apparition, le cumul, l'intensité, la répétition et la chronicité des mises en danger de soi, une période d'observation approfondie en milieu hospitalier, à distance de la famille et de l'école, devrait pouvoir être envisagée. Nous verrons avec quels moyens et selon quelles modalités, c'est ce que propose notre équipe au centre Abadie depuis vingt ans, en accueillant environ 350 jeunes suicidaires par an pour une durée de séjour de trois semaines en moyenne.

## REPÈRES STATISTIQUES GÉNÉRAUX

En France métropolitaine, avec environ mille décès et près de vingt mille blessés par an, les accidents de la circulation représentent un risque majeur chez les moins de vingt-cinq ans, en cyclomoteur pour les plus jeunes, à partir de quinze ans, en voiture pour les plus âgés [5]. Huit fois sur dix, les victimes sont de sexe masculin. Plus de la moitié des décès se produit durant les week-ends et jours fériés. La nuit, la conduite en rase campagne, la vitesse excessive, l'absence de vigilance dans des véhicules surchargés, sont souvent associées aux sorties en discothèque. Et terrible constat, près de quatre jeunes tués sur dix ont été victimes d'un accident impliquant la prise d'alcool. Récemment présentée dans une note de travail par l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT), la septième enquête nationale ESCAPAD<sup>1</sup> menée en mars 2011 auprès de plus de trente mille jeunes gens âgés de dix-sept ans [6], indique que l'usage régulier d'alcool est orienté à la hausse (10,5 %), avec une augmentation notable des ivresses répétées et régulières. L'enquête ESPAD<sup>2</sup> qui concerne les élèves de seize ans [7] va dans le même sens : usage régulier d'alcool (13 %), ivresses répétées (3,5 %), consommation régulière de cannabis (3,4 %). À la lumière de tels chiffres, on peut penser que l'abus de substances psychoactives (médicaments psychotropes compris) est sans doute responsable d'une partie des *accidents de la vie courante*<sup>3</sup> survenant chez les moins de vingt-cinq ans, notamment par noyades et chutes, sachant que dans un cas sur cinq les circonstances restent non précisées [8].

Avec environ 550 décès par an, le suicide est la deuxième cause de mortalité chez les jeunes [9]. On admet que ces chiffres sont sous-estimés de 20 à 25 % en raison de biais statistiques. Trois suicidés sur quatre sont de sexe masculin. Rare avant l'âge de quinze ans, le suicide surtout les quinze vingt-quatre ans (93 %). La surmortalité masculine s'explique par le fait que les garçons utilisent plus souvent des moyens violents et radicaux : 74 % se suicident par pendaison ou usage d'une arme à feu [10-12]. Au niveau européen, la France se situe en quatrième ou cinquième position des pays à fort taux de suicide — tous situés en Europe du Nord. Parmi eux, les différences observées d'un pays à l'autre sont peu significatives. Un tel constat conduit évidemment à dénoncer les effets délétères de la modernité dans les pays industrialisés où, notamment, l'individualisme et l'esprit de compétition peuvent menacer l'intégration des plus vulnérables dans le corps social et altérer les dynamiques familiales. Retenons que le contexte sociétal contribue à appauvrir les liens interhumains et à fragiliser ceux qui ont du mal à trouver leur place, en famille et en société.

Les études épidémiologiques ne permettent pas d'établir un « profil type » du jeune suicidé, mais on observe une surreprésentation d'individus issus de régions rurales

1. *Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation à la Défense.*

2. *European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs.*

3. Traumatismes non intentionnels excluant les accidents de la circulation et les accidents du travail.



et de sujets en situation de difficultés socio-familiales patentes. Les principaux facteurs de risque relevés sont les suivants : déscolarisation précoce, qualification professionnelle faible, absence d'emploi stable, famille perturbée par le chômage, la désunion, l'instabilité, la maladie. D'autres facteurs de risque, moins visibles socialement, sont fréquemment retrouvés : précarité des liens interpersonnels, troubles psychologiques et des conduites, famille plus exposée aux morts violentes et aux ruptures de tous ordres. Enfin, tous les jeunes suicidés sont loin d'être des malades mentaux, mais certains troubles psychiatriques augmentent fortement le risque de décès par suicide ; c'est en particulier le cas de la schizophrénie, de la dépression grave et de l'anorexie mentale [13, 14], affections qui multiplient le risque statistique par vingt ou trente.

Tandis que les morts violentes et blessures physiques graves dues à des actes délibérés ou à des prises de risque inconsidérées touchent principalement les jeunes hommes, les tentatives de suicide (TS) sont elles, surtout féminines. Selon les estimations officielles, le tiers des deux cent mille suicidants hospitalisés chaque année en France concerne des sujets de moins de vingt-cinq ans dans la proportion de trois femmes pour un homme [10]. Les enfants sont rarement impliqués, mais la part des jeunes adolescents (douze seize ans) a considérablement augmenté au cours des quinze dernières années, surtout chez les filles. Neuf fois sur dix, les jeunes suicidants ont effectué une intoxication volontaire aiguë, le plus souvent au moyen de médicaments psychotropes régulièrement prescrits. Près d'un tiers récidivent dans l'année qui suit la tentative, la gravité du geste augmente avec la répétition et toute TS expose son auteur à un risque ultérieur significatif de décès par suicide ou par autre mort violente [15].

Contrairement à une opinion répandue, la corrélation entre idées de suicide et passage à l'acte est forte, ce qui doit inciter à prendre au sérieux les *intentions* autant que les *menaces* suicidaires. Dans les enquêtes en population générale, si 8 % des garçons et 13 % des filles âgés de onze à dix-neuf ans déclarent penser fréquemment au suicide, parmi eux 41 % reconnaissent avoir déjà fait une TS [12]. Malgré ces chiffres, les menaces suicidaires sont encore trop souvent perçues par l'entourage comme l'exercice d'un chantage auquel il ne faudrait pas accorder une importance excessive pour éviter la manipulation. Les mêmes personnes ont tendance à ne prendre en considération que les jeunes « qui se donnent les moyens d'en finir », interprétant les velléités et les actes bénins des autres comme de simples « gestes d'appel » ou de banales « manœuvres d'intimidation. » De telles positions de principe sont dangereuses ; elles ne retiennent que la pression intentionnelle qu'exercent les jeunes suicidaires sur autrui, et négligent l'intentionnalité inconsciente et l'ambivalence qui caractérisent leurs conduites.

On sait que les jeunes suicidants présentent des symptômes anxio-dépressifs dont la précocité d'apparition, l'intensité des manifestations et la comorbidité avec d'autres conduites pathologiques peuvent révéler de graves troubles évolutifs de l'humeur ou de la personnalité. Dans notre propre expérience [3], et en tenant compte de l'évolution des adolescents examinés au cours des deux années suivant leur TS, la

proportion de jeunes suicidants atteints d'une pathologie mentale est d'environ un sujet sur cinq, le risque se révélant nettement plus élevé chez les garçons (un tiers) que chez les filles. Parmi ces jeunes, les diagnostics le plus souvent retenus sont ceux de maladie dépressive (15 %), de psychose (8 %) et d'état-limite ou personnalité *borderline* (10 %).

Les familles des jeunes suicidants sont marquées par les ruptures de tous ordres et les troubles graves des relations (violences physiques et sexuelles, abandons, rejets et reniements, etc.) majorés par l'alcoolisme ou la toxicomanie, la dépression, la maladie mentale ou le comportement suicidaire des parents et ascendants. Il n'est cependant pas rare que les adolescents concernés évoluent dans des familles apparemment « sans histoires » où les difficultés relationnelles sont liées au flou de la place et du rôle de chacun et à l'« incestualité » de la dynamique familiale. À travers ce mot évocateur, nous faisons référence aux modes de relations intrafamiliales se transformant en intolérables effets de *rapproché* lorsque la puberté sexualise tous les liens (exclusivité relationnelle avec l'un des parents excluant l'autre, attitudes parentales excessivement possessives et intrusives, etc.).

## LES CONDUITES DE RUPTURE

Avec Marie Choquet, épidémiologiste de l'Inserm, nous avons publié il y a une dizaine d'années une étude portant sur le repérage du risque suicidaire chez les collégiens et lycéens fréquentant l'infirmerie scolaire [4]. Nous avons ainsi pu vérifier que ce lieu était un véritable *observatoire du mal-être* des adolescents, puisque les élèves les plus enclins à aller souvent à l'infirmerie constituent une population « à risque », quelle que soit la raison pour laquelle ils s'y rendent. Et si peu expriment spontanément des idées suicidaires ou de graves perturbations personnelles ou familiales, la plupart acceptent facilement de renseigner un auto-questionnaire précis et de répondre aux questions de l'infirmière, dès lors que celle-ci se sent suffisamment « à l'aise » pour les poser. Cet aspect est important, car ces élèves sont connus pour solliciter eux-mêmes les professionnels de santé hors du cadre scolaire (la moyenne des consultations de médecins de ville est le double de celle observée chez les adolescents de la population générale), ce qui n'en fait pas, contrairement à certaines idées reçues, une population réfractaire aux soins. Ils redoutent le jugement et le regard critique des adultes, mais espèrent être reconnus et aidés dans leur souffrance. Ce point positif nécessite que les professionnels consultés s'emploient à faciliter le dialogue avec les adolescents, en se montrant notamment respectueux mais assez directs dans leurs questions, car les adolescents détestent la « langue de bois » et les circonvolutions verbales.

Un commentaire complémentaire moins optimiste doit toutefois être ajouté : les deux tiers des élèves consultants sont des filles, ce qui confirme qu'en ville ou à l'école, celles-ci utilisent davantage les dispositifs d'aide et de soin que les garçons, pourtant à fort risque statistique. Eux se manifestent surtout à travers des conduites antisociales qui les confrontent plus souvent aux autorités administratives, voire

dans les cas graves, à la police ou à la justice. Et leur éventuelle « médicalisation » est généralement plutôt *subie* que choisie, à travers la fréquentation des urgences hospitalières (ivresses, accidents). Il faudrait donc cesser de banaliser ces « passages aux urgences », et les assortir d'une évaluation médico-psychologique systématique — principe encore loin d'être retenu dans la plupart de nos hôpitaux, faute de moyens, face à l'afflux croissant des admissions, et en lien avec l'engorgement de ces services dû à l'absence d'un dispositif efficace de tri des « petites » et « grandes » urgences.

Quoi qu'il en soit, notre étude montre que les adolescents consultants qui sont en quête d'aide se caractérisent paradoxalement par diverses formes de ruptures destinées à « se couper » de leur mal-être ou d'une situation jugée insupportable. La rupture peut s'exprimer jusqu'à la déchirure à travers l'abus de substances psychoactives : comparée à la population générale du même âge, cette population prend davantage de médicaments pour dormir ou contre la nervosité ; elle consomme plus de tabac, d'alcool et de cannabis (deux à trois fois plus), et déclare une fréquence importante d'ivresses prononcées. Elle reconnaît plus d'antécédents de TS, généralement par intoxications médicamenteuses volontaires (une fille sur cinq et un garçon sur dix), mais aussi, dans notre expérience, des vellétés de strangulation souvent passées inaperçues.

La rupture prend également la forme de l'absentéisme ou de la fugue caractérisée, autre manière de *dire en acte* : « Je me casse. » Quatre consultants sur dix déclarent ainsi « partir sans prévenir où ils vont », la fugue constituée et reconnue comme telle concernant un jeune sur sept, soit trois fois plus que les élèves de la population générale.

Les troubles du sommeil sont fréquents, sous la forme de difficultés d'endormissement avec envahissement de la conscience par les « idées noires ». La rupture peut se traduire par un sommeil haché, entrecoupé d'épisodes cauchemardesques et de phases d'éveil angoissé, ainsi que par le réveil matinal précoce caractéristique de la dépression.

La déchirure peut encore être cutanée, à travers les automutilations (un consultant sur quatre), phénomène qui n'a cessé de prendre de l'ampleur chez tous les adolescents en mal-être. Rarement reconnues comme suicidaires (à la différence des phlébotomies), il s'agit de scarifications superficielles, d'abrasions ou de brûlures de la peau effectuées typiquement sur l'avant-bras opposé à la main directrice, qui représentent, avec l'ivresse alcoolique, l'une des formes les plus précoces de rupture annonçant un risque suicidaire élevé. Comme l'a montré, depuis, le travail de notre équipe du centre Abadie, ce risque est encore plus important, avec une comorbidité marquée dans le registre des troubles graves de la personnalité, chez les adolescents qui s'infligent ces violences cutanées sur d'autres parties du corps, en particulier le ventre et les cuisses [16].

Au cours de la dernière décennie, nous avons également observé le développement des ruptures alimentaires, par excès (crises de boulimie suivies de vomissements provoqués) ou par défaut (restrictions anorexiques).

Nombre de ces violences agies sont corrélées à des antécédents de violences physiques ou sexuelles subies. Dans notre étude de 2001 [4], deux tiers des consultants disent avoir été victimes de moqueries, un quart de violence physique et 12 % des filles et 3 % des garçons de violences sexuelles. Enfin, les consultants déclarent plus d'antécédents d'accidents que les autres, et reconnaissent diverses prises de risque privilégiant les sensations fortes pour « oublier » les émotions douloureusement ressenties.

Toutes ces conduites de rupture accompagnent ou annoncent un risque suicidaire élevé, les antécédents de TS et la récurrence des idées de suicide aggravant évidemment ce risque. Cinq critères de gravité sont impérativement à prendre en compte : la précocité d'apparition des premières « déchirures » (avant l'âge de quinze ans), le cumul de différentes formes de rupture, leur intensité, la répétition de ces conduites, et la chronicité des modes de coupure d'avec la souffrance et/ou la réalité. Ajoutons un sixième critère : l'« inversion » des conduites en fonction du sexe, lorsqu'une jeune fille adopte des conduites de rupture typiquement masculines (violences contre autrui, déchirures aux drogues, attitudes de défi), ou qu'un jeune homme se scarifie, avale des médicaments en excès ou développe des crises de boulimie avec vomissements provoqués.

## **NÉCESSITÉ D'UN « SAS DE DÉCOMPRESSION »**

La Haute Autorité de Santé (HAS) a repris les recommandations professionnelles publiées par l'ANAES <sup>4</sup> en 1998 [17], considérant comme indispensable « la triple évaluation somatique, psychologique et sociale des jeunes suicidants admis en service hospitalier d'urgence ou de réanimation ». Ces recommandations sont aujourd'hui appliquées dans la plupart des hôpitaux français, mais les praticiens qui les mettent à l'œuvre manquent souvent de temps et de disponibilité pour effectuer une évaluation médico-psychologique approfondie. Le flux des admissions, l'absence de lits-portes, et plus généralement le manque de lits de pédiatrie ou de médecine à même d'assurer le relais, compliquent singulièrement leur tâche. La gravité somatique du passage à l'acte, la cohérence du discours, le niveau apparent de l'humeur, la nature du facteur déclenchant invoqué, la demande des parents, sont les principaux critères qui conditionnent le type d'orientation ultérieure, ambulatoire ou institutionnelle. À chaud, que disent les rescapés lorsqu'ils se réveillent ? Certains regrettent de ne pas avoir trouvé une bonne fois la paix éternelle ; d'autres, les plus nombreux, nient avoir voulu mettre fin à leurs jours, parlant d'un besoin urgent de repos, non d'un désir de mort. La plupart déploient au décours de leur TS une surprenante vitalité, interrogeant les soignants des urgences pour savoir qui, de leur entourage, s'est manifesté depuis leur arrivée à l'hôpital, avant d'exiger leur sortie immédiate pour rejoindre leurs proches et reprendre leurs activités. Banalisation, dénégation et précipitation constituent une nouvelle « urgence » qui résonne

---

4. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.

comme un besoin d'annulation teinté de culpabilité et qui s'amplifie face à l'incompréhension ou aux attitudes de rejet plus ou moins marquées dont les jeunes suicidants sont l'objet. Ce besoin d'effacement fait évidemment écho à celui des soignants dont la rotation rapide des lits impose des sorties rapides dès la fin des soins somatiques, et à celui des proches tentés eux aussi de soustraire les adolescents d'une scène où pourrait se révéler au grand jour d'éventuels dysfonctionnements familiaux.

C'est ce contexte de « crise dans la crise » qui nous a amené à créer en 1992, au CHU de Bordeaux, une unité-relais spécialisée de quinze lits, dotée d'une équipe pluridisciplinaire formée — en ETP <sup>5</sup> — de deux psychiatres, un interne en psychiatrie, deux psychologues, deux assistantes sociales, douze soignants et deux agents d'entretien. Cette unité nommée UMPAJA <sup>6</sup>, la première du genre en France dans des indications aussi spécifiques, accueille environ 350 jeunes « suicidaires » par an — après une TS, en relais des Urgences, ou en prévention, compte tenu des conduites de rupture observées. La durée moyenne de séjour est de trois semaines. L'objectif est d'effectuer un bilan approfondi dans un cadre souple et tolérable, chargé de supports symboliques, afin de créer une mobilisation, une dynamique propice à la réflexion et au dialogue. En l'occurrence, ce que propose notre équipe, c'est un service hospitalier à l'intérieur duquel on ne distingue pas d'un côté les aspects hôteliers et, de l'autre, les outils « nobles » du soin. Il s'agit au contraire d'articuler les espaces et les temps pour fournir des métaphores véhiculant les principes-clés de contenance (non de détention ou de rétention), de protection et de différenciation (distinctions entre dedans/dehors, interne/externe, intime/collectif, individuel/groupe). L'expérience aidant, l'ensemble de l'équipe a, peu à peu, défini les divers composants de ce cadre en cherchant à les mettre en cohérence pour qu'ils produisent des figurations susceptibles d'être acceptées puis saisies par les jeunes en souffrance.

L'architecture du service distingue ainsi nettement les espaces publics et privés. Le couloir, le réfectoire, la buanderie, la salle de repos-bibliothèque, le balcon sécurisé, sont des espaces publics de libre circulation. Par contre, les espaces dédiés aux échanges soignants-soignés, c'est-à-dire la salle réservée aux soins physiques et les pièces où se déroulent les entretiens, ont une situation d'entre-deux et sont préservés du bruit et du regard. Ces zones de rétablissement des limites — corporelles et psychiques — sont en quelque sorte « coupées » du monde des excitations et des connivences. Elles sont aussi spécialisées. Sauf impossibilité due à l'état de l'adolescent, les soins corporels ne sont jamais effectués dans les chambres. Ils relèvent de la salle de soins, et se déroulent hors de la présence d'observateurs. De même, aucun entretien « psy » n'a lieu dans les chambres considérées comme des espaces privés de repos. La plupart de celles-ci sont individuelles et dotées de portes pleines dépourvues de « regard ». Il y a cependant une chambre médicalisée (lorsque l'état physique d'un jeune le nécessite) et deux chambres doubles (pour les jeunes patients ne pouvant pas supporter de rester seul, au moins au début du

5. Equivalent temps plein.

6. Unité médico-psychologique de l'adolescent et du jeune adulte.

séjour). Les soignants n'entrent jamais dans les chambres sans frapper avant d'entrer.

Aucun séjour ne peut avoir lieu sans le consentement de l'adolescent. Chaque jeune patient visite d'abord le service en compagnie d'un soignant qui lui en explique le fonctionnement. Il prend ensuite connaissance avec lui du règlement intérieur dont il doit lire et commenter les divers points spécifiés dans un livret d'accueil. L'adolescent peut alors demander au soignant des précisions supplémentaires, moment évidemment très révélateur de la manière dont il se représente les limites. Le séjour peut officiellement débiter lorsque le jeune déclare accepter de se conformer à ce règlement écrit qui débute par cette phrase : « Ici, chacun s'engage à se respecter lui-même et à respecter les autres ». La « ritualisation » protocolaire de l'accueil comporte une autre obligation non suspensive : celle de souscrire aux 48 heures d'isolement inaugural, figuration de la rupture à travers laquelle l'institution reprend la main (tant auprès de l'adolescent que de son entourage). Dans cet intervalle, les parents sont reçus par l'une des assistantes sociales du service, pour qu'ils puissent déposer leur propre souffrance, témoigner des difficultés rencontrées et être reconnus comme des interlocuteurs à part entière. Parents qui bénéficieront ensuite d'entretiens familiaux en présence de l'adolescent et du psy référent.

Au cours de son séjour, chaque adolescent doit s'impliquer dans les actes de la vie quotidienne (rangement de sa chambre, gestion de son linge en utilisant la laverie interne au service). Il doit aussi mettre son prénom sur un tableau pour participer à un « tour d'entretien » (auto-désignation de deux responsables journaliers de l'état du réfectoire et des parties communes). Mettre de l'ordre dans ses affaires, se gérer, laver son linge soi-même (et non plus en famille), s'inscrire volontairement dans un entretien visant à faire le ménage, sont ainsi des expressions permettant à chacun de naviguer du sens propre au sens figuré.

Les jeunes savent d'emblée que la durée d'hospitalisation n'excédera en aucun cas quatre semaines. Il est en effet important de leur proposer un temps tolérable, représentable, et de figurer une transition, un passage, en évitant l'enlisement dans la répétition qui ferait perdre leur valeur aux figurations proposées. En revanche, chaque adolescent peut avoir la possibilité d'effectuer plusieurs séjours entrecoupés d'intervalles libres, afin qu'il puisse apprécier lui-même ses possibilités d'engagement thérapeutique ambulatoire et voir s'il parvient à faire face aux exigences de la réalité.

Les journées sont rythmées par un programme d'activités qui comprend des rencontres formelles obligatoires (entretiens individuels, groupes de parole), des ateliers d'expression et des plages de temps libre. L'« expression » fait évidemment appel à divers types de médiation (expression corporelle, « boîte éducative », atelier d'écriture, contes et légendes, etc.), de même que la « projection » (punching-ball, mur d'expression libre, arts plastiques). Les trois registres du langage (expression, inscription, communication) sont déclinés aux sens propre et figuré. L'ensemble contribue à définir un cadre dense, mobilisateur, assorti de « prises d'air », propre à

constituer un espace de soins intensifs pouvant figurer la « réanimation psychique ». Les entretiens (avec un soignant ou un psy) ont également une durée calibrée en fonction de leur nature (20, 30 et 45 minutes), afin d'amener le jeune à se contenir et à ne plus se déverser sans limite, ce qui le prépare à pouvoir supporter les séances de psychothérapie qui lui seront ultérieurement proposées. Chaque patient est pris en charge par les soignants et par un psychiatre et un psychologue référents qui reverront l'adolescent après sa sortie, parallèlement au suivi ambulatoire assuré par un correspondant de ville ou, à défaut, par le département de consultations externes du centre Abadie.

## CONCLUSION

Les adolescents suicidaires sont des jeunes en *mal-être*. Ils se disent mal dans leur peau, mal dans leur tête, dans l'incapacité de donner du sens à leur vie. Certains d'entre eux présentent de graves troubles de l'humeur ou de la personnalité. Mais la plupart ne sont pas malades. Ils sont *en souffrance* parce qu'ils ont l'impression douloureuse de ne pas parvenir à « se trouver » et à se vivre comme sujets à part entière, distincts et respectés comme tels par les autres. Les plus jeunes éprouvent un sentiment de « non-existence » à un moment critique où la puberté oblige chacun à une double reconnaissance : se reconnaître (soi-même) et être reconnu (par les autres) à la fois comme *le même* — toujours aussi unique et singulier, en continuité avec soi — et un individu dorénavant *différent* du fait de l'avènement du corps génital et de la sexualisation des liens. Ce double mouvement et l'inscription qui en résulte dans la différence des sexes et des générations fondent le sentiment d'identité, construction évolutive qui apparaît — chez ces adolescents en difficulté — barrée, bafouée, niée ou attaquée. Les raisons du mal-être peuvent évidemment être multiples. Elles appartiennent souvent à l'histoire personnelle et familiale de ces adolescents et se révèlent lors de la survenue d'événements de vie défavorables — généralement des situations de perte ou d'abandon. Le contexte sociétal en favorise l'émergence dans la mesure où notre société moderne individualiste reconnaît davantage l'identité *objective* (ADN, empreintes biologiques) et le positionnement spatial d'un objet en mouvement (GPS), que l'identité *subjective* et la situation du sujet dans le corps social.

Avoir le sentiment de « non-exister » mène à une logique de *rupture*, ce qui peut sembler paradoxal à première vue mais ne l'est pas. Il s'agit en effet, pour ces adolescents, de faire cesser une souffrance qui leur est intolérable ; ce faisant, ils s'emploient à rompre d'une manière active pour mieux se défaire d'une situation ou d'une position subie, jugée intenable ; en tranchant ainsi, ils espèrent secrètement se démarquer, se distinguer, et donc se faire reconnaître ; à leur insu, l'intensité de la rupture qu'ils expriment témoigne enfin d'une volonté plus ou moins affirmée de « marquer l'autre » pour davantage exister à ses yeux. Toutes ces intentions (dont certaines ne sont pas conscientes) se trouvent convoquées avec une acuité extrême

dans l'acte suicidaire. Notre postulat est d'ailleurs qu'il ne peut pas y avoir de tentative du suicide sans, d'une part, une souffrance identitaire majeure et, d'autre part, une revendication d'existence et de reconnaissance, fut-ce à titre posthume.

Comment aider ces jeunes, dans nos pratiques ? En reconnaissant à temps toutes les conduites de rupture, en leur permettant d'exprimer leurs souffrances autrement qu'à travers des passages à l'acte, et en mesurant combien la fonction de *tiers* se révèle aujourd'hui centrale en matière de prise en charge des adolescents qui vont mal et de leurs familles. L'offre de médiations — ambulatoires ou institutionnelles — doit favoriser un *travail de la crise*, pour que chacun parvienne peu à peu à comprendre qu'une souffrance en cache souvent une autre. C'est également pourquoi la définition de cadres d'évolution pour « contenir sans détenir » se révèle indispensable. Il s'agit de proposer des temps et des espaces d'évolution permettant à l'adolescent et à ses proches de trouver une place singulière évitant la confusion, le mélange. L'enjeu est à la fois de proposer à chacun une prise en charge différenciée et d'établir des espaces de confrontation qui ne menacent ou n'excluent aucun des protagonistes.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] REY A. (sous la dir.) — Art. « risque », Dictionnaire historique de la langue française. *Le Robert*. Paris, 1993.
- [2] POMMEREAU X. — Figurabilités corporelles à l'adolescence. Des conduites d'agir aux actes de soins en institution. *Adolescence*, 2006, 24, 3, 623-639.
- [3] POMMEREAU X. — L'Adolescent suicidaire. 3<sup>ème</sup> édition. Paris : Dunod, 2005.
- [4] CHOQUET M., POMMEREAU X., LAGADIC C. — Les élèves à l'infirmerie scolaire : identification et orientation des jeunes à haut risque, Paris, Editions Inserm, 2001.
- [5] ONISR (Observatoire national interministériel de la sécurité routière) — Sécurité routière, chiffres clés. *La mortalité routière en France*, année 2010. Recueil statistique, 2011.
- [6] SPILKA S., LE NEZET O., TOVAR M.L. — Estimations 2011 des consommations de produits psychoactifs à 17 ans, Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense (ESCAPAD), mars 2011, OFDT, 2011.
- [7] LEGLEYE S., SPILKA S., LE NEZET O., HASSLER C., CHOQUET M. — Alcool, tabac et cannabis à 16 ans. Evolutions, usages récents, accessibilité et modes de vie. Premiers résultats du volet français de l'enquête ESPAD 2007. OFDT-INSERM, *Tendances*, n° 64, 2009.
- [8] BARRY Y., LASBEUR L., THELOT B. — Mortalité par accidents de la vie courante en France métropolitaine, 2000-2008, Institut de veille sanitaire, Bull. Epidémiol. Hebd., n° 29-30, 2011.
- [9] CépIdc — Causes médicales de décès en France, année 2009, résultats provisoires, Le Vésinet, Inserm, 2011.
- [10] MOUQUET M.-C., BELLAMY V., CARASCO V. — Suicide et tentatives de suicide en France, *Études et Résultats*, DREES, n° 488, 2006.
- [11] AAOUBA A., PEQUIGNOT F., CAMELIN L., LAURENT F., JOUGLA E. — La mortalité par suicide en France en 2006, *Études et Résultats*, DREES, n° 702, 2009.



- [12] CHOQUET M. — « Suicide et adolescence : acquis épidémiologiques », in *La crise suicidaire. Reconnaître et prendre en charge*, Conférence de consensus, octobre 2000, Fédération Française de Psychiatrie, PARIS, John Libbey Eurotext, 2001, 119-129.
- [13] APTER A. & FREUDENSTEIN O. — Adolescent suicidal behaviour : psychiatric populations, in Keith Hawton & Kees van Heeringen (eds), *Suicide and Attempted Suicide*, Chichester, John Wiley & Sons, 2000, 261-273.
- [14] POMMEREAU X. — Art. « Suicide », in David Le Breton & Daniel Marcelli, *Dictionnaire de l'adolescence et de la jeunesse*, Paris, PUF, 2010, 808-811.
- [15] POMMEREAU X. — Art. « Tentative de suicide », in David Le Breton & Daniel Marcelli, *Dictionnaire de l'adolescence et de la jeunesse*, Paris, PUF, 2010, 839-844.
- [16] POMMEREAU X., BRUN M., MOUTTE J.-PH. — L'Adolescence scarifiée. Collection « L'œuvre et la psyché ». Paris : L'Harmattan, 2009.
- [17] ANAES (*Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé*) — Prise en charge hospitalière des adolescents après une tentative de suicide. *Recommandations professionnelles de bonnes pratiques*. Paris, 1998.



## Séance dédiée à l'insuffisance intestinale chronique et transplantation

MOTS-CLÉS : INTESTINS. TRANSPLANTATION

### PRÉSENTATION

**L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

Bernard LAUNOIS \*

En 2005, après François Dubois pour la cholecystectomie laparoscopique et Thomas Starzl pour la transplantation d'organe, Stanley Dudrick, Chairman du département de chirurgie de l'Université de Yale avait reçu le prestigieux Prix Jacobsen de l'American College of Surgeons. Plus récemment le 23 Avril 2009 à Palm Springs, c'est la médaille d'or de l'American Surgical Association qui lui est décernée. Stanley Dudrick a droit à une standing ovation. Il est en effet à l'origine d'une découverte majeure qui allait révolutionner la chirurgie et la réanimation.

Le point de départ est une modeste publication de deux pages dans Surgical Forum de 1967. Le titre en était : *Nutrition parentérale totale à long terme avec croissance chez des chiots et une balance azotée positive chez les malades*. Ces résultats avaient été obtenus par la perfusion par voie centrale par la veine cave supérieure d'une solution de glucose à 30 % associée à des acides aminés essentiels et des vitamines. Les six malades, qui avaient reçu 2 100 à 3 000 calories pendant plus de quatre semaines, avaient tous cicatrisé, fermé leurs fistules et pris du poids. Dans une étude préliminaire les chiots Beagle nourris par voie intraveineuse de 72 à 225 jours avaient acquis une activité, une croissance, un développement et un squelette normaux.

La France s'engage immédiatement dans cette voie. La première publication sur la guérison de fistules digestives majeures est publiée en même temps que celle de Mc fayden. Surtout, il existe trois équipes pionnières qui développent cette activité : Bernard Messing à Paris, Claude Solassol et Henri Joyeux à Montpellier, Claude Ricour et Olivier Goulet. On peut y adjoindre Etienne Lévy plus axé sur la nutrition entérale.

En Mars 1967, Olivier Goulet, Yann Révillon et Denys Pellerin obtiennent le premier succès dans une greffe intestinale. Le doyen mondial appartient à la même équipe pour un malade opéré en 1989.

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine

Le but de cette séance est de faire le point sur le traitement de l'insuffisance intestinale chronique.

## INTRODUCTION

# Stratégie de l'adaptation du grêle court

MOTS-CLÉS : INTESTIN GRÊLE. NUTRITION PARENTÉRALE.

## *Short bowel adaptation*

KEY-WORDS (Index medicus) : INTESTINE SMALL. PARENTERAL NUTRITION

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

Bernard MESSING \*, Francisca JOLY, Olivier CORCOS

L'insuffisance intestinale se caractérise par une réduction de la masse intestinale, anatomique ou fonctionnelle, en deçà de laquelle l'absorption des aliments ne permet plus de maintenir un statut nutritionnel adéquat.

L'insuffisance intestinale chronique est consécutive dans 75 % des cas à la résection étendue de l'intestin grêle, secondaire soit à une ischémie intestinale, soit à une entérite radique chronique, soit à la maladie de Crohn.

L'évaluation du degré d'une insuffisance intestinale consécutive à une résection intestinale étendue comprend : — la mesure de l'intestin grêle restant, — le type d'anastomose intestinale-entérostomie terminale (type I) ; anastomose jéjunocolique (type II) ; ou anastomose jéjuno-iléocolique (type III), — l'évaluation de la longueur du côlon restant. Dans le syndrome de grêle court responsable d'une insuffisance intestinale chronique, la longueur de grêle restant est habituellement inférieure à 150-200 cm, c'est-à-dire moins de 50 % de la longueur minimale normale d'un intestin d'adulte.

Tout ou partie du colon restant permet, par hyperfermentation bactérienne, une récupération importante des glucides malabsorbés dans le grêle, car métabolisés *in situ* en acides gras à chaînes courtes.

Une insuffisance intestinale sévère et chronique est habituelle quand la longueur de grêle restant est inférieure à un mètre.

---

\* Centre labellisé pour l'insuffisance intestinale (NPAD) et la transplantation intestinale. Hôpital Beaujon, 100 bld du Général Leclerc — 91110 Clichy ; e-mail : [bernard.messing@gmail.com](mailto:bernard.messing@gmail.com)

*Tirés à part* : Professeur Bernard MESSING, même adresse

*Article reçu le 20 janvier 2012, accepté le 6 février 2012*

La mesure de la concentration plasmatique post-absorptive de citrulline, un acide aminé produit par les entérocytes, est un marqueur biologique de la masse entérocytaire fonctionnelle restante, très bien corrélé à la longueur de l'intestin grêle restant.

Le traitement de référence de l'insuffisance intestinale chronique sévère est la nutrition parentérale à domicile (NPAD) associée à l'optimisation diététique et médicamenteuse de l'absorption résiduelle de l'eau, des électrolytes et des aliments. En cas de grêle court, le sevrage de la NPAD peut être obtenu dans les deux ans suivant le rétablissement de la continuité digestive : dans ce cas l'insuffisance intestinale aura été transitoire (50 % des cas). Si ce n'est pas le cas, l'insuffisance intestinale peut être jugée permanente ou irréversible (50 % des cas). Dans ces conditions, le sevrage de la NPAD, correspond à la mise en œuvre de phénomènes adaptatifs visant à réduire les phénomènes malabsorptifs dont le « moteur principal » est l'hyperphagie en présence de tout ou partie de colon présent dans la continuité digestive responsable de récupération énergétique et d'amélioration de l'absorption résiduelle grêlique très probablement par hyper production neuro-hormonale (PYY, GLP1 & GLP2) promouvant l'adaptation intestinale-morphologique colon résiduel et fonctionnelle du grêle restant.

Les options complémentaires à la nutrition parentérale à domicile incluent les facteurs trophiques intestinaux (hormone de croissance recombinante humaine & analogue structural du GLP2) ainsi que la chirurgie réhabilitatrice du grêle court (anse reverse dans le grêle court de type II) dans le but d'accroître les capacités absorbives et d'améliorer la probabilité de sevrage de la NPLD. L'alternative à l'échec de la nutrition parentérale à domicile, du fait de ses complications propres, pour insuffisance intestinale *irréversible* est actuellement la transplantation intestinale.

## COMMUNICATION

### La transplantation intestinale : Indications et stratégie

MOTS-CLÉS : INTESTINS/TRANSPLANTATION

#### *Intestinal transplantation : indications and strategy*

KEY-WORDS (Index medicus) : INTESTINES/TRANSPLANTATION

**L' auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

Olivier GOULET \*

#### RÉSUMÉ

*La transplantation intestinale (TIX) est devenue une option thérapeutique chez les patients atteints d'insuffisance intestinale définitive, pas uniquement liée, en particulier chez l'enfant, à un syndrome de grêle court. L'utilisation du tacrolimus, les anticorps monoclonaux et les traitements anti-viraux ont amélioré le pronostic. La tolérance induite par le foie est maintenant bien démontrée. La transplantation colique associée est bien tolérée. La fonction à long terme des greffons intestinaux permet d'assurer la maintenance chez l'adulte et la croissance chez l'enfant après sevrage de la nutrition parentérale. La TIX n'est indiquée que chez des patients présentant une insuffisance intestinale irréversible chez lesquels la nutrition parentérale ne peut plus être poursuivie. Chez tous les patients présentant une insuffisance intestinale irréversible, la stratégie thérapeutique médico-chirurgicale doit être discutée précocement afin de réaliser la TIX adaptée, au meilleur moment et dans les meilleures conditions.*

#### SUMMARY

*Intestinal transplantation is a valid therapeutic option for adults and children with irreversible intestinal failure, and not only for short bowel syndrome. The use of tacrolimus, monoclonal antibodies and antiviral therapy has improved both graft and patient survival. The lesser severity of graft rejection in combined liver-small bowel transplantation, as well*

\* Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques, Hôpital Necker Enfants Malades, Université de Paris Descartes, 149 rue de Sévres — 75743 Paris Cedex 15 ;  
email : olivier.goulet@nck.ap-hop-paris.fr

*Tirés à part* : Professeur Olivier GOULET, même adresse

*Article reçu le 23 janvier 2012, accepté le 6 février 2012*

*as the safety of associated colon grafting, are now well established. Long-term intestinal graft function may be totally restored, allowing maintenance in adults and normal growth in children after weaning from parenteral nutrition. ITx is indicated only for selected patients with irreversible intestinal failure in whom long-term PN is no longer a safe option. The medico-surgical therapeutic strategy must be discussed early in order to ensure that ITx is performed at the right time in optimal conditions.*

La transplantation intestinale (Tix) ne peut être dissociée de la prise en charge globale de l'insuffisance intestinale. La nutrition parentérale (NP) sur laquelle repose le traitement de toute insuffisance intestinale, nécessite, lorsqu'elle doit être prolongée, des compétences particulières pour assurer son efficacité et réduire au maximum l'incidence de ses complications. En France, les centres agréés de NP à domicile assurent cette mission depuis les années 80. La globalité et la continuité dans la prise en charge de l'insuffisance intestinale justifient que se soient développés, en France quelques centres de transplantation intestinale (Tix). C'est en 1987 que la première Tix, a été réalisée, en France, chez l'enfant, à l'époque sous cyclosporine. Depuis, plus de 110 Tix ont été réalisées à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, tandis qu'une activité s'est développée chez l'adulte, notamment à l'Hôpital Beaujon.

## **Indications de la transplantation intestinale**

### ***Chez l'enfant***

Les résections étendues de l'intestin grêle (REIG) responsables d'un syndrome de " grêle court " (SGC) ont, logiquement, représenté la première indication à la Tix (1). Chez le nouveau-né, les SGC sont liés à une atrésie étendue du grêle, parfois associée à un laparoschisis, un volvulus du grêle post-natal, une entérocolite ulcéro-nécrosante. Après REIG, la plupart des nouveau-nés acquièrent une autonomie digestive après un délai qui dépend de la longueur et de la nature (jéjunum ou iléon) du grêle restant et de la présence de la valvule iléo-caecale et/ou du colon [1]. Un petit nombre d'enfants (10 à 15 %) n'acquièrent pas d'autonomie digestive après plusieurs années de NP [1, 2]. Cette évolution est liée, soit à la brièveté du grêle restant (< 10- 20 cm) soit à sa dysmotricité lorsqu'il se situe en amont d'une atrésie ou est inclus dans une péritonite plastique secondaire à un laparoschisis ou à des interventions chirurgicales multiples [2].

Une REIG est parfois effectuée chez l'enfant ou l'adolescent, pour une nécrose ischémique secondaire à un volvulus sur bride péritonéale, mésentère commun ou tumeur mésentérique. À cet âge, l'adaptation intestinale permettant une absorption intestinale suffisante pour assurer les besoins de croissance, ne peut être obtenue que si la longueur du grêle restant est supérieure à 40 cm au-delà de l'angle de Treitz [2]. Certains sont, par conséquent, candidats à une Tix. Dans tous les SGC, la Tix ne peut être envisagée qu'après qu'ait été formellement prouvée l'impossibilité du grêle restant à s'adapter et/ou après une tentative d'allongement chirurgical de l'intestin grêle [3] ou d'utilisation de facteurs de croissance (GH recombinante, GLP-2) [4].



En dehors du SGC, la TIX peut être indiquée, chez l'enfant, dans les troubles primitifs de la motricité intestinale (pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC), maladie de Hirschsprung étendue au grêle) [5], et les entéropathies congénitales telle que la dysplasie épithéliale et l'atrophie micro-villositaire [6, 7].

### ***Chez l'adulte***

Les indications sont les syndromes de grêle court non adaptables après résection subtotalaire ou totale. Ils sont secondaires à des accidents vasculaires, d'origine mécanique, traumatique ou athéromateuse, ayant conduit à une nécrose de tout ou partie du grêle. Les tumeurs ou infiltrations du mésentère comme les syndromes de Gardner et les séquelles de grêle radique ou les syndromes de POIC sont également des indications à la transplantation intestinale chez l'adulte [8]. La maladie de Crohn étendue au grêle doit être considérée à part bien que des TIX aient été effectuées dans ce contexte.

*La TIX permet, grâce à un greffon fonctionnel, une autonomie digestive (sevrage de la NP) tout en maintenant un état nutritionnel satisfaisant et, chez l'enfant, une croissance normale [9]. Elle est indiquée dans les situations de dépendance définitive d'une NP, lorsque celle-ci devient limitée par la survenue de complications vasculaires, infectieuses, métaboliques, hépatiques voire psychologiques. La transplantation isolée de l'intestin grêle est la première option, la transplantation foie-grêle n'étant indiquée qu'en cas d'hépatopathie cirrhogène évolutive mettant en jeu le pronostic vital.*

### **Stratégie de la transplantation intestinale**

Les patients présentant une insuffisance intestinale associée à une cirrhose mettant en jeu le pronostic vital à court, ou moyen terme, sont sans aucun doute candidats à une transplantation combinée foie + grêle. Le problème est alors de la réaliser avant une détérioration clinique et/ou nutritionnelle susceptible d'augmenter la morbidité et la mortalité pré ou post opératoire [10].

- Le problème est beaucoup plus complexe chez les patients qui présentent une cholestase sévère. Il est parfois difficile de prédire l'évolution de l'hépatopathie liée à la poursuite de la NP [11].
- S'il existe une fibrose qui s'aggrave et/ou qu'apparaissent des signes d'hypertension portale une TIX associant, en général, le foie est nécessaire. L'association du foie est immunoprotectrice mais ne justifie en aucun cas sa transplantation systématiquement associée [12].
- Les patients présentant une insuffisance intestinale définitive sans hépatopathie sont des candidats potentiels à une TIX [13, 14]. Compte tenu de la qualité de la NP prolongée à domicile, et/ou d'éventuelles perspectives thérapeutiques de l'insuffisance intestinale, la décision de les transplanter doit reposer sur des critères rigoureux.

L'insuffisance intestinale doit être définitive et suffisamment importante, nécessitant un apport parentéral de plus de la moitié des besoins protéino-énergétiques. Toutes les thérapeutiques médicales et/ou chirurgicales pour obtenir une autonomie digestive (arrêt de la NP) doivent avoir été envisagées et/ou tentées.

Le patient doit présenter au moins une des complications de la NP prolongée :

- Infections répétées liées au dispositif intravasculaire mettant en jeu le pronostic vital et/ou exposant à une hépatopathie.
- Thromboses extensives exposant à l'impossibilité de poursuivre la NP faute d'abord vasculaire (ex : thrombose cave supérieure et/ou inférieure)
- Altérations métaboliques non ou insuffisamment corrigées par la NP et altérant la croissance chez l'enfant.
- Pertes hydroélectrolytiques majeures mettant en jeu le pronostic vital en l'absence d'apports parentéraux pendant plus de vingt-quatre heures (jéjunostomie proximale, entéropathie congénitale).

**La transplantation colique associée** est indiquée dans toutes les situations où le colon est absent (résection intestinale étendue), incompetent (pseudo-obstruction intestinale, Maladie de Hirschsprung étendue) ou siège d'altérations muqueuses (atrophie microvillositaire, dysplasie épithéliale) [15].

**La transplantation " en grappe "** des organes de la région coeliaque (foie, estomac, duodeno-pancréas, intestin grêle) ne représente que 15 % de l'ensemble des Tix actuellement rapportées. Elles ne sont envisagées que si la situation anatomique l'impose, notamment en présence d'une tumeur envahissant la région coeliaque ou dans les syndromes de POIC [8].

**La transplantation intestinale à donneur vivant** reste très marginale. Elle ne pose pas de problèmes particuliers pour le donneur. La survie des patients et des greffons n'est pas différente.

*La décision de transplantation intestinale ou hépato-intestinale repose donc sur une prise en charge globale médico-chirurgicale permettant la mise en œuvre de thérapeutiques appropriées à chaque stade de l'insuffisance intestinale.*

## CONCLUSION

La transplantation intestinale est devenue une réalité clinique depuis l'utilisation du tacrolimus. La prise en charge médico-chirurgicale globale de l'insuffisance intestinale telle qu'elle est développée depuis trois décennies en France, et que les équipes américaines ont maintenant adoptée, constitue un atout majeur pour la transplantation intestinale.

La prise en charge des patients présentant une insuffisance a bénéficié des progrès de la NP et du développement de la NP à domicile. La survie des patients en NP

prolongée est actuellement supérieure à la survie après transplantation isolée du grêle. Ceci justifie de peser chaque indication à une Tlx en termes de risque iatrogène et de qualité de vie. La NP reste une thérapeutique efficace permettant d'attendre, avec une morbidité réduite, que la Tlx soit en mesure d'assurer une survie durable et de qualité.

L'avenir de la Tlx repose sur la « sélection rigoureuse » des patients justifiant une telle thérapeutique. Il est indispensable de se baser sur des critères précis pour considérer une insuffisance intestinale comme définitive, d'apprécier l'importance des complications évolutives et de suivre l'évolution d'une éventuelle hépatopathie pour décider du moment et du type de la transplantation.

La nutrition parentérale à domicile reste la première thérapeutique de l'insuffisance intestinale chronique et peut, même à long terme, assurer croissance et qualité de vie.

L'évaluation et la prise en charge d'un patient ne signifie pas transplantation immédiate mais « stratégie adaptée à chaque situation ».

Une approche multidisciplinaire dans un centre expérimenté permet une prise en charge appropriée et l'identification rigoureuse des enfants et adultes pouvant bénéficier d'une transplantation intestinale.

L'objectif ultime est de faire passer la transplantation intestinale à une thérapeutique d'amélioration de qualité de vie plutôt qu'une « thérapeutique de sauvetage ».

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] GOULET O., BAGLIN-GOBET S., TALBOTEC C., FOURCADE L., COLOMB V., SAUVAT F., JAIS JP., MICHEL JL., JAN D., RICOUR C. — Outcome and long-term growth after extensive small bowel resection in the neonatal period: a survey of 87 children. *Eur. J. Pediatr. Surg.*, 2005, 15, 95-101.
- [2] GOULET O., RUEMMELE F. — Causes and management of intestinal failure in children. *Gastroenterology*, 2006, 130 (2 Suppl 1), S16-28.
- [3] BIANCHI A., MORABITO A. — The dilated bowel: a liability and an asset. *Semin. Pediatr. Surg.*, 2009, 18, 249-57.
- [4] GOULET O., DABBAS-TYAN M., TALBOTEC C. et al. — Effect of recombinant human growth hormone on intestinal absorption and body composition in children with short bowel syndrome. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.*, 2010, 34, 513-20.
- [5] SAUVAT F., GRIMALDI C., LACAILLE F., RUEMMELE F., DUPIC L., BOURDAUD N., FUSARO F., COLOMB V., JAN D., CEZARD JP., AIGRAIN Y., REVILLON Y., GOULET O. — Intestinal transplantation for total intestinal aganglionosis: a series of 12 consecutive children. *J. Pediatr. Surg.*, 2008, 43 1833-8.
- [6] HALAC U., LACAILLE F., JOLY F., et al. — Microvillous inclusion disease: how to improve the prognosis of a severe congenital enterocyte disorder. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2011, 52, 460-5.
- [7] GOULET O., SALOMON J., RUEMMELE F., DE SERRES NP., BROUSSE N. — Intestinal epithelial dysplasia (tufting enteropathy). *Orphanet J. Rare Dis.*, 2007, 2, 20.

- [8] ABU-ELMAGD KM., COSTA G., BOND GJ. et al. — Five hundred intestinal and multivisceral transplantations at a single center: major advances with new challenges. *Ann. Surg.*, 2009, 250, 567-81.
- [9] LACAILLE F., VASS N., SAUVAT F., CANIONI D., COLOMB V., TALBOTEC C., DE SERRE NP., SALOMON J., HUGOT JP., CÉZARD JP., RÉVILLON Y., RUEMMELE FM., GOULET O. — Long-term outcome, growth and digestive function in children 2 to 18 years after intestinal transplantation. *Gut*. 2008, 57, 455-61.
- [10] BEATH S., PIRONI L., GABE S., et al. — Collaborative strategies to reduce mortality and morbidity in patients with chronic intestinal failure including those who are referred for small bowel transplantation. *Transplantation*, 2008, 85, 1378-84.
- [11] GOULET O., JOLY F., CORRIOL O., COLOMB V. — Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. *Curr. Opin. Organ. Transplant*. 2009, 14, 256-261.
- [12] JUGIE M., BADOUAL C., LE BIHAN C., CANIONI D., SARNACKI S., GOULET O., SAUTÈS-FRIDMAN C., DAMOTTE D. — CD4+CD25+ T cells play a complex role in the pediatric combined liver-intestinal graft acceptance. *Transplantation*, 2010, 90, 95-7.
- [13] COLOMB V., DABBAS-TYAN M., TAUPIN P., TALBOTEC C., RÉVILLON Y., JAN D., DE POTTER S., GORSKI-COLIN AM., LAMOR M., HERREMAN K., CORRIOL O., LANDAIS P., RICOUR C., GOULET O. — Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single-center experience in 302 patients. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2007, 44, 347-53.
- [14] PIRONI L., JOLY F., FORBES A., COLOMB V., LYSZKOWSKA M., BAXTER J., GABE S., HÉBUTERNE X., GAMBARARA M., GOTTRAND F., CUERDA C., THUL P., MESSING B., GOULET O., STAUN M., VAN GOSSUM A. — Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Working Group of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN). Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut*, 2011, 60, 17-25.
- [15] GOULET O., COLOMB-JUNG V., JOLY F. — Role of the colon in short bowel syndrome and intestinal transplantation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2009, 48 Suppl 2, S66-71.

## DISCUSSION

### M. Jacques-Louis BINET

*Dans une de vos premières diapositives, vous avez montré dans la figure de l'intestin, une réserve importante de lymphocytes du donneur, et la possibilité d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH), en particulier dans un modèle de rats. Qu'en est-il de l'homme puisque actuellement la grande complication en pathologie humaine, semble le rejet ? Comment se manifesterait cette GVH ?*

En effet, la première description de l'existence d'une réaction du greffon contre l'hôte a été démontrée par D.Grant en 1990 dans sa publication fondatrice rapportant la tolérance exceptionnelle du greffon intestinal chez une patiente ayant bénéficiée d'une greffe combinée foie —grêle pour un déficit en antithrombine III compliqué d'un infarctus mésentérique. Cependant, il s'agissait de la présence de cellules du donneur activées dans la circulation sanguine et dans la peau sans aucune traduction clinique. Par la suite, aucune GVH clinique n'a été rapportée comme complication de la greffe intestinale isolée ou combinée. De manière intéressante, nous avons observé récemment des GVH très sévères de traduction essentiellement cutanée chez des patients traités pour un rejet

humoral par des anticorps anti-lymphocyte B. Ces observations confirment la notion de balance extrêmement serrée entre rejet et GVH et démontrent notre maîtrise encore incomplète de ces phénomènes immunologiques.

### M. Yves CHAPUIS

*La transplantation intestinale, particulièrement chez l'enfant soulève deux questions : celle de la qualité de vie après réussite de la greffe et celle du prélèvement des organes, qu'il s'agisse d'un intestin isolé, ou d'une double greffe intestin-foie. La taille du receveur d'une part, le caractère exceptionnel d'un don possible chez l'enfant ne soulèvent-ils pas des problèmes d'une part de ressources d'autre part techniques, même si le donneur étant un adulte une partition du foie est envisageable ?*

Vous soulevez un des problèmes majeurs de la greffe intestinale chez l'enfant. En effet, l'existence d'antécédents chirurgicaux majeurs chez ces patients conduisant parfois à une entérectomie totale pose le problème de l'adaptation du contenant au contenu. Le nombre de donneurs potentiels est donc réduit par cette contrainte, ce d'autant que fort heureusement, les donneurs pédiatriques sont moins nombreux que les donneurs adultes. Pour pallier à cette difficulté, il est généralement nécessaire de mettre en place une plaque de matériel synthétique de type Goretex® au niveau de la paroi intestinale afin de permettre une adaptation progressive au contenant et d'éviter l'hyperpression abdominale. Cet artifice est source de complications infectieuses, favorisée par la présence de stomies, et nécessite des réinterventions multiples pour obtenir une fermeture définitive de la paroi abdominale. Un travail important visant à augmenter les propositions de greffons intestinaux chez les donneurs pédiatriques a été réalisé par les équipes afin d'éviter ces situations acrobatiques. Plusieurs équipes, notamment japonaises ont rapporté leur expérience de greffe intestinale à partir de donneur vivant. Cette technique soulève cependant de nombreux problèmes, notamment en ce qui concerne la longueur optimale d'intestins permettant au receveur d'être autonomisé sur son tube digestif sans compromettre la fonction digestive du donneur.

### M. Denys PELLERIN

*Je ne peux dissimuler l'émotion avec laquelle j'ai entendu et apprécié les communications d'Olivier Goulet et Sabine Sarnacki. Aux félicitations que vous avez bien voulu leur adresser, je voudrais ajouter mes très vifs remerciements. Ils s'adressent, certes aux deux orateurs, mais aussi, avec eux, à toutes les équipes de l'Hôpital Necker-Enfants Malades qui ont bien voulu se succéder et contribuer, depuis quarante ans, au programme de recherche multidisciplinaire qui a conduit aux résultats qui vous ont été rapportés. Il y a en effet exactement quarante ans, qu'à mon initiative, a débuté le programme de recherche sur la nutrition parentérale totale chez l'enfant. Je me permettrai, Monsieur le Président et Monsieur le Secrétaire perpétuel, si vous voulez bien m'y autoriser, de rappeler ultérieurement, par une note historique, ce que furent les vingt premières années de cette recherche qui devait nous conduire, en mars 1987, au premier succès mondial d'une transplantation intestinale chez l'enfant.*

C'est pour moi un grand honneur d'avoir eu l'opportunité de présenter mes travaux devant cette prestigieuse assemblée et en particulier devant le Professeur Denys Pellerin chez qui j'ai eu le privilège d'être interne. L'aventure de la transplantation intestinale venait d'y naître et c'est sous sa houlette et celle du Professeur Révillon que je me suis initié à la recherche expérimentale. Ce fût une étape fondatrice pour mon parcours chirurgical et scientifique.



## COMMUNICATION

### Physiopathologie du greffon intestinal

MOTS-CLÉS : TRANSPLANTATION. INTESTIN/CHIRURGIE

### *Pathophysiology of intestinal grafts*

KEY-WORDS (Index medicus) : TRANSPLANTATION. INTESTINES/SURGERY

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

Sabine SARNACKI \*, Olivier GOULET \*\*, Nicole BROUSSE \*\*\*, Nadine CERF-BENUSSAN \*\*\*\*

## RÉSUMÉ

*Bien que la transplantation intestinale soit devenue, grâce à l'introduction du tacrolimus, un des traitements proposés en cas d'insuffisance intestinale chronique, la richesse de l'intestin en tissu lymphoïde et la nature septique de cet organe entravent considérablement l'amélioration des résultats de cette transplantation. En effet, la lourdeur de l'immunosuppression qu'impose cette transplantation, et son caractère non spécifique, sont responsables de complications infectieuses et tumorales qui grèvent la morbidité et la mortalité des patients. De nombreuses stratégies thérapeutiques ont été testées, chez l'animal et chez l'homme, pour améliorer la tolérance des greffes intestinales. Les plus récentes tentent d'obtenir une tolérance spécifique préservant l'immunité anti-infectieuse et anti-tumorale.*

## SUMMARY

*Following the introduction of tacrolimus, intestinal transplantation is now a valid option for patients with chronic intestinal failure. However, its outcome is undermined by the abundant lymphoid component of the graft and the septic nature of the procedure. The heavy*

---

\* Chirurgie pédiatrique, Hôpital Necker Enfants malades, 149, rue de Sèvres — 75743 Paris, cedex 15 ; e-mail : sabine.sarnacki@nck.aphp.fr

\*\* Gastroentérologie et nutrition pédiatrique, Hôpital Necker Enfants malades ; e-mail : olivier.goulet@nck.aphp.fr

\*\*\* Anatomopathologie, Hôpital Necker Enfants malades

\*\*\*\* Inserm U 989, Faculté Necker, Université Paris Descartes — Paris

*Tirés à part* : Professeur Sabine SARNACKI, même adresse

*Article reçu et accepté le 6 février 2012*

*immunosuppression necessitated by this transplant, and its non specific nature, creates a risk of infectious and tumoral complications. Several approaches are being tested to improve the immune tolerance of intestinal grafts, both in animals models and in the clinic. The most promising seek to induce specific tolerance while sparing antimicrobial and antitumoral immunity.*

## **SPÉCIFICITÉS IMMUNOLOGIQUES DE L'INTESTIN DANS LE CADRE DE LA GREFFE**

L'intestin diffère des autres organes solides par sa richesse en tissu lymphoïde (connu en anglais sous le nom de gut-associated lymphoid tissue, GALT) et son caractère hautement septique, qui constitue une porte d'entrée infectieuse et une cause de déclenchement ou d'aggravation du rejet. Le GALT est conçu pour protéger la muqueuse intestinale et par extension l'organisme, contre les agents pathogènes. Il possède deux caractéristiques essentielles qui constituent des barrières à la tolérance de la greffe intestinale :

- d'une part, le GALT a une taille importante, comparable à la rate et l'ensemble des autres organes lymphoïdes réunis. Ceci explique la possibilité d'une réaction du greffon contre l'hôte (graft-versus-host disease, GVH). Cette complication a cependant été essentiellement observée dans des modèles animaux unidirectionnels où seul le rejet est possible (ex : greffon parental Lew chez un rat F1Lew X BN). Chez l'homme, des lymphocytes du donneur ont été détectés dans les semaines suivant la transplantation intestinale et des lésions histologiques évoquant une GVH intestinale discrète, ont pu être observé sur le colon du receveur [1, 2]. Cependant, les signes cliniques sont toujours discrets et n'ont été observés qu'en cas de transplantations combinée foie-grêle [3, 4]. Quelques cas de GVH sévère ont été rapportés chez un enfant présentant un déficit immunitaire [5] et plus récemment depuis la mise en place d'un traitement pour le rejet humoral (observations personnelles). Chez l'hôte immunocompétent, le rejet prédomine donc largement sur la GVH.
- d'autre part, le GALT, en raison même de sa spécialisation dans la défense vis-à-vis des pathogènes, peut contribuer au rejet. Il comporte en effet deux compartiments : les plaques de Peyer (PP) et les ganglions mésentériques qui constituent un environnement privilégié pour la sensibilisation des lymphocytes T à l'antigène et la migration vers le deuxième compartiment ; la lamina propria (ou chorion). Celle-ci est composée des plasmocytes et des lymphocytes T matures qui ont acquis des propriétés effectrices. Ce système permet la diffusion de l'information le long du tube digestif et peut donc favoriser la diffusion de la réaction allogénique en situation de greffe.

En raison de son exposition permanente aux antigènes intraluminaux et de la présence du GALT, l'intestin apparaît donc comme un site inflammatoire physiologique capable de favoriser le rejet deux façons : — par la sécrétion de cytokines



proinflammatoires (IL7, IL15), de chimiokines (IP-10, Mig, I-TAC) et/ou la production de lymphocytes T cytotoxiques en réponse aux antigènes intraluminaux — en favorisant la sensibilisation et le « homing » des lymphocytes T alloréactifs dans le chorion du greffon.

## **CARACTÉRISTIQUES DU REJET DE GREFFE**

En utilisant des techniques d'immunohistochimie et de cytométrie en flux, nous avons montré dans un modèle de TI chez le rat [6], que des cellules du receveur sont présentes dans les veinules post-capillaires des PP du greffon dès la 30<sup>ème</sup> minute après la revascularisation et qu'ils s'accumulaient dans ces structures lymphoïdes durant les 24 premières heures (observations personnelles). Deux jours plus tard, les PP et les ganglions mésentériques contenaient plus de 60 % de lymphocytes du receveur, dont environ 10 % présentaient les caractéristiques de cellules activées [7]. Une activation T précoce dans les PP et les ganglions mésentériques est également démontrée par une augmentation des transcrits de l'IFN $\gamma$  et de l'IL-2 dans ces structures dès la 24<sup>ème</sup> heure [8]. L'activation des cellules du donneur aurait également un rôle dans cette phase précoce d'activation [9]. L'apparition des cellules du receveur dans la lamina propria était détectée dès le troisième jour post-transplantation en même temps que les premiers signes de lésions épithéliales (hyperplasie des cryptes, apoptose discrète des cellules épithéliales des cryptes). A J5-J6, lorsque les lésions épithéliales devenaient patentes, il existait un infiltrat important par les cellules du receveur, majoritairement TcR $\alpha\beta$ + CD8+, 20 % exprimant le récepteur à l'IL-2. Cet infiltrat T était associé au recrutement de cellules effectrices non spécifiques (macrophages et cellules NK), vraisemblablement grâce à la sécrétion locale de chimiokines, et à l'expression des molécules de classe I sur les entérocytes des cryptes. Cette dernière observation reflète probablement la sécrétion locale d'IFN $\gamma$ . Enfin, l'apoptose des entérocytes est associée à une augmentation des protéines cytolytiques impliquées dans la cytotoxicité T et NK, perforine et granzyme [10], ainsi qu'à une augmentation de Fas ligand [11] indiquant que les différentes voies de la cytotoxicité lymphocytaires sont activées dans le processus de rejet. Celle-ci ne reposerait pas uniquement sur la population CD8+.

## **PRÉVENTION DU REJET DE GREFFE**

### **Immunosuppression non spécifique**

De nombreuses drogues ont été testées dans les modèles animaux de greffe intestinale avec succès. Les inhibiteurs de la calcineurine (cyclosporine et tacrolimus), sur lesquels reposent les protocoles immunosuppresseurs utilisés en clinique, bloquent la translocation du facteur de transcription NFATp dans le noyau et ainsi la transcription de différentes cytokines dont l'IL-2 et l'IFN $\gamma$ . Ces drogues auraient

également un effet stimulant sur la sécrétion de TGF $\beta$ , une cytokine qui joue un rôle important dans la régulation des phénomènes inflammatoires au sein du tube digestif [12]. Cependant, il apparaît clair aujourd'hui que ces drogues, contrairement à ce qui a été observé chez l'animal, n'induisent pas de phénomène de tolérance. En inhibant la signalisation liée à la reconnaissance de l'antigène par le TCR (inhibition du signal 1), ces drogues n'ont qu'une action symptomatique et ponctuelle, et pourraient même entraver l'installation d'un phénomène de tolérance [13]. De plus, elles n'empêchent pas l'accumulation de NFATp dans le cytoplasme [14], ce qui pourrait expliquer l'effet rebond observé lors de la diminution des taux sériques de ces drogues. Enfin, les données expérimentales et cliniques font apparaître une supériorité du tacrolimus sur la cyclosporine qui reste encore mal comprise mais qui pourrait être liée à une biodisponibilité et une pharmacocinétique différentes.

Le sirolimus (rapamycine) s'est montré très efficace dans les modèles expérimentaux de TI [15], et a été introduit dans les protocoles cliniques, avec pour certaines équipes, des résultats supérieurs à ceux qui étaient obtenus avec les protocoles classiques (cf communication d'Olivier Goulet). Cette molécule semble en effet intéressante car elle bloque l'activation lymphocytaire à plusieurs niveaux : d'une part, elle inhibe la prolifération des lymphocytes alloréactifs en bloquant la transduction de signal délivrée via les récepteurs aux cytokines ; d'autre part elle aurait un rôle inhibiteur sur la voie de costimulation CD28 [16]. De plus, il a été clairement démontré que, contrairement aux inhibiteurs de la calcineurine, le sirolimus n'a pas d'effet délétère sur la tolérance induite par le blocage des voies CD28 et CD40L. Bien au contraire, il favoriserait l'apoptose des cellules alloréactives [17].

Parmi les autres drogues testées, le Mycophenolate Mofetil (MMF, Cellcept<sup>®</sup> inhibiteur d'une enzyme-clé de la voie de synthèse *de novo* des purines), bien que très efficace en transplantation rénale, s'est montré peu contributif pour la prévention du rejet en TI aussi bien chez l'animal que chez l'homme [18, 19]. De plus, cette drogue présente une toxicité sur la muqueuse intestinale qui la rend peu attractive en TI [20].

La plupart de ces drogues dont l'efficacité sur la prévention du rejet est variable, ont en commun un effet immunosuppresseur non spécifique de l'organe greffé, responsable d'un taux élevé de complications infectieuses et tumorales. C'est pourquoi d'autres stratégies immunosuppressives ont été développées en premier lieu dans les modèles expérimentaux. Certains de ces traitements sont actuellement utilisés en clinique.

### **Prétraitement du greffon**

La déplétion du greffon en cellules immunocompétentes par irradiation du greffon ou à l'aide d'anticorps monoclonaux est une des premières stratégies à avoir été explorée dans les modèles expérimentaux. Elle prévient la survenue de la GVH, mais pas celle du rejet [21, 22]. En revanche, chez l'homme, le traitement *in vivo* du

donneur par des anti-thymoglobulines ou un anticorps anti-CD3 déplétant (OKT3) semble avoir amélioré les résultats de la TI [23]. Cette approche, requiert cependant un consensus des différentes équipes de transplantation, présentes au moment du prélèvement chez le donneur.

### **Prétraitement du receveur par les antigènes du donneur**

L'induction d'une tolérance par un pré-traitement du receveur par une transfusion de sang du donneur, a été largement démontrée dans des modèles de greffe rénale et cardiaque chez l'animal. Elle serait liée à l'induction de cellules régulatrices T CD8+, et à la présence de taux élevés de TGF- $\beta$ 1 dans le greffon toléré [24, 25]. Concernant la TI, les travaux sont peu nombreux et contradictoires et ne mettent pas en évidence d'effet aussi évident que pour les autres organes.

On sait depuis plus de trente ans qu'une allogreffe hépatique peut être tolérée spontanément chez le cochon et le rat, et induire simultanément la tolérance d'un autre organe provenant du même donneur [26]. La nécessité de réaliser chez certains patients une transplantation hépatique (TH) associée à la TI, nous a conduit à nous intéresser à ce phénomène. Nous avons ainsi montré, chez le rat, que le phénomène de tolérance induite par la transplantation hépatique permettait également la tolérance d'une allogreffe intestinale provenant du même donneur. Cette tolérance s'accompagnait d'une infiltration massive des greffons intestinaux tolérés par des lymphocytes T du receveur majoritairement CD8 $\alpha\beta$ + présentant les caractères de cellules inactivées dans leur réponse immunitaire vis-à-vis d'un alloantigène [27, 28].

Les travaux fondamentaux sur la tolérance périphérique qui se sont développés ces dix dernières années permettent aujourd'hui d'en cerner mieux les mécanismes. Il s'agit d'un phénomène vraisemblablement actif [29] où la masse antigénique représentée par les hépatocytes d'une part [30-32], et les cellules passagères, en particulier dendritiques, d'autre part [33, 34], jouent un rôle important. Les cytokines produites dans le foie (GM-CSF, TGF $\beta$ , et IL10) constitueraient un environnement privilégié pour moduler la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigène (dendritiques). Ces caractéristiques favoriseraient la délétion des cellules alloréactives par apoptose [35] et l'installation de mécanismes régulateurs [33, 34]. Comme d'autres modèles de tolérance, les immunosuppresseurs pourraient avoir un effet délétère pour l'installation de cette tolérance [29]. Chez l'homme, plusieurs équipes, dont la nôtre, ont noté un meilleur contrôle du rejet chez les patients recevant une double transplantation que chez ceux qui reçoivent une TI isolée, ce qui conduit à leur administrer un protocole immunosuppresseur moins lourd (cf communication d'Olivier Goulet).

Enfin, l'observation chez l'animal, comme chez l'homme que la survie à long terme des greffons, est associée à la présence d'un petit nombre de cellules du donneur dans les tissus du receveur, a conduit à suggérer le rôle de ce microchimérisme dans l'établissement de la tolérance [36]. Plusieurs équipes ont ainsi introduit dans leur protocole l'infusion de cellules médullaires du donneur dans la période péri-

opératoire, selon différents schémas, sans bénéfice évident (cf Chapitre Olivier Goulet). Chez l'animal, cette approche n'a pas permis de prolonger la survie des greffons [37], mais s'est montrée au contraire capable de favoriser la survenue d'une GVH [38]. Le rôle du microchimérisme est en effet très débattu dans la mesure où il ne pourrait être qu'une conséquence, et non une cause de la survie à long terme du greffon.

### **Blocage des récepteurs impliqués dans l'activation et la migration lymphocytaire T**

L'administration d'anticorps déplétants, anti-CD4 ou anti-CD8, efficace pour d'autres organes, diminue seulement la sévérité du rejet dans les modèles de greffe intestinale [11]. En revanche, le blocage des voies de costimulation CD28/CD152-B7-1/B7-2 impliquées dans l'activation lymphocytaire par l'administration de la protéine de fusion soluble CTLA4Ig seule pendant sept jours a conduit à une tolérance à long terme donneur-spécifique, dans un modèle de greffe intestinale chez le rat [39]. Il a été également rapporté un effet du blocage de la voie CD40-CD40L dans un modèle murin. Un traitement préalable par les splénocytes du donneur était cependant nécessaire à une survie à long terme [40]. Il a été montré que le blocage de ces récepteurs de co-stimulation (signal 1 sans signal 2) favorise l'apoptose des lymphocytes alloréactifs et induit un état de non-réponse, de type anergie. L'administration simultanée d'inhibiteurs de la calcineurine reverse cependant cet état de tolérance et pose donc le problème de l'introduction de ces drogues, seules, dans le traitement des patients.

L'introduction depuis quelques années d'anticorps dirigés contre le récepteur de haute affinité de l'IL-2 (Simulect<sup>®</sup>, Xenapac<sup>®</sup>) dans les protocoles d'immunosuppression a démontré son efficacité en particulier dans les greffes intestinales isolées (cf communication d'Olivier Goulet).

Le blocage de la migration leucocytaire et en particulier lymphocytaire est apparu comme une approche possiblement efficace dans la prévention du rejet de greffe. Les intégrines LFA-1, qui jouent un rôle-clé dans l'activation et la migration leucocytaire [41] et  $\alpha 4\beta 7$  qui est impliquée dans la migration des lymphocytes au sein du GALT, constituaient des cibles potentielles d'une immunosuppression spécifique en TI [42]. Nous avons ainsi montré que l'utilisation *in vivo* d'un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine d'adhésion LFA-1, était capable de prévenir le rejet d'une greffe cardiaque et de moelle osseuse, réalisées en situation d'incompatibilité chez la souris [43]. Nous avons également montré que l'administration transitoire (11 jours) d'un anticorps anti-LFA-1 (bloquant), pouvait prévenir efficacement la survenue du rejet dans un modèle d'allogreffe intestinale fœtale chez la souris [44]. L'utilisation d'un anticorps anti- $\alpha 4$ , s'est révélée en revanche peu efficace pour prévenir la survenue du rejet de greffe intestinal. De plus, l'utilisation comme receveur de la greffe intestinale, de souris dont le gène pour la chaîne  $\beta 7$  avait été préalablement invalidée n'a modifié ni la cinétique de migration lymphocytaire au sein du greffon, ni la date de survenue du rejet [44]. Ces résultats suggèrent que l'anticorps anti-

LFA-1 qui s'est montré efficace pour prévenir le rejet chez l'homme en greffe de moelle et de rein [45] sans effet secondaire, pourrait également améliorer la tolérance des greffes intestinales. Cependant, le développement d'un anticorps anti-LFA-1 humanisé pour son utilisation clinique à large échelle n'a jamais vu le jour.

### **Le traitement du rejet humoral**

Depuis quelques années, l'attention s'est portée sur le rôle du rejet humoral en transplantation intestinale. Il a été démontré que la présence d'anticorps anti-HLA préformés augmentait la fréquence et la sévérité du rejet, en particulier dans les transplantations intestinales isolées [46]. Un dosage des anticorps anti-HLA est ainsi réalisé aujourd'hui en routine avant la transplantation et le typage HLA du donneur ainsi que le cross match pris en compte. Un dosage des anticorps anti-HLA est réalisé une fois par semaine après la greffe et un traitement discuté si le taux dépasse un certain seuil. Les traitements discutés sont des Immunoglobulines humaines, une plasmaphérese ou l'administration d'un anticorps dirigé contre les lymphocytes B (anticorps anti-CD20 : Mabthera<sup>®</sup>). Il est à noter que c'est dans ces situations que l'on a vu apparaître des GVH cliniques parfois sévères, qui jusqu'alors n'étaient que biologiques.

### **CONCLUSION**

L'intestin se distingue des autres organes transplantés par le fait qu'il est un site inflammatoire physiologique, continuellement exposés à des agents pathogènes et qu'il est associé à un système lymphoïde complexe spécialisé dans la défense de l'hôte contre les antigènes étrangers. Ceci explique certainement le taux élevé d'infections et de rejet observé dans cette transplantation et souligne l'intérêt de développer d'autres stratégies immunosuppressives. Les modèles expérimentaux constituent une étape importante de cette recherche, bien que les résultats obtenus chez l'animal ne soient pas toujours reproductibles chez l'homme. Ainsi, une meilleure connaissance des mécanismes de la tolérance induite par la TH devrait permettre de construire des protocoles permettant de profiter de cet avantage dans le cas des transplantations combinées foie/grêle. D'une façon plus générale, l'analyse des mécanismes de la tolérance périphérique devrait permettre d'optimiser la manipulation des récepteurs impliqués dans l'activation et la migration lymphocytaire qui constitue une stratégie prometteuse, déjà utilisée en clinique (anticorps anti-CD3 /OKT3<sup>®</sup>, anti-CD25).

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] GRANT D., WALL W., MIMEAULT R., ZHONG R., GHENT C., GARCIA B., STILLER C., DUFF J. — Successful small-bowel/liver transplantation. *Lancet*, 1990, 335, 181-184.
- [2] LEE R.G., NAKAMURA K., TSAMANDAS A.C. *et al.* — Pathology of human intestinal transplantation. *Gastroenterology*, 1996, 100, 1820-34.
- [3] REYES J., BUENO J., KOCOSHS S., GREEN M., ABU-ELMAGD K., FURUKAWA H., BARNSDALE E.M., STROM S., FUNG J.J., TODO S., IRISH W., STARZL T.E. — Current status of intestinal transplantation in children. *J. Pediatr. Surg.*, 1998, 33, 243-254.
- [4] REYES J., MAZARIEGOS G.V., BOND G.M. *et al.* — Pediatric intestinal transplantation: Historical notes, principles and controversies. *Pediatr. Transplant.*, 2002, 6, 193-207.
- [5] REYES J., TODO S., GREEN M., YUNIS E., SCHONER D., KOCOSHS S., FURUKAWA H., ABU-ELMAGD K., TZAKIS A., BURNO J., STARZL T.E. — Graft-versus-host disease after liver and small bowel transplantation in a child. *Clin. Transplant* 1997, 11, 345-348.
- [6] SARNACKI S., NAKAI H., CALISE D., AZUMA T., BROUSSE N., RÉVILLON Y., CERF-BENSUSSAN N. — Decreased expression of CD25 on CD8+ recipient T cells in intestinal grafts tolerated after liver transplantation in rats. *Gut*, 1998, 43, 849-855.
- [7] AZUMA T., SARNACKI S., RÉVILLON Y., CALISE D., GOULET O., BROUSSE N., CERF-BENSUSSAN N. — Study of graft infiltrating cells in a rejection model of small bowel transplantation in rats. *Transplant Proc.*, 1994, 26, 1523-4.
- [8] TOOGOOD G.J., RANKIN A.M., TAM P.K., MORRIS P.J., DALLMAN M.J. — The immune response following small bowel transplantation. II. A very early cytokine response in the gut-associated lymphoid tissue. *Transplantation*, 1997, 63, 1118-1123.
- [9] ZHANG Z., KAPTANOGLU L., HADDAD W., IVANCIC D., ALNADJIM Z., HURST S., TISHLER D., LUSTER A.D., BARRETT T.A., FRYER J. — Donor T cell activation initiates small bowel allograft rejection through an IFN-gamma-inducible protein 10-dependent mechanism. *J. Immunol.*, 2002, 68, 3205-12.
- [10] MCDIARMID S.V., FARMER D.G., KUNIYOSHI J.S., ROBERT M., KHADAVI A., SHAKED A., BUSUTTIL R.W. — Perforin and granzyme B. Cytolytic proteins up-regulated during rejection of rat small intestine allografts. *Transplantation*, 1995, 59, 762-766.
- [11] KRAMS S.M., HAYASHI M., FOX C.K., VILLANUEVA J.C., WHITMER K.J., BURNS W., ESQUIVEL C.O., MARTINEZ O.M. — CD8+ cells are not necessary for allograft rejection or the induction of apoptosis in an experimental model of small intestinal transplantation. *J. Immunol.*, 1998, 160, 3673-3680.
- [12] KHANNA A., CAIRNS V., HOSENPUD J.D. — Tacrolimus induces increased expression of transforming growth factor-beta1 in mammalian lymphoid as well as nonlymphoid cells. *Transplantation*, 1999, 67, 614-619.
- [13] LARSEN C.P., ELWOOD E.T., ALEXANDER D.Z., RITCHIE S.C., HENDRIX R., TUCKER-BURDEN C., CHO H.R., ARUFFO A., HOLLENBAUGH D., LINSLEY P.S., WINN K.J., PEARSON T.C. — Long-term acceptance of skin and cardiac allografts after blocking CD40 and CD28 pathways. *Nature*, 1996, 381, 434-438.
- [14] BEMER V., TRUFFA-BACHI P. — T cell activation by concanavalin A in the presence of cyclosporin A: immunosuppressor withdrawal induces NFATp translocation and interleukin-2 gene transcription. *Eur. J. Immunol.*, 1996, 26, 1481-8.
- [15] CHEN H., QI S., XU D., WU J., DALOZE P. — The immunosuppressive effect of rapamycin on mouse small bowel transplantation. *Transplantation*, 1996, 61, 523-526.

- [16] KAHAN B.D., CAMARDO J.S. — Rapamycin: clinical results and future opportunities. *Transplantation*, 2001, 72, 1181-93.
- [17] LI Y., LI X.C., ZHENG X.X., WELLS A.D., TURKA L.A., STROM T.B. — Blocking both signal 1 and signal 2 of T-cell activation prevents apoptosis of alloreactive cells and induction of peripheral allograft tolerance. *Nature Med.*, 1999, 5, 1298-302.
- [18] SOLLINGER H.W. — From mice to man: the preclinical history of mycophenolate mofetil. *Clin. Transpl.*, 1996, 10, 85-92.
- [19] MISIAKOS E.P., WEPPLER D., BAKONYI A., NERY J.R., PINNA A.D., KATO T., RODRIGUEZ M., RUIZ P., THOMPSON J., RICORDI C., TZAKIS A.G. — Clinical outcome of intestinal transplantation at the University of Miami. *Transplant Proc.*, 1999, 31, 569-571.
- [20] DUCLOUX D., OTTIGNON Y., SEMHOUN-DUCLOUX S., LABBE S., SAINT-HILLIER Y., MIGUET J.P., CARAYON P., CHAPOLIN J.M. — Mycophenolate mofetil-induced villous atrophy. *Transplantation*, 1998, 66, 1115-1166.
- [21] MURASE N., YE Q., LEE R.G., DEMETRIS A.J., ABU-ELMAGD K., REYES J., STARZL T.E. — Immunomodulation of intestinal transplant with allograft irradiation and simultaneous donor bone marrow infusion. *Transpl. Proc.*, 1999, 31, 565-566.
- [22] WANG M., QU X., STEPKOWSKI M., CHOU T.C., KAHAN B.D. — Beneficial effect of graft perfusion with anti-T cell receptor monoclonal antibodies on survival of small bowel allografts in rat recipients treated with brequinar alone or in combination with cyclosporine and sirolimus. *Transplantation*, 1996, 61, 458-464.
- [23] LANGNAS A.N., SHAW B.W., ANTONSON D.L., KAUFMAN S.S., MACK D.R., HEFFRON T.G., FOX I.J., VANDERHOOF J.A. — Preliminary experience with intestinal transplantation in infants and children. *Pediatrics*, 1996, 97, 443-448.
- [24] DOUILLARD P., VIGNES C., JOSIEN R., CHIFFOLEAU E., HESLAN J.M., PROUST V., SOULILLOU J.P., CUTURI M.C. — Reassessment of the role of CD8+ T cells in the induction of allograft tolerance by donor-specific blood transfusion. *Eur. J. Immunol.*, 1999, 29, 1919-1924.
- [25] JOSIEN R., DOUILLARD P., GUILLOT C., MÜSCHEN M., ANEGON I., CHETRIT J., MENORET S., VIGNES C., SOULILLOU J.P., CUTURI M.C. — A critical role for transforming growth factor- $\beta$  in donor transfusion-induced allograft tolerance. *J. Clin. Invest.*, 1998, 102, 1920-1926.
- [26] KAMADA N. — The immunology of experimental liver transplantation in the rat. *Immunology*, 1985, 55, 369-389.
- [27] SARNACKI S., REVILLON Y., CERF-BENSUSSAN N., CALISE D., GOULET O., BROUSSE N. — Long-term small-bowel graft survival induced by spontaneously tolerated liver allograft in inbred rat strains. *Transplantation* 1992, 54, 383-385.
- [28] SARNACKI S., NAKAI H., CALISE D., AZUMA T., BROUSSE N., REVILLON Y., CERF-BENSUSSAN N. — Decrease expression of the Il-2 receptor on CD8+ recipient lymphocytes in intestinal grafts rendered tolerant by liver transplantation in rats. *Gut*, 1998, 30, 849-855.
- [29] BISHOP G.A., SHARLAND A.F., MCCAUGHAN G.W. — High-dose/activation-associated tolerance model for allografts: lesson from spontaneous tolerance of transplanted livers. *Curr. Opin. Organ Transplant.*, 1999, 4, 58-64.
- [30] ZAVAZAVA N., KRÖNKE M. — Soluble class I molecules induce apoptosis in alloreactive cytotoxic T lymphocytes. *Nature Med.*, 1996, 2, 1005-1010.
- [31] SRIWATANAWONGSA V., DAVIES H.S., CALNE R.Y. — The essential roles of parenchymal tissues and passenger leukocytes in the tolerance induced by liver grafting in rats. *Nat. Med.*, 1995, 1, 428-432.
- [32] BERTONILLO P., TRESOL-BIEMONT M.C., RABOURDIN-COMBE C. — Hepatocytes induce functional activation of naïve CD8+ T lymphocytes but fail to promote survival. *Eur. J. Immunol.*, 1998, 28, 221-236.

- [33] THOMSON A.W. — Are dendritic cells the key to liver transplant tolerance? *Immunol. Today*, 1999, 20, 27-32.
- [34] KHANNA A., MORELLI A.E., ZHONG C., TAKAYAMA T., LU L., THOMSON A.W. — Effects of liver-derived dendritic cell progenitors on Th1- and Th2- like cytokine responses *in vitro* and *in vivo*. *J. Immunol.*, 2000, 64, 346-54.
- [35] QIAN S., LU L., FU F., LI Y., LI W., STARZL T.E., FUNG J.J., THOMSON A.W. — Apoptosis within spontaneously accepted mouse liver allografts. Evidence for deletion of cytotoxic T cells and implications for tolerance induction. *J. Immunol.*, 1997, 158, 4654-4661.
- [36] WEKERLE T., KURTZ J., SYKES M. — Mixed hematopoietic chimerism and transplantation tolerance: insights from experimental models. *Curr. Opin. Organ Transplant*, 1999, 4, 44-49.
- [37] BAKONYI N.A., RICORDI C., FEO C.F., PORCU A., MISIAKOS E.P., GANDIA C., RUIZ P., BERTHO M., CARRENO M., ESQUENAZI V., MILLER J., TZAKIS A.G. — Correlation between allograft survival and chimeric state after bone marrow infusion in rat small bowel transplantation. *Pediatr. Transplant*, 1999, 3, 67-73.
- [38] MORRISSEY N.J., BLOM D., RYAN C.K., FISHER T., BRONSTHER O., ORLOFF M.S. — Tolerance induction permits the development of graft-versus-host disease: donor-mediated attack following small bowel transplantation in mixed chimeras. *Transpl. Immunol.*, 1999, 7, 19-25.
- [39] TARUMI K., MURAKAMI M., YAGINASHI A., NAKAGAWA I., HIRATA K., UEDE T. — CTLA4 IgG treatment induces long-term acceptance of rat small bowel allografts. *Transplantation*, 1999, 67, 520-5.
- [40] FISHBEIN T.M., WANG L., BENJAMIN C., LIU J., TARCSAFALVI A., LEYTIM A., MILLER C.M., BOROS P. — Successful tolerance induction under CD40 ligation in a rodent small bowel transplant model: first report of a study with the novel antibody AH.F5. *Transplantation*, 2002, 73, 1943-8.
- [41] FISCHER A., CAVAZZANA-CALVO M., JABADO N., SARNACKI S. — Monoclonal antibodies to adhesion molecules in bone marrow and organ transplantation. In *Monoclonal antibodies in transplantation*. Edited by Chatenoud L. R.G. Landes Company Publishers, 1995, 137-145.
- [42] BARGATZE R.F., JUTILA M.A., BUTCHER E.C. — Distinct roles of L-selectin and integrins alpha 4 beta 7 and LFA-1 in lymphocyte homing to Peyer's patch-HEV *in situ*: the multistep model confirmed and refined. *Immunity*, 1995, 3, 99-108.
- [43] CAVAZZANA-CALVO M., SARNACKI S., HADDAD E., DE COENE C., CALISE D., YVON E., CERF-BENSUSSAN N., FISCHER A. — Prevention of bone marrow and cardiac graft rejection in an h-2 haplotype disparate mouse combination by an anti-LFA-1 antibody. *Transplantation*, 1995, 59, 1-7.
- [44] SARNACKI S., AUBER F., CRÉTOLE C., CAMBY C., CAVAZZANA-CALVO M., MÜLLER W., WAGNER N., BROUSSE N., RÉVILLON Y., FISCHER A., CERF-BENSUSSAN N. — BLOCKADE OF THE INTEGRIN  $\alpha$ L $\beta$ 2 but not of the integrins  $\alpha$ 4 and/or  $\beta$ 7 significantly prolonged intestinal allograft survival in mice. *Gut*, 2000, 47, 97-104.
- [45] HOURMANT M., BEDROSSIAN J., DURAND D., LEBRANCHU Y., RENOULT E., CAUDRELIER P., BUFFET R., SOULILLOU J.P. — A randomized multicenter trial comparing leucocyte function-associated antigen-1 monoclonal antibody with rabbit antithymocyte globulin as induction treatment in first kidney transplantations. *Transplantation*, 1996, 62, 1565-1570.
- [46] BOND G., REYES J., MAZARIEGOS G., WU T., SCHAEFER N., DEMETRIS J., FUNG J.J., STARZL T.E., ABU-ELMAGD K. — The impact of positive T-cell lymphocytotoxic crossmatch on intestinal allograft rejection and survival. *Transplant Proc.*, 2000, 32, 1197-8.



## COMMUNICATION

### Indications et résultats de la transplantation intestinale chez l'adulte

MOTS-CLÉS : TRANSPLANTATION INTESTIN/CHIRURGIE

#### *Indications and results of small bowel transplantation in adults*

KEY-WORDS (Index medicus) : TRANSPLANTATION. INTESTINES/SURGERY.

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

Francisca JOLY \* et Yves PANIS \*\*

#### RÉSUMÉ

*Si la nutrition parentérale à domicile (NAPD) reste aujourd'hui le « traitement de référence » de l'insuffisance intestinale bénigne mais chronique jugée irréversible. Une meilleure connaissance des différentes composantes de l'insuffisance intestinale est le pré-requis des thérapeutiques adjuvantes ou alternatives médico-chirurgicales à la NPAD, i.e., les facteurs trophiques intestinaux, la chirurgie réhabilitatrice du grêle court (rétablissement de la continuité colique, anse jéjunale anti-péristaltique dans le grêle court de type II) ou la transplantation intestinale. La transplantation intestinale est maintenant une thérapie mature avec une indication formelle en particulier en cas d'échec de la nutrition parentérale à domicile notamment en cas d'hépatopathie associée à l'insuffisance intestinale qui peut conduire à une insuffisance hépatique en l'absence de transplantation combinée foie-grêle. Pour les patients à haut risque de décès, l'indication dite préemptive avec une transplantation intestinale isolée du grêle pourra être discutée avant que les complications de nutrition parentérale à domicile se produisent. Si les résultats en termes de survie des patients se sont améliorés au cours des vingt dernières années, la survie à cinq ans ne dépasse pas 50 %. Ainsi, chaque cas doit être discuté dans un centre tertiaire dédié. Le « ESPEN Home Artificial Nutrition Working Group » a réalisé une enquête en 2004 pour évaluer les candidats*

\* Gastroentérologie, MICI et Assistance Nutritive

\*\* Chirurgie Colorectale

Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, Université Paris VII, Hôpital Beaujon,  
100 bd Général Leclerc 91110 Clichy ; e-mail : Francisca.joly@bjn.aphp.fr

Tirés à part : Docteur Francisca JOLY, même adresse

Article reçu le 5 février 2012, accepté le 6 février 2012

potentiels à une greffe intestinale en France, parmi la population adulte des malades en nutrition parentérale à domicile. La prévalence a été estimée à environ 20 % soit environ quarante nouveaux adultes par an, candidats potentiels à une greffe intestinale. Bien que les techniques chirurgicales de la greffe intestinale isolée, de la greffe combinée foie et grêle, et de la greffe multiviscérale aient été mises au point au début des années 1960, seules quelques greffes avaient été réalisées avant les années 1990 car les traitements immunosuppresseurs initiaux condamnaient l'intervention à l'échec. En effet, la greffe intestinale aboutissait au décès de la plupart des malades dans les jours ou les mois qui suivaient l'intervention. Les mauvais résultats observés alors étaient liés à des complications techniques, à l'infection, et à l'incapacité des traitements immunosuppresseurs à contrôler le rejet intestinal. L'introduction du tacrolimus comme traitement immunosuppresseur au début des années 1990, associée à une amélioration des techniques chirurgicales, à l'utilisation de nouveaux immunosuppresseurs, à une meilleure prophylaxie anti-infectieuse, et à une meilleure sélection des malades, conduisaient à une amélioration significative de la survie des greffons et des malades pour tous les types de greffe intestinale. En transplantation intestinale adulte, trois types de greffes intestinales sont réalisées : la greffe d'intestin isolée, la double greffe foie et grêle, et plus rarement la greffe multiviscérale. Dans la greffe intestinale isolée, le greffon intestinal mesure au moins un mètre cinquante à deux mètres mais dépend de la taille du receveur (et du volume souvent réduite de sa cavité abdominale). Il est anastomosé avec le duodénum (ou le jéjunum restant du receveur), et l'extrémité distale est mise en stomie temporaire afin de permettre des biopsies systématiques pour détecter précocement des signes de rejet. Les anastomoses vasculaires sont habituellement faite directement sur l'aorte pour l'artère, et soit sur la veine porte soit sur la veine cave native pour la veine mésentérique supérieure du greffon. En double greffe foie et grêle, on évite une anastomose veineuse puisque le greffon est en monobloc foie et grêle. Enfin, une des particularités de la greffe intestinale est que le plus souvent le receveur a été multiopéré, et qu'il n'a plus d'intestin grêle. Ceci entraîne donc une réduction très importante du volume de la cavité abdominale, ce qui pose des problèmes pour mettre le greffon intestinal qui ne doit absolument pas être comprimé lors de la fermeture abdominale. Il faut donc le plus souvent dans un premier temps mettre une prothèse pariétale car la fermeture même seulement cutanée est impossible.

## SUMMARY

Optimised Home Parenteral Nutrition is still, after 35 years of progress, the " gold standard " for benign but chronic Intestinal Failure. better recognition of chronic Intestinal Failure, in its multiple facets, is needed to improve Home Parenteral Nutrition by adding associated treatments such as intestinal trophic factors, rehabilitative surgery (reestablishment of colonic continuity, reverse jejunal segment in severe short gut type II) and/or reconstructive surgery (intestinal transplantation for end-stage intestinal failure). Intestinal transplantation is now a mature therapy with formal indications, especially in case of failure of Home Parenteral Nutrition (mainly Home Parenteral Nutrition-associated severe liver disease), where combined Liver-intestine transplantation is indicated before end-stage liver failure occurs. For high-risk patients, 'preemptive' intestinal transplantation alone should be discussed before home parenteral nutrition-related complications occur. Even, if the results in terms of patient survival have improved over the past 20 years, the 5-year survival rate still does not exceed 50 %. Thus, each case should be discussed in a dedicated tertiary center. The ESPEN Home Artificial Nutrition Working Group conducted a survey in 2004 to assess potential candidates for intestinal transplantation in France,

*among the adult population of patients with home parenteral nutrition. The prevalence of potential candidates for intestinal transplantation was estimated at about 20 % (about 40 new adult cases per year). Even though surgical techniques for isolated intestine, liver-intestine, and multivisceral transplantation were developed in the 1960s, very few patients were transplanted before 1990, because of inadequate initial immunosuppressive regimens. most patients died within days or months after Intestine transplantation. The discouraging results of the first clinical trials were due to technical complications, sepsis, and the failure of conventional immunosuppression to control rejection. By 1990, the development of tacrolimus-based immunosuppression, as well as improved surgical techniques, the increased array of potent immunosuppressive medications, infection prophylaxis, and better patient selection helped to improve actuarial graft and patient survival rates for all types of intestine transplantation. In adult intestinal transplantation, three kinds of graft can be proposed: isolated small bowel, combined liver and small bowel, and multivisceral transplantation. In isolated small bowel transplantation, the length of the graft ranges between 1.5 and 2 meters, but depends on the size of the recipient (and the abdominal cavity volume, which is reduced). The graft is anastomosed with the recipient's duodenum or remnant proximal jejunum. the Distal part of the small bowel graft is on a temporary stoma, in order to allow biopsies for early detection of rejection. Vascular anastomoses are usually performed directly on the aorta for the superior mesenteric artery and either the recipient's portal vein or vena cava for the donor superior mesenteric vein. In combined liver and intestinal transplantation, one venous anastomosis is avoided because the graft is in one piece. Finally, one specificity of this transplantation is the fact that it usually concerns patients with numerous previous abdominal operations and with total or subtotal enterectomy. Thus, the residual abdominal cavity is usually very small, and this can be a major problem for graft insertion. For this reason, abdominal closure is performed with a temporary prosthesis, because even cutaneous closure remains impossible if a compartment syndrome is to be avoided.*

La transplantation intestinale est aujourd'hui un traitement que l'on peut proposer en cas d'insuffisance intestinale bénigne mais chronique (IIC) c'est à dire irréversible. Si elle n'est pas encore arrivé au stade réellement clinique, comme par exemple la transplantation hépatique, car très peu de centres la réalise de manière courante en France, son développement récent notamment chez l'adulte, font qu'elle prend une place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique des patients en IIC.

### **L'insuffisance intestinale chronique**

L'insuffisance intestinale bénigne mais chronique (IIC) est une des principales complications des entéropathies sévères et des résections intestinales étendues. Sa définition princeps est la réduction de la masse fonctionnelle intestinale en deçà du minimum requis pour une absorption adéquate des nutriments.[1]. Elle a été redéfini récemment comme étant l'absence d'autonomie nutritionnelle en alimentation orale 'normale' [2]. Il apparaît une malnutrition protéino-énergétique. Le traitement de référence de l'insuffisance intestinale est la nutrition parentérale à domicile (NPAD).

L'insuffisance intestinale sévère et chronique imposant une NPAD a deux causes principales : la dysfonction motrice (principalement l'occlusion intestinale) et les syndromes de malabsorption. Les deux anomalies peuvent coexister lorsqu'il existe une fistule de l'intestin grêle, laquelle représente 10 à 20 % des indications à la NPAD. L'occlusion intestinale peut ou non s'accompagner de sténose(s) : dans le premier cas, il s'agit principalement de cancer, de maladie de Crohn ou d'entérite radique ; dans le second cas, il existe une pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC)

### ***Etiologie et prévalence***

Les principales causes de l'IIC, en dehors des causes néoplasiques, sont un intestin grêle hypo-fonctionnel, secondaire à : — une résection de grêle très étendue ( $\geq 2$  m) laissant en place moins de 100 cm de grêle avec ou sans continuité digestive (75 à 80 % des cas), — la pseudo-obstruction intestinale chronique (15 à 20 % des cas) et — les maladies atrophiantes diffuses duodéno-jéjuno-iléales (moins de 5 % des cas), pathologies “ résistantes ” aux traitements spécifiques. L'indication de la NP n'est posée qu'en présence d'une impossibilité ou d'un échec de la nutrition entérale quelle que soit la voie d'accès au tube digestif (gastro- ou jéjuno-stomie ou réins-tillation intestinale). Soixante-quinze pour-cent des patients adultes ayant une IIC ont un SGC dont la moitié présente une IIC permanente ou définitive. Leur prévalence (maladies rares) est de 7 à 10 patients/an/million d'habitants. Leur incidence annuelle est de 2 à 4 patients/an/million d'habitants. Les principales causes du SGC avec insuffisance intestinale transitoire ou permanente sont, en France, par ordre décroissant : l'ischémie (artérielle (32 %) > veineuse (7 %)  $\geq$  volvulus + traumatisme (7 %), l'entéropathie radique chronique (21 %), les complications post-opératoires (19 %) ; dans notre série, la maladie de Crohn (6 %) arrive au même rang que la POIC réséquée (6 %). Au Canada, au Royaume Uni, au Danemark, la maladie de Crohn est la principale cause de SGC [3-5].

### ***Reconnaissance de l'insuffisance intestinale permanente ou irréversible : le syndrome de grêle court (SGC)***

Chez l'adulte, trois variables, deux cliniques et une biochimique, permettent de distinguer, dans les conditions 'usuelles' de traitement, l'IIC transitoire de l'IIC permanente : l'anatomie intestinale restante, la durée de dépendance à la NPAD, le taux plasmatique de citrulline. De façon schématique, une durée de dépendance > à deux ans [6] associé à, passé ce délai, une citrullinémie < à 20  $\mu\text{mol/L}$  (soit moins de 50 % de sa valeur usuelle) témoignent d'une II permanente avec une VPN et une VPP proches de 90 % [6, 7]. Il existe cependant des sevrages de NPAD 'tardifs et spontanés' passé le délai de deux ans et ce au sein même de candidats potentiels à la transplantation (Tx) [8]. Le délai de deux à trois ans correspond en pratique clinique à la période d'*adaptation physiologique* — sous contrôle de l'hyperphagie orale et de ses médiateurs neuro-hormonaux. Si à ces deux paramètres on ajoute les caractéristiques anatomiques du SGC, on a cependant moins de chance de mal-classer les

patients : un SGC de type I (entérostomie jéjunale), de type II (anastomose jéjunocolique) et de type III (anastomose jéjuno-iléale) resteront dépendants 'permanents' de la NPAD (quelque soit le degré de dépendance) pour une longueur de grêle restant post-duodéal sain respectivement < à 100, 60 et 30 cms. [6, 9].

En pratique, pour les SGC de type I, II et III, le sevrage à la NPAD est acquis et pérenne dans de bonnes conditions — digestives et nutritionnelles sous réserve de la poursuite des thérapeutiques gastroentérologiques et nutritionnelles — pour respectivement plus de 150, 100 et 50 cm de grêle restant post duodéal *sain*. Cependant, le pré requis indispensable de cette autonomie orale est une hyperphagie compensatrice de la malabsorption : celle-ci est observée dans environ deux tiers des cas [9]. Précisons que le taux plasmatique de citrulline, acide aminé non incorporé dans les protéines, indépendant de l'état nutritionnel et d'un état inflammatoire [10], est significativement corrélé à la longueur de grêle restant post-duodéal et à l'absorption résiduelle du grêle et est un marqueur valide de l'IIC sévère et permanente comme dans toute situation où il existe une réduction *majeure* de la masse entérocytaire. Chez l'enfant avec grêle court, un seuil de citrulline comparable (19  $\mu\text{mol/l}$ ) a été retrouvé, avec une VPN de 100 % et une VPP de 87 %, pour obtenir le sevrage à la NPAD [7, 11].

Il n'y a pas dans les autres causes d'insuffisance intestinale, notamment les POIC de marqueur biologique pertinent d'insuffisance intestinale d'où sa définition par la 'non autonomie orale' et la dépendance à la NP. Lors des maladies villositaires atrophiantes (coeliaque notamment) un seuil de citrulline < à 10  $\mu\text{mol/L}$  témoigne d'une IIC avec dépendance à la NPAD.

### ***Pronostic de l'IIC permanente en NPAD***

Chez l'adulte, dès la fin des années 1980, la survie des patients à cinq ans atteignait en centre agréé 75 % [12]. L'âge est un facteur pronostique indépendant avec un survie meilleure avant quarante ans, quelle que soit la catégorie diagnostique, atteignant 85 % à cinq ans [13]. C'est pour cette raison que la maladie de Crohn apparaît souvent comme ayant un meilleur pronostic. Cependant à l'intérieur d'un même groupe pathogénique, la survie varie : elle est ainsi significativement diminuée pour le SGC ischémique d'origine artérielle (50 % à cinq ans) [6]

### ***Adaptation intestinale***

C'est à la période intermédiaire de l'évolution du SGC, c'est-à-dire entre la période post opératoire et la période séquellaire, que survient l'adaptation intestinale (AI). Cette période correspond à une amélioration clinique des symptômes (diminution du poids et du nombre de selles) qui survient en deux à trois ans. Cette adaptation spontanée (AIS) n'est cliniquement significative que pour le SGC de type II et III ; *i.e.*, présence d'un court segment iléal et/ou présence de tout ou partie du colon. Elle ne se manifeste pas dans l'IIC du SGC de type I (jéjunostomie) où les pertes

stomiales hydro-sodées ne tendent pas à diminuer, contrairement à celles d'une iléostomie distale, au cours de l'évolution.

Chez l'homme au niveau du grêle restant, à la différence des modèles animaux où est observée une hyperplasie, l' AIS est essentiellement fonctionnelle : amélioration de l'absorption du glucose, du calcium et des acides aminés par unité de longueur, du cholestérol et de la vitamine B12 après by-pass plusieurs mois à plusieurs années après la chirurgie. Par contre, au niveau du colon restant, par rapport à un groupe contrôle, plus de deux ans après chirurgie, une hyperplasie cryptique significative avec prolifération et apoptose maîtrisées a été démontré vient d'être démontrée [14, 15]. Ainsi, tout ou partie du côlon est utile non seulement pour la réabsorption d'eau et des électrolytes [16], mais aussi pour la récupération énergétique des glucides malabsorbés secondaire à leur hyperfermentation colique, laquelle survient en quelques semaines, avec hyperproduction des acides gras à chaînes courtes dont l'acétate. La récupération calorique colique peut atteindre 1000 kcal/j [17].

### ***Des facteurs trophiques intestinaux***

Des traitements dont le but est l'amélioration de l'absorption intestinale ont été étudiés ou sont en cours d'évaluation. La RHGH (0,10 mg/kg /j pendant un mois) associée à une nutrition enrichie en glutamine (IV et orale), et à un régime enrichi en glucides fermentescibles a permis d'observer chez 47 adultes en NPAD de longue durée (six ans en moyenne et SGC type I < à 100 cm, et < à 50 cm dans les types II et III) après un suivi d'un an, un sevrage à la NPAD et une réduction de la fréquence des perfusions nutritives dans 80 % des cas. Un essai contrôlé a abouti début 2004 à l'autorisation par la FDA de son utilisation (0,10 mg/kg/j pendant un mois) dans les SGC dépendants de la NPAD. L'ensemble des résultats laisse espérer que la NPAD puisse être réduite de un à deux cycles par semaine dans le SGC de type II à condition de poursuivre le traitement car l'effet de la RHGH n'est pas pérenne [5,18].

Le GLP-2 est un entéropeptide clé qui semble être impliqué dans l'adaptation morphologique et l'amélioration de l'absorption chez les sujets SGC [19, 20]. En effet, les résultats préliminaires d'une étude au long cours avec administration de GLP2 sous sa forme recombinante (six à douze mois de traitement) ont montré une réduction du débit de selles de 750ml/j avec réduction du volume hebdomadaire de NP  $\geq$  à 20 % dans près d'un cas sur deux à la dose de 0,05mg/Kg/J avec, fait physiopathologique original chez l'homme, une adaptation morphologique villositaire significative. Parallèlement, la citrullinémie augmentait significativement avec une réduction du nombre de perfusions hebdomadaire non précisé. Le bénéfice du GLP-2 semble présent quelque soit le type de SGC. Une étude confirmatoire de son effet positif est en cours [21]. A ce jour, ce traitement n'est toujours pas disponible et les effets escomptés sont une amélioration de l'absorption essentiellement hydroélectrolytique permettant une réduction du volume à perfuser.

Ainsi, malgré les progrès réalisés en termes de connaissance physiopathologique de l'adaptation au cours du syndrome de grêle court, et en termes de prise en charge des

patients avec insuffisance intestinale, l'incidence de l'insuffisance intestinale chronique bénigne reste estimée à environ trois par millions d'habitants pour l'adulte en France.

### **La transplantation intestinale**

Malgré l'optimisation de la prise en charge en centre experts des patients ayant une IIC, la NPAD expose toujours à des complications qui mettent en jeu le pronostic vital, notamment infections et thromboses veineuses reliées au cathéter, complications métaboliques et altération des fonctions hépatiques. Entre 1964 et 1984, moins de dix transplantations intestinales ont été réalisées sans succès. Entre 1980 et 1990, la greffe intestinale a été réalisée sous ciclosporine. Parmi les vingt cas rapportés, il existe actuellement deux survivants dont un cas français. A partir des années 1990, les résultats ont radicalement progressé sous tacrolimus (FK506) et la transplantation intestinale a réellement pris son essor. Ainsi depuis cette période, la transplantation intestinale isolée (Tix) ou associée à la transplantation hépatique (TIFx) est proposée comme une alternative thérapeutique logique à la NPAD pour IIC jugée irréversible dès lors que l'échec de la NPAD mets en jeu le pronostic vital à moyen terme.

Indication : elle concerne l'IIC jugée irréversible dont — le pronostic vital est engagé à moyen terme par une complication sévère de la NPAD, et/ou — une pathologie sous-jacente à haut risque de décès, et/ou — une qualité de vie mauvaise sous traitement optimal (tableau 1). Ces critères approuvés aux Etats Unis d'Amérique par les assurances Medicare et Medicaid associés aux recommandations de la Société Américaine de Transplantation ont permis d'harmoniser l'ensemble des pratiques des différents centres aussi bien pédiatriques qu'adultes [22].

### ***Candidats à la greffe intestinale***

En pratique, la greffe intestinale est envisagée chez un malade porteur d'une insuffisance intestinale permanente, qui remplit les critères actuels de sélection, et ne présente pas de contre-indications à la greffe. L'objectif du bilan prégreffe est donc de répondre à plusieurs questions fondamentales : — l'insuffisance intestinale est-elle définitive ? — le malade est-il candidat à une greffe intestinale selon les critères actuels ? — existe-t-il des contre-indications à la greffe ?

### ***Les critères de greffe intestinale***

On peut distinguer les indications dites de sauvetage, c'est à dire les cas où en l'absence de greffe le pronostic vital est engagé à court terme, des indications dites pré-emptives. A l'évidence l'indication de sauvetage s'adresse aux patients avec IIC définitive présentant une insuffisance hépatique pour lesquels une transplantation combinée foie-grêle est la seule solution.

**Échec de la nutrition parentérale**

- 1a- *Insuffisance hépatique* imminente ou installée
- 1b- *Thrombose* > à 2 veines majeures
- 1c- *Infections* fréquentes cathéter central
  - > 2 septicémies /an
  - 1 infection fongique /an
  - choc et/ou détresse respiratoire aiguë
- 1d- *Déshydratations sévères* fréquentes

**Mauvaise qualité de vie**

- 3a- *Morbidité élevée*
  - hospitalisations fréquentes
  - dépendance aux narcotiques
  - impotence fonctionnelle
  - POIC, débit stomial élevé ...
- 3b- *Refus* d'une nutrition parentérale prolongée

**Risque élevé de décès (maladie)**

- 2a- *Tumeur desmoïde*
- 2b- *Maladies congénitales*
- 2c- *Grêle ultra-court*
  - Gastrostomie, duodénostomie
  - Jéjunostomie et grêle restant < 20 cm

(1) Indications à la transplantation intestinale : insuffisance intestinale irréversible et échec de la nutrition parentérale, et/ou risque élevé de décès en raison de la pathologie sous-jacente, et/ou mauvaise qualité de vie

Concernant les autres indications classées comme « échec de la NPAD », c'est-à-dire les infections sur cathéter centraux répétées ou graves, les thromboses veineuses rendant un accès veineux difficile, elles doivent être discutées au cas par cas. En effet, une amélioration de la prise en charge des techniques de perfusion, peut diminuer la récurrence des infections et l'infection ou la thrombose veineuse ne sont pas des facteurs péjorant le pronostic en NPAD.

Aussi, les indications dites pré-emptives doivent tenir compte de notre connaissance de la survie en NPAD et après greffe intestinale. Dans les centres de référence, la survie du patient et du greffon à un an peut atteindre 90 %, résultat proche des autres transplantations d'organes abdominaux solides. Devant l'amélioration des résultats, de nouveaux centres se sont créés et aux États-Unis, vingt centres ont réalisé au moins une transplantation intestinale en 2007. L'augmentation de l'offre semble se traduire aux États-Unis par une tendance à promouvoir plus largement la transplantation isolée du grêle dite « préemptive » c'est-à-dire avant que ne surviennent les complications de la NPAD. Ces candidats potentiels sont de fait quatre à cinq fois plus nombreux que ceux ayant une indication indiscutable de transplantation secondaire à l'échec de la NPAD. Il s'agit d'un sujet polémique au sein même de la société internationale de transplantation intestinale et plus encore au sein des milieux médicaux concernés. Cette controverse est également nourrie par un délai important sur liste d'attente qui laisse place à un taux de décès important par hépatopathie sévère associée à l'insuffisance intestinale notamment en pédiatrie. De plus, le gain de survie considérable de la première année post-transplantation ne s'accompagne pas parallèlement d'une amélioration de la survie à moyen terme.



Un enjeu essentiel dans la prise en charge du patient avec insuffisance intestinale chronique est de déterminer si les indications actuellement retenues sont adaptées et de définir quel est le « bon » moment pour proposer une greffe intestinale.

### ***Bonnes indications et place de la greffe intestinale***

Des données provenant de centres expérimentés ont été comparées favorablement à la survie rapportés dans les séries rétrospectives de patients en NPAD, ce qui suggère que les indications de la TI reconnues actuellement (procédure dite de sauvetage pour les patients ayant développés des complications potentiellement mortelles notamment liées à nutrition parentérale) devrait être élargies aux indications dites pré-emptives/réhabilitatives applicables à tous les patients souffrant d'insuffisance intestinale irréversible, dans le but d'éviter le développement de l'échec à de la NP et de recouvrer l'autonomie du patient plus complète. Un premier travail prospectif sur trois ans, comprenant adultes et enfants en NPAD pour insuffisance intestinale, a comparé des « non-candidats » pour la TI (n'ayant ni indication, ni contre-indication) à des « candidats » qui avait une indication sans contre-indication. Les résultats confirment l'utilisation de la NPAD comme le traitement principal pour l'insuffisance intestinale et seuls les patients en échec de la NPAD due à une insuffisance hépatique ou à des complications sévères liées au cathéter central avaient un risque accru statistiquement significatif de décès en NPAD. Il a été suggéré que la TI devrait être proposée comme procédure de sauvetage pour les patients atteints de ces complications. Cette étude a fourni des informations permettant d'améliorer la sélection des patients pour une greffe, mais les expériences les plus récentes et les nouvelles données pouvaient avoir changé l'applicabilité de ses conclusions [8]. Ainsi, cette cohorte unique a été soumise à une enquête complémentaire de deux ans. Cette étude prospective de cinq ans a comparé 389 non-candidats (aucune indication, aucune contre-indication) à 156 candidats (indication, aucune contre-indication) à la TI. Les indications étaient : l'échec à la NPAD (insuffisance hépatique ; plusieurs épisodes de thrombose veineuse liée au cathéter ou de septicémie ; déshydratation sévère), une pathologie à haut risque de décès (tumeurs desmoides intra-abdominale ; maladie congénitale de l'épithélium intestinale ; grêle ultra-court), et morbidité élevée liée à l'insuffisance intestinale. La probabilité de survie à cinq ans, en intention de traiter, était de 90 % chez les non-candidats et 79 % chez les candidats ( $p < 0,001$ ). Au cours du suivi ; 90 non-candidats et 5 candidats ont été sevrés de la NPAD, 1 non-candidat et 20 candidats ont été transplantés (grêle isolé,  $N=16$ /foie+grêle,  $N= 5$ ). Chez les patients non-candidats non sevrés et non transplantés, la survie était plus faible chez ceux qui avaient la plus courte durée de NPAD lors de l'inclusion. Chez les candidats non sevrés et non transplantés, la survie était de 73 % dans le groupe échec de la NPAD, 86 % dans le groupe risque élevé de la maladie et 100 % dans le groupe morbidité élevée de l'insuffisance intestinale ( $p = 0,032$ ). Dans le groupe échec de la NPAD, la survie était de 65 % chez ceux présentant une insuffisance hépatique et 77 % pour ceux ayant des complications liées au cathéter central ( $P < 0,001$  et  $P = 0,078$  vs non

candidats, respectivement). Chez les transplantés, la survie était de 51 %. Le taux de mortalité était de 38 % chez ceux qui étaient à la maison (N=18/21) lors de l'appel et de 100 % chez ceux qui étaient hospitalisés ( $p = 0,017$ ) [23].

En conclusion, dans une étude rapportant des résultats de centres uniquement européens, ces données — confirment que la NPAD reste la première option thérapeutique pour l'insuffisance intestinale chronique, — montrent que l'échec à la NPAD liée à une atteinte hépatique ou la présence de tumeurs desmoides intra-abdominales sont les seules indications de « sauvetage », — indiquent que les complications liées au cathéter central ainsi que le grêle ultra-court et les maladies congénitales de l'épithélium intestinale pourraient être des indications pour une greffe pré-emptive/réhabilitative ; — suggèrent que, dans les premières années de NPAD, la TI pourrait être nécessaire pour certains patients qui sont à risque plus élevé de décès liés à la maladie sous-jacente.

### ***Les techniques chirurgicales de greffe intestinale***

En fonction des antécédents chirurgicaux du malade, l'intervention dure entre huit et dix heures, parfois plus longtemps. La longueur de l'intestin réséqué va du ligament de Treitz à la valvule iléocæcale lorsque le côlon est sain [24-26]. Lorsque le côlon est pathologique, la résection intestinale emporte le plus souvent la totalité du côlon, jusqu'à la charnière rectosigmoïdienne. La vascularisation du greffon est réalisée par une anastomose entre l'artère mésentérique supérieure et l'aorte abdominale sous-rénale. En revanche, le site d'anastomose de la veine mésentérique supérieure, soit dans la veine cave inférieure sous-rénale, soit dans le système porte, est discuté. L'intervention se termine par une iléostomie permettant d'assurer ensuite le suivi du fonctionnement intestinal. La continuité digestive est rétablie en amont par une anastomose entre l'intestin grêle proximal du receveur et l'extrémité proximale du greffon intestinal. En aval de l'iléostomie, la continuité digestive est le plus souvent rétablie entre le greffon et le colon ou l'intestin grêle restant.

Dans la greffe intestinale isolée, le greffon intestinal mesure au moins 1m50 à 2 mètres mais dépend de la taille du receveur (et du volume souvent réduite de sa cavité abdominale). En effet, une des particularités de la greffe intestinale est que le plus souvent le receveur a été multiopéré, et qu'il n'a plus d'intestin grêle. Ceci entraîne donc une réduction très importante du volume de la cavité abdominale, ce qui pose des problèmes pour mettre le greffon intestinal qui ne doit absolument pas être comprimé lors de la fermeture abdominale. Il faut donc le plus souvent dans un premier temps mettre une prothèse pariétale car la fermeture même seulement cutanée est impossible.

### ***La greffe combinée foie-grêle***

La technique la plus utilisée est la greffe en bloc du foie et de l'intestin [27]. Le rétablissement de la continuité digestive est semblable à ce qui a été décrit pour la greffe isolée de l'intestin.

### **La greffe multiviscérale**

Dans la greffe multiviscérale incluant le foie, les anastomoses vasculaires sont les mêmes que dans la greffe combinée foie et intestin. Seul le niveau du rétablissement de la continuité digestive varie. Lorsque le foie est exclu du greffon, l'artère de celui-ci est implantée directement dans l'aorte sous-rénale et la veine est anastomosée à la veine cave inférieure sous-rénale [27].

### **CONCLUSION**

Si la NPAD reste le traitement de référence de l'insuffisance intestinale, la greffe d'intestin a effectué un bond spectaculaire ces dix dernières années, la faisant passer du stade de traitement expérimental à celui de traitement efficace de l'insuffisance intestinale définitive notamment chez les patients avec des complications sévères telles que l'hépatopathie. Dans les meilleures équipes, les résultats de la greffe intestinale sont de l'ordre de 80 à 90 % à un an mais la survie reste aux alentours de 50 % à cinq ans ce qui est largement inférieur aux résultats globaux en termes de survie en NPAD. Un des challenge pour les années à venir, est de déterminer les patients à haut risque de décès en NPAD pour référer les candidats à la greffe au meilleur moment.

### **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] FLEMING C, REMONGTON M. — Intestinal failure. In: Hill GI e, ed. Nutrition and the surgical patient: Clinical Surgery International. Edingburgh, Churchill Livingstone, 1981, 21-35.
- [2] O'KEEFE SJ., BUCHMAN AL., FISHBEIN TM. *et al.* — Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, 4, 6-10.
- [3] BUCHMAN AL., SCOLAPIO J., FRYER J. — AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*, 2003, 124, 1111-34.
- [4] RAMAN M., GRAMLICH L., WHITTAKER S. *et al.* — Canadian home total parenteral nutrition registry: preliminary data on the patient population. *Can. J. Gastroenterol.*, 2007, 21, 643-8.
- [5] MESSING B., CORCOS O., AMIOT A., *et al.* — Insuffisance intestinale : de l'adaptation à la Transplantation. *Gastroentérol. Clin., et Biol.*, 2009, 33, 648-659.
- [6] MESSING B., CRENN P., BEAU P. *et al.* — Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology*, 1999, 117, 1043-50.
- [7] CRENN P., COUDRAY-LUCAS C., THUILIER F. *et al.* — Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*, 2000, 119, 1496-505.
- [8] PIRONI L., FORBES A., JOLY F. *et al.* — Survival of patients identified as candidates for intestinal transplantation: a 3-year prospective follow-up. *Gastroenterology*, 2008, 135, 61-71.
- [9] CARBONNEL F., COSNES J., CHEVRET S. *et al.* — The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *JPEN*, 1996, 20, 275-80.

- [10] CRENN P., MESSING B., CYNOBER L. *et al.* — Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin. Nutr.*, 2008, 27, 328-39.
- [11] RHOADS J., PLUNKETT E., WU G. *et al.* — Serum citrulline correlates with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome. *J. Pediatr.*, 2005, 146, 542-7.
- [12] MESSING B., LEMANN M., LANDAIS P. *et al.* — Prognosis of patients with non malignant chronic intestinal failure receiving long-term home parenteral nutrition. *Gastroenterology*, 1995, 108, 1005-10.
- [13] CAVICCHI M., BEAU P., CRENN P. *et al.* — Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132, 525-32.
- [14] JOLY F., MAYEUR C., BRUNEAU *et al.* — Drastic changes in fecal and mucosa-associated microbiota in adult patients with short bowel syndrome. *Biochimie*, 2010, 92, 753-61.
- [15] JOLY F., MAYEUR C., MESSING B. *et al.* — Morphological adaptation with preserved proliferation/transporter content in the colon of short bowel syndrome patients. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2009, 297(1):G116-121.
- [16] NORDGAARD I., HANSEN BS., MORTENSEN PB. — Colon as a digestive organ in patients with short bowel. *Lancet*, 1994, 343, 373-6.
- [17] NORDGAARD I., HANSEN BS., MORTENSEN PB. — Importance of colonic support for energy absorption as small-bowel failure proceeds. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1996, 64, 222-31.
- [18] SEGUY D., VAHEDI K., KAPEL *et al.* — Low-dose growth hormone in adult home parenteral nutrition-dependent short bowel syndrome patients: a positive study. *Gastroenterology*, 2003, 124, 293-302.
- [19] JEPPESEN PB., HARTMANN B., HANSEN BS. *et al.* — Impaired meal stimulated glucagon-like peptide 2 response in ileal resected short bowel patients with intestinal failure. *Gut*, 1999, 45, 559-63.
- [20] JEPPESEN PB., HARTMANN B., THULESEN J. *et al.* — Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. *Gut*, 2000, 47, 370-6.
- [21] JEPPESEN PB., HARTMANN B., THULESEN J. *et al.* — Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology*, 2001, 120, 806-15.
- [22] KAUFMAN SS., AKTINSON JB., BIANCHI A. *et al.* — Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant*, 2001, 5, 80-7.
- [23] PITRONI L., JOLY F., FORBES *et al.* — Long term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut*, 2011, 60, 17-25.
- [24] SUDAN DL., KAUFMAN SS., SHAW BW. *et al.* — Isolated intestinal transplantation for intestinal failure. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000, 95, 1506-15.
- [25] YANDZA T., SCHNEIDER S., CANIONI D. *et al.* — La greffe intestinale. *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 2007, 31, 468-479.
- [26] ABU-ELMAGD K., FUNG J., BUENO *et al.* — Logistics and technique for procurement of intestinal, pancreatic, and hepatic grafts from the same donor. *Ann. Surg.*, 2000, 232, 680-7.
- [27] SUDAN DL., IYER KR., DEROOVER A. *et al.* — A new technique for combined liver/small intestinal transplantation. *Transplantation*, 2001, 72, 1846-48.

## Séance dédiée aux démences non Alzheimer

### PRÉSENTATION

Bernard LECHEVALIER \* et Françoise CHAPON \*\*

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

Il y a exactement cinquante ans, la publication du livre de Jean Delay et Serge Brion « Les démences tardives » [1] et la thèse de leur élève Raymond Escourolle, marquèrent un repère dans l'histoire des démences dégénératives. Se basant sur l'expérience de vingt-deux observations anatomo-cliniques et sur la revue de la littérature, les auteurs signalaient que contrairement à une opinion qui persistait encore à l'époque, il était possible sur la clinique et l'examen histologique de distinguer maladies d'Alzheimer et de Pick, nous expliquant en préambule pourquoi l'individualisation de cette dernière affection fut si laborieuse.

Aloïs Alzheimer (1845-1928) rapporta en 1906 et 1907, l'observation clinique et anatomique d'une patiente démente de 51 ans. Arnold Pick né en Moravie (1851-1924), élève de Wernicke à Vienne, s'intéressait aux atrophies circonscrites du cerveau, exemptes de ramollissement, responsables d'une aphasie. Il présenta, en 1892, six cas assez disparates parmi lesquelles deux « semblaient appartenir à ce qui sera plus tard la maladie de Pick » (Delay et Brion). Après l'examen seulement macroscopique du cerveau, Pick insista sur l'importance de l'atrophie temporale respectant sa partie postérieure. C'est Alzheimer qui en 1911 décrira les lésions histologiques de deux cas semblables d'atrophie lobaires qu'Onari et Spatz appelèrent en 1926 non pas Atrophie mais bien « Maladie de Pick ». Alzheimer laisse une œuvre très importante. Ch. Derouesné [2] précise que dès 1895, il établit une distinction entre démences vasculaires et démences dites séniles montrant que celles-ci ne résultaient pas d'une insuffisance circulatoire du cerveau. Dans leur ouvrage de 1962, Delay et Brion insistaient sur les formes mixtes, artériopathiques et dégénératives.

Depuis 1962, le cadre des démences tardives a évolué dans trois domaines : nosologique, clinique, et neurobiologique.

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine, e-mail : [bernard.lechevalier@orange.fr](mailto:bernard.lechevalier@orange.fr)

\*\* C.H.U. de CAEN 14000

*Tirés à part* : Professeur Bernard LECHEVALIER, même adresse

Aujourd'hui, le concept de démences vasculaires a acquis droit de cité, ce dont vous entretiendra Marie-Germaine Bousser, Membre correspondante de l'Académie.

Quant aux démences dites dégénératives nous n'aborderons ici que les formes dégénératives pures excluant du même coup des aspects démentiels au cours de maladies du système nerveux comme la SEP, les tumeurs, la chorée de Huntington où les troubles des fonctions intellectuels ne sont ni au premier rang ni inauguraux.

Les démences dégénératives pures ont été divisées en démences corticales et sous corticales, distinction commode qui néanmoins doit être nuancée. La maladie d'Alzheimer, qui a fait l'objet de plusieurs réunions récemment dans notre Compagnie (plaques séniles amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire riche en protéine Tau demeurent ses caractères histologiques) et les démences fronto-temporales se partagent le chapitre des démences corticales. En 2011, dans leur revue de 228 observations anatomo-cliniques de démences [3] Julie S. Snowden *et al.* dénombrèrent 46 % de DTA, 42 % de démences fronto-temporales ; le pourcentage restant comprenant : Maladie des corps de Lewy, de Creutzfeldt Jakob et démences vasculaires. Florence Pasquier, chef du service de Neurologie au Chu de Lille, auteur d'un remarquable ouvrage sur cette question, nous montrera que la maladie de Pick, considérée jadis comme une simple atrophie frontale responsable d'un syndrome du même nom, a vu son domaine s'étendre à des régions beaucoup plus vastes du cortex cérébral, devenant le groupe des démences fronto-temporales. Il n'y a pas si longtemps on considérait que le point commun des démences fronto-temporales était l'absence des lésions histologiques de la DTA et la présence, inconstante d'ailleurs, de figures caractéristiques comme les inclusions intra-neuronales argyrophiles appelées corps de Pick, la spongiose et les neurones ballonnés. Depuis 1986 plusieurs constatations ont perturbé ce schéma. La protéine Tau n'est plus l'apanage de la DTA du fait de sa présence non constante dans les corps de Pick obligeant à décrire de nombreux sous-types de DFT. En 2000, l'accumulation d'ubiquitine et d'une nouvelle protéine (fused – in – sarcoma protéin) a été signalée dans le cytoplasme et les noyaux des neurones corticaux, protéine qui a été décelée chez des patients atteints de SLA, ou atteints de DFT associées à une SLA.

Reste la difficile question des prétendues démences à prédominance sous-corticales qui, en réalité, ne méritent le nom de démence qu'à un stade avancé de leur évolution. On peut opposer celles qui sont en rapport avec la protéine Tau : la paralysie supra-nucléaire progressive et l'atrophie cortico-basale et celles qui ont un rapport avec la synucléine : la maladie des corps de Lewy. Avec Jean Cambier, nous avons rapporté en 1969 devant la Société française de nécrologie la première observation française d'un patient atteint de paralysie supra-nucléaire progressive ou maladie de Steele Richardson Olsewski [4]. Parmi la centaine de malades chroniques que nous découvrîmes à notre arrivée à l'hôpital Beaujon en 1958, un, retint particulièrement notre attention, tant son intense hypertonie donnant au faciès un aspect sardonique et sa contraction de la nuque en hyperextension étaient inhabituels. Des chutes inopinées avaient marqué le début suivies d'une paralysie de la verticalité du regard, de troubles de la phonation et de la déglutition avec un

syndrome pseudobulbaire, ce qu'a expliqué la topographie des lésions (dégénérescence neurofibrillaire riche en protéine Tau et perte neuronale) dans le mésencéphale: noyaux rouge, locus niger, noyaux du III et dans les noyaux gris centraux et le thalamus. L'état psychique n'est pas celui de la DTA, c'est plus une apathie avec inaction, dont Jean Cambier a montré le lien avec un hypométabolisme frontal [5]. Le terme de pseudo démence peut être appliqué également à une autre " Taupathie " la très rare atrophie corticobasale, comportant des mouvements anormaux et une dystonie souvent asymétrique. Enfin Vincent de la Sayette, praticien hospitalier dans le service de neurologie du CHU de Caen, vous présentera le fruit de son expérience des démences dites à Corps de Lewy en raison de la présence en grande abondance de ce type de lésion dans le cortex ainsi que dans les noyaux gris centraux. L'altération du psychisme est, là encore, différente d'une vraie démence, en revanche des signes de la série extrapyramidale peuvent évoquer une maladie de Parkinson, maladie dans laquelle furent décrits d'ailleurs les corps de Lewy dont on connaît maintenant la richesse en synucléine. Il ne s'agit pas non plus d'une vraie démence mais d'un athymormie (perte de l'élan vital) dans le syndrome de Perry dû à une anomalie de la Dynactine. Il s'agit d'une affection à hérédité dominante, frappant des adultes jeunes chez qui elle entraîne toujours la mort du fait d'accès d'insuffisance respiratoire d'origine neurogène, dont nous vous avons présenté, ici même, l'observation d'une famille suivie sur cinq générations, l'une des six familles atteintes dans le monde [6].

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] DELAY J. et BRION S. — Les démences tardives, Paris, Masson, 1 volume, 1962.
- [2] DEROUESNÉ CH. — La maladie d'Alzheimer : regard sur le présent à la lumière du passé. Une approche historique. *Psychologie et Neuropsychiatrie du vieillissement*, 2008, 6 (2), 115-118.
- [3] SNOWDEN J. S. Thomson J.C., Stopford C.L. et al. — The clinical diagnostic of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships, *Brain*, 2011, 134, 2478-2492.
- [4] CAMBIER J., ESCOUROLLE R., MASSON M., et LECHEVALIER B. — La paralysie supra-nucléaire progressive. À propos d'une observation anatomo-clinique. *Revue neurologique*, 1969, 121 (2), 139-154.
- [5] D'ANTONA R. BARON J.C., SAMSON Y., SERDARU M., VIADER F., AGID Y., CAMBIER J. — Subcortical dementia. Frontal cortex hypometabolism detected by positron tomography in patients with progressive supranuclear palsy. *Brain*, 1985, 108, 785-799.
- [6] FARRER M.J., HULIHAN M.M., KACHERGUS J.M., DÄCHSEL J.C., STOESSL A.J., GRANTIER L.L., CLANE S., CALNE D.B., LECHEVALIER B., CHAPON F. et al. — DCTN1 mutations in Perry syndrome. *Nature-Genetics*, 2009, 41, 163-165.





## COMMUNICATION

### Les démences vasculaires

MOTS-CLÉS : DÉMENCE. DÉCLIN COGNITIF. ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL. LEUCOENCÉPHALOPATHIES. MALADIE D'ALZHEIMER. CADASIL

### *Vascular dementia*

KEY-WORDS (Index medicus) : DEMENTIA. DEMENTIA, VASCULAR. STROKE. LEUKOENCEPHALOPATHIES. ALZHEIMER DISEASE. CADASIL

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

Marie-Germaine BOUSSER \*, Hugues CHABRIAT \*

### RÉSUMÉ

*La conjonction d'une augmentation importante de la prévalence des démences avec l'âge et du vieillissement de la population laissent présager une véritable épidémie de démences dans les pays industrialisés. La prévalence actuelle des démences chez les sujets de plus de 65 ans approche 7 % dont les deux-tiers pour la maladie d'Alzheimer et un tiers pour les démences vasculaires. Le terme de démence vasculaire fait référence à un déclin cognitif sévère de cause vasculaire, mais il s'agit en fait d'un syndrome hétérogène aux nombreuses variétés étiopathogéniques : lésions ischémiques sous-corticales multiples, accident vasculaire cérébral (AVC) siégeant en zone cognitive stratégique, infarctus corticaux multiples, hypoperfusion cérébrale chronique, angiopathie amyloïde... Classiquement, les démences vasculaires sont de survenue ou d'aggravation brutale après un ou plusieurs AVC et comportent un déclin cognitif de type sous-cortical, s'opposant ainsi à la démence corticale progressive de la maladie d'Alzheimer. Cependant, des travaux récents incluant notamment les données de l'imagerie, ont montré que cette opposition classique n'avait plus lieu d'être, les démences étant le plus souvent mixtes, avec une synergie entre les lésions de la maladie d'Alzheimer et au minimum des facteurs de risque vasculaire, puis des lésions cérébrales silencieuses et, au maximum des AVC cliniquement parlants. Il en résulte que, en l'absence actuelle de traitement préventif de la maladie d'Alzheimer, la meilleure prévention de la démence en général est la prévention des AVC, basée essentiellement sur le traitement précoce des facteurs de risque vasculaires, notamment de l'hypertension artérielle.*

\* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, Neurologie Hôpital Lariboisière APHP, Université Paris Diderot, 2 rue Ambroise Paré — 75010 Paris ;  
e-mail : mg.bousser@lrh.aphp.fr

*Tirés-à-part* : Professeur Marie-Germaine BOUSSER, même adresse  
Article reçu et accepté le 20 février 2012

## SUMMARY

*The increasing prevalence of dementia with age, combined with the rapid aging of the population, heralds an oncoming epidemic of dementia in industrialized countries. The current prevalence of dementia over 65 years of age is close to 7 % (2/3 Alzheimer's disease and 1/3 vascular dementia). Vascular dementia refers to a severe cognitive decline due to brain lesions of vascular origin. It is in fact a heterogeneous syndrome with multiple etiopathogenic varieties such as subcortical small artery disease, isolated strategic stroke, multiple infarcts, chronic cerebral hypoperfusion, and amyloid angiopathy. Vascular dementia classically occurs or worsens abruptly and has a subcortical pattern of cognitive impairment, contrasting with the gradual cortical dementia of Alzheimer's disease. Recent data, including the results of neuro-imaging studies, show however that this classical opposition is no longer justified and that most dementias are "mixed", with a synergy between Alzheimer's disease lesions and vascular risk factors going from, silent brain lesions of vascular origin, to at most, clinically patent strokes. The main therapeutic implication is that, in the absence of effective methods for Alzheimer's disease prevention, the best way to prevent dementia in general is to prevent strokes, based primarily on early treatment of vascular risk factors, particularly hypertension.*

## INTRODUCTION

La conjonction d'une augmentation importante de la prévalence des démences avec l'âge, passant d'environ 5 % après 65 ans à 30 % après 80 ans, et du vieillissement de la population, avec un doublement du nombre de sujets de plus de 60 ans entre 2000 et 2025 dans les pays industrialisés laisse présager une véritable épidémie de démence [1]. Quels que soient les critères adoptés pour le diagnostic de démence dégénérative ou vasculaire, toutes les études s'accordent pour reconnaître en la maladie d'Alzheimer (MA) la première cause de démence suivie de près par les démences vasculaires (DV). Ainsi, dans une étude européenne rassemblant onze cohortes en population de plus de 65 ans, la prévalence globale des démences était de 6.4 % dont deux tiers pour la MA et un tiers pour les DV [2]. Dans la Cardiovascular Health Study, l'incidence ajustée sur l'âge était respectivement de 19,2 et 14,6 pour mille habitants par an [3].

Les concepts de démence dégénérative type Alzheimer et de démence vasculaire pourraient paraître simples, la perte neuronale qui sous-tend la démence étant primitive dans le premier cas et secondaire à une atteinte vasculaire dans le deuxième. Ce serait toutefois oublier que d'une part affections dégénératives et affections vasculaires cérébrales sont toutes deux à la fois fréquentes et liées à l'âge, donc souvent associées, et que, d'autre part, les neurones, les cellules gliales et les vaisseaux cérébraux — collectivement réunis au niveau de l'unité neuro-vasculaire — sont indissociables. En effet, cette unité neuro-vasculaire, qui est impliquée dans le maintien de l'homéostasie au niveau microenvironnement au sein du tissu cérébral apparaît profondément altérée dans sa structure et sa fonction, non seulement dans les DV mais aussi dans la MA [4-6]. Il résulte de

ces deux facteurs une intrication entre altérations neuronales primitives et secondaires à l'atteinte vasculaire aboutissant à une démence qualifiée de « mixte », beaucoup plus fréquente, notamment chez les sujets âgés, que les formes dites « pures » de MA et de DV.

Outre la reconnaissance de l'importance de cette intrication neurones – vaisseaux et de ses conséquences en terme notamment de diagnostic et de traitement, une autre évolution majeure récente concerne l'élargissement du concept de DV à celui de déficit cognitif vasculaire (Vascular cognitive impairment) [7], réunissant l'atteinte cognitive mineure (« Mild Cognitive Impairment vasculaire » : MCIV) [8] et les formes les plus sévères de démence. Ce concept de déficit cognitif vasculaire avec ses deux principaux degrés de sévérité, le MCIV et la DV, a été récemment repris et adopté par un groupe de travail international sous l'égide de l'American Heart Association (AHA), de l'American Stroke Association (ASA) et de l'American Academy of Neurology [1]

## **CRITERES DIAGNOSTIQUES DES DEFICITS COGNITIFS VASCULAIRES**

Le diagnostic de déficit cognitif vasculaire dont la forme la plus sévère est la DV est en théorie facile, reposant sur l'existence d'une altération cognitive secondaire à une atteinte cérébrale d'origine vasculaire. En pratique toutefois, ce diagnostic est souvent difficile et a donné lieu, depuis l'individualisation il y a une quarante d'années de la démence par infarctus multiples [9], à de nombreuses séries de critères diagnostiques qui ne seront pas détaillées ici car très bien résumées dans certaines revues générales récentes [1, 10, 11]. Chaque série de critères possède sa propre définition aussi bien de l'altération cognitive (selon sa sévérité, son type etc.), que de l'atteinte cérébrale d'origine vasculaire (signes cliniques d'accident vasculaire cérébral (AVC), signes d'imagerie au scanner ou à l'IRM, signes anatomiques etc.) ou que du degré de plausibilité ou de certitude de la relation de cause à effet. Le recours à des critères diagnostiques différents rend compte de l'extrême disparité des données publiées sur les DV et des incessantes controverses quant à la surestimation ou sous-estimation de leur fréquence [12].

Les auteurs de l'AHA/ASA scientific statement [1] reprennent les critères habituellement admis de démence et de MCI (tableau 1) mais sont extrêmement prudents concernant l'établissement d'une relation de causalité entre l'atteinte vasculaire et l'altération cognitive, ne reconnaissant que des déficits cognitifs vasculaires « probables » ou « possibles », et ajoutant simplement une catégorie de MCIV « instable » lorsque les troubles cognitifs régressent (tableau 2). Les liens de causalité entre la pathologie vasculaire cérébrale et le déficit cognitif vasculaire, qui sont les mêmes pour les DV et le MCIV — reposent à la fois sur des critères négatifs tels que l'absence de déclin cognitif progressif suggestif d'affection neuro-dégénérative, et sur des critères positifs tels que la présence de lésions cérébrales d'origine vasculaire visibles en neuro-imagerie (critère obligatoire), la survenue d'AVC cliniquement

définis, ou encore la présence de maladies des petites artères sous-corticales. La diversité de ces critères radiologiques et cliniques montre que, même dans sa forme la plus sévère de démence, le déficit cognitif vasculaire n'est pas une entité homogène mais un vaste ensemble syndromique aux nombreuses formes étiopathogéniques.

## **VARIETES ETIOPATHOGENIQUES DE DEMENCE VASCULAIRE**

Les données cliniques, évolutives, radiologiques, génétiques, et anatomo-pathologiques permettent d'individualiser plusieurs variétés étiopathogéniques de DV qui ont en commun la présence d'une démence définie selon les critères figurant au tableau 1 et une relation de causalité « probable » telle que définie au tableau 2. De nombreuses classifications des DV ont été proposées (dont aucune n'est satisfaisante) selon la porte d'entrée retenue : la lésion cérébrale (corticale ou sous-corticale, unique ou multiples, ischémique ou hémorragique etc.), le mode d'installation de la démence (brutal ou progressif), ou la nature de la pathologie vasculaire sous-jacente (maladie des petites artères cérébrales, pathologie des grosses artères, pathologie inflammatoire etc.).

## **DÉMENCE PAR LÉSIONS SOUS-CORTICALES MULTIPLES**

### **Le concept de démence vasculaire ischémique sous-corticale et ses limites**

La démence par lésions sous-corticales multiples correspond essentiellement à ce qui a été appelé « démence vasculaire ischémique sous-corticale » [13]. La démence est caractérisée au plan neuropsychologique par la précocité et la sévérité de l'atteinte des fonctions exécutives : attention, planification, activités séquentielles, mémoire de travail, rapidité des processus mentaux, capacité d'abstraction, qui peuvent être évaluées par divers tests ou échelles telles que le Trail making B, la VASCOG, l'EXIT 25 etc. [13-15]. Une apathie et des troubles du comportement émotionnel sont fréquents avant que ne s'installe le déficit cognitif [16]. Ces troubles neuropsychologiques peuvent s'aggraver progressivement ou par à coups et rester longtemps isolés mais, au stade de démence, l'atteinte physique est constante, s'aggravant au fur et à mesure de la survenue des infarctus cérébraux et se manifestant par des troubles de la marche et de l'équilibre précoces, puis des troubles sphinctériens, des déficits moteurs, un syndrome pseudo-bulbaire aboutissant au maximum à un état grabataire avec dépendance totale [13].

Les lésions cérébrales responsables de la DV ischémique sous-corticale comportent stricto sensu une atteinte diffuse de la substance blanche souvent qualifiée de leucoaraïose [17] apparaissant à l'IRM en hyposignal sur les séquences T1 et en hypersignal sur les séquences T2, et des infarctus sous-corticaux, souvent de petite taille (lacunes). Les progrès de l'imagerie et des travaux neuropathologiques récents ont montré la fréquence des lésions hémorragiques associées, souvent sous forme de

microsaignements décelés en séquence pondérées en écho de gradient T2, et d'une atteinte corticale secondaire [18, 19] touchant notamment la région temporale interne [20] et s'accompagnant d'une dénervation cholinergique [18] et d'une apoptose des neurones corticaux [21].

Le mécanisme exact de la démence n'est pas connu, mais les données obtenues dans Cadasil (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy) montrant une corrélation étroite entre le déclin cognitif et la perte neuronale corticale suggèrent que ce ne sont pas les lésions sous-corticales elles-mêmes qui provoquent la démence, mais qu'elles le font par l'intermédiaire de la perte neuronale corticale secondaire à l'altération des circuits cortico-sous-corticaux reliant les noyaux gris de la base au cortex notamment frontal et temporal interne [18, 19, 21].

### **Variétés étiologiques**

**Cadasil**, maladie des petites artères cérébrales de transmission autosomique dominante due à des mutations du gène Notch 3, [22, 23] est une affection rare mais qui constitue le modèle le plus pur de DV et l'archétype de la DV ischémique sous-corticale avec l'importance et la précocité de l'apathie et de l'atteinte dysexécutive, l'aggravation progressive ou par à coups de la démence toujours associée en fin d'évolution à des signes physiques, et la présence en imagerie d'une atteinte de la substance blanche et d'infarctus sous-corticaux. La fréquence de la démence dans Cadasil est globalement de 30 % mais atteint 60 % après 60 ans et plus de 80 % chez les patients avant le décès qui survient en moyenne vingt à trente ans après les premiers infarctus cérébraux [24-26]. Cadasil se caractérise en outre cliniquement par la présence dans un tiers des cas d'une migraine avec aura qui demeure le seul symptôme pendant dix à quinze ans, dans 20 % des cas de troubles de l'humeur, le plus souvent de type dépressif, et dans 5 à 10 % des cas de crises d'épilepsie. En IRM, les microsaignements sont présents dans 25 à 70 % des cas mais sans spécificité, alors que la fréquence des anomalies de signal dans les capsules externes et les pôles temporaux (deux tiers des cas) constituent une particularité de Cadasil [27]. Une étude en IRM — 7 T a montré en outre la présence de micro-infarctus intracorticaux, illustrant à nouveau le caractère simpliste — et illusoire — de la notion de DV par ischémie sous-corticale [28]. Le diagnostic de Cadasil repose sur la détection des mutations du gène Notch 3 qui dépassent actuellement la centaine : aisé dans les formes familiales, il est beaucoup plus difficile dans les formes sporadiques dont la fréquence n'est pas connue et probablement sous estimée. Il doit être envisagé devant tout tableau de syndrome dysexécutif ou de déclin cognitif d'allure « ischémique sous cortical » chez un sujet jeune, ou en l'absence d'hypertension artérielle ou s'il y a eu précession pendant des années par une migraine avec aura.

**D'autres maladies héréditaires** des petites artères cérébrales — beaucoup plus rares que Cadasil, peuvent être responsables de DV [27] : les unes ressemblent à Cadasil et n'ont pas encore de gène identifié, d'autres en diffèrent et ont un gène identifié :

HTRA1 dans Cadasil [29], TREX1 [30] dans la vasculopathie rétinienne autosomique dominante avec leucodystrophie (ou syndrome HERNS), COL4 A1 [31] dans la leucoencéphalopathie avec hémorragies cérébrales, et tortuosités artériolaires rétinienne qui comporte une atteinte cognitive dans la moitié des cas [31].

***La maladie des petites artères cérébrales liée à l'hypertension artérielle (HTA)*** est caractérisée histologiquement par des lésions de lipohyalinose, d'artériolosclérose et parfois de nécrose fibrinoïde dans la paroi des artérolas perforantes profondes [27]. Elle est la principale cause d'hémorragies cérébrales et une cause majeure d'infarctus cérébraux le plus souvent de topographie sous-corticale. Avant même le stade d'AVC, les lésions parenchymateuses sous-corticales secondaires à l'atteinte des petites artères : hypersignaux de la substance blanche, microsaignements et infarctus dits « silencieux » sont des facteurs de risque de troubles cognitifs touchant notamment les fonctions exécutives et visuomotrices [32-34]. Au maximum peut s'installer une démence parfois qualifiée de maladie de Binswanger [35] alors qu'il est maintenant bien établi que les signes décrits par Binswanger dans l'« encephalitis subcorticalis » : démence, infarctus sous-corticaux récidivants, crise d'épilepsie et raréfaction majeure de la substance blanche ne sont pas spécifiques de l'artériosclérose de l'HTA et peuvent se voir dans toutes les maladies chroniques sévères des petites artères cérébrales. Le terme de maladie de Binswanger n'est d'ailleurs plus retenu dans les revues générales récentes [1, 10, 11]. Il n'en demeure pas moins que l'HTA est un grand pourvoyeur de déclin cognitif, de DV ischémique sous-corticale et d'autres variétés de DIV puisqu'elle favorise la majorité des autres causes d'AVC, athérosclérose et cardiopathies en particulier, ce qui a des implications thérapeutiques majeures en terme de prévention.

## **DÉMENCES PAR AVC UNIQUE EN ZONE « STRATÉGIQUE »**

Ce concept classique est défini par l'apparition brutale d'une démence lors d'un infarctus ou d'une hémorragie situés dans une zone « stratégique » pour la cognition telle que, au niveau cortical, le gyrus angulaire, la région temporo-inféromésiale et la région frontale mésiale, et au niveau sous-cortical le thalamus antérieur et dorso-médian, le noyau caudé et le genou de la capsule interne gauche [36, 37]. Cette démence s'inscrit parmi les démences dites « post-AVC » et elle constitue l'une des rares variétés de DV susceptibles de régresser [36]. Elle est rare et son individualisation est parfois remise en cause pour plusieurs raisons : tout d'abord, le terme même de démence peut être jugé abusif pour qualifier les syndromes neuropsychologiques plus ou moins systématisés provoqués par les lésions de ces zones « stratégiques », tels que par exemple le syndrome associant aphasia, désorientation visuo-spatiale, agraphie et troubles mnésiques observé dans les infarctus du gyrus angulaire [10, 11]. Par ailleurs, la plupart des observations sont anciennes, souvent sans IRM, sans données sur l'état cognitif avant l'AVC et sans suivi au long cours, ne

permettant donc pas d'exclure la présence d'autres lésions cérébrales vasculaires ou même une pathologie dégénérative devenue soudainement patente à l'occasion de l'AVC [36]. Néanmoins, certaines observations de démence apparue lors d'infarctus thalamo-sous-thalamiques paramédians bi-latéraux [38] ou d'hémorragies bi-thalamiques secondaires à des thromboses du système veineux profond [39] correspondant bien à ce concept. Plus que de la lésion thalamique elle-même, la démence résulte probablement essentiellement de la désafférentation corticale secondaire, objectivée en TEP par une réduction diffuse de l'activité métabolique corticale [38].

## **DÉMENCES PAR INFARCTUS MULTIPLES**

Cette variété de DV, la « multi-infarct dementia » d'Hachinski [9] a longtemps été considérée comme la variété la plus typique et la plus fréquente de DV [40, 41]. Les infarctus responsables étaient bilatéraux et siégeaient préférentiellement dans les lobes temporaux et frontaux ainsi que dans les noyaux gris. Ils étaient généralement de grande taille, secondaires à une pathologie des grosses artères et se manifestaient donc essentiellement par des déficits focaux brutaux (hémiplégie, aphasie). L'atteinte cognitive était au second plan, s'aggravant par paliers à chaque nouvel infarctus et devenant de plus en plus sévère au fur et à mesure que le volume de tissu infarci augmentait [41]. Sans nier le fait que de multiples infarctus puissent aboutir à une démence, diverses études plus récentes ont montré que les deux facteurs déterminants de la survenue d'une démence étaient non pas la taille, mais la localisation des infarctus dans les zones stratégiques pour la cognition et la présence de lésions de MA associées [42]. Cette variété de DV est donc beaucoup plus souvent une démence mixte que vasculaire pure [42]. De plus, l'existence de multiples micro-infarctus non visibles en imagerie standard pourrait être impliquée dans la survenue de la démence indépendamment de la destruction tissulaire liée aux macro-infarctus [43].

A côté des deux grandes causes d'infarctus cérébraux que sont l'athérombose et les embolies d'origine cardiaque, toutes les causes vasculaires, hématologiques ou générales d'infarctus cérébraux multiples ou récidivants peuvent être à l'origine de ce type de démence (tableau 3) qui peut même survenir chez le sujet jeune, par exemple en cas de drépanocytose ou de syndrome de Moya-Moya. L'installation rapide du syndrome démentiel doit orienter vers une vascularite, infectieuse ou inflammatoire, cause rare de démence à reconnaître et à traiter d'urgence car susceptible de régresser.

## **DÉMENCES PAR HYPOPERFUSION CORTICALE CHRONIQUE**

Les situations d'hypoperfusion corticale chronique sans infarctus cérébral, même de jonction, sont très rares et il est exceptionnel qu'elles se manifestent par une

démence. Elles sont cependant importantes à identifier car potentiellement curables. Des observations ont ainsi été rapportées de démence régressive après pose de pace-maker pour bloc auriculo-ventriculaire [44], anastomose extra-intracrânienne pour occlusion carotide bilatérale [45] et après traitement d'une fistule artérioveineuse durale permettant de lever l'hypertension veineuse durale responsable de l'hypoperfusion chronique [46]. En dehors de ces situations extrêmes, la fibrillation atriale et l'insuffisance cardiaque systolique constituent des facteurs de risque de déclin cognitif, indépendamment de la survenue d'infarctus cérébraux [1].

## **LA DÉMENCE PAR ANGIOPATHIE AMYLOÏDE**

L'angiopathie amyloïde est une maladie des petites artères cérébrales, beaucoup plus souvent sporadique qu'héréditaire, qui est associée une démence dans 10 à 30 % des cas [27]. L'atteinte artérielle diffère fondamentalement de celle des affections précédentes car elle concerne essentiellement les vaisseaux corticaux et leptoméninés dont les parois sont infiltrées et fragilisées par l'accumulation de dépôts amyloïdes, composés le plus souvent de protéines A $\beta$ . Il en résulte des lésions essentiellement hémorragiques sous la forme de microsaignements multiples et d'hémorragies corticales récidivantes qui sont à la base des critères diagnostiques dits de Boston [47, 48]. L'angiopathie amyloïde sporadique est très fréquente chez les sujets âgés, et est présente dans 10 à 30 % des cerveaux prélevés lors d'autopsies systématiques et dans 80 à 100 % en cas de MA [49]. La démence est donc multifactorielle, liée surtout à l'association de lésions hémorragiques corticales et de lésions de MA mais aussi à la présence fréquente de micro-infarctus, d'atteinte de la substance blanche, et parfois de vascularite associée [50]. En l'absence d'histologie, le diagnostic est suspecté chez le sujet âgé lorsqu'un déficit cognitif apparaît et s'aggrave par à coups lors d'hémorragies corticales récidivantes en présence de nombreux microsaignements corticaux à l'IRM en écho de gradient [47, 48]. L'imagerie en tomographie par émission de positons (TEP) utilisant le ligand amyloïde PIB visualise les dépôts amyloïdes sans cependant pouvoir différencier vaisseaux et parenchyme [51, 52]. L'exemple de l'angiopathie amyloïde illustre bien le caractère arbitraire et réducteur de toute classification des DV car elle aurait pu aussi bien figurer parmi les DV par lésions corticales multiples ou parmi les démences mixtes.

## **DÉMENCES MIXTES**

Bien qu'il n'existe pas de définition unanimement admise des démences mixtes et qu'elles ne figurent pas en tant que telles dans le récent « scientific statement » américain, cette dénomination s'applique lorsqu'existent à la fois des lésions cérébrales d'origine vasculaire et des lésions de MA [10-12]. Les deux pathologies étant liées à l'âge, cette éventualité est beaucoup plus fréquente que celle des DV et MA pures, et comporte des contributions variables des deux pathologies, avec cependant un effet synergique largement démontré [1, 10-12, 42, 53]. Ainsi, dans la célèbre



étude des religieuses américaines [54], la fréquence de la démence était de 57 % lorsqu'il n'y avait pas d'infarctus cérébral à l'autopsie et de 88 % en présence d'un infarctus. Dans une étude récente, à charge identique de lésions de MA, la présence d'infarctus cérébral multiplie par cinq le risque de démence [55]. Même lorsque chacune des deux pathologies n'est pas assez évoluée pour provoquer à elle seule une démence, leur association peut y aboutir [53]. Ainsi, la survenue d'un infarctus cérébral peut elle raccourcir la période pré-clinique de développement des lésions de MA, et abaisser l'âge de survenue des signes cliniques de la maladie [12, 53]. Les relations entre les deux pathologies sont rendues encore plus complexes par le fait que l'atrophie hippocampique caractéristique de la MA peut aussi être d'origine vasculaire [56]. L'hypothèse a même été soulevée que l'APP soit produite ou forme des dépôts en réponse à une agression vasculaire [57]. Quelle que soit la part qui revient aux facteurs vasculaires, leur reconnaissance est importante en raison de leur caractère éventuellement modifiable.

## **DÉMENCES POST-AVC**

Le terme de démence post AVC s'applique à toutes les situations où, après un AVC, une démence est constatée, quelles qu'en soient la variété étiopathogénique et l'évolution. Ce terme fait référence à une situation clinique dont la fréquence va de 6 % à plus de 30 % selon les critères diagnostiques utilisés, l'existence éventuelle d'une démence avant l'AVC, le caractère princeps ou récurrent de l'AVC, et le type d'étude [1, 36, 58-60]. Dans une méta-analyse de trente études dont vingt-deux hospitalières et huit en population, la fréquence de la démence post-AVC à trois mois variait de 7,4 % (4,8-10) dans les études conduites en population chez des patients ayant un premier AVC et n'ayant pas de démence préalable, à 41,3 % (29,6 — 53,1) dans les études hospitalières chez des patients ayant une récurrence d'AVC et sans avoir exclu l'existence d'une démence préalable [58]. Globalement, 10 % des patients avaient déjà une démence pré-AVC dont les principaux facteurs de risque, l'atrophie médiale temporale, le sexe féminin, et une histoire familiale de démence suggèrent qu'il s'agissait le plus souvent d'une maladie d'Alzheimer. La fréquence de la démence de novo post-AVC est de 10 % après un premier AVC, et dépasse 30 % en cas de récurrence d'AVC [58]

Les facteurs de risque de démence post AVC incluent certaines caractéristiques de l'AVC lui-même telles qu'une situation en zone stratégique, un AVC de gros volume, un AVC hémorragique, ou la survenue de complications à la phase aiguë. D'autres facteurs de risque concernent le terrain : sujets âgés, faible niveau d'éducation, présence d'une fibrillation atriale ou d'un diabète. D'autres encore concernent les anomalies en IRM : présence d'infarctus silencieux, de leucoaraïose, de micro-saignements, ou d'atrophie médiale temporale [36, 58-60].

Hormis le cas des AVC uniques en zone cognitive stratégique pouvant être responsables de démence régressive, toutes les autres variétés étiopathogéniques de démence post AVC comportent une atteinte cognitive d'aggravation progressive ou

par à-coups dans laquelle interviennent la survenue de nouveaux AVC silencieux ou cliniquement patents, et une éventuelle maladie d'Alzheimer associée [1, 36, 59]. Ainsi, lorsque trois mois après un AVC est constaté un déclin cognitif, l'évolution ultérieure vers la démence est quasi inéluctable. Par ailleurs, l'existence d'une démence post AVC accroît le risque de décès par rapport aux AVC sans déclin cognitif ou démence [60].

La fréquence et la gravité des démences post AVC soulignent l'importance cruciale d'inclure des critères d'évaluation cognitive dans tous les essais thérapeutiques consacrés aux AVC, qu'il s'agisse d'essais préventifs, conduits à la phase aiguë ou de rééducation.

## **IMPLICATIONS PRATIQUES**

Le diagnostic de démence vasculaire (Tableaux I et II) implique la réalisation d'une triple évaluation, des fonctions cognitives, de la neuro-imagerie cérébrale, et de l'état vasculaire du patient.

Compte tenu de la diversité des formes étiopathogéniques des démences vasculaires, il ne saurait exister un profil type d'atteinte cognitive. Les infarctus en zone stratégique provoquent des atteintes cognitives spécifiques alors que les lésions ischémiques sous-corticales se caractérisent par une apathie, une labilité émotionnelle et une atteinte précoce des fonctions exécutives. Les démences mixtes ont souvent une atteinte de plusieurs domaines cognitifs, d'où l'importance d'utiliser une large batterie de tests neuro-psychologiques, incluant notamment une évaluation des fonctions exécutives [1, 10, 11]. L'appréciation du retentissement fonctionnel du déficit cognitif doit tenir compte de la présence éventuelle d'un syndrome dépressif associé, fréquent après AVC, et surtout du handicap physique lié aux séquelles d'AVC : troubles de la marche, troubles sphinctériens, négligence, déficit moteur, au maximum syndrome pseudo-bulbaire avec rire et pleurer spasmodiques [1, 10, 11].

L'IRM est l'examen de choix pour étudier les lésions cérébrales observées dans les diverses variétés étiopathogéniques de démence vasculaire : infarctus corticaux uniques ou multiples de grande taille, petits infarctus patents cliniquement ou silencieux, hémorragies cérébrales macro ou microscopiques, hypersignaux de la substance blanche, atrophie corticale. De nombreuses études ont montré que, même en l'absence d'AVC, la présence d'infarctus silencieux, d'hypersignaux de la substance blanche, et de micro-saignements, ainsi que le volume et la progression des hypersignaux étaient corrélés au risque de démence [1, 10, 11, 59].

Ces lésions ne sont toutefois pas spécifiques, puisque les infarctus silencieux, les hypersignaux et les micro-saignements peuvent être présents dans la maladie d'Alzheimer [1]. A l'inverse, l'atrophie hippocampique, signe précoce de maladie d'Alzheimer, peut être d'origine vasculaire, soulignant une fois de plus l'intrication des facteurs dégénératifs et vasculaires dans la pathogénie des démences [1, 61]. D'autres techniques ont été utilisées, telle que la tomographie par émission de

TABLEAU 1. — Critères Démence et de MCI selon l'AHA/ASA scientific statement (1)

<p><b>DÉMENCE</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1 — Le diagnostic de démence est basé sur un déclin des fonctions cognitives par rapport à un état antérieur portant sur au moins deux domaines cognitifs et suffisamment sévère pour altérer les activités de la vie quotidienne</li><li>2 — Le diagnostic de démence est basé sur une évaluation cognitive qui doit porter sur au moins quatre domaines : fonctions exécutives, mémoire, langage, fonctions visuo-spatiales</li><li>3 — Les altérations des activités de la vie quotidienne sont indépendantes des séquelles sensori-motrices de l'évènement vasculaire cérébral.</li></ol> <p><b>MCI VASCULAIRE</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1 — Inclut les quatre sous-types du MCI : amnésique, amnésique associé à l'atteinte d'autres domaines, atteinte d'un domaine non amnésique, atteinte de plusieurs domaines non amnésiques.</li><li>2 — La classification est basée sur une évaluation cognitive qui doit porter sur au moins quatre domaines : fonctions exécutives, mémoire, langage, fonctions visuo-spatiales et sur un déclin cognitif par rapport à un état antérieur portant sur au moins un domaine.</li><li>3 — Les activités de la vie quotidienne sont normales ou légèrement altérées indépendamment de la présence de symptômes sensori-moteurs.</li></ol>
---

TABLEAU 2. — Critères de déficit cognitif vasculaire (MCI vasculaire ou démence vasculaire) selon l'AHA/ASA scientific statement [1]

<p><b>DÉFICIT COGNITIF VASCULAIRE PROBABLE :</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1 — Atteinte cognitive avec anomalies cérébrales d'origine vasculaire en imagerie et<ol style="list-style-type: none"><li>a — relation temporelle claire entre un évènement vasculaire (AVC clinique par exemple) et l'installation de l'atteinte cognitive <u>ou</u></li><li>b — relation claire entre le type et la sévérité de l'atteinte cognitive et la présence en imagerie d'anomalies sous-corticales diffuses (CADASIL par exemple)</li></ol></li><li>2 — Pas d'histoire de déclin cognitif progressif avant ou après l'AVC suggérant la présence d'une affection neuro-dégénérative.</li></ol> <p><b>DÉFICIT COGNITIF VASCULAIRE POSSIBLE :</b> atteinte cognitive avec anomalies cérébrales d'origine vasculaire en imagerie <u>mais</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1 — Pas de relation claire (en terme de mode d'installation des troubles, de sévérité, ou de type d'atteinte cognitive) entre la pathologie vasculaire cérébrale (infarctus silencieux, maladie des petites artères sous-corticales par exemple) et l'atteinte cognitive.</li><li>2 — Pas d'information suffisante sur la pathologie vasculaire cérébrale (par exemple pas de scanner ou d'IRM)</li><li>3 — Aphasie sévère ne permettant pas d'effectuer une évaluation cognitive correcte</li><li>4 — Association à la pathologie vasculaire cérébrale d'une affection neuro-dégénérative telle que maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson ou de toute autre affection (par exemple psychiatrique, cancéreuse, métabolique, etc ...) susceptible d'altérer la cognition.</li></ol>
---

positions au fluorodeoxyglucose, qui montre dans les démences ischémiques sous-corticales un hypométabolisme affectant principalement les régions frontales et aussi les noyaux gris centraux et le cervelet [10, 62].

L'évaluation vasculaire concerne les facteurs de risque vasculaire et l'étiologie de la démence vasculaire. Parmi les facteurs de risque d'AVC, ceux qui, présents à l'âge moyen de la vie, ont une relation prouvée avec le risque de démence sont l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie et l'augmentation de la CRP. La relation est moins solidement établie pour les autres facteurs tels que le tabac, l'alcool, ou l'obésité [1, 63, 64]. Dans une étude de cohorte californienne portant sur 11 341 sujets âgés de 40 à 44 ans, le risque de démence trente ans plus tard était de 7,8 % et était significativement associé à la présence d'hypertension, de diabète, d'hypercholestérolémie, et dans une moindre mesure de tabagisme. Un score composite associant ces quatre facteurs montrait une relation dose-dépendante avec la démence, allant d'un risque relatif de 1,2 pour la présence d'un seul facteur à 2,63 pour l'association des quatre facteurs [63].

De tous les facteurs, c'est l'hypertension artérielle qui a l'imputabilité la plus forte : dans la grande cohorte REGARDS portant sur 23 752 sujets sains, la présence d'une hypertension artérielle systolique était significativement corrélée à la survenue d'un déclin cognitif mineur décelable dès quatre ans plus tard [65]. La pression artérielle systolique ambulatoire sur vingt-quatre heures serait un marqueur de risque de déclin cognitif encore plus sensible que celle mesurée chez le médecin [66]. Des travaux récents résumés dans le AHA/ASA statement [1] suggèrent qu'indépendamment même des facteurs de risque, la présence de marqueurs du vieillissement tels que l'augmentation d'épaisseur intima-média de la carotide commune, la rigidité aortique, l'athérome extra ou intra-crânien, seraient corrélés aux lésions cérébrales silencieuses d'origine vasculaire et au déclin cognitif [1].

Toutes les variétés d'affections vasculaires cérébrales pouvant aboutir à une démence vasculaire, le bilan étiologique comporte les investigations vasculaires, cardiaques, hématologiques, métaboliques, immunologiques, inflammatoires et génétiques permettant de diagnostiquer les affections figurant au tableau III. La découverte de la cause — ou souvent des causes — associées telles que la fibrillation atriale, l'athérome et les maladies des petites artères chez les sujets âgés — est essentielle à la mise en place de mesures de prévention secondaire, afin de tenter d'éviter un nouvel AVC dont on a vu le rôle déterminant sur l'aggravation de la démence.

## **IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES**

En l'absence de traitement curatif des démences, toute mesure susceptible de retarder même modestement, l'apparition ou l'aggravation du déclin cognitif serait déjà un progrès considérable et se traduirait par une réduction importante de l'incidence des démences. Les principales mesures concernent la prévention, et à un moindre degré, le traitement symptomatique.

TABLEAU 3. — Principales causes de démence par infarctus multiples

— Athérosclérose extra et intracrânienne
— Autres pathologies des grosses artères
• Artérites : Takayasu, maladie de Horton
• Angiopathies radiales
• Syndrome de Moya-Moya
— Fibrillation atriale et cardiopathies emboligènes
— Affections hématologiques
• Polyglobulies
• Thrombocytémies
• Hémoglobinopathies
• Syndrome hypereosinophile
• Syndrome des antiphospholipides
• Dysglobulinémies
— Vascularites cérébrales et affections apparentées
• Infectieuses
• Inflammatoires, primitives ou secondaires
• Syndrome SICRET
• Syndrome de Sneddon
— Cancers, lymphomes et chimiothérapies
— Autres affections
• Mitochondriopathies
• Maladies de surcharge (Maladie de Fabry)
• Homocystinurie

## Prévention

La première mesure préventive concerne le dépistage et le traitement précoces des facteurs de risques vasculaires, si possible avant l'apparition des lésions cérébrales silencieuses d'origine vasculaire et des premiers signes de déclin cognitif, et à fortiori avant la survenue du premier AVC clinique.

Le facteur de risque le plus important à la fois pour les AVC et la démence est l'hypertension artérielle mais alors que l'efficacité de l'abaissement de la pression artérielle est largement démontrée sur la prévention des AVC, les résultats sont divergents quant à la prévention de la démence [1]. Les études observationnelles suggèrent un effet bénéfique sur le risque de maladie d'Alzheimer, d'autant

plus net que le sujet a été traité à un âge jeune et pendant longtemps [1]. Six essais randomisés ont été effectués et parmi ceux-ci, quatre n'ont pas mis en évidence d'effet du traitement anti-hypertenseur sur les fonctions cognitives et le risque de démence, alors que deux ont constaté un effet préventif. L'étude SYST-EUR conduit en prévention primaire a montré une réduction de 50 % du risque de démence (maladie d'Alzheimer et démence vasculaire) chez des patients ayant une hypertension systolique traitée par nitradipeine [67, 68]. L'étude PROGRESS, conduite en prévention secondaire après un premier AVC ischémique ou hémorragique, a montré une réduction non significative de 12 % du risque de démence dans le groupe traité par périndopril ± indapamide et une réduction de 34 % statistiquement significative du risque de démence associé à un nouvel AVC [69, 70]. Ces études ont donné lieu à cinq méta-analyses qui montrent toutes une diminution du risque de démence allant de 11 à 20 % sous traitement anti-hypertenseur, n'atteignant cependant la signification statistique que dans une seule étude [71]. Globalement, malgré des divergences essentiellement liées à des limitations méthodologiques, les données actuelles vont dans le sens d'un effet préventif de l'abaissement de la pression artérielle sur le risque de démence post AVC et de démence tardive, qu'il s'agisse de démence vasculaire, de maladie d'Alzheimer, ou de démence mixte [1, 67, 68]. L'efficacité du traitement préventif après quatre-vingts ans, solidement établi sur le risque d'AVC, ne l'est pas pour le risque de démence, peut être, au moins en partie, à cause du biais induit par l'efficacité du traitement sur la réduction de la mortalité [1].

La situation est moins claire en ce qui concerne les autres facteurs de risque, dont le traitement diminue significativement le risque d'AVC, mais sans preuve, dans la grande majorité des cas, d'une diminution du risque de démence. Ceci peut être dû soit à l'absence d'étude interventionnelle prenant comme critère d'évaluation le déclin cognitif ou la démence, ce qui est le cas du tabac ou du diabète, soit que ces études aient été négatives, comme pour les statines [72]. En revanche, des études observationnelles et quelques études d'intervention suggèrent un effet bénéfique sur la cognition de diverses modifications du style de vie, telles que le régime alimentaire méditerranéen [73, 74] ou l'exercice physique [75, 76].

Étant donné le risque de démence lié à la survenue d'un et à fortiori de plusieurs AVC, il est vraisemblable que les traitements des facteurs de risque efficaces sur la prévention des AVC le sont aussi sur le risque de démence, au moins sur celui de démence post AVC, mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer cet effet bénéfique. Le même raisonnement s'applique aux autres mesures d'efficacité prouvée dans la prévention des infarctus cérébraux : anticoagulants oraux dans la fibrillation atriale, anti-plaquettaires dans les maladies artérielles, chirurgie des sténoses carotides serrées [77]. Seule l'aspirine a fait l'objet d'études spécifiques sur la cognition avec des résultats divergents dans les études d'observation, et une absence d'efficacité dans une étude d'intervention ayant porté sur 3 350 sujets de 50 à 75 ans ayant un athérome asymptomatique et suivis pendant cinq ans [78].

## **Traitement symptomatique**

Le traitement symptomatique est d'abord celui de l'AVC lui-même et de ses complications, en particulier l'incontinence, les crises d'épilepsie, la confusion mentale, les épisodes d'hypoxie et d'hypotension, qui sont toutes significativement corrélées au risque de démence post AVC [58]. Bien qu'il n'y ait pas de preuve que cette relation soit causale, il est vraisemblable — mais difficile à prouver — que la prévention et le traitement de ces complications à la phase aiguë diminue le risque et la sévérité de la démence post-AVC. Très peu d'études ont été consacrées à la réhabilitation cognitive des sujets ayant une démence post-AVC, mais des travaux sont en cours avec diverses méthodes cliniques et paracliniques, telles que la stimulation magnétique transcrânienne qui a donné lieu à des résultats préliminaires intéressants, au moins sur le langage et l'apprentissage moteur [79].

De nombreuses études et méta-analyses ont été consacrées à l'effet sur les démences vasculaires des médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer : inhibiteurs des cholinestérases (Donepezil, Rivastigmine, Galantamine) et antagonistes du NMDA tels que la Memantine. Ces études, détaillées dans plusieurs revues générales [1, 10, 77] sont très disparates quant au nombre de patients inclus, à la sévérité du déclin cognitif, au type de démence vasculaire, à la durée du suivi et aux critères d'évaluation. Malgré cette hétérogénéité, il existe globalement une amélioration cognitive, modeste mais certaine, avec notamment le Donepezil, la Galantamine et la Memantine, mais sans bénéfice notable sur les échelles fonctionnelles et globales et avec des effets secondaires identiques à ceux observés dans la maladie d'Alzheimer [1]. Un bénéfice cognitif fonctionnel et global a cependant été observé avec la Galantamine, mais il s'agissait de patients ayant une démence mixte [80]. Dans un essai portant sur 168 patients atteints de Cadasil suivis pendant dix-huit semaines, le Donepezil a montré un effet bénéfique uniquement sur les fonctions exécutives, ce qui suggère l'utilisation dans les études portant sur les démences ischémiques sous-corticales, de critères différents de ceux utilisés dans les démences mixtes et dans la maladie d'Alzheimer [81]. Pour certains, le bénéfice cognitif obtenu dans les démences vasculaires avec les agents cholinergiques et la Memantine est de signification clinique douteuse, et d'autres études sont nécessaires avant de recommander une large utilisation de ces médicaments dans le déclin cognitif vasculaire [11, 82].

De nombreux autres médicaments tels que la Nimodipine, le Piracetam, la Sertraline, la Vinpocetine, la Cytidinediphosphocholine et des traitements non médicamenteux tels que l'acupuncture et la stimulation cognitive ont été étudiés dans les démences vasculaires sans preuve de bénéfice [1].

## **CONCLUSION**

La maladie d'Alzheimer et les démences vasculaires sont toutes deux liées à l'âge, ce qui, compte tenu du vieillissement très rapide de la population, laisse présager une

véritable épidémie de démence dans les pays industrialisés. L'opposition traditionnelle entre démences dégénératives et vasculaires n'a plus lieu d'être car l'immense majorité des démences est mixte, associant aux lésions de maladie d'Alzheimer, au minimum des facteurs de risque vasculaire, puis des lésions cérébrales silencieuses d'origine vasculaire tels que leucoaraïose, infarctus, micro-saignements, et au maximum la survenue d'AVC cliniquement parlants. Chacun de ces facteurs semble agir en abaissant le seuil auquel les lésions de la maladie d'Alzheimer produirait un déclin cognitif, puis une démence.

Cette intrication entre facteurs vasculaires et dégénératifs a une conséquence pratique essentielle : la meilleure prévention de la démence, en l'absence actuelle de traitement préventif de la maladie d'Alzheimer, est celle des accidents vasculaires cérébraux, c'est-à-dire le traitement précoce des facteurs de risque vasculaire (hypertension, cholestérol, tabac, diabète etc.), l'adoption d'un « style de vie sain », et l'application des traitements spécifiques dont l'efficacité est prouvée dans la prévention primaire et secondaire des AVC. La démonstration d'un bénéfice sur la prévention de la démence elle-même requiert que toutes les études de prévention et de traitement des AVC comporte une évaluation cognitive, ce qui a rarement été le cas, sauf pour le traitement anti-hypertenseur qui, prescrit tôt dans la vie, diminue effectivement le risque de démence ultérieure.

Les progrès en terme de recherche, de prévention, d'évaluation et de traitement de la démence requièrent une étroite collaboration — très insuffisante en France actuellement — entre divers spécialistes : neurologues spécialistes des affections neuro-dégénératives, neurologues vasculaires, spécialistes en réhabilitation, gériatres, psychiatres, sociologues, spécialistes en santé publique, chercheurs cliniciens et fondamentalistes.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] GORELICK PB., SCUTERI A., BLACK SE., et al. — Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*, 2011, 42, 2672-2713.
- [2] LOBO A., LAUNER LJ., FRATIGLIONI L., et al. — Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 2000, 54 (Suppl 5), S4-9.
- [3] FITZPATRICK AL., KULLER LH., IVES DG., et al. — Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2004, 52, 195-204.
- [4] IADECOLA C. — Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 2004, 5, 347-360.
- [5] ZACCHIGNA S., LAMBRECHTS D., CARMELIET P. — Neurovascular signalling defects in neurodegeneration. *Nat. rev. Neurosc.*, 2008, 9, 169-181.
- [6] ZLOKOVIC BV. — Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nature reviews. Neuroscience*, 2011, 12, 723-737.
- [7] O'BRIEN JT., ERKINJUNTTI T., REISBERG B., et al. — Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*, 2003, 2, 89-98.



- [8] PETERSEN RC., SMITH GE., WARING SC., IVNIK RJ., TANGALOS EG., KOKMEN E. — Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.*, 1999, 56, 303-308.
- [9] HACHINSKI VC., LASSEN NA., MARSHALL J. MULTI-INFARCT DEMENTIA. — A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 1974, 2, 207-210.
- [10] AURIACOMBE S., AMARENCO P., BARON JC., et al. — [Update on vascular dementias]. *Revue Neurologique*, 2008, 164, 22-41.
- [11] MOORHOUSE P., ROCKWOOD K. — Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurology*, 2008, 7, 246-255.
- [12] DE REUCK J., LEYS D., BOUSSER MG. — [Vascular dementia]. *Revue Neurologique*, 2001, 157, 338-343.
- [13] ROMAN GC., ERKINJUNTTI T., WALLIN A., PANTONI L., CHUI HC. — Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurology*, 2002, 1, 426-436.
- [14] PRICE CC., JEFFERSON AL., MERINO JG., HEILMAN KM., LIBON DJ. — Subcortical vascular dementia: integrating neuropsychological and neuroradiologic data. *Neurology*, 2005, 65, 376-382.
- [15] GAUTHIER S., FERRIS LE. — Outcome measures for probable vascular dementia and Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *Int. J. Clin. Psychiatry*, 2001, 120 (suppl.), S 29-S 39.
- [16] BALLARD C., NEILL D., O'BRIEN J., MCKEITH IG., INCE P., PERRY R. — Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J. Affect. Disorders*, 2000, 59, 97-106.
- [17] HACHINSKI VC., POTTER P., MERSKEY H. — Leuko-araiosis. *Arch. Neurol.*, 1987, 44, 21-23.
- [18] MESULAM M., SIDDIQUE T., COHEN B. — Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state: observations on Cadasil. *Neurology*, 2003, 60, 1183-1185.
- [19] JOUVENT E., VISWANATHAN A., MANGIN JF., et al. — Brain atrophy is related to lacunar lesions and tissue microstructural changes in Cadasil. *Stroke*, 2007, 38, 1786-1790.
- [20] BASTOS-LEITE AJ., VAN DER FLIER WM., VAN STRAATEN EC., STAEBENBORG SS., SCHELTENS P., BARKHOF F. — The contribution of medial temporal lobe atrophy and vascular pathology to cognitive impairment in vascular dementia. *Stroke*, 2007, 38, 3182-3185.
- [21] VISWANATHAN A., GRAY F., BOUSSER MG., BAUDRIMONT M., CHABRIAT H. — Cortical neuronal apoptosis in Cadasil. *Stroke*, 2006, 37, 2690-2695.
- [22] TOURNIER-LASSERVE E., JOUTEL A., MELKI J., et al. — Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nature Genetics*, 1993, 3, 256-259.
- [23] JOUTEL A., CORPECHOT C., DUCROS A., et al. — Notch3 mutations in Cadasil, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*, 1996, 383, 707-710.
- [24] CHABRIAT H., VAHEDI K., IBA-ZIZEN MT., et al. — Clinical spectrum of Cadasil: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet*, 1995, 346, 934-939.
- [25] DICHGANS M., MAYER M., UTTNER I., et al. — The phenotypic spectrum of Cadasil: clinical findings in 102 cases. *Ann. Neurol.*, 1998, 44, 731-739.
- [26] BUFFON F., PORCHER R., HERNANDEZ K., et al. — Cognitive profile in Cadasil. *J. Neurol. Neurosurgery Psychiatry*, 2006, 77, 175-180.
- [27] CHABRIAT H. — Maladies chroniques des petites artères cérébrales in *Accidents Vasculaires Cérébraux*. 1 vol. (Doint, Wolters, Kluwer France SAS, Edit) 2009, pp 533-559.
- [28] JOUVENT E., POUPON C., GRAY F., et al. — Intracortical infarcts in small vessel disease: a combined 7-T postmortem MRI and neuropathological case study in cerebral autosomal-

- dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*, 2011, 42, e27-30.
- [29] HARA K., SHIGA A., FUKUTAKE T., et al. — Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *NEJM*, 2009, 360, 1729-1739.
- [30] RICHARDS A., VAN DEN MAAGDENBERG AM., JEN JC., et al. — C-terminal truncations in human 3'-5'DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nature Genetics*, 2007, 39, 1068-1070.
- [31] GOULD DB., PHALAN FC., VAN MIL SE., et al. — Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *NEJM*, 2006, 354, 1489-1496.
- [32] VAN DER FLIER WM., VAN STRAATEN EC., BARKHOF F., et al. — Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke*, 2005, 36, 2116-2120.
- [33] PANTONI L., POGGESI A., BASILE AM., et al. — Leukoaraiosis predicts hidden global functioning impairment in nondisabled older people: the LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *J Am Geriatr Soc.*, 2006, 54, 1095-1101.
- [34] VERMEER SE., PRINS ND., DEN HELIER T., HOFMAN A., KOUDESTAAL PJ., BRETTELER MM. — Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *NEJM*, 2003, 348, 1215-1222.
- [35] BINSWANGER O. — Die abgrenzung der allgemeinen progressiven paralyse. *Berl. Klin Wochenschr.* 1894, 31, 1102-1105, 1137-1139, 1180-1186.
- [36] LEYS D., HENON H., MACKOWIAK-CORDOLIANI MA., PASQUIER F. — Poststroke dementia. *Lancet Neurol.*, 2005, 4, 752-759.
- [37] TATEMACHI TK., DESMOND DW., MAYEUX R., et al. — Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*, 1992, 42, 1185-1193.
- [38] LEVASSEUR M., BARON JC., SETTE G., et al. — Brain energy metabolism in bilateral paramedian thalamic infarcts. A positron emission tomography study. *Brain*, 1992, 115, 795-807.
- [39] PFEFFERKORN T., CRASSARD I., LINN J., DICHGANS M., BOUKOBZA M., BOUSSER MG. — Clinical features, course and outcome in deep cerebral venous system thrombosis: an analysis of 32 cases. *J. Neurol.*, 2009, 256, 1839-1845.
- [40] HACHINSKI V. — Multi-infarct dementia. *Neurologic clinics*, 1983, 1, 27-36.
- [41] ERKINJUNTTI T., HALTIA M., PALO J., SULKAVA R., PAETAU A. — Accuracy of the clinical diagnosis of vascular dementia: a prospective clinical and post-mortem neuropathological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1988, 51, 1037-1044.
- [42] ZEKRY D., DUYSKAERTS C., BELMIN J., et al. — The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiol. Aging*, 2003, 24, 213-219.
- [43] SONNEN JA., LARSON EB., CRANE PK., et al. — Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann. Neurol.*, 2007, 62, 406-413.
- [44] MCCARTHY ST., WOLLNER L. — Cardiac dysrhythmias: treatable cause of transient cerebral dysfunction in the elderly. *Lancet*, 1977, 2, 202-203.
- [45] TATEMACHI TK., DESMOND DW., PROHOVNIK I et al. — Dementia associated with bilateral carotid occlusions : neuropsychological and haemodynamic course after extracranial to intracranial bypass surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1995, 58, 633-636.
- [46] DATTA NN., REHMAN SU., KWORK JC., CHAN KY., POON CY. — Reversible dementia due to dural arteriovenous fistula : a simple surgical option. *Neurosurg. Rev.*, 1998, 21, 174-176.
- [47] KNUDSEN KA., ROSAND J., KARLUK D., GREENBERG SM. — Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*, 2001, 56, 537-539.
- [48] VAN ROODEN S., VAN DER GROND J., VAN DEN BOOM R., et al. — Descriptive analysis of the Boston criteria applied to a Dutch-type cerebral amyloid angiopathy population. *Stroke*, 2009, 40, 3022-3027.

- [49] JELLINGER KA. — Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm.*, 2002, 109, 813-836.
- [50] SCOLDING NJ., JOSEPH F., KIRBY PA., et al. — Abeta-related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain*, 2005, 128, 500-515.
- [51] LY JV., DONNAN GA., VILLEMAGNE VL., et al. — 11C-PIB binding is increased in patients with cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Neurology*, 2010, 74, 487-493.
- [52] LOCKHART A., LAMB JR., OSREDKAR T., et al. — PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain*, 2007, 130, 2607-2615.
- [53] PASQUIER F., LEYS D. — Why are stroke patients prone to develop dementia ? *Journal of neurology.*, 1997, 244(3), 135-142.
- [54] SNOWDON DA., GREINER LH., MORTIMER JA., RILEY KP., GREINER PA., MARKESBERY WR. — Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*, 1997, 277, 813-817.
- [55] SCHNEIDER JA., BOYLE PA., ARVANITAKIS Z., BIENIAS JL., BENNETT DA. — Subcortical infarcts, Alzheimer's disease pathology, and memory function in older persons. *Ann. Neurol.*, 2007, 62, 59-66.
- [56] CORDOLIANI-MACKOWIAK MA., HENON H., PRUVO JP., PASQUIER F., LEYS D. — Poststroke dementia: influence of hippocampal atrophy. *Arch. Neurol.*, 2003, 60, 585-590.
- [57] HARDY J. — The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J. Neurochem.*, 2009, 110, 1129-1134.
- [58] PENDLEBURY ST., ROTHWELL PM. — Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.*, 2009, 8, 1006-1018.
- [59] GOTTESMAN RF., HILLIS AE. — Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol.*, 2010, 9, 895-905.
- [60] FIRBANK MJ., ALLAN LM., BURTON EJ., BARBER R., O'BRIEN JT., KALARIA RN. — Neuroimaging predictors of death and dementia in a cohort of older stroke survivors. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2012, 83, 263-267.
- [61] JAGUST WJ., ZHENG H., HARVEY DJ., et al. — Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. *Ann. Neurol.*, 2008, 63, 72-80.
- [62] KERROUCHE N., HERHOLZ K., MIELKE R et al. — 18 FDG PET in vascular dementia : differentiation from Alzheimer's disease using voxel-based multivariate analysis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006, 26, 1213-1221.
- [63] WHITMER RA., SIDNEY S., SELBY J., JOHNSTON SC., YAFFE K. — Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, 2005, 64, 277-281.
- [64] SCHMIDT R., SCHMIDT H., CURB JD et al. — Early inflammation and dementia : a 25 year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann. Neurol.*, 2002, 52, 168-174.
- [65] UNVERZAGT FW., MCCCLURE LA., WADLEY VG., et al. — Vascular risk factors and cognitive impairment in a stroke-free cohort. *Neurology*, 2011, 77, 1729-1736.
- [66] WHITE WB., WOLFSON L., WAKEFIELD DB., et al. — Average daily blood pressure, not office blood pressure, is associated with progression of cerebrovascular disease and cognitive decline in older people. *Circulation*, 2011, 124, 2312-2319.
- [67] FORETTE F., SEUX ML., STAESSEN JA., et al. — Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 1998, 352, 1347-1351.
- [68] STAESSEN JA., FAGARD R., THIJLS L., et al. — Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, 1997, 350, 757-764.

- [69] Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 2001, 358, 1033-1041.
- [70] TZOURIO C., ANDERSON C., CHAPMAN N., et al. — Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163, 1069-1075.
- [71] PETERS R., BECKETT N., FORETTE F., et al. — Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2008, 7, 683-689.
- [72] MCGUINNESS B., CRAIG D., BULLOCK R., PASSMORE P. — Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009 (2), CD003160.
- [73] FEART C., SAMIERI C., RONDEAU V., et al. — Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*, 2009, 302, 638-648.
- [74] TANGNEY CC., KWASNY MJ., LI H., WILSON RS., EVANS DA., MORRIS MC. — Adherence to a Mediterranean-type dietary pattern and cognitive decline in a community population. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011, 93, 601-607.
- [75] SCARMEAS N., LUCHSINGER JA., SCHUPF N., et al. — Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*, 2009, 302, 627-637.
- [76] BAKER LD., FRANK LL., FOSTER-SCHUBERT K., et al. — Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch. Neurol.*, 2010, 67, 71-79.
- [77] CHABRIAT H., BOUSSER MG. — Vascular dementia: potential of antiplatelet agents in prevention. *Eur. Neurol.*, 2006, 55, 61-69.
- [78] PRICE JF., STEWART MC., DEARY IJ., et al. — Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomised controlled trial. *BMJ*, 2008, 337, a1198.
- [79] TAKEUCHI N., TADA T., TOSHIMA M., MATSUO Y., IKOMA K. — Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke. *J. Rehab. Med.*, 2009, 41, 1049-1054.
- [80] ERKINJUNTTI T., KURZ A., GAUTHIER S., BULLOCK R., LILIENFELD S., DAMARAJU CV. — Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*, 2002, 359, 1283-1290.
- [81] DICHGANS M., MARKUS HS., SALLOWAY S., et al. — Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol.*, 2008, 7, 310-318.
- [82] KAVIRAJAN H., SCHNEIDER LS. — Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol.*, 2007, 6, 782-792.

## DISCUSSION

### M. Bernard PESSAC

*Concernant le Cadasil, quelles sont les cellules altérées des petits vaisseaux et le mécanisme éventuel ?*

Dans Cadasil, les mutations du gène *NOTCH3* entraînent une accumulation de la protéine NOTCH3 dans la paroi des petits vaisseaux. Les cellules principalement touchées sont les cellules musculaires lisses.

**M. Jean-Pierre OLIÉ**

*Quelle est l'importance et quelle est la chronologie de survenue des symptômes émotionnels dans les formes par lésions sous corticales multiples ? Après un AVC, quelle est la place des antidépresseurs ? S'agissant de la stimulation cognitive, a-t-on un niveau de preuve suffisant ?*

Les troubles de l'humeur sont présents chez environ 20 % des patients Cadasil, généralement à type de dépressions « atypiques ». Ils alternent parfois avec des épisodes maniaques. Ils surviennent habituellement après les premiers accidents ischémiques cérébraux, mais ils peuvent parfois être révélateurs. La dépression est très fréquente après AVC de tout type, y compris bien sûr dans Cadasil. Elle est habituellement traitée par IRS. Pour la stimulation cognitive, il n'y a aucune preuve d'efficacité dans Cadasil mais il est tentant de la proposer dans cette affection où l'apathie est un symptôme majeur et précoce, même en l'absence de dépression.

**M. Jacques CAEN**

*Dans l'unité vasculaire, les neurones, les cellules gliales interviennent. Quelles sont les parties du vaisseau et de ses constituants qui sont impliquées ?*

L'unité neurovasculaire est un ensemble anatomique et fonctionnel qui réunit vaisseaux, neurones et cellules gliales. Je pense que l'ensemble du vaisseau est impliqué pour s'adapter immédiatement à l'activité neuronale.

**M. Jacques BATTIN**

*Dans le syndrome Cadasil la pénétrance est-elle forte ou, comme dans toute maladie dominante, l'expressivité est-elle variable, indépendamment des traitements préventifs à visée neuro-vasculaire ?*

La pénétrance est complète mais avec effectivement une expression phénotypique variable. Il peut y avoir dans la même famille une forme gravissime avec démence et AVC évoluant vers la mort en quelques années et une forme relativement bénigne avec trente ou quarante ans de migraine avec aura avant que n'apparaissent les premiers infarctus cérébraux. Il n'y a malheureusement aucun traitement préventif d'efficacité prouvée mais nous utilisons les traitements habituels : aspirine, statines, antihypertenseurs etc.

**M. André VACHERON**

*Dans l'une des dernières diapositives de votre excellent exposé, vous avez mentionné le rôle délétère du tabac dans les démences vasculaires. Intervient-il dans le Cadasil ?*

Il n'y a pas eu d'études spécifiques sur le tabac mais il est hautement vraisemblable que tous les facteurs de risque vasculaire jouent un rôle délétère dans Cadasil aussi. A contrario, ce qui nous avait frappé dans notre première famille, c'était l'absence de facteurs de risque vasculaire, notamment d'HTA, susceptibles d'expliquer la survenue, à un âge jeune, de ces infarctus cérébraux !

**M. Roger NORDMANN**

*Alors que de nombreuses études ont été consacrées aux relations entre consommation d'alcool et maladie d'Alzheimer, certaines concluent à un effet protecteur d'une consommation dans certaines limites de mieux en mieux définies. Dispose-t-on de travaux portant sur la relation entre une telle consommation et les démences vasculaires ?*

Il semblerait effectivement qu'une consommation très modérée d'alcool puisse avoir un effet protecteur, mais étant donnée la fréquence des démences « mixtes », il est difficile de faire la part de ce qui revient primitivement aux neurones ou aux vaisseaux.

**Emmanuel-Alain CABANIS**

*L'unité neuro-vasculaire a des racines, multiples et vérifiées, dont celles de son application dans l'effet « Bold » de l'IRM (f). Mais qu'en est-il de la neuro-tractographie (IRMT(D)) dans le Cadasil ? A l'époque, l'IRM de diffusion n'existait pas en routine. Aujourd'hui on connaît (cf Stanford) la déshabitation calloso-corticale dans certaines démences. La tractographie sous-corticale montre-t-elle une raréfaction semblable, à partir de 3 Tesla ? En toute logique, l'image de la population neuronale associative sous-corticale ne se réduit-elle pas ?*

On sait depuis les travaux effectués il y a plus de dix ans en IRM Tenseur de diffusion par Hugues Chabriat dans notre équipe qu'il existe dans la substance blanche une augmentation de la diffusion de l'eau et une perte d'anisotropie qui reflètent la perte et la désorganisation des axones et que ces anomalies sont mieux corrélées au déclin cognitif que le nombre et le volume des hypersignaux. On a montré plus récemment l'importance, dans le déterminisme de la démence, des lésions corticales secondaires aux lésions sous corticales.

## COMMUNICATION

### De la maladie de Pick aux démences fronto-temporales

MOTS-CLÉS : DÉMENCE FRONTOTEMPORALE. DÉMENCE DE PICK

#### *From Pick's disease to frontotemporal dementia*

KEY-WORDS (Index medicus) : FRONTOTEMPORAL DEMENTIA. PICK DISEASE OF THE BRAIN

Florence PASQUIER \*, Vincent DERAMECOURT, Florence LEBERT

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

## RÉSUMÉ

*Les démences fronto-temporales (DFT) sont caractérisées cliniquement par un changement progressif des conduites sociales, du comportement et du langage en lien avec une dégénérescence des lobes frontaux et temporaux antérieurs. La présentation clinique est liée à la topographie de la dégénérescence. Au cours des vingt dernières années, des critères opérationnels plus sensibles et spécifiques ont été formalisés. L'important démembrement neuropathologique et génétique, encore inachevé, a mis en évidence les chevauchements entre DFT, sclérose latérale amyotrophique et syndromes parkinsoniens atypiques (paralyse supranucléaire progressive, dégénérescence cortico-basale...). Il ouvre la voie d'une meilleure connaissance de la physiopathologie et de nouvelles cibles thérapeutiques spécifiques. Ces démences qui touchent surtout des personnes de moins de 65 ans sont mieux reconnues qu'autrefois mais encore sous-diagnostiquées et confondues initialement avec des pathologies psychiatriques, imposant une meilleure information des professionnels confrontés à ces malades. Les traitements sérotoninergiques apportent une amélioration symptomatique, mais le contrôle de l'environnement, le maintien de la communication, la prévention des troubles de déglutition et le soutien des proches est primordial.*

## SUMMARY

*Frontotemporal dementias (FTD) are defined by a gradual change in social conduct, behavior and language, associated with frontal and anterior temporal lobe degeneration. The clinical features depend on the location of the degenerative process. In the last 20 years,*

---

\* Neurologie, CHRU Hôpital Salengro — 59037 Lille ; e-mail : Florence.pasquier@chru-lille.fr

*Tirés à part* : Professeur Florence PASQUIER, meme adresse

*Article reçu et accepté le 20 février 2012*

*increasingly specific and sensitive operational criteria have been established. Ongoing neuropathological and genetic studies have highlighted overlaps between FTD, motor neuron disease, and atypical parkinsonian syndromes (supranuclear palsy, corticobasal degeneration). They have also provided a better knowledge of the pathophysiology of FTD, and new specific therapeutic targets. These dementias, which usually occur before the age of 65 years, are now better recognized but are still underdiagnosed and often initially mistaken for psychiatric illnesses. Healthcare professionals managing these patients must therefore be better informed. Serotonergic agents provide a symptomatic improvement, but environmental adaptation, prevention of language and swallowing difficulties, and information and support for the family and caregivers remain essential.*

## INTRODUCTION

Les démences fronto-temporales (DFT) sont caractérisées cliniquement par un changement progressif des conduites sociales, du comportement et du langage, et sont donc bien différentes de la maladie d'Alzheimer (MA) avec laquelle elles sont cependant encore parfois confondues. Décrites à la fin du XIX<sup>e</sup> et début du XX<sup>e</sup> siècle par Arnold Pick et par Aloïs Alzheimer qui donna le nom de " corps de Pick " aux inclusions qu'il observa dans le gyrus dentelé de certaines de ces atrophies fronto-temporales, elles furent considérées pendant des décennies comme des démences préséniles rares. Les écoles de Delay, Brion, Escourrolle en France dans les années 1950-60 ont bien différencié ces démences de la MA, puis Tissot et Constantinidis à Genève ont distingué trois groupes de maladies de Pick selon la présence ou non de corps de Pick et de cellules ballonnées. Plus tard, les groupes de Lund et de Manchester ont décrit de nombreux cas neuropathologiques, et publié les premiers critères diagnostiques opérationnels des DFT en 1994 [2], révisés et étendus aux dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) en 1998 par un groupe élargi [3]. Selon ces critères, les DFT, que l'on appelle depuis parfois plus précisément « variant frontal » ou mieux « variant comportemental » des DFT (vc-DFT) sont une des trois présentations cliniques des DLFT, avec les aphasies progressives non fluentes et les démences sémantiques (aphasie fluente avec agnosie associative). Cependant ces critères, spécifiques, restaient peu sensibles et les DFT souvent méconnues. De nouvelles recommandations internationales pour le diagnostic de vc-DFT ont été validés en 2011 à partir de cas confirmés par la neuropathologie [4], tandis que les aphasies progressives primaires ont également vu leurs critères évoluer [5]. Les descriptions et les classifications neuropathologiques se sont affinées, les liens, voire les chevauchements, avec la sclérose latérale amyotrophique (SLA), les syndromes parkinsoniens (dégénérescence corticobasale DCB et paralysie supranucléaire progressive PSP) et de nombreuses mutations génétiques ont été identifiés.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence est estimée à 9 à 22 pour 100 000 habitants pour les tranches d'âges entre 45 et 69 ans, soit proche de celle de la MA à cet âge, et l'incidence autour de



quatre nouveaux cas pour 100 000 personnes-années dans le même groupe d'âge [6]. La maladie commence souvent entre 45 et 60 ans, bien que dans 10 % des cas, les premiers symptômes surviennent après 70 ans (et jusqu'à 89 ans). Des observations concernent des personnes de moins de 30 ans [7]. Les DFT touchent autant les hommes que les femmes.

## GÉNÉTIQUE

Une histoire familiale de démence est notée chez 30-50 % des malades, mais moins de la moitié suggère une transmission autosomique dominante. L'incidence de la DFT est dix fois plus importante chez les personnes ayant un apparenté du premier degré atteint que dans la population générale [8]. Les formes génétiques de DFT concernent surtout les formes comportementales et plus rarement les autres formes (langagières ou motrices). Les premières et principales mutations furent décrites sur le chromosome 17 : gène de la protéine tau (microtubule-associated protein tau = MAPT) [9, 10], puis gène de la progranuline PGRN [11, 12]. L'expression de cette mutation est variée (DFT ou aphasie progressive, familiale ou sporadique). Les mutations PGRN réduisent la production de progranuline, il est donc possible par un simple dosage sanguin de la progranuline de suspecter cette mutation. Dernièrement, une autre mutation sur le chromosome 9, impliquée dans la SLA avec ou sans DFT mais aussi les DFT isolées, non seulement familiales mais aussi sporadiques, a été décrite sur le gène C9ORF72 (expansion d'une répétition d'hexanucléotides, [13, 14]. Elle peut s'exprimer également par un syndrome de DCB, d'ataxie, de syndrome parkinsonien atypique, de dégénérescence olivo-ponto-cérébelleuse, et même de maladie d'Alzheimer.

D'autres mutations, moins fréquentes se situent sur le chromosome 3, gène de CHMP2B (Chromatin Modifying Protein 2B [15], sur le chromosome 9, gène de VCP (valosin-containing protein) responsable aussi d'une myopathie à inclusions et d'une maladie de Paget osseuse [16], sur le chromosome 1, gène de TARDBP (transactive response (TAR)-DNA-binding protein) à l'origine de la protéine TDP-43 [17, 18] voire sur le chromosome 16, gène de FUS (Fused in sarcoma) plutôt impliqué dans la SLA [19].

À noter que des phénotypes de DFT ont été décrits dans le cas de mutations PS1 (chromosome 14) à l'origine de maladie d'Alzheimer [20].

Le conseil génétique reste difficile en raison de nombreuses inconnues, notamment de mutations encore non identifiées, et sur la pénétrance des mutations connus.

## NEUROPATHOLOGIE

Grossièrement les DFT se définissent comme une atrophie et une dégénérescence lobaire frontale et temporale mais leur hétérogénéité est grande. On réserve le nom

de « maladie de Pick » aux observations ayant des inclusions intra neuronales argyrophiles (les corps de Pick), Tau positives (Tau+). Environ 40 % sont des tauopathies (dont tous les cas associés à une mutation de MAPT). Et plus de 50 % ont des inclusions neuronales ubiquitine-positives (U+), en l'absence d'anomalie de Tau, ou d'alpha-synucléine. La majorité des cas Tau et alpha-synucléine-négatifs, U+, sont liés à la protéine TDP-43 (TAR DNA —binding protein 43) [21, 22].

Les DFT-Tau + comprennent outre la maladie de Pick, la PSP, la DCB, la maladie à grains argyrophiles, et les atrophies multi-systématisées avec démence. On distingue les tauopathies 3R, 4R et 3R+4R selon le nombre de répétitions d'isoformes de Tau.

Les DFT-U+, TDP-43 + se déclinent en quatre sous-types selon la morphologie et la distribution des inclusions pouvant plus ou moins être prédits par la présentation clinique et la génétique (C9ORF72, PGRN, TARDBP, VCP) [23, 24] : démence sémantique souvent associée à d'abondants neurites dystrophiques, DFT-SLA à de nombreuses inclusions neuronales cytoplasmiques à la fois dans les couches superficielles et profondes, neurites dystrophiques et inclusions neuronales intranucléaires ... Les éventuelles différences de physiopathologie sous tendant les sous-types sont encore peu claires.

Les DFT-U+, TDP-43 — sont plus rares, et la majorité ont des inclusions FUS+ sans être associés à une mutation du gène de FUS [25]. Cliniquement, ce sont des maladies sporadiques commençant très jeunes, par des troubles du comportement, et atrophiant sévèrement les noyaux caudés (atrophie visible en imagerie cérébrale). Des inclusions FUS+ ont été observées chez des patients ayant des inclusions de filaments neuronaux (NIFID = neuronal filament inclusion disease), qui se présentent comme des DFT sporadiques avec des syndromes pyramidaux ou extrapyramidaux [26].

Restent des inclusions U+, TDP-43 et FUS négatives appelées FTLD-UPS dont la majorité sont associées à une mutation CHMP2B [27].

Les études clinico-pathologiques et génétiques devraient permettre d'améliorer la prédiction de la neuropathologie sous-jacente d'un syndrome clinique, particulièrement essentielle dans les formes sporadiques, pour proposer des thérapies spécifiques à ces pathologies modifiant les protéines.

## **SIGNES CLINIQUES DES DFT**

Les syndromes cliniques des DLFT sont liés à la topographie des lésions, avec un large spectre allant de la forme comportementale (DFT) à la SLA, en passant par les aphasies progressives et la démence sémantique, les syndromes parkinsoniens atypiques (PSP et DCB). Dans les aphasies progressives non fluentes, la dégénérescence touche principalement le cortex péri-insulaire antérieur de l'hémisphère dominant pour le langage, le plus souvent gauche, les démences sémantiques sont

associées à une atrophie prédominant dans les régions antéro-inférieures des lobes temporaux, souvent préférentiellement à gauche. Les différents syndromes cliniques des DLFT peuvent survenir dans une même famille et peuvent être associés chez un même patient au cours de l'évolution.

Tous les sous-types histologiques et génétiques peuvent donner une présentation comportementale. Certaines caractéristiques neuroanatomiques sont associées avec la neuropathologie des DLFT [28] : l'atrophie est d'autant plus temporale qu'associée à une mutation de MAPT, peu asymétrique, contrairement à la maladie de Pick où l'atrophie est très asymétrique et touche le putamen. Le type TDP-A est associé à une asymétrie très importante, notamment en cas de mutation PGRN.

Nous nous limiterons à la sémiologie du variant comportemental de la DFT, dont les répercussions sur les proches sont plus sévères que celles de la maladie d'Alzheimer [29].

L'âge de début des DFT est en général autour de la cinquantaine, avec des extrêmes allant de 21 à 89 ans. Les cas survenant après 70 ans sont cependant plus rares, seulement 20-40 % surviennent après 65 ans. Elles représentent 20 % des démences des personnes de moins de 65 ans et 5 % des personnes de plus de 65 ans dans les consultations mémoire de recours [30]. Cliniquement le diagnostic doit être évoqué lorsque les modifications comportementales et affectives précèdent ou accompagnent le déclin cognitif. Les troubles du comportement ne répondent pas aux critères des maladies psychiatriques du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM). Les troubles de mémoire ne sont pas les premiers rapportés et considérés comme d'importance secondaire par rapport aux troubles du comportement, sauf dans de rares cas où le syndrome amnésique est majeur [31]. La présentation comportementale est si caractéristique que le diagnostic peut-être posé même sans avoir rencontré le malade, sur le simple interrogatoire de l'entourage [32]. Les patients peuvent avoir consulté en premier lieu un psychiatre, parfois dans les suites de problèmes médico-légaux, qui aura noté les atypies pour une pathologie psychiatrique. La meilleure connaissance de ces maladies par les médecins du travail peut également les conduire à demander un avis spécialisé en centre mémoire. Les premiers échanges avec l'accompagnant permettent déjà de noter l'inadaptation du comportement et l'indifférence du patient face à l'exposé de ses troubles de conduite. Cependant, le cadre contraint de la consultation contient initialement l'expression des troubles qui peuvent n'apparaître qu'après un peu de temps.

L'échelle de dyscomportement frontal [33] permet de rechercher les symptômes frontaux non toujours évoqués spontanément, et un score de trois sur quatre ou quatre sur quatre, alors que les troubles cognitifs sont légers (mini-mental status MMS>18) est très évocateur du diagnostic de DFT. Les symptômes sont regroupés en quatre domaines: - troubles du contrôle de soi (dont hyperphagie, hyperoralité, impulsivité, désinhibition gestuelle et verbale, agressivité, manque de tact, instabilité motrice...) ; — négligence physique ; — comportement égocentrique (désintérêt social, apathie, conduites stéréotypées, hypochondrie, hypersomnie, manque

d'empathie, idées fixes, rigidité mentale...) ; et — troubles affectif (indifférence/émoussement affectif, tristesse apparente, exaltation de l'humeur...). D'autres échelles comportementales ont montré également des profils différents de ceux d'autres démences, dont l'inventaire neuropsychiatrique très utilisé [34]. Les symptômes psychotiques sont peu fréquents. Hallucinations et idées délirantes précoces sont décrites dans certaines DLFT-U (mutations PGRN et DFT-FUS), pouvant poser la question du diagnostic différentiel avec la schizophrénie chez les patients jeunes.

L'évaluation neuropsychologique montre rapidement une économie d'effort : le patient répond volontiers « je ne sais pas », pour finalement trouver la réponse lorsque l'examineur insiste. A l'inverse, les réponses peuvent être impulsives, ou ne parvenir qu'après un long délai. Les scores aux tests de repérage (MMS) peuvent être normaux, et la dissociation entre les performances cognitives d'une part, et le comportement et les troubles des conduites sociales d'autre part, n'oriente pas d'emblée vers une maladie neurologique [35]. Les troubles mnésiques sont souvent présents lors des tests, avec notamment des scores faibles aux épreuves de mémoire épisodique, cependant le profil diffère de celui de la MA avec un bénéfice plus important de l'indiciage sémantique pour retrouver les informations, et une pente d'oubli avec le temps moindre dans la DFT [36]. Contrairement à la MA, il n'y a pas de gradient temporel dans l'altération de la mémoire autobiographique et ancienne [37]. Des changements dans les productions artistiques ont été observés [38, 39]. Ce sont surtout les troubles de la cognition sociale qui caractérisent la DFT : trouble de reconnaissance des émotions, sur les visages [40] et dans la voix [41], capacité d'attribuer les états mentaux de soi-même et d'autrui (théorie de l'esprit) évalués par le test des faux pas, des fausses croyances, des sarcasmes ou du jugement moral [42, 43]. La reconnaissance de ces troubles est un enjeu de responsabilité pénale car l'altération du jugement moral, de l'empathie émotionnelle, et les conduites désinhibées et compulsives de ces patients peuvent être associées à une bonne connaissance des règles morales et des conventions, la préservation des capacités à distinguer les « bonnes » et les « mauvaises » conduites, une conscience de leurs actes, une bonne mémoire et de bonnes performances aux tests d'évaluation cognitive globales comme le MMS, mais sans rationalité morale [44].

Avec la progression de la maladie, une écholalie, des persévérations apparaissent, puis l'incitation verbale se réduit et les patients deviennent mutiques, l'évaluation neuropsychologique n'est plus possible. Tant qu'ils se déplacent les patients n'ont pas de trouble majeurs d'orientation spatiale, mais les troubles exécutifs, la distractibilité, les troubles du jugement font qu'ils peuvent néanmoins s'égarer.

Les nouveaux critères diagnostiques ont amélioré la sensibilité du diagnostic. Ils requièrent la présence de trois parmi ces six modifications comportementales ou cognitives [4] :

- Désinhibition
- Apathie/inertie
- Perte de sympathie/empathie

- Conduite persévératives/Compulsives
- Hyperoralité
- Profil neuropsychologique dysexécutif

L'examen neurologique est normal au début, puis apparaissent des signes frontaux, et éventuellement des signes parkinsoniens ou d'atteinte du motoneurone. Lorsque l'atrophie est très asymétrique, un syndrome d'héminégligence motrice et spatiale du côté opposé à celui de l'hémisphère le plus atteint est possible. Des troubles végétatifs, notamment une hypotension orthostatique, sont fréquents. Ils pourraient être à l'origine de décès souvent brutaux et inattendus, mais la cause de décès la plus fréquente est la fausse-route alimentaire facilitée par l'hyperoralité et la gloutonnerie, et les troubles de déglutition.

L'imagerie montre une atrophie et un hypométabolisme des régions antérieures du cerveau. Les biomarqueurs du liquide céphalo-spinal ne sont pas très contributifs à l'heure actuelle sauf dans le cadre d'un diagnostic différentiel avec la MA. Les nouveaux critères stipulent de qualifier le variant frontal de DFT de « probable » lorsque l'imagerie cérébrale est caractéristique et de « certain » s'il y a une preuve histologique ou une mutation pathogène [4].

## ÉVOLUTION

L'évolution est difficile à prédire, mais la survie est en moyenne de 5 ans (3-10 ans). Les patients deviennent mutiques et totalement apathiques. La variante comportementale, surtout en cas de présence de troubles du langage initiaux, serait de moins bon pronostic que la démence sémantique [45]. Toutefois il existe des formes plus stables avec une survie de 5-10 ans et jusqu'à 20 ans, du variant comportemental de DFT [46] mais dont certaines pourraient être des phénocopies [47], d'origine vasculaire, ou des pathologies psychiatriques notamment l'évolution de maladies bipolaires [48].

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel reste la MA, certaines DFT répondant aux anciens critères de MA du NINCDS-ADRDA, mais l'exclusion des autres démences maintenant mieux définies devrait limiter les confusions. De même, les troubles psychiatriques dans la DFT ne répondent pas aux définitions du DSM, que ce soit la dépression (en l'absence de tristesse de sentiment de culpabilité et d'autodépréciation) de manie (en l'absence de troubles du sommeil ou en présence d'hypersomnie), de troubles obsessionnels compulsifs (en l'absence d'anxiété, ou de soulagement lorsque le rite est accompli), ou de schizophrénie (sachant que certains liens sont possibles [49]).

Les démences vasculaires peuvent poser des problèmes diagnostiques difficiles, sachant que des anomalies de substance blanche n'excluent pas une DFT. De même

certaines démences à corps de Lewy (DCL) peuvent se présenter avec une symptomatologie frontale et, si le diagnostic de DCL est bien documenté par les traceurs de transporteurs de la dopamine en imagerie moléculaire, de telles anomalies sont possibles également dans les DFT, et liés à la sévérité des symptômes extrapyramidaux [50].

## **PRISE EN CHARGE**

Il n'y a pas à l'heure actuelle de traitement curatif des DFT. Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase ne sont pas indiqués (il n'a pas été décrit de déficit cholinergique dans ces démences) et, dans l'ensemble, les études menées avec la mémantine sont négatives [51]. Les neuroleptiques aggravent les troubles cognitifs, et parfois l'agressivité, sont mal tolérés, les patients pouvant montrer une hypersensibilité à cette classe thérapeutique [35, 52]. Les traitements sérotoninergiques en revanche se sont montrés utiles dans le contrôle de l'impulsivité, l'irritabilité, les changements d'humeur, les troubles des conduites alimentaires. Parmi ces molécules, la trazodone, s'avère particulièrement utile, comme l'a montré une étude randomisée en double aveugle contre placebo, et bien tolérée au long cours [53, 54]. Le développement de traitements spécifiques est freiné par le manque de méthodes standardisées pour mesurer la progression de la maladie. Les séances d'orthophonie aident à maintenir le langage et à prévenir les troubles de déglutition. L'accompagnement et le soutien des familles, apportant une information sur la maladie et des conseils sur la gestion de l'environnement et le contrôle des dangers (au domicile, sur la route), les mesures de sauvegarde, la protection juridique et financière sont nécessaires [55]. Des lieux de soins spécialisés comme les unités cognitivo-comportementales pour passer des caps difficiles, et l'orientation vers les associations de familles sont appréciables.

## **CONCLUSION**

Les DFT sont mieux reconnues qu'autrefois, mais souvent tardivement, et restent souvent confondues initialement avec des troubles psychiatriques, surtout chez les personnes jeunes. Ces dernières années ont vu progresser le démembrement neuropathologique et génétique de ces maladies, qui ouvre la voie de la connaissance des mécanismes physiopathologiques et de l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. La recherche sur les DFT est en plein essor, ce qui est bénéfique à la fois aux patients qui en sont atteints, à leur famille, mais aussi et à l'ensemble des patients souffrant de démences.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] PASQUIER F., PETIT H. — Frontotemporal dementia: its rediscovery. *Eur. Neurol.*, 1997, 38, 1-6.
- [2] BRUN A., ENGLUND E., GUSTAFSON L., PASSANT U., MANN D.M.A., NEARY D. *et al.* — Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57, 416-418.
- [3] NEARY D., SNOWDEN JS., GUSTAFSON L., PASSANT U., STUSS D., BLACK S., *et al.* — Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 1998, 51, 1546-1554.
- [4] RASCOVSKY K., HODGES J.R., KNOPMAN D., MENDEZ M.F., KRAMER J.H., NEUHAUS J., *et al.* — Sensitivity of revised diagnostic criteria fro the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 2011, 134, 2456-2477.
- [5] GORNO-TEMPINI M.L., HILLIS A.E., WEINTRAUB S., KERTESZ A., MENDEZ M., CAPPAS S.F., *et al.* — Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 2011, 76, 1006-1014.
- [6] PASQUIER F., DERAMECOURT V., LEBERT F. — Clinical aspects of dementia: frontotemporal dementia. In: JACOBY R, OPPENHEIMER C, DENING T, THOMAS A, EDITORS. *Oxford Textbook of Old Age Psychiatry*, Oxford : Oxford University Press ; 2008. p. 461-72.
- [7] JACOB J., REVEZS T., THOM M., ROSSOR M.N. — A case of sporadic Pick disease with onset at 27 years. *Arch. Neurol.*, 1999, 56, 1289-1291.
- [8] GRASBECL A., HORSTMANN V., NILSSON K., SJOBECK M., SJOSTROM H., GUSTAFSON L. — Dementia in first-degree relatives of patients with frontotemporal dementia. A family history study. *Dement Geriatr Cogn. Disord.*, 2005, 19, 145-153.
- [9] DUMANCHIN C., CAMUZAT A., CAMPION D., VERPILLAT P., HANNEQUIN D., DUBOIS B., *et al.* — Segregation of a missense mutation in the microtubule-associated protein tau gene with familial frontotemporal dementia and parkinsonism. *Hum. Mol. Gen.*, 1998, 7, 1825-1829.
- [10] HUTTON M., LENDON C.L., RIZZU P., BAKER M., FROELICH S., HOULDEN H., *et al.* — Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*, 1998, 393, 702-705.
- [11] CRUTS M., GJUSELINCK I., VAN DER ZEE J., ENGELBORGH S., WILS H., PIRICI D., *et al.* — Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*, 2006, 442, 920-924.
- [12] BAKER M., MACKENZIE I.R., PICKERING-BROWN S.M., GASS J., RADEMAKERS R., LINDHOLM C., *et al.* — Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*, 2006, 442, 916-919.
- [13] RENTON A.E., MAJOUNIE E., WAITE A., SIMÓN-SÁNCHEZ J., ROLLINSON S., GIBBS J.R., *et al.* — A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD. *Neuron*, 2011, 72, 257-268.
- [14] DEJESUS-HERNANDEZ M., MACKENZIE I.R., BOEVE B.F., BOXER A.L., BAKER M., RUTHERFORD N.J., *et al.* — Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron*, 2011, 72, 245-256.
- [15] SKIBINSKI G., PARKINSON N.J., BROWN J.M., CHAKRABARTI L., LLOYD S.L., HUMMERCIH H., *et al.* — Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat. Genet.*, 2005, 37, 806-808.
- [16] WATTS G.D., WYMER J., KOVAC M.J., *et al.* — Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat. Genet.*, 2004, 36, 377-381.

- [17] BORRONI B., BONVICINI C., ALBERICI A., BURATTI E., AGOSTI C., ARCHETTI S., *et al.* — Mutation within TARDBP leads to frontotemporal dementia without motor neuron disease. *Hum. mutat.*, 2009, 30, E974-E983.
- [18] BEHAJIBA L., LE BER I., CAMUZAT A., LACOSTE M., THOMAS-ANTERION C., COURATIER P., *et al.* — TARDBP mutations in motoneuron disease with frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol.*, 2009, 65, 470-473.
- [19] VAN LANGENHOVE T., VAN DER ZEE J., SLEEGERS K., ENGELBORGH S., VANDENBERGHE R., GIJSELINCK I., *et al.* — Genetic contribution of FUS to frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, 2010, 74, 366-371.
- [20] MENDEZ M.F., MCMURTRAY A. — Frontotemporal dementia-like phenotypes associated with presenilin-1 mutations. *Am. J. Alzheimers Dis Other Demen.*, 2006, 21, 281-286.
- [21] NEUMANN M., SAMPATHU D.M., KWONG L.K., TRUAX A.C., MICSENYI M.C., CHOU T.T., *et al.* — Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 2006, 314, 130-133.
- [22] MACKENZIE I.R., NEUMANN M., BIGIO E.H., CAIRNS N.J., ALAFUZOFF I., KRIL J., *et al.* — Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol.*, 2010, 119, 1-4.
- [23] SEELAAR H., ROHRER J.D., PIJNENBURG Y.A., FOX N.C., VAN SWIETEN J.C. — Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, 2011, 82, 476-486.
- [24] RADEMAKERS R., NEUMANN M., MACKENZIE I.R. — Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. *Nat. Rev. Neurol.*, 2012. Epub 2012/06/27.
- [25] URWIN H., JOSEPHS K.A., ROHRER J.D., MACKENZIE I.R., NEUMANN M., AUTHIER A., *et al.* — FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.*, 2010, 120, 33-41.
- [26] NEUMANN M., ROEDER S., KRETZSCHMAR H.A., RADEMAKERS R., BAKER M., MACKENZIE I.R. — Abundant FUS-immunoreactive pathology in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Acta Neuropathol.*, 2009, 118, 605-616.
- [27] HOLM I.E., ISAACS A.M., MACKENZIE I.R. — Absence of FUS-immunoreactive pathology in frontotemporal dementia linked to chromosome 3 (FTD-3) caused by mutation in the CHMP2B gene. *Acta Neuropathol.*, 2009, 118, 719-720.
- [28] ROHRER J.D., LASHLEY T., SCHOTT J.M., WARREN J.E., MEAD S., ISAACS A.M., *et al.* — Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*, 2011, 134, 2565-2581.
- [29] MIOSHI E., FOXE D., LESLIE F., MCLINNEURO S.S., HSIEH S., MILLER L., *et al.* — The Impact of Dementia Severity on Caregiver Burden in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2012. Epub 2012/02/09.
- [30] DERAMECOURT V., LEBERT F., PASQUIER F. — Démences frontotemporales. In *Encyclopédie Médico-Chirurgicale- Neurologie*. Paris: Elsevier ; 2007. p. 17057-A30.
- [31] GRAHAM A., DAVIES R., XUEREJ J., HALLIDAY G., KRIL J., CREASEY H., *et al.* — Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia. *Brain*, 2005, 138, 597-605.
- [32] BARBER R., SNOWDEN J.S., CRAUFURD D. — Frontotemporal dementia and Alzheimer's disease : retrospective differentiation using information from informants. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 1995, 59, 61-70.
- [33] LEBERT F., PASQUIER F., SOULIEZ L., PETIT H. — Frontotemporal behavioural scale. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 1998, 12, 335-339.



- [34] CUMMINGS J.L., MEGA M., GRAY K., ROSENBERG O-THOMPSON S., CARUSI D.A., GORNBEIN J. — The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 1994, 44, 2308-2314.
- [35] PASQUIER F., LEBERT F., LAVENU I., GUILLAUME B. — The clinical picture of frontotemporal dementia : diagnosis and follow-up. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.*, 1999, 10 (suppl 1), 10-14.
- [36] PASQUIER F., GRYMOPREZ L., LEBERT F., VAN DER LINDEN M. — Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase*, 2001, 7, 161-171.
- [37] THOMAS-ANTÉRION C., JACQUIN K., LAURENT B. — Differential mechanisms of impairment of remote memory in Alzheimer's and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.*, 2000, 11, 100-6.
- [38] MILLER B.L., CUMMINGS J.L., MISHKIN F., BOONE K., PRINCE F., PONTON M., et al. — Emergence of artistic talent in frontotemporal dementia. *Neurology*, 1998, 51, 978-982.
- [39] DE SOUZA L.C., VOLLE E., BERTOUX M., CZERNECKI V., FUNKIEWIEZ A., ALLALI G., et al. — Poor creativity in frontotemporal dementia: a window into the neural bases of the creative mind. *Neuropsychologia*, 2010, 48, 3733-3742.
- [40] LAVENU I., PASQUIER F. — Perception of emotion on faces in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.*, 2005, 19, 37-41.
- [41] KEANE J., CALDER A.J., HODGES J.R., YOUNG A.W. — Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 2002, 40, 655-665.
- [42] ADENZATO M., CAVALLO M., ENRICI I. — Theory of mind ability in the behavioural variant of frontotemporal dementia: an analysis of the neural, cognitive, and social levels. *Neuropsychologia*, 2010, 48, 2-12.
- [43] GREGORY C., LOUGH S., STONE V., ERZINCIOGLU S., MARTIN L., BARON-COHEN S., et al. — Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*, 2002, 125, 752-764.
- [44] MENDEZ MF. — The unique predisposition to criminal violations in frontotemporal dementia. *J. Am. Acad. Psychiatry Law*, 2010, 38, 324-328.
- [45] MIOISHI E., HSIEH S., SAVAGE S., HORNBERGER M., HODGES J.R. — Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology*, 2010, 74, 1591-1597.
- [46] BOEVE B.F., BOYLAN K.B., GRAFF-RADFORD N.R., DEJESUS-HERNANDEZ M., KNOPMAN D.S., PEDRAZA O., et al. — Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. *Brain*, 2012, 135, 765-783.
- [47] KIPPS C.M., HODGES J.R., HORNBERGER M. — Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenocopy syndrome'. *Curr. Opin. Neurol.*, 2010, 23, 628-632.
- [48] LEBERT F., LYS H., HAËM E., PASQUIER F. — Syndrome démentiel dans les suites d'une bipolarité. *Encéphale*, 2008, 34, 606-610.
- [49] SCHODER D., HANNEQUIN D., MARTINAUD O., OPOLCZYNSKI G., GUYANT-MARECHAL L., LE BER I., et al. — Morbid risk for schizophrenia in first-degree relatives of people with frontotemporal dementia. *Br. J. Psychiatry*, 2010, 197, 28-35.
- [50] RINNE J.O., LAINE M., KAASINEN V., NORVASUO-HEILA M.K., NAGREN K., HELENIUS H. — Striatal dopamine transporter and extrapyramidal symptoms in frontotemporal dementia. *Neurology*, 2002, 58, 1489-1493.
- [51] VERCELLETTO M., BOUTOLEAU-BRETONNIÈRE C., VOLTEAU C., PUEL M., AURIACOMBE S., SARAZIN M., et al. — Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J. Alzheimers Dis.*, 2011, 23, 749-759.

- [52] PIJNENBURG Y.A., SAMPSON E.L., HARVEY R.J., FOX N.C., ROSSOR M.N. — Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *Int. J. Geriatr. Psychiatr.*, 2003, 18, 67-72.
- [53] LEBERT F., STEKKE W., HASENBROEKX C., PASQUIER F. — Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.*, 2004, 17, 355-359.
- [54] LEBERT F. — Behavioral benefits of trazodone are sustained for the long term in frontotemporal dementia. *Therapy*, 2006, 3, 93-96.
- [55] LEBERT F., PASQUIER F. — Prise en charge d'un patient présentant une démence frontotemporale. *Rev. Geriatr.*, 2007, supplément 21-26.

## DISCUSSION

### **M. Jacques PHILIPPON**

*Vous n'avez pas évoqué les troubles cognitifs observés dans l'hydrocéphalie chronique. Considérez-vous qu'il ne s'agit pas d'une véritable démence, à l'inverse de certains articles de la littérature anglo-saxonne qui parlent de démence curable ?*

Les troubles cognitifs associés aux hydrocéphalies chroniques sont surtout caractérisés par un ralentissement et accompagnés d'autres symptômes comme la rétropulsion et les troubles sphinctériens et ne posent généralement pas de problème de diagnostic différentiel avec la démence fronto-temporale.

### **M. François-Bernard MICHEL**

*Existe-t-il quelques stigmates orientant vers un mécanisme immunologique ?*

A notre connaissance il n'y a pas d'hypothèse immunologique évoquée jusqu'à présent pour ces pathologies considérées comme des protéinopathies.

### **M. Bernard LECHEVALIER**

*Avez-vous observé — des associations de DFT et de SLA ? La protéine fused-in-sarcoma (FUS) est-elle toujours en cause ? — des cas de démence pariéto-temporale à localisation « ectopique » : pick pariétal ?*

L'association DFT — SLA est fréquente, avec un ordre d'apparition variable (atteinte du motoneurone préalable, contemporaine ou secondaire à la démence). On observe également l'association de ces pathologies, même isolées, dans une même famille. Les liens sont confirmés par les mutations en cause dans les deux pathologies notamment la mutation du gène C9ORF72 sur le chromosome 9, plus rarement MAPT ou PGRN [1] et même de FUS [2]. Il est rapporté effectivement des localisations plus pariétales de dégénérescence frontotemporale, pouvant donner en particulier des syndromes de dégénérescence cortico-basale [3].

- [1] BOEVE BF., BOYLAN KB., GRAFF-RADFORD NR., DEJESUS-HERNANDEZ M., KNOPMAN DS., PEDRAZA O., VEMURI P., JONES D., LOWE V., MURRAY ME., DICKSON DW., JOSEPHS KA., RUSH BK., MACHULDA MM., FIELDS JA., FERMAN TJ., BAKER M., RUTHERFORD NJ., ADAMSON J., WSZOLEK ZK., ADELI A., SAVICA R., BOOT B., KUNTZ KM., GAVRILOVA R., REEVES A., WHITWELL J., KANTARCI K., JACK C.R. JR., PARISI JE., LUCAS JA., PETERSEN RC., RADEMAKERS R. — Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. *Brain.*, 2012 Mar., 135(Pt 3), 765-83.
- [2] BROUSTAL O., CAMUZAT A., GUILLOT-NOËL L., GUY N., MILLECAMPS S., DEFFOND D., LACOMBLEZ L., GOLFIER V., HANNEQUIN D., SALACHAS F., CAMU W., DIDIC M., DUBOIS B., MEININGER V., LE BER I., BRICE A., *and all.* — French clinical and genetic research network on FTD/FTD-MND. FUS mutations in frontotemporal lobar degeneration with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Alzheimer Sise*, 2010, 22(3), 765-769.
- [3] ROHRER JD., LASHLEY T., SCHOTT JM., WARREN JE., MEAD S., ISAACS AM., BECK J., HARDY J., DE SILVA R., WARRINGTON E., TROAKES C., AL-SARRAJ S., KING A., BORRONI B., CLARKSON MJ., OURSELIN S., HOLTON JL., FOX NC., REVESZ T., ROSSOR MN., WARREN JD. — Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*, 2011 Sep., 134(Pt 9), 2565-81.



## COMMUNICATION

# Une démence fréquente : la démence à corps de Lewy

MOTS-CLÉS : MALADIE À CORPS DE LEWY. DÉMENCE

## *Lewy body disease, a frequent dementia*

KEY-WORDS (Index medicus) : LEWY BODY DISEASE. DEMENTIA

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

Vincent de LA SAYETTE \*, Fausto VIADER \*, Françoise CHAPON \*\*

## RÉSUMÉ

*La démence à corps de Lewy est une maladie dégénérative fréquente probablement la seconde forme de démence dégénérative en terme d'incidence. Il s'agit d'un syndrome clinique bien plus que d'un « diagnostic neuropathologique ». Effectivement, sa définition neuropathologique est incertaine et ambiguë en raison de lésions partiellement communes avec la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Six critères originaux essentiellement cliniques et relativement spécifiques permettent son diagnostic : fluctuations de l'attention de la vigilance et des fonctions cognitives ; hallucinations visuelles diurnes, précoces, précises ; syndrome parkinsonien ; troubles du comportement durant le sommeil paradoxal ; sensibilité majeure aux neuroleptiques ; diminution de la capture striatale du transporteur de la dopamine mise en évidence en imagerie isotopique (DAT-scan). En raison des enjeux thérapeutiques poser un diagnostic de démence à corps de Lewy revêt une grande importance.*

## SUMMARY

*Dementia with Lewy bodies is probably the second most frequent neurodegenerative dementia. Its neuropathological features overlap those of both Parkinson's disease and Alzheimer's disease, and the neuropathological hallmarks are therefore uncertain. Dementia with Lewy bodies is rather a clinical syndrome than a "neuropathological diagnosis". A combination of six original but non specific features is useful for diagnosis, namely*

\* Neurologie et CMRR (Centre Mémoire de Ressource et de Recherche) et Inserm U1077  
e-mail : delasayette-v@chu-caen.fr

\*\* Anatomie pathologique et Inserm U1075, CHU Côte de Nacre — 14033 Caen cedex

*Tirés à part* : Docteur Vincent de La SAYETTE, même adresse.

*Article reçu le 23 janvier 2012, accepté le 6 février 2012*

*fluctuating attention and cognition ; recurrent daytime well-formed and detailed visual hallucinations ; features of parkinsonism ; rapid eye movement sleep behavior disorders ; severe neuroleptic sensitivity ; and low dopamine uptake in the basal ganglia. Because of the therapeutic implications, diagnosis of dementia with Lewy bodies is an important challenge.*

## **INTRODUCTION**

L'existence de corps de Lewy (CL), inclusions intraneuronales dans le tronc cérébral, parfois dans le cortex, la moelle épinière ou certains neurones du système nerveux autonome digestif et cardiaque définit « les maladies à corps de Lewy ». Cliniquement il s'agit d'entités très polymorphes qui regroupent la classique maladie de Parkinson, certaines formes de dysautonomies isolées et des tableaux de démences avec des formes intermédiaires et de passage entre ces trois entités.

Outre les CL corticaux, la démence à corps de Lewy (DCL) se caractérise aussi par la présence habituelle de plaques amyloïdes corticales identiques à celles de la maladie d'Alzheimer (MA). Pour cette raison, elle est souvent présentée comme une entité hybride entre maladie de Parkinson et MA alors qu'elle possède des traits cliniques tout à fait caractéristiques et très prégnants. En dépit de sa fréquence (elle représenterait la seconde cause — 10 à 20 % — des démences dégénératives) et de traits cliniques originaux, cette maladie reste peu et mal connue alors que les conséquences thérapeutiques de son « non-diagnostic » sont importantes voire parfois dramatiques. L'âge de début de la maladie est superposable à celui de la MA, presque toujours après soixante ans avec une atteinte masculine prédominante. L'évolution est assez imprévisible, les complications potentiellement graves, la survie moins longue que dans la MA. Notre première rencontre certaine avec la démence à CL remonte à 1992 chez un sujet ayant présenté plusieurs épisodes confusionnels et délirants attribués à un alcoolisme chronique et des ivresses répétées. Cependant, les améliorations spectaculaires et prolongées entre épisodes et une grande sensibilité aux neuroleptiques avaient fait suspecter une DCL, confirmée en 1997 à l'examen histologique du cerveau. Notre « série autopsique » s'est depuis enrichie d'une dizaine de cas et nous suivons actuellement dans notre service, une soixantaine de patients souffrant de DCL.

### **Les corps de Lewy**

Les CL ont été décrits en 1912 par un neuropathologiste berlinois dans le tronc cérébral de patients ayant souffert d'une maladie de Parkinson [1]. Il s'agit d'inclusions neuronales, intra-cytoplasmiques, sphériques, uniques, volumineuses, éosinophiles, possédant un centre homogène très dense et un halo périphérique. Ils sont localisés essentiellement dans les neurones pigmentés du tronc cérébral et sont constants dans les neurones monoaminergiques de la substantia nigra ; de ce fait, ils ont été considérés pendant des décennies comme un marqueur histologique spécifique de la maladie de Parkinson. Hors de la substantia nigra ils sont également

fréquents dans le locus coeruleus, le noyau dorsal du vague et le mésencéphale et en dehors du tronc cérébral dans le noyau basal de Meynert, les noyaux du septum, et la colonne intermédiaire-latérale de la moelle, les plexus digestifs et cardiaque du système végétatif ; ces dernières localisations rendent compte de la fréquence du déficit cholinergique et des troubles végétatifs. En revanche, ils ne sont jamais localisés ni dans le thalamus ni dans le striatum.

En 1976, l'examen du cerveau d'un patient ayant présenté un tableau de démence progressive associée à des troubles moteurs permit de décrire des CL corticaux moins bien individualisés que les CL du tronc cérébral : inclusions éosinophiles, de limite floue, sans halo périphérique, volumineuses (10 à 20  $\mu\text{m}$ ), refoulant en périphérie un noyau clarifié [2]. Leur localisation (et leur densité) est parfaitement ordonnée avec une présence constante dans les structures limbiques puis une extension éventuelle dans le néocortex : amygdale temporale, cortex parahippocampique, gyrus cingulaire, insula, cortex préfrontal, hippocampe, cortex occipital. Il n'y a jamais de CL cortical sans CL dans le tronc cérébral mais il n'existe aucun lien entre leur densité respective. D'autres inclusions en fuseau ou filiformes situées dans les prolongements neuronaux, les neurites de Lewy (NL), ont également été décrites en association et dans toutes les localisations des CL.

Les CL sont constitués de neuro-filaments de 10nm, de disposition radiaire dans le halo clair, disposés anarchiquement dans les CL corticaux, très réactifs à différents anticorps. Le marquage anti-ubiquitine est non spécifique mais permet un excellent repérage des CL et des NL. Le marquage par les anticorps dirigés contre l'alpha-synucléine caractérise de façon spécifique les CL et les NL.

### **Maladies avec des corps de Lewy : les synucléopathies**

L'alpha-synucléine, produit du gène *SNCA* situé sur le chromosome 4 (4q21) est une protéine constitutive des neurones, présente dans le noyau, les mitochondries et les prolongements axonaux ; son accumulation anormale en dépôts de structure fibrillaire et insoluble se retrouve dans les CL. Les mutations du gène de l'alpha-synucléine sont exceptionnelles et responsables de maladies de Parkinson juvéniles ou de DCL. Les duplications ou triplications du gène pourraient également induire une DCL — pour revue voir Kurz *et al* [3]. Il est donc classique de parler de « synucléopathies » autant que de « maladies à CL », en référence à la protéine constitutive des CL dont l'accumulation, selon un schéma classique dans les maladies cérébrales dégénératives, est probablement le point de départ de la pathologie. Néanmoins, l'accumulation pathologique d'alpha-synucléine peut se rencontrer dans l'atrophie multisystématisée dans les oligodendrocytes et non dans les neurones et sans formation de CL ; en conséquence, maladies à CL et synucléopathies ne se recouvrent pas parfaitement. La plus emblématique des maladies à CL est bien entendu la maladie, de Parkinson caractérisée par la perte des neurones dopaminergiques de la substantia nigra. L'extension progressive et longtemps asymptomatique des CL et des NL débute dans le noyau dorsal du X et les structures olfactives [4]

avant de diffuser lentement aux autres structures du tronc dont le substantia nigra, aux noyaux basal de Meynert et du septum, à l'amygdale, aux autres structures du système limbique puis au néocortex [4]. Une autre forme, rare, de « synucléopathie » correspond à un syndrome dysautonomique primaire isolé caractérisé par des troubles végétatifs extrêmement sévères associés à des CL et des NL confinés, ou largement prédominants, dans la colonne intermedio-latérale de la moelle et le système nerveux autonome. La troisième forme clinique constitue la démence à corps de Lewy.

### **La démence à corps de Lewy : critères neuropathologiques**

Sur le plan neuropathologique, la présence de CL corticaux, dans les structures limbiques et le néocortex est une condition nécessaire mais non suffisante pour porter un diagnostic de DCL. Effectivement, les CL corticaux sont rarement isolés puisque, dans la très grande majorité des cas, des plaques amyloïdes leur sont associées sans qu'il y ait de corrélation entre leur densité respective. Il existe en fait un continuum entre les rares formes de DCL pure (sans lésion de MA) décrite essentiellement dans la population japonaise [5], la forme commune de DCL associant CL et plaques amyloïdes sans dégénérescences neuro-fibrillaires (DNF) [6] et une troisième forme associant CL et lésions de MA, c'est-à-dire plaques amyloïdes et DNF [5-7], forme qualifiée de MA avec CL ou variante avec CL [6]. Dans ces trois formes, l'accumulation diffuse d'alpha-synucléine dans les terminaisons synaptiques s'accompagne d'une perte neuronale corticale [6]. Parallèlement, la densité de CL corticaux est statistiquement corrélée à la détérioration cognitive [8], comme l'est la densité des DNF dans la MA. Les plaques amyloïdes rencontrées dans la DCL sont identiques à celles de la MA, de répartition semblable, formées de dépôt de protéine  $\beta$ A4 insoluble issue de la scission anormale de la protéine APP (amyloid precursor protein). La répartition topographique des plaques amyloïdes et des CL est donc différente, comme l'est celle des plaques amyloïdes et des DNF dans la MA. Si la charge amyloïde (densité de plaque amyloïde) n'a pas d'influence prépondérante sur la sévérité du déficit cognitif, la présence de plaques amyloïdes semble bien favoriser le développement des CL corticaux dans la DCL à l'instar des DNF dans la MA.

Le substratum neuropathologique de la DCL est donc difficile à définir avec certitude en raison du chevauchement avec les lésions propres à la maladie de Parkinson et la MA. En 2005 les critères neuropathologiques et cliniques pour le diagnostic de la DCL [9] ont été révisés et ce sont ces critères qui vont être exposés.

Le diagnostic neuropathologique de DCL repose tout d'abord sur un comptage des CL et NL à partir d'un échantillonnage régional permettant d'appliquer une échelle de sévérité semi-quantitative en quatre stades : 1 — Léger : rare CL ; 2 — Modéré : plus de un CL dans un champ ; 3 — Sévère : plus de quatre CL dans un champ ; 4 — Très sévère : très nombreux CL. La répartition régionale permet de distinguer trois types. Le Type C, avec des CL confinés au tronc cérébral associés éventuellement à



de rares CL dans le noyau basal de Meynert et les structures limbiques correspond à la maladie de Parkinson. Le type A qui comporte des CL diffus dans le tronc cérébral, les structures limbiques et le néocortex correspond à la DCL. Le type B est qualifié de transitionnel ou limbique puisque les CL sont nombreux dans les structures limbiques mais rares ou absents dans le néocortex (tableau 1).

TABLEAU 1. — Localisation et densité des corps de Lewy (d'après McKeith et al., 2005)

Stades : 1 — Léger : rare CL ; 2 — Modéré : plus de un CL dans un champ ; 3 — Sévère : plus de quatre CL dans un champ ; 4 — Très sévère : très nombreux CL  
 Type A : maladie à CL diffus  
 Type B : maladie à CL transitionnelle ou limbique  
 Type C : maladie à CL confinés ou prédominant dans le tronc cérébral

	Type C	Type B	Type A
<i>Structures du tronc</i>			
<b>Noyaux IX - et X</b>	<b>1 — 3</b>	<b>1 — 3</b>	<b>1 — 3</b>
<b>Locus coeruleus</b>	<b>1 — 3</b>	<b>1 — 3</b>	<b>1 — 3</b>
<b>Substantia nigra</b>	<b>1 — 3</b>	<b>1 — 3</b>	<b>1 — 3</b>
<i>Structures limbiques</i>			
<b>Noyau b de Meynert</b>	<b>0 — 2</b>	<b>2 — 3</b>	<b>2 — 3</b>
<b>Amygdale</b>	<b>0 — 2</b>	<b>2 — 3</b>	<b>3 — 4</b>
<b>Trans-entorhinal</b>	<b>0 — 1</b>	<b>1 — 3</b>	<b>2 — 4</b>
<b>Cingulaire</b>	<b>0 — 1</b>	<b>1 — 3</b>	<b>2 — 4</b>
<i>Néocortex</i>			
<b>Temporal</b>	<b>0</b>	<b>0 — 2</b>	<b>2 — 3</b>
<b>Frontal</b>	<b>0</b>	<b>0 — 1</b>	<b>1 — 3</b>
<b>pariétal</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0 — 2</b>

Parallèlement, sont prises en compte les densités respectives des plaques amyloïdes et des DNF qui, selon les critères du NIA-Reagan (National Institute on Aging — Reagan) permettent de déterminer la probabilité que la densité des lésions constatées correspond effectivement à une MA. En croisant répartition et densité des CL et critères du NIA-Reagan, la probabilité haute, intermédiaire ou basse que les constatations neuropathologiques soient en rapport avec une DCL clinique peut être établie (tableau 2). Il est donc essentiel de souligner à nouveau que le diagnostic neuropathologique de la DCL est probabiliste.

### La démence à corps de Lewy : signes cliniques et critères diagnostiques

Les signes cliniques de la DCL sont variés, polymorphes et peuvent au début de la maladie être déroutants. De l'exposé sur les CL et les lésions neuropathologiques, il paraît déjà clairement que les signes cliniques d'entrée dans la maladie peuvent être moteurs (syndrome parkinsonien) ou cognitifs. Il était habituel avant 2005 de ne considérer comme DCL que les cas de « démence initiale ou précoce, c'est-à-dire de durée d'évolution inférieure à un an par rapport au diagnostic d'un syndrome

TABLEAU 2. — **Probabilité (haute, intermédiaire ou basse)** que les constatations neuropathologiques soient en rapport avec une démence à corps de Lewy clinique (d'après MacKeith et al. 2005)

Répartition régionale des CL selon les trois types A, B et C.

Stades de Braak de 0 à VI : probabilité d'une « démence de type Alzheimer » en fonction des critères du NIA — Reagan : Braak 0 — II probabilité faible ; Braak III — IV probabilité intermédiaire ; Braak V — VI probabilité haute

	<b>Braak 0 — II</b>	<b>Braak III — IV</b>	<b>Braak V — VI</b>
<b>CL : Type C</b>	<b>Basse</b>	<b>Basse</b>	<b>Basse</b>
<b>CL : Type B</b>	<b>Haute</b>	<i>Intermédiaire</i>	<b>Basse</b>
<b>CL : Type A</b>	<b>Haute</b>	<b>Haute</b>	<i>Intermédiaire</i>

parkinsonien ». Le terme de démence parkinsonienne était réservé aux démences survenant après plus d'un an d'évolution d'une maladie de Parkinson. Ce critère temporel n'a plus lieu d'être et on considère maintenant que ces deux affections, DCL et démence parkinsonienne, sont confondues [10].

Toute démence se caractérise habituellement par un retentissement dans la vie quotidienne, attribuable au déclin progressif des fonctions cognitives. Une des originalités de la DCL est que les troubles cognitifs peuvent être initialement extrêmement discrets, au second plan mais avec un important retentissement dans la vie socio-professionnelle, pouvant résulter d'hallucinations, d'un délire, d'épisodes de confusion, de troubles du comportement nocturne, de troubles végétatifs de malaises répétés, de pertes de connaissance, tous ces symptômes constituant autant de modes d'entrée dans la maladie et de motifs de consultation.

Sur le plan cognitif, et même si la plainte mnésique est un motif fréquent de consultation, les troubles de la mémoire épisodique importants ou persistants ne sont pas habituels au début de la maladie alors que les déficits visuo-spatiaux, de l'attention et des fonctions exécutives sont particulièrement marqués, éventuellement isolés, et inauguraux. Les troubles visuo-spatiaux peuvent être caricaturaux et rendre impossible le dessin de figures très simples, spontanément et en copie, ou l'imitation de posture des mains et des doigts ; l'écriture est souvent perturbée (en dehors d'une éventuelle micrographie parkinsonienne), les lettres mal formées, la disposition spatiale désorganisée ; les gestes peuvent être maladroits. Le syndrome frontal est fréquent : apathie, désintérêt, bradypsychie, émoussement affectif plus souvent que désinhibition. Les épreuves testant les fonctions exécutives sont habituellement perturbées parfois en l'absence de « syndrome frontal comportemental ». Les authentiques perturbations de la mémoire épisodique voire des troubles du langage sont beaucoup plus rares au début de la maladie. C'est donc l'association très particulière d'un déficit des fonctions exécutives et des fonctions visuo-spatiales qui suggère le diagnostic de DCL et incite à la recherche soigneuse des autres signes.

Au-delà des troubles cognitifs trois critères cliniques qualifiés de « centraux » et trois critères qualifiés de « suggestifs » ont été jugés particulièrement pertinents par leur fréquence et leur spécificité pour établir le diagnostic de démence à CL [9]. La

combinaison de deux critères centraux ou d'un critère central et d'un critère suggestif permet de porter un diagnostic de démence à CL probable. Un seul critère central ou l'association de deux critères suggestifs autorise un diagnostic de démence à CL possible.

Les critères ou symptômes centraux sont : les fluctuations de l'état cognitif ; les hallucinations visuelles diurnes détaillées, précises et récidivantes ; un syndrome parkinsonien.

Les critères suggestifs sont : les troubles du comportement lors du sommeil paradoxal ; la sensibilité marquée aux neuroleptiques ; la diminution de la captation des transporteurs de la dopamine mesurée par des méthodes isotopiques (DAT scan).

- Les fluctuations cognitives affectent en fait essentiellement l'attention et la vigilance et par ricochet peuvent interférer sur les fonctions cognitives et leur évaluation. Il peut s'agir d'épisodes de léthargie, de siestes prolongées parfois de plusieurs heures, de moment de fixité durable du regard, d'épisodes de « désorganisation » du langage, d'état de non réponse, de mutisme. Ces fluctuations sont très variables dans leur durée quotidienne, de quelques minutes à quelques heures, peuvent être ponctuelles, se répéter quelques jours ou se prolonger pendant des semaines ou des mois.
- Les hallucinations visuelles sont remarquables, souvent précoces voire inaugurales, récidivantes, persistantes, complexes, diurnes, souvent identiques ; il s'agit habituellement de personnages inconnus ou familiers, vivants ou décédés, ou d'animaux qui s'intègrent au décor environnant. Elles sont presque toujours silencieuses (les personnages ne parlent et ne répondent pas), sans confusion souvent analysées et critiquées par le patient mais, tellement réelles ! L'interrogatoire répété doit les rechercher avec insistance car les patients n'osent pas les avouer surtout en présence de l'entourage proche. Elles sont souvent associées à des troubles visuo-constructifs importants, à un hypométabolisme marqué du cortex occipital et à un déficit en acétyl-choline corticale majeur qui prédit une bonne réponse aux inhibiteurs de l'acétyl-choline estérase.
- Le syndrome parkinsonien pratiquement constant lorsque la maladie est évoluée n'est présent qu'une fois sur deux au moment du diagnostic. Sa sévérité est similaire à celle observée chez les patients souffrant de maladie de Parkinson idiopathique sans démence mais il existe quelques particularités cliniques plus fréquentes dans la DCL : hypertonie axiale, akinésie symétrique, troubles de la marche et instabilité précoces, rareté du tremblement ; la réponse à la lévoDopa est généralement moins bonne.
- Troubles du comportement au cours du sommeil paradoxal. Le sommeil paradoxal se caractérise par une activité onirique intense associée à une atonie musculaire absolue (à l'exception des mouvements oculo-moteurs incessants). La survenue simultanée de cauchemars en l'absence pathologique d'atonie musculaire détermine les troubles du comportement du sommeil paradoxal. Le patient « participe activement » à son rêve, souvent le même, effrayant, entraî-

nant : vocalisation, agitation des membres, déambulation, chutes, violences verbales et physiques voire agression. Il ne laisse que peu de souvenirs et ce sont les conjoints parfois effrayés qui en rapportent le contenu : vol, agression, crime, scènes de guerre ... Ils doivent être recherchés de parti pris et une question au conjoint s'impose : « Faites-vous chambre à part, depuis quand et pourquoi ? ». Ces troubles peuvent précéder de plusieurs années et même s'amender avant la survenue d'autres symptômes. Non spécifiques de la DCL puisqu'ils se rencontrent aussi dans d'autres syndromes parkinsoniens, ils constituent néanmoins un excellent signe d'orientation [11] et peuvent répondre aux inhibiteurs de l'acétylcholine estérase ou au clonazepam.

- La sensibilité aux neuroleptiques correspond à la survenue ou à l'exacerbation soudaine de symptômes parkinsoniens, de troubles du comportement, d'une somnolence, d'une confusion, d'un coma. Le risque de mortalité est élevé même après la prise de quelques gouttes de neuroleptique y compris de neuroleptiques qualifiés d'atypiques. Cette intolérance aux neuroleptiques n'est pas constante ; il ne s'agit donc pas d'un critère d'exclusion diagnostique.
- Le « DAT-SCAN. » dernier des critères suggestifs est paraclinique. L'image fonctionnelle, par un radiomarqueur monophotonique (123I-FP-CIT), de la captation striatale d'un transporteur pré-synaptique de la dopamine (DAT) est un reflet de l'intégrité du système dopaminergique ou de sa dégénérescence neuronale pré-synaptique. Cette technique permet des mesures semi quantitatives. La diminution, symétrique ou non, de l'activité DAT striatale n'est pas spécifique à la DCL et se rencontre également dans la maladie de Parkinson, les atrophies multisystématisées, la paralysie supranucléaire progressive ou l'atrophie cortico-basale [12]. En revanche l'activité striatale est préservée dans la MA [13] ou dans les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques. La contribution de cet examen est déterminante lorsqu'il n'y a pas encore de symptômes parkinsoniens ou que ceux-ci sont ténus.

La DCL est potentiellement d'une grande richesse clinique et rassemble d'autres symptômes évocateurs, fréquents mais peu spécifiques qui, tous, peuvent constituer un mode d'entrée dans la maladie. Nous insisterons particulièrement sur les troubles végétatifs, hypotension orthostatique plus rarement incontinence, les chutes répétées, les malaises, les pertes de connaissance et les syncopes non expliquées. La dépression est habituelle (50 %) parfois sévère et inaugurale. Des hallucinations autres que visuelles ou un délire systématisé sont assez fréquents au cours de la maladie.

### **Examens paracliniques**

Trois examens isotopiques comportent un intérêt diagnostique particulier. La mesure de la captation du transporteur de la dopamine (DAT Scan) a déjà été traitée et son importance soulignée dans le chapitre précédent (critères diagnostiques). La scintigraphie au meta-iodobenzylguanidine marqué à l'iode 123 (MIBG), mesurant

la densité de l'innervation sympathique du myocarde peut révéler une perte complète de cette innervation y compris aux stades les plus précoces de la DCL [14] ce qui constitue un critère spécifique et discriminant par rapport à d'autres pathologies notamment l'atrophie multisystématisée. Enfin, l'examen du métabolisme cérébral par tomographie à émission de positon (TEP-FDG) ou du débit sanguin cérébral par technique monophotonique (SPECT) peut montrer une altération fonctionnelle des régions occipitales [15].

L'électro-encéphalogramme, de pratique courante, peut révéler une activité lente [9] mais ne présente d'intérêt que dans les formes sévères d'évolution rapide dans le cadre du diagnostic différentiel avec une maladie de Creutzfeld-Jakob [16]. L'IRM cérébrale dont la réalisation en l'absence de contre-indication doit être systématique, n'apporte pas non plus de réel argument diagnostique. Elle permet surtout de vérifier l'absence d'atrophie hippocampique et pariéto-temporo-occipitale ou frontale habituelles respectivement dans la MA et la démence fronto-temporale ; les lésions vasculaires, qu'elles soient diffuses (leucopathie) ou focales, ne sont pas non plus fréquentes contrairement à la MA. La présence de plaques amyloïdes et la charge amyloïde globale et régionale peut être déterminée en TEP en utilisant le PIB (11C-Pittsburgh Compound B) [15, 17] mais cette mesure n'est pas discriminante puisqu'un radiomarquage positif par le PIB se rencontre également dans la MA et parfois chez des sujets parkinsoniens ou âgés sains sans trouble cognitif [18]. Enfin, hors du champ de la démarche diagnostique, des explorations très récentes ont été effectuées en IRM de tenseur de diffusion pour l'exploration du cingulum [19] et en IRM fonctionnelle au repos [20]. Il s'agit de techniques exploratoires susceptibles de contribuer à la compréhension de la physiopathologie de la DCL. L'IRM fonctionnelle au repos s'avère particulièrement intéressante en révélant la modification de la connectivité fonctionnelle de régions corticales différentes dans la MA et la DCL [20].

## **Traitement**

L'évolution de la DCL n'est pas aussi régulière que celle de la MA et l'adjectif imprévisible ou capricieuse pourrait la caractériser. Les fluctuations en sont en grande partie responsables. Certains patients bénéficient d'améliorations spectaculaires, les symptômes moteurs peuvent s'améliorer, les hallucinations disparaître. Des aggravations rapides, transitoires, prolongées ou définitives peuvent leur succéder sans facteurs déclenchants apparents en dehors éventuellement de prescriptions inadaptées.

Etablir le diagnostic d'une DCL revêt donc une grande importance en raison des conséquences thérapeutiques [21]. L'altération du noyau basal de Meynert et des noyaux du septum entraîne un déficit cholinergique équivalent voire supérieur à celui de la MA. En conséquence, les inhibiteurs de l'acétyl-choline estérase qui corrigent le déficit cholinergique (Rivastigmine, Donépézil, Galantamine) doivent être prescrits ; le bénéfice est parfois beaucoup plus net que dans la MA. Même si

leur effet est transitoire, ils peuvent améliorer les hallucinations visuelles, le comportement nocturne, le niveau d'éveil diurne, les fluctuations cognitives. Seule la Rivastigmine (Exelon\*) a reçu une AMM avec pour indication : « démence parkinsonienne ». Des études thérapeutiques récentes suggèrent également un bénéfice de l'utilisation de la Mémantine (Ebixa\*) [21]. Le syndrome parkinsonien doit être traité classiquement en recourant à la L DOPA. En revanche les agonistes dopaminergiques doivent être évités car ils peuvent majorer, ou induire confusion, hallucinations et délire. Bien entendu, si le diagnostic de démence à CL est suspecté, a fortiori s'il est établi, le recours aux neuroleptiques est formellement proscrit, à l'exception de faibles doses de Clozapine.

## CONCLUSION

La DCL comporte un certain nombre de signes cliniques très caractéristiques qui en rendent le diagnostic relativement aisé. Les difficultés surviennent dans les formes paucisymptomatiques débutantes ou les formes atypiques, hybrides ou transitionnelles soit que la maladie se confonde avec une maladie de Parkinson classique soit qu'elle prenne, par ses troubles cognitifs, l'aspect d'une MA. Globalement, la physiopathologie de la DCL n'est connue que de façon très parcellaire alors que les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, cliniquement mieux définies, plus « monolithiques » et plus fréquentes sont mieux étudiées. Les processus fondamentaux qui président au développement de la DCL sont incompris et les questions concernant la prépondérance, selon les individus, des symptômes moteurs ou cognitifs et la nature du lien entre CL et plaques amyloïdes n'ont actuellement pas de réponse. Sur le plan pratique le diagnostic de DCL ne doit pas être ignoré. Toute consultation au motif de troubles cognitifs ou d'un syndrome parkinsonien ne doit pas manquer la recherche insistante d'hallucinations visuelles, de troubles du comportement nocturne et de fluctuations de l'état cognitif, de l'attention et de la vigilance dont l'existence doit attirer l'attention sur un diagnostic potentiel de DCL.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] LEWY F. — Paralysis agitans. In *Handbuch der Neurologie* (Springer, Berlin) 1912.  
KOSAKA K. Lewy bodies in cerebral cortex, report of three cases. *Acta Neuropathol.*, 1978, 42, 127-134.
- [2] KURZ M.W., SCHLITTER A.M., LARSEN J.P. *et al.* — Familial occurrence of dementia and parkinsonism : a systematic review. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.*, 2006, 22, 288-295.
- [3] BRAAK H., BOHL J.R., MÜLLER C.M. *et al.* — Stanley Fahn Lecture 2005 : The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov. Disord.*, 2006, 12, 2042-2051.
- [4] MARUI I.W., ISEKI E., KATO M. *et al.* — Pathological entity of dementia with Lewy bodies and its differentiation from Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.*, 2004, 108, 121-128.

- [5] LOWE J. — Neuropathology of dementia with Lewy bodies. In *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 89 (Elsevier B.V. Edit) 2008.
- [6] BOMBOIS S., DEBETTE S., DELBEUCK X. *et al.* — Absence of beta-amyloid deposits after immunization in Alzheimer diseases with Lewy body dementia. *Arch. Neurol.*, 2007, 64, 583-587.
- [7] AARSLAND D., PERRY R., BROWN A. *et al.* — Neuropathology of dementia in Parkinson's disease : a prospective, community-based study. *Ann. Neurol.*, 2005, 58, 773-776.
- [8] MCKEITH I.G., DICKSON D.W., LOWE J. *et al.* — Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB consortium. *Neurology*, 2005, 65, 1863-1872.
- [9] TSUBOI Y., UCHIKADO H., DICKSON D.W. — Neuropathology of Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies with reference to striatal pathology. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2007, 13, S221-224.
- [10] FERMAN T.J., BOEVE B.F., SMITH G.E. *et al.* — Inclusion of RBD improves the diagnosis classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 2011, 77, 875-882.
- [11] MARSHALL V., GROSSET D. — Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov. Disord.*, 2003, 18, 1415-1423.
- [12] MCKEITH I., O'BRIEN J., WALKER Z. *et al.* — Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with lewy bodies : a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol.*, 2007, 6, 305-313.
- [13] FUJISHIRO H., NAKAMURA S., KITAZAWA M. *et al.* — Early detection of dementia with Lewy bodies in patients with amnesic mild cognitive impairment using (123)I-MIBG cardiac scintigraphy. *J. Neurol. Sci.*, 2011, sous presse.
- [14] KANTARCI K., LOWE V.J., BOEVE B.F. *et al.* — Multimodality imaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Neurobiol. Aging*, 2011, sous presse.
- [15] HEINEMANN U., KRASNIANSKI A., MEISSNER B. *et al.* — Creutzfeldt-Jakob<sup>2</sup> disease in Germany : a prospective 12-year surveillance. *Brain*, 2007, 130, 1350-1359.
- [16] BURAK M.A., HARTLEIN J., FLORES H.P. *et al.* — In vivo amyloid imaging in autopsy-confirmed Parkinson disease with dementia. *Neurology*, 2010, 74, 77-84.
- [17] FOSTER E.R., CAMPBELL M.C., BURAK M.A. *et al.* — Amyloid imaging of Lewy body-associated disorders. *Mov Disord*, 2010, 15, 2516-2523.
- [18] KAMAGATA K., MOTOI Y., ABA O. *et al.* — White matter alteration of the cingulum in Parkinson disease with and without dementia : evaluation by diffusion tensor tract-specific analysis. *AJNR*, 2012, sous presse.
- [19] KENNY E.R., BLAMIRE A.M., FIRBANK M.J., O'BRIEN J.T. — Functional connectivity in cortical regions in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain*, 2011, sous presse.
- [20] BALLARD C, KAHN Z., CORBETTE A. *et al.* — Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia *Drugs Aging*, 2011, 28, 769-777.

## DISCUSSION

### M. Georges SERRATRICE

*Vous avez fait allusion à une forme dysautonomique pure. La séméiologie est-elle constamment isolée ou s'intègre-t-elle dans un tableau parkinsonien ultérieur ? Les lésions du tractus intermedio-latéral sont-elles constantes ?*

Ce syndrome recouvre en partie ce qui était qualifié autrefois de syndrome de Shy-Drager. Nous avons connu une patiente décédée à soixante-cinq ans après avoir souffert

pendant vingt ans d'une hypotension orthostatique devenant progressivement gravissime, associée à des troubles sphinctériens, une fréquence cardiaque quasiment invariable. Décès après des AVC ischémiques postérieurs bilatéraux en rapport avec des variations tensionnelles extrêmes (Systolique supérieure à 250 mmHg en décubitus inférieure à 40 mmHg assise). Il n'y avait pas de trouble cognitif (avant les AVC) ni de syndrome parkinsonien. A l'autopsie, corps de Lewy et neurites de Lewy innombrables dans le système nerveux autonome central (colonne intermédiolatérale de la moelle cervicale, thoracique et sacrée, noyau dorsal du X, noyau pupillaire du III et noyau du faisceau solitaire) et le système autonome périphérique (ganglions péri-aortiques du système sympathique, plexus des parois de la vessie, de l'œsophage et des intestins). Au niveau central quelques corps de Lewy dans le locus niger, le locus coeruleus, le noyau basal de Meynert et l'hypothalamus avec une discrète dépopulation neuronale. Exceptionnels corps de Lewy dans l'amygdale temporale. Rien dans le cortex. Si cette patiente avait vécu, peut être aurait-elle développé un syndrome parkinsonien mais la discrétion de la dépopulation neuronale dans le locus niger lors de son décès indique qu'elle était « encore très loin d'un stade symptomatique ». Cette observation n'a pas été publiée mais il existe quelques observations semblables.

### **M. Christian NEZELOF**

*Existe-t-il des corps de Lewy dans les syndromes de Parkinson survenant chez les anciens boxeurs ? Les corps de Lewy sont-ils visibles dans les plexus mésentériques ?*

A ma connaissance les syndromes parkinsoniens des boxeurs sont liés aux microtraumatismes répétés et aux lésions vasculaires de petite taille associées. Donc il ne doit pas y avoir de corps de Lewy mais des lésions pour l'essentiel situées dans le striatum. Les corps de Lewy sont repérables et visibles dans les plexus mésentériques. Des publications récentes les mentionnent également dans les terminaisons nerveuses « sudoripares et vaso-motrices » de la peau : un siège biopsique possible et aisé pour le diagnostic de maladie de Parkinson ou de la maladie à corps de Lewy. Des projets de recherche ont été déposés dans cette perspective.

### **M. Jean CAMBIER**

*La Dame de fer n'a-t-elle pas une démence à corps de Lewy ?*

La dame de fer du film « The Iron Lady » pourrait avoir une démence à corps de Lewy : hallucinations visuelles répétées, d'un personnage connu (décédé et aimé), s'intégrant au décor, suffisamment précises pour être crédibles mais néanmoins en partie critiquées. Pour autant « l'hallucination » parle parfois et même un dialogue peut s'instaurer entre « l'hallucination et l'hallucinée ». Notre dame de fer marche comme une vieille dame et ne semble guère avoir de syndrome parkinsonien ; elle signe plusieurs fois sans trop d'hésitation ni micrographie. Bien entendu il aurait été instructif d'ajouter quelques gouttes de neuroleptiques à son nuage de lait mais le scénariste n'y a visiblement pas pensé. D'après les médias la vraie « baronne Thatcher de Kesteven » aurait plutôt eu plusieurs « attaques cérébrales » et souffrirait d'une maladie d'Alzheimer ; peut être souffre-t-elle alors d'une démence mixte, une perspective peu plaisante pour une personnalité aussi radicale.



**M. André VACHERON**

*Quelle est la nature des corps de Lewy ?*

Pour l'essentiel les corps de Lewy sont constitués par l'agrégation d'alpha-synucléine (protéine constitutive des neurones, présente dans le noyau, les mitochondries et les prolongements axonaux) qui s'accumule sous une forme anormale de fibrilles insolubles.

**M. Jean-Luc de GENNES**

*Y a-t-il une piste de transmission génétique dans la maladie des corps de Lewy ?*

L'alpha-synucléine est un produit du gène SNCA situé sur le chromosome 4 (4q21). Les mutations du gène SNCA (trois sites répertoriés) sont exceptionnelles et responsables de maladies de Parkinson juvéniles ou de DCL. Les duplications ou triplications du gène pourraient également induire une DCL.



## COMMUNICATION

### **Risque de dégénérescence maligne de l'adénome hépatocellulaire solitaire et multiple. Confrontation des données immuno-histochimiques et radiologiques. Conséquences thérapeutiques.**

MOTS-CLÉS : ADÉNOME HÉPATOCELLULAIRE. CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

### *Malignant transformation of multiple isolated hepatocellular adenomas. Therapeutic implications of immunohistochemical and radiological findings*

KEY-WORDS (Index medicus) : ADENOMA LIVER CELL. CARCINOMA, HEPATOCELLULAR

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

Jacques BAULIEUX \*, Anne-Frédérique MANICHON \*\*, Brigitte BANCEL \*\*\*, Emmanuel D'ERRICO \*, Olivier RASPADO \*, Christian DUCERF \*, Jean-Yves MABRUT \*, Agnès RODE \*\*

## RÉSUMÉ

*La dégénérescence des adénomes hépatiques (isolés ou multiples) est maintenant bien admise. Les données anatomopathologiques et immunohistochimiques récentes permettent de reconnaître différents groupes d'adénomes dont le risque de transformation maligne est très différent. L'imagerie moderne par échographie de contraste et IRM, permet dans un grand nombre de cas, de déterminer l'appartenance de l'adénome à l'un de ces groupes. A partir d'une série de vingt-six adénomes opérés ou biopsiés, et soumis à ce bilan d'imagerie, il est possible de proposer une prise en charge adaptée à chaque sous-groupe d'adénome, en proposant soit une simple surveillance, soit une biopsie, soit une exérèse chirurgicale. Cette attitude plus conservatrice que par le passé, constitue un progrès appréciable dans la prise en charge de cette pathologie.*

---

\* Chirurgie générale, digestive et transplantation hépatique. Hôpital de la Croix Rousse, 103 Grande rue de la Croix Rousse — 69317 Lyon cedex 01 ; UCBL Lyon I ; Faculté de Médecine Lyon-Est ; e-mail : jbaulieux@aol.com

\*\* Radiologie. Hôpital Croix Rousse — Lyon — France.

\*\*\* Anatomie Pathologique. Hôpital Croix Rousse — Lyon — France.

*Tirés à part* : Professeur Jacques BAULIEUX, même adresse

*Article reçu le 12 juillet 2011, accepté le 6 février 2012*

## SUMMARY

*Malignant transformation of hepatic adenoma (HA) is now a well-documented phenomenon. Recent pathological and immunophenotypic studies have identified several subtypes with different prognoses. In many cases the HA subtype can be determined by modern radiological methods, including contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) and magnetic resonance imaging (MRI). Based on a series of 26 cases of HA studied with CEUS, MRI, histopathology and immunochemistry, we propose tailored therapeutic options. Watchful waiting is appropriate in some cases, while others require biopsy or resection. Management is more conservative than in previous years.*

L'adénome hépatocellulaire (AHC) est une tumeur monoclonale bénigne rare (prévalence estimée à 1 cas/20 000), constatée le plus souvent chez la femme jeune (sex-ratio 9/1). Il correspond à une prolifération tumorale d'hépatocytes bien différenciés, richement vascularisée, (sa vascularisation est essentiellement artérielle), sans espace porte, ni canal biliaire interlobulaire [1], comportant des caractéristiques propres, en fonction du type d'adénome [2]. De taille variable, l'AHC peut être unique dans 90 % des cas ou multiple. À l'ancienne appellation de « polyadénomatose » correspondant à la présence de plus de dix adénomes hépatiques, s'est actuellement substituée celle d'« adénomes multiples » [3].

Les techniques récentes d'imagerie médicale et les progrès dans le domaine immuno-histochimique, permettent les unes, une approche plus fine du diagnostic, les autres d'en faire désormais une classification en quatre groupes différents.

Au plan du diagnostic, le problème pratique le plus immédiat est de faire la différence entre l'AHC qui nécessite des mesures thérapeutiques actives, et l'hyperplasie nodulaire focale (HNF) qui ne fera l'objet, sauf complication, d'aucun traitement.

## UNE CLASSIFICATION DES AHC

Basée sur des progrès réalisés dans le domaine immuno-histochimique, a été proposée par une équipe française en 2006 [2].

Elle distingue quatre sous-types d'adénomes en fonction de critères **moléculaires** : différents types de mutations récurrentes ont été identifiés (ex : mutation HNF1 $\alpha$  et  $\beta$ -caténine) et en fonction de critères **histologiques** additionnels (présence ou absence d'inflammation ou de stéatose). Chaque sous-groupe est associé à des caractéristiques cliniques, pathologiques et à un risque différent d'évolution hémorragique (intra-tumorale ou intrapéritonéale) ou d'évolution vers un CHC [2, 20, 21]

### **Groupe 1 : Adénomes stéatosiques ou HNF1 $\alpha$ mutés**

Ils représentent 35 à 45 % des AHC [22]. Dans ce groupe, existent des mutations bialléliques inactivatrices du gène *TCF1/HNF1- $\alpha$*  impliqué dans la différenciation

hépatocyttaire. Il contrôle également l'expression de nombreux gènes hépatiques ( $\beta$ -fibrinogène,  $\alpha$ -1 antitrypsine et albumine). La mutation inactivatrice de HNF1- $\alpha$  est responsable d'une répression du gène **L-FABP** codant pour la protéine *liver fatty acid binding protein* (*L-FABP*) qui intervient dans le métabolisme des acides gras. Ceci suggère que la perturbation du trafic des acides gras intracellulaires contribue à la stéatose caractéristique de ce type d'adénome [20, 23].

Le diagnostic est réalisé par immunohistochimie avec l'anticorps anti-LFABP. On ne retrouve pas d'expression de la protéine L-FABP par les hépatocytes tumoraux [19] contrastant avec l'expression normale dans les hépatocytes du parenchyme hépatique non tumoral adjacent. L'âge moyen des patients est de 40 ans. Les femmes sont concernées à 95 %, utilisant une contraception orale dans 69 % des cas. Une mutation constitutionnelle associée à une mutation somatique (10 % des cas) est retrouvée dans des cas familiaux (adénomatose hépatique familiale) et associée à une prédisposition au diabète MODY 3 (maturaty-onset diabetes of young type 3) [24, 25]. L'analyse histologique montre une stéatose homogène marquée (plus de 50 %) sans télangiectasie, sans infiltrat inflammatoire, sans anomalie cytologique (Figure 1 et 2). Ils sont souvent multiples (Adénomatose)

On ne retrouve pas de CHC dans ce groupe.

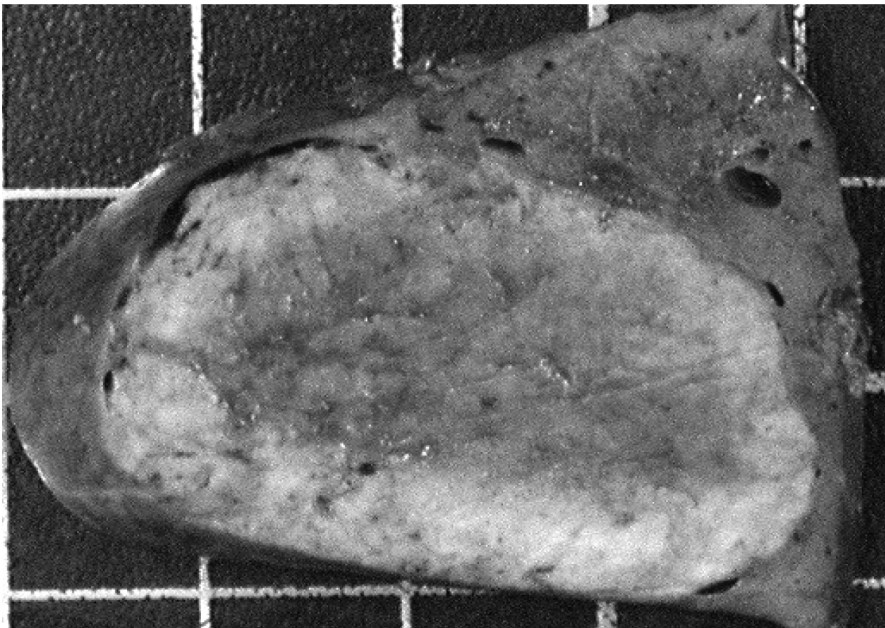


FIG. 1. — Adénome stéatosique en vision macroscopique : nodule jaune

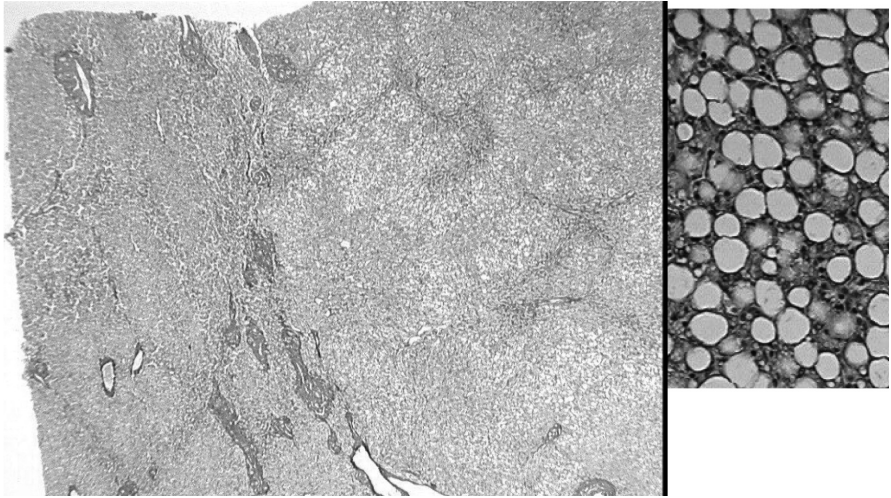


FIG. 2. — Adénome stéatosique en vision macroscopique : adénome bien encapsulé avec une vacuolisation stéatosique homogène bien visible à un fort grossissement.

### **Groupe 2 : Adénomes atypiques ou $\beta$ -caténine mutés**

Ils constituent 10 à 15 % des AHC. Ils sont plus fréquent chez l'homme, soumis à des facteurs de risque, comme l'exposition aux hormones androgéniques, la glycogénose et la polypose familiale [2].

Des mutations activatrices du gène  $\beta$ -caténine sont retrouvées dans 10 à 15 % des cas [30, 31]. Par ailleurs, les CHC sont mutés dans 20 à 35 % des cas pour le gène  $\beta$ -caténine, qui apparait ainsi comme l'oncogène le plus souvent activé dans les CHC [32, 33]. La voie Wnt/ $\beta$ -caténine joue un rôle essentiel dans les phénomènes de différenciation hépatique, renouvellement des cellules souches, adhésion cellulaire, prolifération et régénération hépatique [21, 34]. L'hyperexpression de la  $\beta$ -caténine se traduit en immunohistochimie par un marquage aberrant cytoplasmique et nucléaire, mais souvent focal au sein de la tumeur, rendant parfois sa détection difficile et aléatoire, notamment sur les biopsies. Dans la littérature et dans notre expérience, la mutation  $\beta$ -caténine n'est pas toujours retrouvée dans ce sous-groupe [2]. En revanche, la glutamine synthétase (GS), gène cible de la  $\beta$ -caténine, est souvent exprimée de façon forte et diffuse [26].

Sur le plan morphologique, ces adénomes sont rarement stéatosiques ; ils présentent souvent quelques atypies cytologiques, des formations glandulaires, rendant leur diagnostic différentiel difficile avec un CHC bien différencié (Figures 5, 6, 7 et 8). De fait, il a été montré que ce type d'adénomes présente un risque nettement plus élevé de transformation en CHC [2, 35]. Les deux tumeurs peuvent être découvertes simultanément, ou après un intervalle de temps plus ou moins long [2].

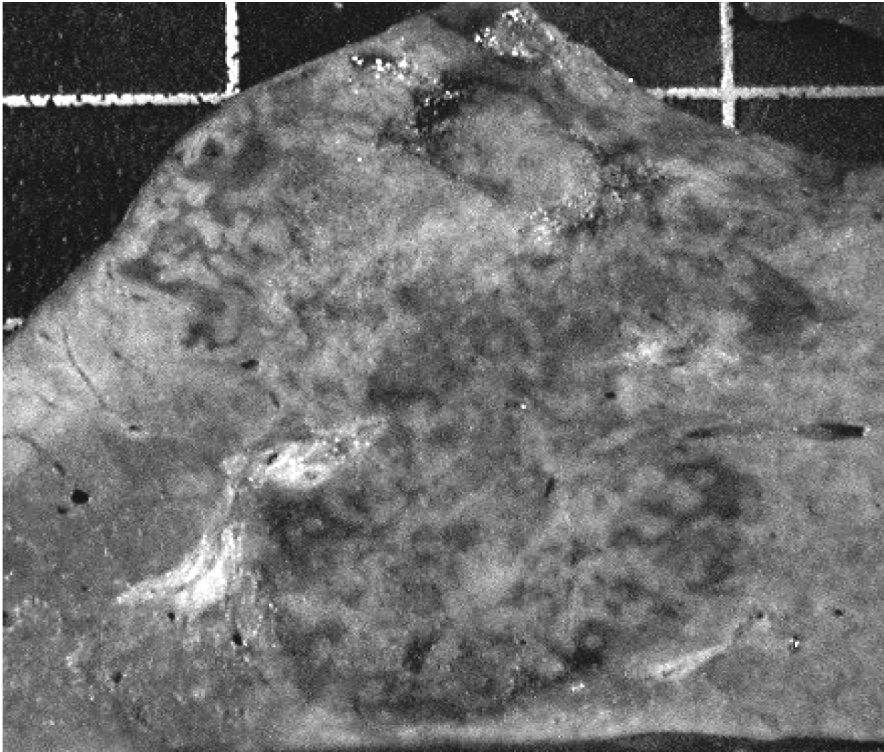


FIG. 3. — Adénome inflammatoire en vision macroscopique : nodule de 3 cm brunâtre, hémorragique, hétérogène, mal limité, non encapsulé.

### **Groupe 3 : Adénomes inflammatoires (ou télangiectasiques)**

C'est le groupe le plus fréquents (35 à 50 % des AHC). Ils surviennent chez l'homme comme chez la femme, souvent associés à un Index de Masse Corporelle (IMC) élevé et à une consommation d'alcool avec syndrome métabolique [26], parfois sur un foie de stéatohépatite. Biologiquement, il n'y a pas de pas de mutation spécifique, mais il existe une dérégulation hépatocytaire primitive de deux gènes de l'inflammation de la phase aigüe avec une augmentation de l'expression de marqueurs de l'inflammation : C-réactive protéine (CRP) et sérum amyloïde A (SAA), au niveau des ARN messagers et également protéiques [26]. En immunohistochimie, il existe une surexpression de SAA et de CRP par les hépatocytes tumoraux, sans relation avec la proximité ou non des éléments inflammatoires au sein de la tumeur [26]. De plus ces adénomes peuvent s'accompagner d'un syndrome inflammatoire biologique, voire d'une anémie inflammatoire, disparaissant après résection de la tumeur [27].

L'analyse histologique montre la présence d'infiltrats inflammatoires, de dystrophies artérielles (expliquant le risque hémorragique), d'une réaction ductulaire et de



FIG. 4. — Adénome inflammatoire en vision macroscopique : l'analyse histologique montre un foie normal à gauche et un adénome inflammatoire à droite avec espace contenant des vaisseaux dystrophiques, des cellules inflammatoires et des réactions ductulaires.

dilatations des sinusoides, ce qui leur confère un *aspect télangiectasique* (Figures 3 et 4). L'ensemble de ces aspects permet d'expliquer que ces tumeurs aient été initialement confondues avec des HNF et appelées « HNF télangiectasiques » [28, 29]. Cette appellation est à proscrire, car trompeuse ; ces tumeurs sont d'authen-



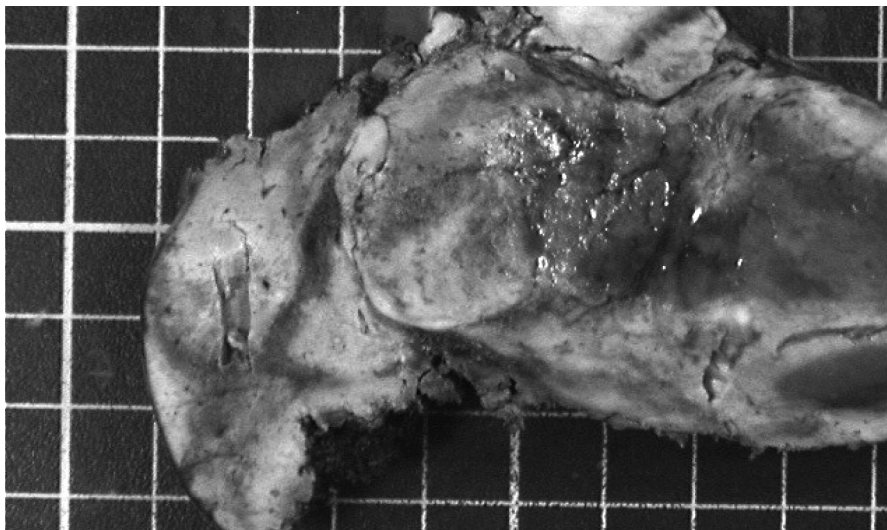


FIG. 5. — Adénome atypique en vision macroscopique

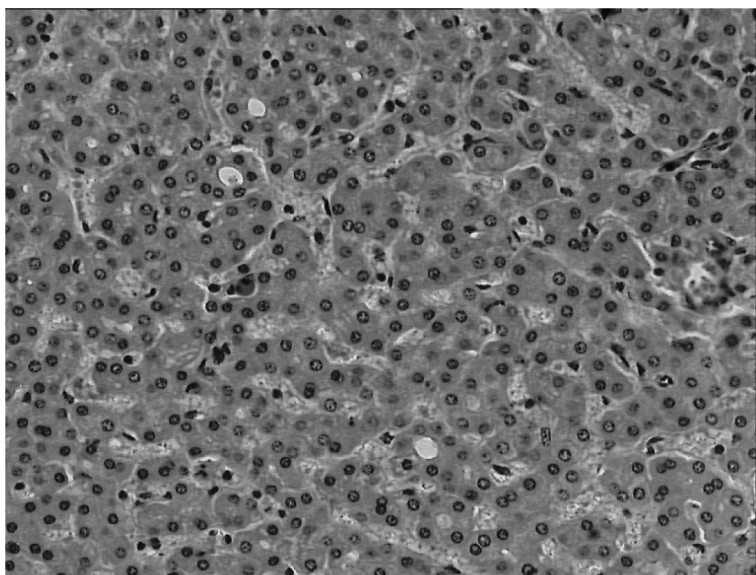


FIG. 6. — Adénome atypique en vision macroscopique : l'analyse histologique montre des atypies cytologiques et des formations glandulaires ainsi que des structures acinoïdes sans inflammation ni stéatose

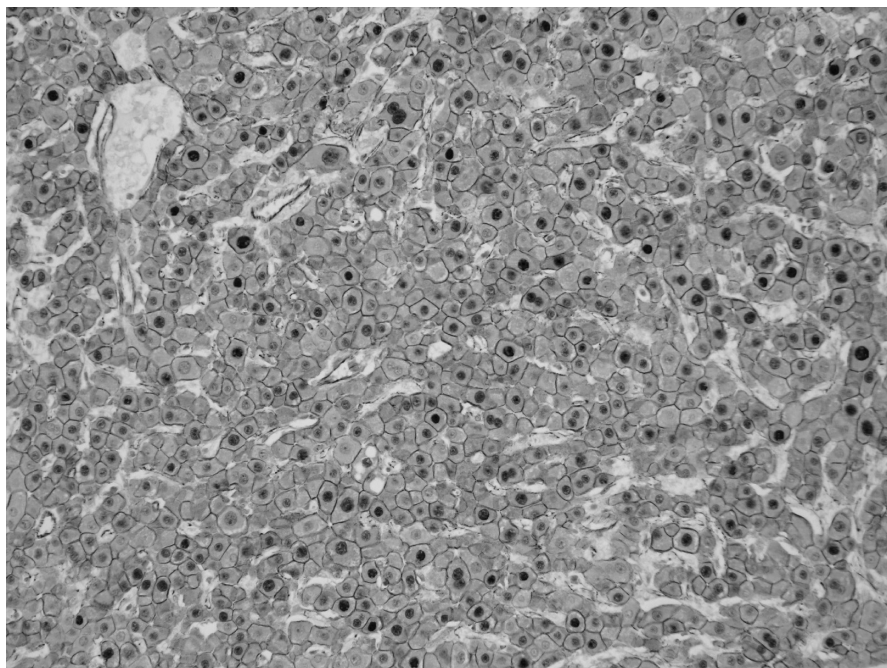


FIG. 7. — Adénome atypique en immunohistochimie : marquage  $\beta$ -caténine positif aberrant cytoplasmique et nucléaire, mais souvent focal au sein de la tumeur

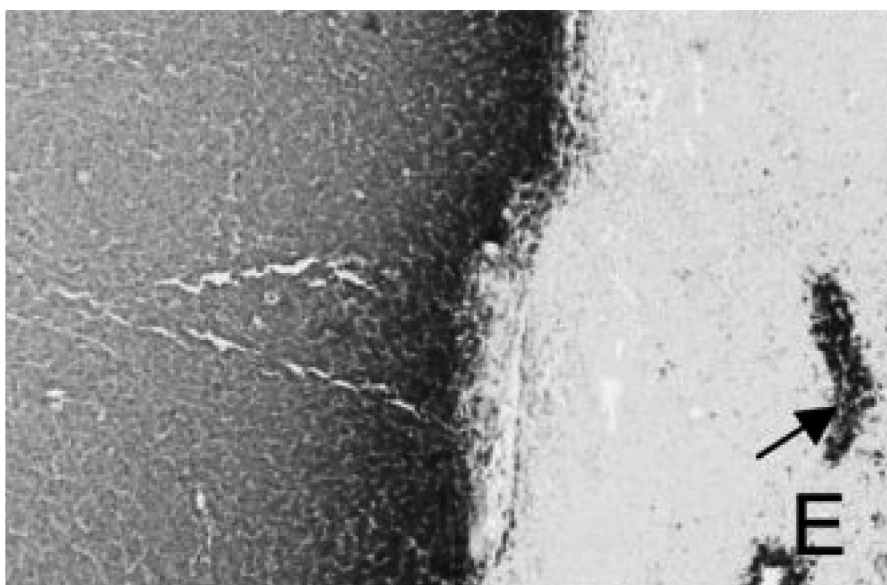


FIG. 8. — Adénome atypique en immunohistochimie : marquage GS positif fort et diffus

tiques adénomes réclamant une prise en charge différente de celle habituellement requise pour les HNF [20]. La stéatose peut être présente mais irrégulière.

Le risque de dégénérescence est faible (voisin de 10 %). Mais des adénomes inflammatoires peuvent présenter parfois une mutation du gène  $\beta$ -caténine, avec un risque de transformation en CHC [26].

#### **Groupe 4 : Adénomes sans marqueur**

Ils restent sans caractéristique moléculaire ou phénotypique connue à ce jour, c'est-à-dire, sans mutation pour les gènes HNF1- $\alpha$  ou  $\beta$ -caténine et sans expression des protéines de l'inflammation ; ils représentent 5 à 10 % des adénomes [26]. Il faut noter que moins de 5 % des adénomes sont (presque) entièrement nécrosés ou hémorragiques et ne peuvent pas être typés de façon fiable.

Ces quatre groupes peuvent actuellement être individualisés en immunohistochimie à l'aide de quatre anticorps (L-FABP, SAA, GS,  $\beta$ -caténine)

### **LA TRANSFORMATION MALIGNE D'UN ADÉNOME**

Elle a été mise en doute. Il y a encore quelques années [5], elle s'est avérée réelle bien que de survenue relativement rare [6]. Des carcinomes hépatocellulaires (CHC) ont été retrouvés à l'intérieur d'adénomes (« nodules dans le nodule » [7]). La constatation d'atypies cytologiques est tenue comme étant un élément précurseur dans certains AHC, précédant la dégénérescence. Des études moléculaires ont apporté la preuve directe de la progression de l'Adénome vers le CHC.

Les données les plus récentes de la génétique oncologique apportent un argument de taille en faveur de cette filiation. De nombreux travaux ont mis en évidence une cellule hépatique « progénitrice » identique, à l'origine d'AHC et de certains CHC [8, 9].

Vingt-six AHC ont été pris en charge à l'Hôpital de la Croix-Rousse (Lyon), ces dix dernières années et ont été explorés par imagerie par résonance magnétique (IRM) et par échographie de contraste (CEUS). Ils ont fait l'objet d'une étude immunohistochimique. Ils ont été ensuite biopsiés et/ou opérés.

Le but de ce travail, a été, à partir des données recueillies, de proposer une prise en charge adaptée, définissant la place de la surveillance simple, de la biopsie, de l'exérèse chirurgicale, et de la transplantation hépatique.

### **MATÉRIEL ET MÉTHODE**

La détection fortuite d'une tumeur bénigne hépatocytaire (HNF ou AHC) au décours d'un examen radiologique est une situation clinique de plus en plus fréquente. Sa caractérisation repose sur la connaissance de critères sémiologiques radiologiques.

L'échographie et le scanner [36] sont considérés actuellement comme moins performants que l'échographie de contraste (CEUS) et l'IRM.

### **L'échographie avec produit de contraste ultrasonore (CEUS),**

injecté par voie veineuse, améliore la rentabilité diagnostique de l'échographie. En effet, elle permet avec une très haute résolution temporelle (seize à vingt images par seconde), de visualiser l'arrivée du produit de contraste au sein de la lésion. Dans le cas d'une HNF, la cinétique de prise de contraste est caractéristique avec une prise de contraste centrale précoce au niveau de l'artère centrale, puis au niveau d'une circulation centrifuge « en rayon de roue » [37]. L'AHC présente des caractéristiques différentes avec un rehaussement centripète observé en phase artérielle, intéressant la capsule et les parties internes en dehors des zone de nécrose [38]. La prise de contraste artérielle est franche, mais de niveau inférieur à celle observé pour l'HNF [37]. L'hyperéchogénicité persiste en phase portale alors qu'en phase tardive (Figure 9), l'adénome apparaît iso- ou plutôt hypoéchogène (53 %) [37]. La capsule reste généralement hyperéchogène. Il n'est jamais retrouvé de cicatrice centrale.

### **L'IRM**

est actuellement considérée comme l'examen de référence, dans la détection des adénomes, car elle a une très grande sensibilité pour caractériser les composantes graisseuses et hémorragiques au sein des lésions tumorales. L'adénome apparaît en hypersignal, dû à la composante graisseuse, à la nécrose ou à la péliose (dilatation marquée des sinusoides) ou iso-signal sur les séquences pondérées en T1 et en hypersignal sur les séquences pondérées en T2. En cas de présence de graisse intrahépatocytaire, le signal est abaissé sur les séquences en opposition de phase.

Les lésions apparaissent également hétérogènes, en rapport avec de nombreux remaniements intralésionnels dans 50 % des cas. Le rehaussement après injection de gadolinium est visible dans la plupart des cas en phase artérielle, avec lavage sur les acquisitions porte et tardive. Les critères suivant : lésion hétérogène, capsule périphérique, hyper-signal spontané sur les séquences T1, sont observés dans 88 % des adénomes [39]. Ils permettent donc de distinguer souvent un adénome hépatique d'une HNF. Par contre la distinction entre un AHC et un CHC peut être très difficile, voire impossible.

En fonction de leur sémiologie en IRM, il est possible de classer les adénomes en trois groupes, correspondant à trois formes histologiques différentes [40] :

- les adénomes stéatosiques apparaissant en hypersignal T2 et T1, avec une chute de signal sur les séquences en phase et en opposition de phase.
- les adénomes inflammatoires (télangiectasiques) en hypersignal T2 marqué et hypersignal T1, persistant lors d'une séquence avec saturation de graisse.
- une troisième forme sans prédominance stéatosique ou télangiectasique, mais hétérogène avec fréquemment des remaniement nécrotiques et hémorragiques.

### **Confrontation radiologique et histologique de 26 AHC [41]**

À partir des données de l'échographie de contraste (CEUS) et de l'IRM, concernant vingt-six adénomes hépatiques biopsiés ou réséqués, l'objectif de ce travail est de comparer leurs caractéristiques en imagerie, avec leur aspect anatomo-pathologique, en se basant sur la nouvelle classification géno- et phénotypique des adénomes [2].

Une étude rétrospective de vingt-six adénomes hépatiques opérés ou biopsiés entre 2000 et 2010, a été réalisée à l'hôpital de la Croix-Rousse (Lyon).

Chaque patient a eu en préopératoire ou avant la biopsie, une échographie de contraste (CEUS) en mode B et avec administration de 2,4 ml de microbulles d'hexafluorure de soufre (Sonovue®, Bracco) et une IRM avec des coupes axiales T1, des séquences en « Phase » et en « opposition de phase », T2 avec suppression de la graisse et T1 avec injection de Gadolinium et suppression de graisse. Toutes les images ont été relues par deux radiologues spécialisés.

Étaient notés :

- en CEUS, la taille, la localisation, l'échogénicité, le rehaussement, et le sens de diffusion du rehaussement ;
- en IRM : l'intensité du signal, la présence d'une chute de signal et le rehaussement à l'injection.

Les prélèvements anatomopathologiques ont été relus et classés en quatre sous-groupes (stéatosique ou muté HNF1 $\alpha$ , inflammatoire, atypique ou muté  $\beta$ -caténine et aspécifique) avec une cotation de l'inflammation et une évaluation du pourcentage de stéatose et de télangiectasie. L'analyse immunohistochimique avec utilisation d'anticorps anti-LFABP, d'anticorps anti-SAA et d'anticorps anti- $\beta$ -caténine n'a pu être réalisée que pour onze adénomes.

### **Résultats**

L'analyse anatomo-pathologique des vingt-quatre pièces de résection et de deux biopsies a permis de retrouver :

- 6 adénomes stéatosiques (23 %)
- 16 adénomes inflammatoires (62 %)
- 4 adénomes atypiques, dont un seul présentait la mutation  $\beta$ -caténine en immunohistochimie. Il était associé à un CHC bien différencié.
- 0 adénome dans le groupe aspécifique

*Des caractéristiques radiologiques ont pu être mises en évidences dans chaque groupe :*

#### **Groupe 1 : six adénomes stéatosiques ou HNF1 $\alpha$ inactivés (Figures 9, 10, 11)**

- les six adénomes présentaient un abaissement du signal en « opposition de phase » homogène,

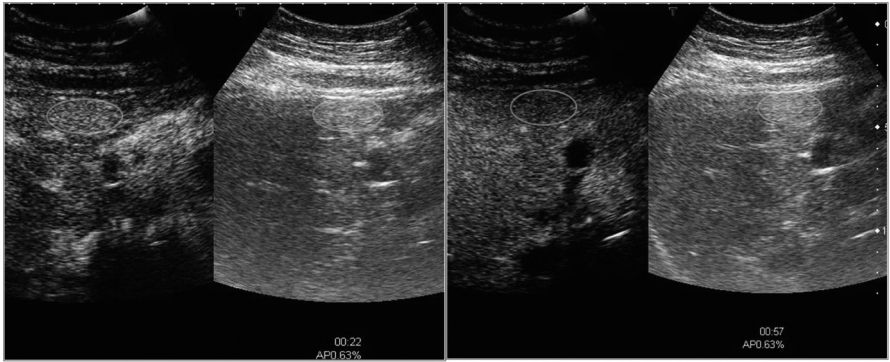


FIG. 9. — En CEUS, la lésion est hyperéchogène en mode B, avec un rehaussement artériel discret et devient isoéchogène en phase tardive.

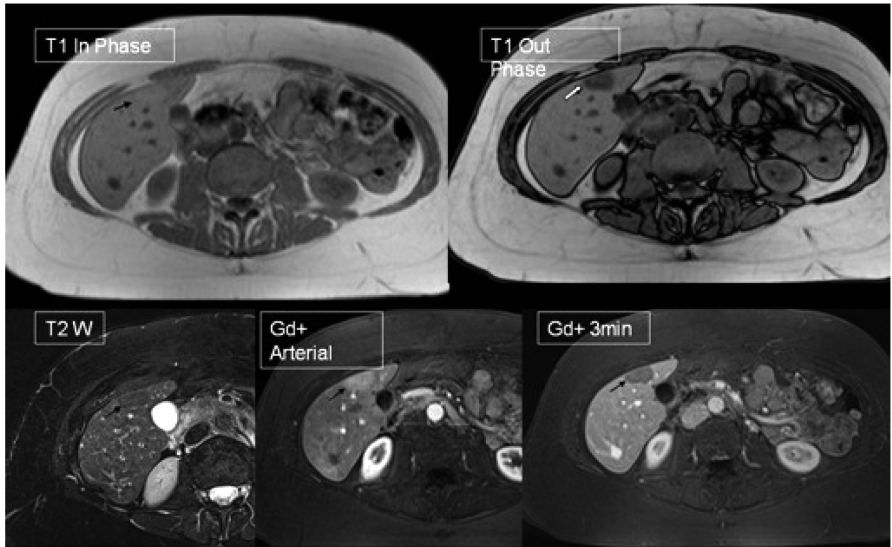


FIG. 10. — La lésion (fléchée) présente une chute du signal sur les séquences en opposition de phase, un hyposignal T2, un rehaussement artériel discret qui disparaît au temps tardif.

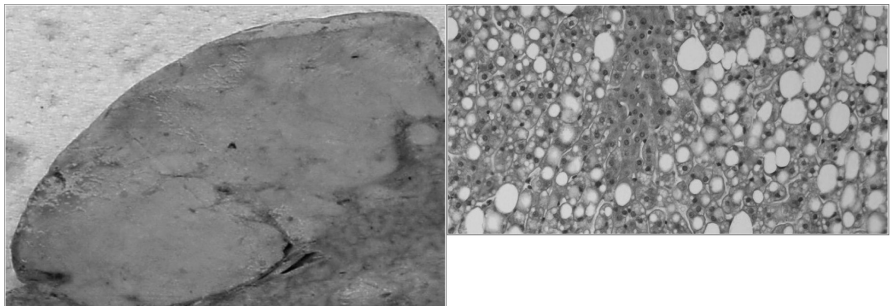


FIG. 11. — Une lésion jaune, bien encapsulée, marquée par une stéatose homogène

- en corrélation avec une répartition diffuse de la graisse, contrairement au CHC où la stéatose est focalisée,
- les six avaient un rehaussement artériel discret (en CEUS et en IRM). En effet la stéatose a tendance à comprimer focalement les sinusoides et à ralentir l'afflux sanguin [42]
- au temps portal ou tardif, il n'y avait pas de persistance du rehaussement (en CEUS et en IRM)
- Cependant l'abaissement du signal en opposition de phase peut aussi être présent dans d'autres types d'adénome.

### **Groupe 2 : seize adénomes inflammatoires (Figures 12, 13, 14)**

Près de la moitié des adénomes inflammatoires (7/16) avait des caractéristiques typiques en imagerie :

- En CEUS : un rehaussement artériel modéré à intense, persistant au temps tardif et une diffusion centripète du produit de contraste
- En IRM : le signe caractéristique est représenté par un hypersignal spontané T1 non retrouvé dans les autres groupes d'adénome, ni les autres tumeurs hépatiques, un hypersignal T2 (7/7), un rehaussement artériel intense qui persiste au temps tardif.
- Ces caractéristiques étaient d'autant corrélées à un score élevé d'inflammation et de télangiectasie en analyse histologique.
- L'hypersignal en T1 peut être expliqué par la dilatation des sinusoides [43] mais ce signe radiologique est également visible en cas de saignement ou de nodules de cirrhose [44].

L'autre moitié de ce groupe avait des caractéristiques moins typiques rendant leur classement difficile.

### **Groupe 3 : quatre adénomes atypiques (Figures 15, 16, 17)**

- Ils correspondent à quatre lésions sans caractéristiques radiologiques typiques
- un hépatocarcinome développé sur un adénocarcinome atypique n'a pas été diagnostiqué sur l'imagerie et n'avait pas les caractéristiques radiologiques habituelles.

## **DISCUSSION**

### **Risque de dégénérescences des adénomes**

*Les caractéristiques des CHC sur AHC* sont maintenant mieux connues [10].

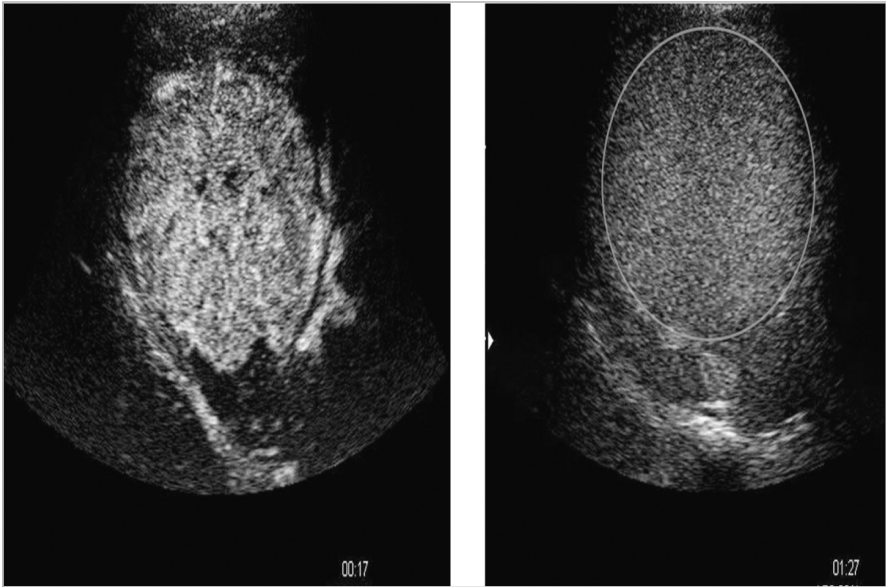


FIG. 12. — En CEUS, on retrouve un rehaussement artériel intense et qui persiste au temps tardif.

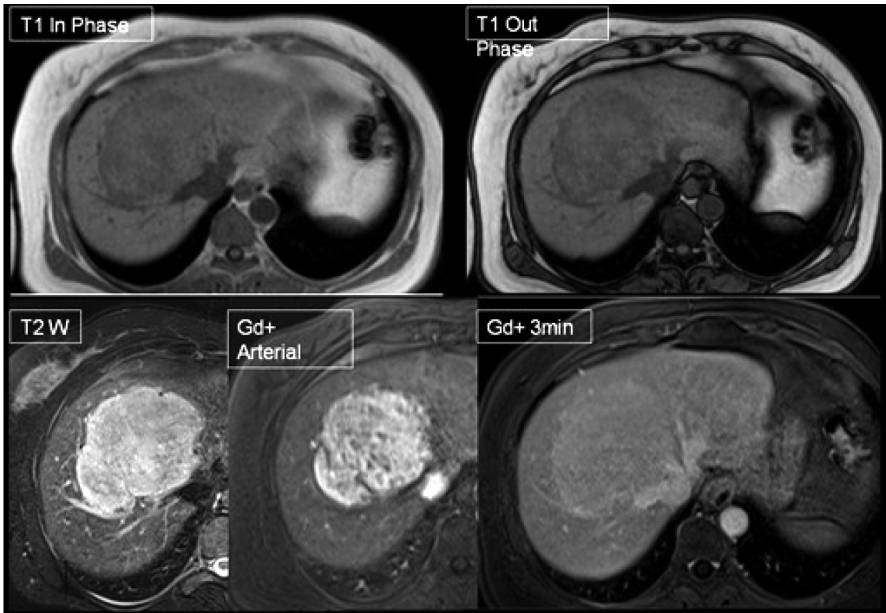


FIG. 13. — On retrouve un hypersignal T2 et un rehaussement intense aux temps artériel et tardif



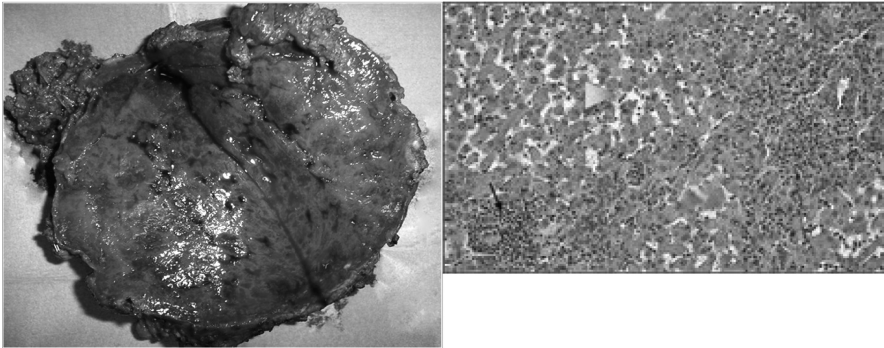


FIG. 14. — Cette lésion bien encapsulée présente des foyers d'inflammation (flèche) et de la télangiectasie (tête de flèche)

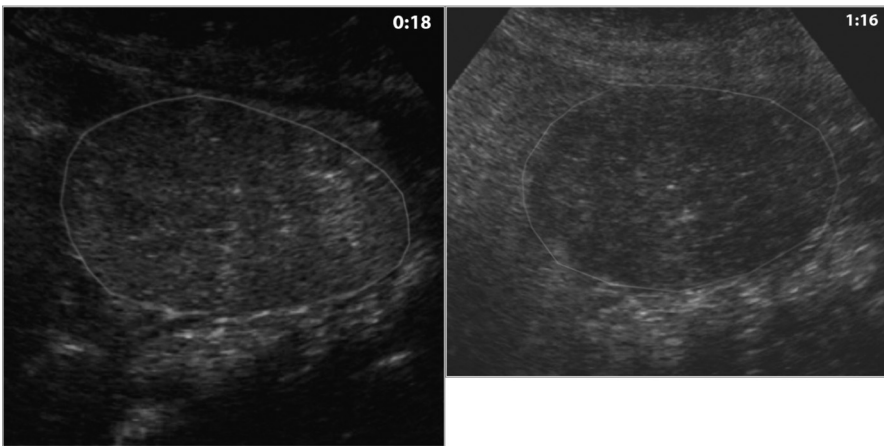


FIG. 15. — En CEUS, cet adénome atypique a un rehaussement artériel discret, disparaissant au temps tardif.

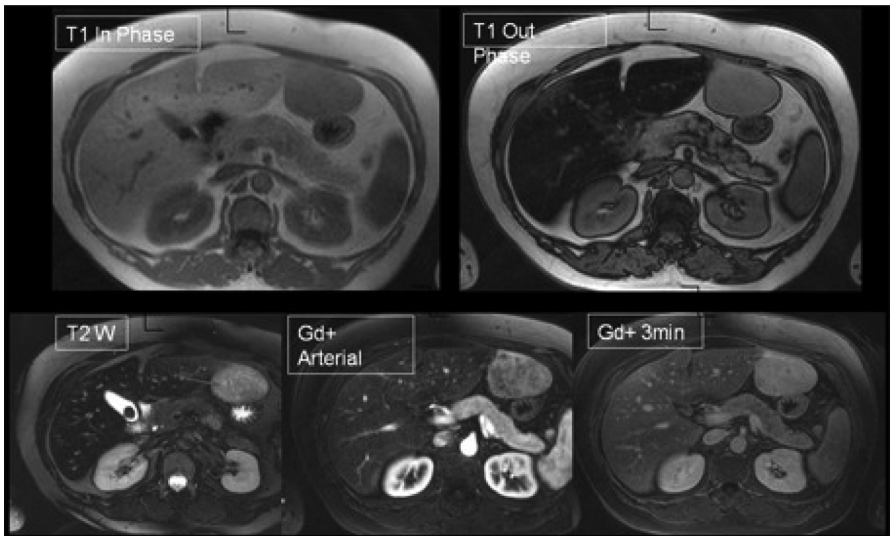


FIG. 16. — La lésion (flèche rouge) sur un foie stéatosique a un hypersignal T2, en rehaussement artériel intense qui persiste au temps tardif.

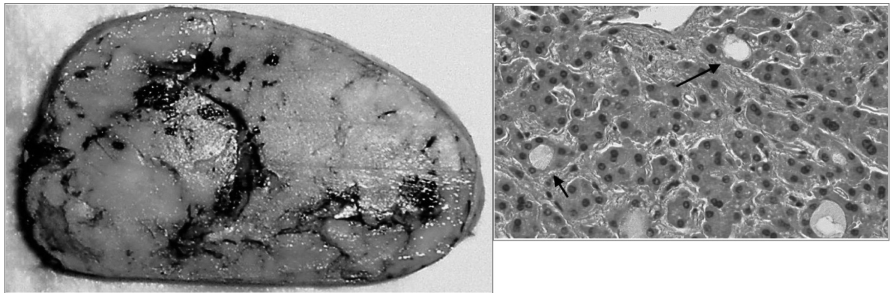


FIG. 17. — La pièce de résection montre une masse brune, bien circonscrite avec des plages hémorragiques. La vision microscopique montre de multiples structures acinaires (flèche) et des hépatocytes monomorphes.

Leur taille peut varier de un à plusieurs centimètres. Ils sont asymptomatiques dans 50 % des cas. Ils peuvent se développer n'importe où dans l'adénome, ou même le remplacer. Histologiquement, ils sont principalement bien différenciés et biologiquement, le taux d' $\alpha$ FP (*alpha* protéine) est le plus souvent normal. Les extensions vasculaires ou les nodules satellites sont rares, sauf dans les formes évoluées.

#### ***Les facteurs de risque sont***

Le sexe : ils sont plus fréquents chez la femme, mais ceux développés chez l'homme, ont un risque de dégénérescence plus élevé (4 % chez la femme et à 47 % chez

l'homme) [11]. L'exposition des hommes aux facteurs de risque (infection virale, consommation d'alcool, syndrome métabolique, glycoséose de type I et III [4], galactosémie, tyrosinémie) et l'utilisation d'hormones androgènes (dopage chez les « culturistes ») influencent la progression vers le CHC.

**L'anémie de Fanconi** est une pathologie autosomique récessive, qui expose au risque de développer des tumeurs malignes, en particulier un CHC. En effet le traitement de référence est l'administration d'androgènes.

**La taille** : la transformation maligne est habituellement rapportée pour des adénomes dont la taille excède un diamètre de 5 cm [4]. La constatation d'une augmentation de taille, après l'arrêt d'une contraception orale, doit être considérée comme péjorative [6].

**Les adénomes multiples** : il n'y a pas de différence d'évolution entre adénomes solitaires et adénomes multiples, mis à part ceux constatés chez des patients porteurs d'une glycoséose ou soumis à un traitement à base d'androgènes. L'expérience de l'hôpital Beaujon concernant une série de 122 patients opérés pour adénome hépatocellulaire a montré la présence d'un CHC dans 11 % des cas d'AHC unique, dans 7 % des cas d'adénomes multiples et dans 3 % des cas d'adénomatose comportant plus de dix nodules [12].

**Génotype** : le groupe des adénomes mutés  $\beta$ -caténine a un risque évolutif qui avoisine les 50 % [4] (voir plus loin).

**La contraception orale** : selon de nombreux auteurs [3, 13], la contraception orale contribue au développement et à la croissance des adénomes sporadiques. En effet, deux études cas-témoins [13, 14] ont démontré cette relation avec les œstrogènes fortement dosés. De même, dans certaines adénomatoses, la reprise de la croissance tumorale est concomitante de la reprise du traitement par œstrogènes [13, 15]. Cependant le rôle des œstrogènes microdosés serait moindre. En effet selon un suivi longitudinal mené dans certains centres hospitaliers français, il est intéressant de noter que 50 % des cas d'adénomes observés entre 1990 et 1998, sont survenus chez des femmes n'ayant jamais pris de contraceptifs oraux ou pendant une période inférieure à un an [16]. La régression tumorale n'est pas toujours constatée lors de l'arrêt des contraceptifs oraux, et une croissance tumorale peut être constatée plusieurs années après [17]. L'apparition d'un CHC sur adénome est retrouvée fréquemment chez les femmes autour de la trentième année et rarement après cinquante ans [10]. Le rôle des œstrogènes reste donc controversé et l'influence des hormones doit être nuancée.

### *L'appréciation exacte du risque de dégénérescence est difficile*

Actuellement, il n'existe pas d'études de cohortes, déterminant le risque exact de transformation maligne. Ce risque est estimé par rapport aux registres de pièces opératoires. Dans les séries chirurgicales comportant plus de vingt patients, la proportion d'adénomes dégénérés est rapportée entre 5 et 7 % [4, 12, 18]. Cette évaluation est probablement fautive. Tous les patients porteurs d'Adénomes ne sont

pas inclus, puisque seuls les adénomes de plus de 5 cm sont habituellement réséqués, et que, de ce fait, les petits adénomes ne sont pas pris en compte. Près de 50 % des gros adénomes sont asymptomatiques et donc non diagnostiqués et non inclus dans ces séries.

En dehors d'un contexte étiologique spécifique (contraception orale, anémie de Fanconi...), il est admis que des CHC uniques, apparaissant sur un foie « sain » ou dans un contexte spécifique (contraception orale, pathologie métabolique, en particulier chez l'homme) peuvent se substituer à un Adénome préexistant unique et le remplacer complètement. De ce fait des CHC apparemment uniques peuvent ne pas être reconnus comme « provenant d'adénomes » et la lésion préexistante rester méconnue. Une série récente a montré que chez vingt patients masculins présentant un CHC sans fibrose hépatique dans un contexte de syndrome métabolique, cinq d'entre eux présentaient un Adénome préexistant [19]. Cela suggère que le syndrome métabolique peut être un facteur de risque d'adénome chez l'homme et que la dégénérescence de ces adénomes doit représenter une part sous- estimée des CHC sur foie sans hépatopathie ou fibrose.

La réponse à cette question nécessiterait la constitution d'un large registre multicentrique des AHC

### **Conséquences sur la prise en charge thérapeutique**

L'approche thérapeutique bénéficie des progrès de l'imagerie et de l'immuno-histochimie.

La confrontation des données immuno-histochimiques et de l'imagerie nous permet, comme à d'autres [45] de montrer que dans beaucoup de cas, il est possible, à partir de l'approche radiologique par IRM, de distinguer les adénomes et de les classer :

- les données de la CEUS et de l'IRM sont bien corrélées entre elles, et elles permettent de faire le diagnostic de tumeur hépatocytaire bénigne.
- la CEUS permet de clarifier la situation, en cas de doute avec une suspicion d'HNF
- l'IRM est indispensable pour apporter des informations, pas seulement sur la vascularisation, mais aussi sur la présence ou non de stéatose et d'hémorragie. Elle permet un recueil exhaustif des lésions en cas d'adénomes multiples
- les adénomes stéatosiques ont un profil particulier, mais la présence de stéatose peut également être détectée dans les adénomes inflammatoires et atypiques
- les données de la CEUS et de l'IRM permettent de reconnaître un adénome inflammatoire lorsqu'il présente une inflammation marquée et de nombreuses téléangiectasies (50 % des cas)
- les adénomes atypiques n'ont pas de caractéristiques radiologiques particulières
- dans notre série, la présence d'une mutation  $\beta$ -caténine n'est pas retrouvée systématiquement (un cas sur quatre) dans le groupe des adénomes atypiques.

Ces derniers ont été classés dans ce sous-groupe en raison de critères morphologiques. Il peut s'agir certes d'insuffisance technique et l'étude doit se poursuivre, afin d'en affiner les résultats. Dans la série de Dokmak *et al.*[12], seulement 20 % des adénomes dégénérés présentaient cette mutation. Ces constatations sont rapportées par d'autres études [2, 6].

### Préconisations chirurgicales

Une meilleure connaissance de *l'histoire naturelle des sous groupes d'adénomes* hépatocellulaire permet d'adopter actuellement une attitude plus conservatrice. L'approche thérapeutique bénéficie des progrès de l'imagerie et de l'immuno-histochimie. Ainsi peut-on proposer le schéma thérapeutique suivant :

**Une surveillance simple** est recommandée pour les adénomes stéatosiques, si le diagnostic d'imagerie est formel. Le risque très faible de dégénérescence et d'hémorragie autorise cette attitude. Il faut néanmoins garder à l'esprit le fait qu'un certain nombre d'adénomes atypiques ou inflammatoires contient de la stéatose... Pour certains nodules hypervasculaires uniques, inférieurs à 2 cm et de découverte fortuite, s'il n'est pas possible de distinguer une HNF d'une autre lésion en imagerie, le risque de laisser évoluer un AHC ou un CHC, est extrêmement faible et la surveillance est donc une attitude raisonnable.

**Une biopsie** est conseillée, dans le foie tumoral et en foie sain, dès que l'imagerie seule ne permet pas d'identifier la nature exacte du nodule. Il faut cependant connaître les limites de ce type de prélèvement, surtout si la lésion est hétérogène et mesure plusieurs centimètres. Le résultat anatomo-pathologique le plus fiable est obtenu à partir d'une pièce entière de résection chirurgicale...

**La résection** doit être la règle pour tous les autres types d'AHC, dès qu'ils mesurent plus de 5 centimètres. Le type de la résection dépend du volume, du nombre et de la répartition des lésions. La résection demeurera toujours la plus économique possible. Les adénomes inflammatoires sont associés à des signes spécifiques en IRM en fonction de la répartition respective de la graisse et des dilatations sinusoides [45]. Les performances actuelles des marqueurs immunohistochimiques permettent de différencier facilement les adénomes stéatosiques des adénomes inflammatoires aussi bien que de différencier les adénomes des HNF [46]. L'identification des sous-types d'adénomes (même inférieurs à 5 cm) peut permettre, actuellement, de réséquer les adénomes  $\beta$ -caténine mutés ou les adénomes inflammatoires avec mutation  $\beta$ -caténine.

Le risque de dégénérescence des adénomes est important chez l'homme, en cas d'adénome supérieur à 5 cm ou en cas d'adénome atypique (et pour quelques adénomes inflammatoires), il impose une résection chirurgicale, de type carcinologique, dans ces cas. Parfois, c'est le caractère douteux du diagnostic d'AHC, qui rend préférable la réalisation d'une résection hépatique, qui doit être alors, de type « anatomique », dans un but carcinologique éventuel.

**L'approche laparoscopique** est admise maintenant dans ces indications de résection. Le risque pourrait consister en un élargissement excessif des indications de résections chirurgicales conduisant à des résections inutiles.

**La destruction par radiofréquence** a récemment été rapportée de façon anecdotique, mais elle est justifiée pour des lésions de petite taille [47], ou en association à une résection pour des formes multifocales.

**La prise en charge des AHC multiples est complexe.** Le traitement théorique consiste à réséquer l'ensemble des nodules, mais la multiplicité des nodules et leur caractère habituellement bilobaire, rend cette option souvent impossible. La surveillance morphologique (IRM) et biologique ( $\alpha$ FP) est alors la règle. Le risque de dégénérescence, bien que rare, est également présent. Dans notre expérience, sur la période considérée, aucun cas de CHC n'a été constaté chez neuf patients présentant une adénomatosose multiple.

La résection chirurgicale ne pouvant enlever l'ensemble des lésions, il apparaît raisonnable d'enlever les AHC les plus volumineux ou compliqués. La décision se discute, au cas par cas.

L'étude immuno-histochimique de la pièce de résection, permettra de définir l'attitude ultérieure, sachant que les AHC stéatosiques n'ont pas le même risque de dégénérescence que les adénomes  $\beta$ -caténine mutés.

D'exceptionnelles transplantations hépatiques ont été rapportées en cas de progression des nodules, de dégénérescence et de complications mécaniques [3]. Il est probable que certaines indications de transplantation basées sur le risque de dégénérescence, l'ont été par excès. Une meilleure identification de la nature des adénomes permettra sans doute de mieux définir le cadre très restreint des indications de transplantation hépatique. La découverte d'un adénome dégénéré au sein d'une adénomatosose peut conduire à une transplantation.(3)

Actuellement, la chirurgie hépatique permet des résections élargies « en deux temps » après embolisation portale, pouvant être adaptées à certaines formes d'adénomatoses multiples bilatérales. D'autre part, une résection hépatique unilatérale peut être éventuellement associée à une destruction focalisée des adénomes controlatéraux, par technique radiologique interventionnelle.

### **Préconisations médicales**

**L'arrêt total et définitif des contraceptifs oraux** s'impose du fait de leur relation avec l'AHC. Après cet arrêt, la régression est lente et inconstante, et ne justifie pas obligatoirement une abstention chirurgicale d'autant que le diagnostic n'est jamais formel. Des dégénérescences focales ont été rapportées au sein d'AHC avérés [48]. L'augmentation de volume d'un AHC malgré l'arrêt des contraceptifs, doit faire craindre une possible dégénérescence.

Dans l'avenir, l'espoir pourrait porter sur la possibilité de cibles médicamenteuses, orientées par les constatations pathomoléculaires [46].

**Un conseil génétique orienté** (recherche de mutation HNF1 $\alpha$ ) doit être proposé dans les cas d'adénomatose familiale et/ou diabète avec adénome à L-FABP négatif.

## CONCLUSION

L'approche diagnostique combinant l'histologie avec immunohistochimie et l'imagerie moderne ouvre une nouvelle ère et peut permettre d'envisager des stratégies de traitement ou de surveillance des AHC mieux adaptées que par le passé. La meilleure prise en charge des nodules hépatiques utilisant ces techniques diagnostiques récentes requiert la concertation, d'experts hépatologues, radiologues, anatomo-pathologistes, biologistes moléculaires et chirurgiens.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Terminology of nodular hepatocellular lesions. International Working Party. *Hepatology*, 1995, 22, 983-93.
- [2] ZUCMAN-ROSSI J., JEANNOT E., NHIEU J.T., SCOAZEC J.Y., GUETTIER C., REBOUSSOU S. *et al.* — Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology*, 2006, 43, 515-24.
- [3] CHICHE L., DAO T., SALAME E., GALAIS M.P., BOUVARD N., SCHMUTZ G. *et al.* — Liver adenomatosis: reappraisal, diagnosis, and surgical management : eight new cases and review of the literature. *Ann. Surg.*, 2000, 231, 74-81.
- [4] BIOULAC-SAGE P., BALABAUD C., BEDOSSA P., SCOAZEC J.Y., CHICHE L., DHILLON A.P. *et al.* — Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update. *J. Hepatol.*, 2007, 46, 521-7.
- [5] REBOUSSOU S., BIOULAC-SAGE P., ZUCMAN-ROSSI J. — Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J. Hepatol.*, 2008, 48, 163-70.
- [6] BLUTEAU O., JEANNOT E., BIOULAC-SAGE P., MARQUES J.M., BLANC J.F., BUI H. *et al.* — Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nat. Genet.*, 2002, 32, 312-5.
- [7] REBOUSSOU S., IMBEAUD S., BALABAUD C., BOULANGER V., BERTRAND-MICHEL J., TERCE F. *et al.* — HNF1 $\alpha$  inactivation promotes lipogenesis in human hepatocellular adenoma independently of SREBP-1 and carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP) activation. *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 14437-46.
- [8] YAMAGATA K., ODA N., KAISAKI P.J., MENZEL S., FURUTA H., VAXILLAIRE M. *et al.* — Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*, 1996, 384, 455-8.
- [9] REZNIK Y., DAO T., COUTANT R., CHICHE L., JEANNOT E., CLAUIN S. *et al.* — Hepatocyte nuclear factor-1  $\alpha$  gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)3 families. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 1476-80.
- [10] CHEN Y.W., JENG Y.M., YEH S.H., CHEN P.J. — P53 gene and Wnt signaling in benign neoplasms: beta-catenin mutations in hepatic adenoma but not in focal nodular hyperplasia. *Hepatology*, 2002, 36, 927-35.

- [11] CHEN P.J. — Genetic mutation in hepatic adenoma: seeing is believing. *J. Hepatol.*, 2006, 45, 767-9.
- [12] LAURENT-PUIG P., ZUCMAN-ROSSI J. — Genetics of hepatocellular tumors. *Oncogene*, 2006, 25, 3778-86.
- [13] DE LA COSTE A., ROMAGNOLO B., BILLUART P., RENARD C.A., BUENDIA M.A., SOUBRANE O. *et al.* — Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 1998, 95, 8847-51.
- [14] CADORET A., OVEJERO C., TERRIS B., SOUIL E., LEVY L., LAMERS W.H. *et al.* — New targets of beta-catenin signaling in the liver are involved in the glutamine metabolism. *Oncogene*, 2002, 21, 8293-301.
- [15] BIOULAC-SAGE P., REBOUSSOU S., THOMAS C., BLANC J.F., SARIC J., SA CUNHA A. *et al.* — Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology*, 2007, 46, 740-8.
- [16] MONGA S.P. — Hepatic adenomas: presumed innocent until proven to be beta-catenin mutated. *Hepatology*, 2006, 43, 401-4.
- [17] SA CUNHA A., BLANC J.F., LAZARO E., MELLOTTÉE L., LE BAIL B., ZUCMAN-ROSSI J. *et al.* — Inflammatory syndrome with liver adenomatosis: the beneficial effects of surgical management. *Gut*, 2007, 56, 307-9.
- [18] BIOULAC-SAGE P., REBOUSSOU S., SA CUNHA A., JEANNOT E., LEPREUX S., BLANC J.F. *et al.* — Clinical, morphologic, and molecular features defining so-called telangiectatic focal nodular hyperplasias of the liver. *Gastroenterology*, 2005, 128, 1211-8.
- [19] PARADIS V., BENZEKRI A., DARGERÉ D., BIECHE I., LAURENDEAU I., VILGRAIN V. *et al.* — Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology*, 2004, 126, 1323-9.
- [20] NAGORNEY D.M. — Are hepatic adenomas premalignant ? *HPB Surg.*, 1996, 10, 59-61.
- [21] MICCHELLI S.T., VIVEKANANDAN P., BOITNOTT J.K., PAWLK T.M., CHOTTI M. A., TORBENSON M. — Malignant transformation of hepatic adenomas. *Mod. Pathol.*, 2008, 21, 491-7.
- [22] DAVIS M., PORTMANN B., SEARLE M., WRIGHT R., WILLIAMS R. — Histological evidence of carcinoma in a hepatic tumour associated with oral contraceptives. *Br. Med. J.*, 1975, 4, 496-8.
- [23] LIBBRECHT L., DE VOS R., CASSIMAN D., DESMET V., AERTS R., ROSKAMS T. — Hepatic progenitor cells in hepatocellular adenomas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2001, 25, 1388-96.
- [24] LIBBRECHT L. — Hepatic progenitor cells in human liver tumor development. *World J. Gastroenterol.*, 2006, 12, 6261-5.
- [25] ICHIKAWA T., FEDERLE M.P., GRAZIOLI L., NALESNIK M. — Hepatocellular adenoma: multiphasic CT and histopathologic findings in 25 patients. *Radiology*, 2000, 214, 861-8.
- [26] KIM T.K., JANG H.J., BURNS P.N., MURPHY-LAVALLEE J., WILSON S.R. — Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2008, 190, 58-66.
- [27] DIETRICH C.F. — Characterisation of focal liver lesions with contrast enhanced ultrasonography. *Eur. J. Radiol.*, 2004, 51 Suppl., S9-17.
- [28] ARRIVEE L., FLEJOU J.F., VILGRAIN V., BELGHITI J., NAJMARK D., ZINS M. *et al.* — Hepatic adenoma: MR findings in 51 pathologically proved lesions. *Radiology*, 1994, 193, 507-12.
- [29] LEWIN M., HANDRA-LUCA A., ARRIVEE L., WENDUM D., PARADIS V., BRIDEL E. *et al.* — Liver adenomatosis: classification of MR imaging features and comparison with pathologic findings. *Radiology*, 2006, 241, 433-40.
- [30] MANICHON A.F. — Confrontation des données radiologiques en échographie avec contraste et en IRM avec l'analyse histologique de 26 adénomes hépatiques [thèse]. Lyon: Faculté de médecine Lyon-Est, 2010.



- [31] PSATHA E.A., SEMELKA R.C., ARMAO D., WOOSLEY J.T., FIRAT Z., SCHNEIDER G. — Hepatocellular adenomas in men: MRI findings in four patients. *J. Magn. Reson. Imaging*, 2005, 22, 258-64.
- [32] ATTAL P., VILGRAIN V., BRANCATALLI G., PARADIS V., TERRIS B., BELGHITI J. *et al.* — Telangiectatic focal nodular hyperplasia: US, CT, and MR imaging findings with histopathologic correlation in 13 cases. *Radiology*, 2003, 228, 465-72.
- [33] HONDA H., KANEKO K., MAEDA T., KUROIWA T., FUKUYA T., YOSHIMITSU K. *et al.* — Small hepatocellular carcinoma on magnetic resonance imaging. Relation of signal intensity to angiographic and clinicopathologic findings. *Invest. Radiol.*, 1997, 32, 161-8.
- [34] FARGES O., DOKMAK S. — Malignant transformation of liver adenoma: an analysis of the literature. *Dig. Surg.*, 2010, 27, 32-8.
- [35] FARGES O., FERREIRA N., DOKMAK S., BELGHITI J., BEDOSSA P., PARADIS V. — Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut.*, 2011, 60, 85-9.
- [36] BIOULAC-SAGE P., LAUMONIER H., COUCHY G., LE BAIL B., SA CUNHA A., RULLIER A. *et al.* — Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology*, 2009, 50, 481-9.
- [37] ROOKS J.B., ORY H.W., ISHAK K.G., STRAUSS L.T., GREENSPAN J.R., HILL A. P. *et al.* — Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *Jama*, 1979, 242, 644-8.
- [38] EDMONDSON H.A., HENDERSON B., BENTON B. — Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 470-2.
- [39] KLATSKIN G. — Hepatic tumors: possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology*, 1977, 73, 386-94.
- [40] CHERQUI D., MATHIEU D., ZAFRANI E.S., DHUMEAUX D. — Hyperplasie nodulaire focale et adénome hépatocellulaire chez la femme. Données actuelles. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1997, 21, 929-35.
- [41] MARIANI A.F., LIVINGSTONE A.S., PEREIRAS R.V. JR., VAN ZUIDEN P.E., SCHIFF E.R. — Progressive enlargement of an hepatic cell adenoma. *Gastroenterology*, 1979, 77, 1319-25.
- [42] DOKMAK S., PARADIS V., VILGRAIN V., SAUVANET A., FARGES O., VALLA D. *et al.* — A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology*, 2009, 137, 1698-705.
- [43] KERLIN P., DAVIS G.L., MCGILL D.B., WEILAND L.H., ADSON M.A., SHEEDY P. F. — 2nd. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: clinical, pathologic, and radiologic features. *Gastroenterology*, 1983, 84, 994-1002.
- [44] PARADIS V., ZALINSKI S., CHELBI E., GUEDJ N., DEGOS F., VILGRAIN V. — Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology*, 2009, 49, 851-9.
- [45] LAUMONIER H., BIOULAC-SAGE P., LAURENT C., ZUCMAN-ROSSI J., BALABAUD C., TRILLAUD H. — Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathologic classification. *Hepatology*, 2008, 48, 808-18.
- [46] BIOULAC-SAGE P., BALABAUD C., ZUCMAN-ROSSI J. — Will the pathomolecular classification of hepatocellular adenomas improve their clinical management? *J. Hepatol.*, 2011, 55, 8-10.
- [47] ROCOURT D.V., SHIELS W.E., HAMMOND S., BESNER G.E. — Contemporary management of benign hepatic adenoma using percutaneous radiofrequency ablation. *J. Pediatr. Surg.*, 2006, 41, 1149-52.
- [48] FERRELL L.D. — Hepatocellular carcinoma arising in a focus of multilobular adenoma. A case report. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1993, 17, 525-9.

## DISCUSSION

### M. Daniel COUTURIER

*La dégénérescence cancéreuse des adénomes inflammatoires qui s'observe volontiers chez l'homme par consommation de boissons alcoolisées se rapproche-t-elle de l'hépatocarcinome de la cirrhose ?*

La dégénérescence s'observe surtout pour les adénomes atypiques ( $\beta$  caténine mutés) et parfois aussi pour les adénomes inflammatoires (ou téléangiectasiques). Elle se rapproche effectivement de l'hépatocarcinome sur cirrhose. Cependant, on constate que leur taille peut varier de un à plusieurs centimètres, qu'ils peuvent se développer n'importe où dans l'adénome (nodule dans le nodule) ou même le remplacer. Histologiquement, ils sont souvent bien différenciés et biologiquement, le taux d' $\alpha$ fœtoprotéine est souvent normal. Les extensions vasculaires et les nodules satellites sont rares, sauf dans les formes évoluées. Cliniquement, ils sont asymptomatiques dans 50 % des cas et donc non diagnostiqués et non inclus dans les séries d'adénomes observés, ce qui rend compte de la difficulté de l'appréciation exacte du risque de dégénérescence. La constitution d'un large registre prospectif multicentrique des adénomes serait nécessaire pour répondre exactement à la question.

### M. Jacques-Louis BINET

*Quelle est la cellule « progénitrice » de ces quatre formes d'adénome, cellule pour laquelle vous n'avez pas de marqueur ?*

Les cellules hépatiques progénitrices sont des cellules avec un noyau ovalaire, un cytoplasme pauvre, situées dans les petits canaux biliaires et les canaux de Hering. Elles peuvent se différencier en lignées hépatocytaires ou biliaires. Certains marqueurs immuno-histochimiques, cytokeratine (CK) 19 et CK7 peuvent permettre de les isoler. La même cellule progénitrice serait à l'origine des carcinomes hépatocellulaires, des adénomes et peut-être même de certains cholangiocarcinomes.

### M. Jacques ROUËSSÉ

*Sur une de vos diapositives, le nom d'un chirurgien pédiatrique apparaît, cela signifie-t-il que l'on voit des AHC chez l'enfant ?*

La littérature fait effectivement état d'adénomes hépatiques chez l'enfant. Il y a même des cas de transplantations hépatiques pédiatriques pour adénomatoses.

### M. Claude DREUX

*Observe-t-on des dégénérescences cancéreuses de même type dans les adénomes colorectaux ou prostatiques ?*

Les adénomes atypiques constituent 10 à 15 % des adénomes. Ils sont plus fréquents chez l'homme soumis à des facteurs de risque. Ils peuvent se rencontrer dans un contexte de polyposse familiale.

**M. Jean-Yves LE GALL**

*Vous décrivez quatre formes différentes d'adénome évoluant de façon indépendante, non transformantes l'une dans l'autre. En cas d'adénomes multiples s'agit-il de la même forme ou d'un mélange de formes ?*

Les adénomes des adénomatoses multiples sont en majorité de type stéatosique. Mais des formes mixtes associant des adénomes télangiectasiques ne sont pas exceptionnelles.

**M. Pierre GODEAU**

*L'adénome stéatosique est-il facile à différencier de la stéatose pseudo-tumorale ?*

L'imagerie moderne permet habituellement de bien différencier les plages de stéatose par rapport aux adénomes stéatosiques.

**M<sup>me</sup> Monique ADOLPHE**

*Pourquoi y a-t-il plus d'adénomes chez les femmes que chez les hommes ? Est-ce en rapport avec une différence hormonale ou la prise de contraceptifs oraux ?*

L'adénome hépatocellulaire est constaté plus souvent chez la femme jeune (sex ratio 9/1), mais ceux rencontrés chez l'homme ont un risque de dégénérescence plus élevé. Le risque de transformation maligne est évalué à 4 % chez la femme et 47 % chez l'homme. La contraception orale contribue probablement au développement et à la croissance des adénomes sporadiques. Mais certains faits peuvent conduire à discuter cette constatation. La régression tumorale n'est pas observée lors de l'arrêt des contraceptifs oraux, et une croissance peut même être constatée plusieurs années après. L'apparition d'un CHC sur adénome est retrouvée fréquemment chez les femmes trentenaires et rarement chez la femme de plus de cinquante ans. Le rôle des oestroprogestatifs reste donc controversé et l'influence des hormones est à nuancer.

**M. Michel MALAFOSSE**

*Les caractéristiques histologiques et immuno-histochimiques que vous avez proposées paraissent au premier abord, très élaborées. Sont-elles praticables dans tous les centres ? Quelle conduite thérapeutique adopter quand on n'en dispose pas ?*

Il est clair que l'approche proposée n'est peut-être pas applicable dans tous les centres qui ne disposent pas d'outils aussi sophistiqués. Les biopsies tumorales peuvent être congelées et adressées dans des centres spécialisés. Certains adénomes hémorragiques, rompus, nécessitent parfois une intervention en urgence dans un centre de proximité. Il sera toujours temps plus tard d'adapter la conduite en fonction des données histologiques. Mais effectivement, il faut admettre qu'il s'agit d'une pathologie complexe et que les cas dépistés en dehors de l'urgence, doivent être pris en charge dans des centres spécialisés.



## COMMUNICATION

### **Hydatidose vertébrale: approche diagnostique et thérapeutique**

MOTS-CLÉS : ECHINOCOCCUS GRANULOSUS. ECHINOCOCCOSE. TUMEURS DU RACHIS

#### *Spinal hydatidosis : diagnostic and treatment*

KEY-WORDS (Index medicus) : ECHINOCOCCUS GRANULOSUS. ECHINOCOCCOSIS. SPINAL NEOPLASMS

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

Mongi ZLITNI \*, Ramzi BOUZIDI \*\*, Béchiz KARRAY \*\*,  
Mondher MESTIRI \*\*\*, Hatem RAJHI \*\*\*\*, Mondher KOOLI \*\*

#### **RÉSUMÉ**

*L'hydatidose osseuse est une parasitose due à l'échinococcus granulosus. La localisation rachidienne représente la forme la plus fréquente, elle est grevée d'une morbidité et d'une mortalité importantes. Cette localisation est souvent découverte au stade de complications neurologiques. La longue latence clinique et l'absence de spécificité symptomatique sont la cause du retard diagnostique. Sur le plan de l'imagerie, la radiographie standard permet de suspecter le diagnostic devant des images lacunaires, aréolaires séparées de cloisons irrégulières avec absence de réaction périostée. L'imagerie par résonance magnétique affirme le diagnostic, objective l'abcès hydatique qui a un signal liquidien typique et évalue l'extension locorégionale. La biologie est peu contributive au diagnostic. Sur le plan thérapeutique, la seule méthode curative reste la chirurgie qui doit viser l'excision complète et large des lésions comme s'il s'agissait d'une « tumeur maligne ». L'éradication complète des lésions hydatiques reste difficile, le chirurgien étant guidé dans son geste par l'apparence macroscopique de la lésion alors que l'os est infiltré de microvésicules sans délimitation nette. Actuellement il est recommandé d'encadrer cette chirurgie par un traitement médical à base d'albendazole. Malgré son aspect péjoratif, l'échinococcose vertébrale diagnostiquée précocement et traitée rapidement peut donner lieu à des rémissions de longue durée, voire des guérisons notamment dans les formes localisées.*

- 
- \* Membre correspondant étranger de l'Académie nationale de médecine. Chirurgie orthopédique Tunis, Tunisie ; e-mail : remm\_z@yahoo.com
  - \*\* Orthopédie-traumatologie. E.P.S Charles Nicolle. Tunis
  - \*\*\* Orthopédie-traumatologie. Institut d'orthopédie M.T. Kassab.
  - \*\*\*\* Service d'imagerie médicale. E.P.S. Charles Nicolle. Tunis.

*Tirés à part* : Professeur Mongi ZLITNI, même adresse

*Article reçu le 29 septembre 2011, accepté le 28 novembre 2011*

## SUMMARY

*Hydatidosis is a parasitic disease due to Echinococcus granulosus. Spinal hydatidosis is the most common form, characterized by high morbidity and mortality. It is often diagnosed only when neurological complications occur, due to the long clinical latency and the non specific nature of symptoms. Standard radiography may show lacunar, areolar abnormalities separated by irregular walls without clear boundaries. Magnetic resonance imagery can reveal hydatidic abcess presenting typical liquid abcess and locoregional extension. Laboratory methods are of little assistance to the diagnosis. Complete surgical excision of the lesions remains the only curative treatment, in the same way as for malignant tumors. Surgical eradication of hydatidic lesions is difficult, however. Indeed, the surgeon is guided by the macroscopic aspect, but the bone may be infiltrated by microvesicles without clear boundaries. It is now recommended to accompany surgery by medical treatment based on albendazole. Rapid diagnosis and treatment of spinal hyatidosis may yield long-term remission or even cure, especially in localized forms.*

## INTRODUCTION

L'hydatidose osseuse est une parasitose due à l'infestation de l'os chez l'homme par un cestode au stade larvaire, le tænia *Echinococcus granulosus*. La maladie hydatique est connue depuis l'Antiquité. Elle sévit encore à l'état endémique autour du Bassin méditerranéen notamment en Tunisie. Le foie et le poumon sont les organes les plus touchés. L'atteinte osseuse, décrite depuis 1801 par Cullerier, est rare. Elle ne concerne que 0,5 à 2,5 % de l'ensemble des localisations [1, 2]. L'échinococcose osseuse peut toucher tous les os mais atteint préférentiellement le rachis. C'est la localisation la plus fréquente ; 42 % pour Dévé [2] et 44 % pour notre série, sachant que notre expérience repose sur 74 cas d'hydatidose vertébrale parmi 168 localisations osseuses observées entre 1964 et 2007 [3]. Le siège est surtout dorsal (56 %), dorsolombaire (11 %) et lombaire (27 %) [3]. Exceptionnellement, la maladie touche la colonne cervicale ou la région lombosacrée. Elle est la plus grave du fait des complications neurologiques et des difficultés de l'éradication chirurgicale. Le pronostic d'ensemble de l'échinococcose osseuse reste péjoratif notamment pour les localisations rachidiennes. Si l'hydatidose osseuse est une maladie parasitaire, elle doit être assimilée, pour le pronostic, à une lésion maligne.

### De l'infestation à la localisation vertébrale

Le parasite vit à l'état adulte dans l'intestin du chien, hôte définitif. L'hôte intermédiaire est habituellement un ovin. L'homme, « hôte accidentel », se contamine le plus souvent au contact du chien [4], ou par l'ingestion d'aliments souillés. Le parasite est ingéré par l'hôte. Il est arrêté par un premier filtre, le foie, puis un second filtre, le poumon. La rareté de la localisation osseuse s'expliquerait par le fait que le calibre des capillaires osseux est plus grand (18 à 22  $\mu\text{m}$ ) que celui des capillaires des tissus mous (10  $\mu\text{m}$ ), celui de l'embryon hexacanthé étant de 20  $\mu\text{m}$  [5]. La fréquence

de la localisation vertébrale peut s'expliquer par une inversion du courant veineux ou le phénomène de l'embolie paradoxale : lors d'une augmentation brutale de la pression intra-abdominale, le sang des veinules du système porte se drainerait dans le plexus veineux périrachidien à faible pression de Baston. L'embryon hexacanthé parviendrait au tissu spongieux vertébral ou costal en évitant le filtre hépatique et pulmonaire [6].

Contrairement aux localisations viscérales, la structure rigide de l'os empêche la formation d'adventice permettant donc une dissémination parasitaire par infiltration microvésiculaire du tissu osseux. Le mode de progression repose sur un double mécanisme : le bourgeonnement diverticulaire et la vésiculation exogène. Ainsi, des diverticules vésiculaires irréguliers se forment à partir de la larve hydatique et auraient tendance à proprement s'isoler de la vésicule mère. Quant à la vésiculation exogène, elle est caractéristique de l'os du fait de sa rigidité et aboutit à la libération des vésicules filles à partir de la vésicule mère.

L'aspect macroscopique est celui d'une infiltration diffuse par de petites vésicules de tailles différentes sans kyste. Il n'y a pas de limites nettes entre le tissu sain et le tissu pathologique ce qui constitue une difficulté majeure lors de l'exérèse chirurgicale. On trouve parfois des séquestres ou un abcès ossifluent surinfecté.

### **Aspects cliniques et diagnostic radiologique**

L'échinococcose osseuse possède un caractère évolutif latent et insidieux. Elle peut rester silencieuse pendant des décennies [3, 7]. Ce caractère pourrait expliquer la rareté du diagnostic chez l'enfant. En effet, l'âge moyen de notre série est de 38 ans, la maladie se manifeste généralement à l'âge adulte autour de la quarantaine par des signes fonctionnels non spécifiques ou, plus fréquemment, par des complications locales avec conservation de l'état général. En raison cette latence clinique, le diagnostic de la forme vertébrale est souvent posé lors d'une complication neurologique en rapport avec une infiltration osseuse étendue, c'est le cas de 57 % de nos patients. Les premiers signes cliniques sont généralement dus à la sortie du parasite hors du tissu osseux, d'une part vers le canal rachidien provoquant des douleurs et des signes neurologiques et d'autre part, en dehors de la colonne vertébrale aboutissant à la formation d'abcès. La symptomatologie est fruste, faite au début de rachialgies chroniques intermittentes prises le plus souvent pour des dorsolombalgies dégénératives. Du point de vue clinique, on ne note pas de contracture ni de rigidité segmentaire. La gibbosité est rare contrairement au mal de Pott. L'abcès paravertébral ossifluent est très fréquent à l'étage dorsal où il est le plus souvent postérieur et peu volumineux. Il se voit dans un cas sur trois ; à l'étage lombaire, un abcès du psoas peut être retrouvé à la palpation. L'évolution de l'abcès est très lente et torpide. Il est peu migrateur et se fistulise très rarement. Les troubles neurologiques sont minimes au début mais peuvent évoluer lentement vers la paraplégie dont le pronostic reste péjoratif, notamment à l'étage dorsal. La fréquence des déficits neurologiques reste importante. Parfois, la maladie est révélée par un tableau

clinique de compression médullaire aiguë. L'état général reste longtemps conservé. La « cachexie » hydatique est l'aboutissement d'une imprégnation parasitaire chronique compliquée d'une tétraplégie ou d'une paraplégie haute sévère.

Sur le plan de l'imagerie standard et à un stade de début, l'aspect le plus fréquent est celui d'une à plusieurs images lacunaires, centrales ou latéralisées, à limites non précises, arrondies ou ovalaires, confluentes, séparées par des cloisons réalisant un aspect aréolaire ou en « grappe de raisin ». Les autres aspects radiologiques tels qu'une plage d'ostéolyse sans limites nettes ou une image macrogéodique circonscrite à contours polycycliques sont plus rares. Toutes les composantes de la vertèbre peuvent être infestées. La lésion initiale siège classiquement au corps vertébral mais l'atteinte première de l'arc postérieur peut se voir. L'atteinte est le plus souvent circonférentielle pouvant s'étendre à la côte réalisant la forme costovertébrale. La lésion costale oriente vers le diagnostic de l'hydatidose. Elle est très fréquente et rarement isolée. La localisation isolée à l'arc postérieur est rare (un seul cas dans notre série) ; elle est souvent associée à une lésion costale. L'atteinte costale intéresse la tête et peut s'étendre à la partie proximale de l'arc postérieur de la côte. Elle se traduit par des images lacunaires ovalaires à grand axe parallèle à la côte.

La conservation prolongée de la forme globale de la vertèbre et de l'épaisseur du disque, malgré des lésions parfois extensives, constitue un élément important d'orientation diagnostique. Le disque reste longtemps infranchissable. Il peut s'affaisser sans être infesté [2]. Le caractère insidieux de la maladie explique les localisations à trois vertèbres qui sont les plus fréquentes ; 48 % dans notre série (Fig 1). La localisation à deux vertèbres non contiguës n'a pas été décrite. La moelle est exceptionnellement parasitée sauf en cas d'effraction thécale. À un stade avancé, toutes les structures de la vertèbre sont touchées. L'extension se fait vers l'espace périrachidien, le canal rachidien et les os adjacents, en particulier les côtes et les vertèbres adjacentes. On observe un tassement vertébral uni- ou pluriétagé. Ce tassement peut être cunéiforme, global en « galette », ou asymétrique latéralisé. La destruction plurivertébrale et le pincement discal s'installent, posant parfois des problèmes de diagnostic différentiel avec, notamment, les spondylodiscites infectieuses. Enfin, l'extension vers le canal rachidien peut se traduire par un élargissement des dimensions du canal ou d'un trou de conjugaison, une augmentation de la distance interpédiculaire, un *scalloping* du mur postérieur ou du bord interne des pédicules. La TDM et l'IRM affirment le diagnostic et permettent d'évaluer l'étendue des lésions. L'IRM constitue actuellement l'examen essentiel pour affirmer le diagnostic et mieux apprécier l'extension, surtout dans les localisations du squelette axial. Elle permet de mettre en évidence le signal liquidien typique des vésicules hydatiques, hyperintense en séquence pondérée T2, hypo-intense en T1 non modifié après injection de gadolinium (Fig. 1). Dans les localisations rachidiennes, l'IRM constitue un excellent moyen pour évaluer l'extension en hauteur des lésions ainsi que l'extension intracanalair des vésicules filles. Elle permet surtout de les différencier de l'abcès d'une spondylodiscite infectieuse. À côté de l'aspect typique multivésiculaire, un aspect pseudotumoral peut être observé réalisant une image de masse





FIG. 1. — Échinococcose vertébrale dorso-lombaire avec atteinte de trois vertèbres :  
Aspect IRM hypointense en T1 hyperintense en T2.

multiloculaire comportant des cloisons de signal hyperintense T1 et hypointense T2 non modifié après injection de gadolinium [8].

Selon notre expérience une classification peut être proposée pour établir un pronostic de la localisation vertébrale.

***L'atteinte localisée parcellaire (2 % de nos patients) comporte :***

- la forme de l'arc postérieur isolé ;
- la forme costotransversaire ;
- la forme univertébrale latéralisée. L'exérèse radicale est possible laissant espérer une guérison.

***L'atteinte univertébrale étendue***

(24 % de nos patients) avec une lésion circonférentielle d'une seule vertèbre. L'exérèse radicale est possible au prix d'un double abord chirurgical laissant espérer une longue rémission, voire une guérison.

***L'atteinte extensive intéressant deux vertèbres ou plus***

(74 % de nos patients). La cure radicale est aléatoire. La durée de la rémission est plus réduite. Le pronostic vital est parfois engagé et l'abstention thérapeutique n'est pas exclue.

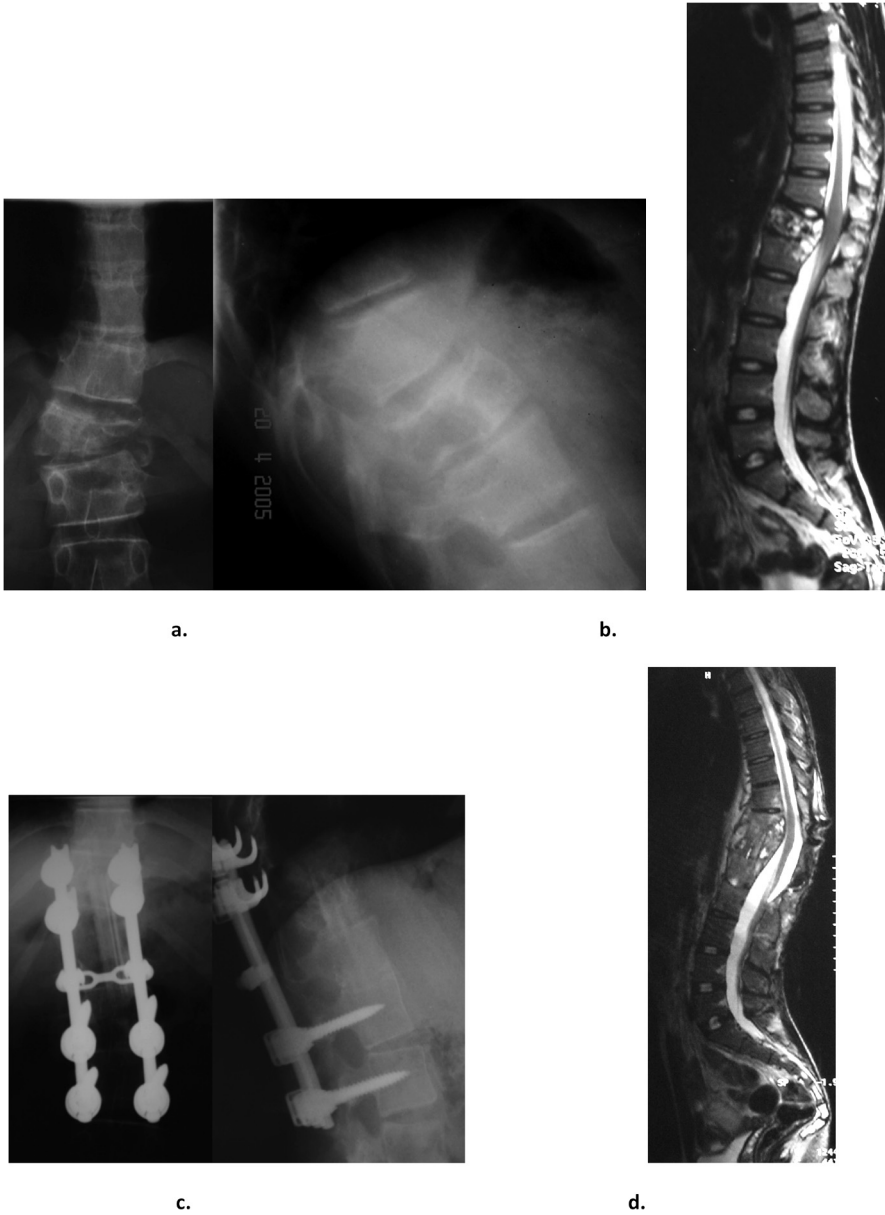
**Traitement**

Le traitement de l'échinococcose osseuse reste principalement chirurgical malgré les progrès du traitement médical [3, 9]. Ce dernier n'est qu'un adjuvant à la chirurgie visant la stérilisation des kystes et la diminution du risque de récurrence. Dans notre série 71 patients sur 74 ont été traités chirurgicalement. Le traitement médical adjuvant n'a été utilisé que dans cinq cas.

***Traitement chirurgical***

La chirurgie vise l'excision complète des lésions hydatiques sans toutefois pouvoir conjurer le risque de récurrence dans les lésions étendues. En effet, l'éradication complète se heurte à l'infiltration microvésiculaire du tissu osseux conférant à la maladie son caractère de « malignité locale » [10]. La stratégie opératoire nécessite une véritable représentation de la lésion et de ses rapports avec les organes de voisinage. Cette planification permet de prévoir l'étendue de la résection, les sacrifices et la reconstruction qu'elle impose.

Une prise en charge multidisciplinaire est parfois nécessaire. La résection osseuse obéit à l'impératif de passer en zone saine. La reconstruction par greffon avec ostéosynthèse est souvent nécessaire sachant que la lésion parasitaire ne contre-indique pas l'utilisation d'implant inerte (fig. 2) [11]. Les éventuelles complications septiques sont en rapport avec la durée et la lourdeur de l'acte chirurgical. Au cours de cette chirurgie, l'irrigation du champ opératoire par une solution scolicide est obligatoire. Le sérum salé hypertonique est la solution la plus utilisée malgré le risque de nécrose tissulaire. Le recours à l'eau oxygénée est rare à cause du risque d'embolie gazeuse. Le formol à 1 % est pratiquement abandonné. L'abord combiné postérieur puis antérieur est recommandé dans la majorité des cas (61 % de nos



**FIG. 2.** — Echinococcose vertébrale dorso-lombaire chez un patient âgé de 15 ans  
**a.** images lacunaires de D12 avec tassement latéralisé  
**b.** aspect à l'IRM montrant l'atteinte associée de L1  
**c.** aspect radiographique à 4 ans de recul d'une résection en deux temps (postérieure puis antérieure) avec greffe antérieure consolidée (péroné) et ostéosynthèse postérieure.  
**d.** Aspect IRM au même recul : absence de récurrence

patients opérés), en particulier si une laminectomie a déjà été pratiquée dans le cadre d'une urgence neurologique. Le temps postérieur a pour objectifs la résection des lésions de l'arc postérieur jusqu'aux pédicules et la stabilisation par greffe instrumentée. Le temps antérieur de corporectomie est obligatoire, la lésion de la colonne antérieure étant constante ; la continuité corporéodiscale est alors rétablie grâce à des greffons iliaques, péroniers ou par cage intersomatique. Sur le plan technique, l'abord de la lésion osseuse vertébrale est souvent facilité et guidé par l'abcès ossifluent qui peut être traversé chirurgicalement jusqu'à la lésion primitive osseuse éliminant au passage les vésicules hydatiques. La décompression soigneuse de l'axe neural est un temps capital visant l'élimination des vésicules hydatiques intracanales. Ce geste peut être réalisé dans un contexte d'urgence devant l'apparition brutale de troubles neurologiques.

### ***Place du traitement médical***

Il est actuellement recommandé d'encadrer cette chirurgie par un traitement médicamenteux pré- et postopératoire ; seuls les dérivés benzimidazolés, notamment l'albendazole, ont montré une certaine efficacité dans les localisations viscérales et à un moindre degré dans les localisations osseuses [12]. Selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé, l'albendazole est prescrit à une dose quotidienne de 10 à 15 mg/kg/j en deux prises post-prandiales en quatre à six cures de quatre semaines avec une cure préopératoire et le reste en postopératoire [13, 14]. Certains auteurs préconisent un traitement continu, sans fenêtre dans les formes étendues [15]. Cependant, celui-ci peut se heurter à l'intolérance hépatique et hématologique.

## **CONCLUSION**

La localisation osseuse la maladie hydatique est rare. L'atteinte rachidienne reste la plus fréquente et la plus grave du fait du risque neurologique. La longue latence clinique et l'absence de spécificité des signes radiographiques sont souvent à l'origine du retard diagnostique permettant une extension importante de l'ostéite parasitaire. L'IRM permet actuellement de poser précocement le diagnostic et de mieux évaluer l'étendue des lésions. Le traitement est basé essentiellement sur l'excision chirurgicale complète des lésions osseuses guidée par l'apparence macroscopique de l'infestation. Le traitement médical à base de dérivés benzimidazolés peut être utilisé comme un adjuvant encadrant l'acte chirurgical ; cependant, son efficacité n'est pas prouvée. Malgré les progrès de la chirurgie et de la réanimation, l'échinococcose vertébrale reste une pathologie grevée d'un mauvais pronostic fonctionnel et même vital. Seules les lésions peu étendues diagnostiquées précocement et traitées rapidement peuvent faire espérer une rémission durable, voire même une guérison.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] ACHOUR N., DANMAK J., ZOUARI B., NACEF T., BELAID A., MESTIRI S. *et al.* — Épidémiologie du kyste hydatique en Tunisie (à propos de 4 124 dossiers de malades opérés entre 1977 et 1982). *TunisieMéd.*, 1988, 66, 21-5.
- [2] DÉVÉ F. — *L'échinococcose osseuse*. Paris: Masson ; 1948.
- [3] ZLITNI M., EZZAOUIA K., LEBIB H., KARRAY M., KOOLI M., MESTIRI M. — Hydatid cyst of bone: diagnosis and treatment. *World J. Surg.*, 2001, 25, 75-82.
- [4] AMMANN R., ECKERT J. — *Cestodes, Echinococcus. Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1996, 25, 655-89.
- [5] HAMMANI L., DAFIRI R., IMANI F. — Ostéopathies et ostéoarthropathies parasitaires. *EMC*, (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiodiagnostic — Squelette normal-Neuroradiologie-Appareil locomoteur, 31, 225-A-10, 2002.
- [6] BRIANT J.F., RICHEZ P., BELLIOU D., BARERA D., RAILLAT A., SALAMAND P. *et al.* — Atteintes ostéoarticulaires d'origine parasitaire : l'échinococcose osseuse. *J. Radiol.*, 1998, 79, 1351-7.
- [7] MARKAKIS P., MARKAKI S., PREVEDOROU D., BOUROPOULOUV. — Echinococcosis of bone: clinico-laboratory findings and differential diagnostic problems. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.*, 1990, 38, 92-4.
- [8] BONDIAU P.Y., PEYRADE F., BIRSWITTE I., THYSS A., BRUNETON J.N. — Hydatidose osseuse : aspect pseudo-sarcomateux. *Presse Med.*, 1993, 22, 367.
- [9] SAYEK I., TIRNAKSIZ M.B., DOGAN R. — Cystic hydatid disease: current trends in diagnosis and management. *Surg. Today*, 2004, 34, 987-96.
- [10] LOUIS R., CASANOVA J., BAFFERT M. — Techniques chirurgicales des tumeurs du rachis. *Rev. Chir. Orthop.*, 1976, 62, 57.
- [11] WIRBEL R.J., MUES P.E., MUTSCHLER W.E., SALOMON-LOOIJEN M. — Hydatid disease of the pelvis and femur. A case report. *Acta Orthop. Scand.*, 1995, 66, 440-2.
- [12] BONIFACINO R., DOGLIANI E., CRAIG P.S. — Albendazole treatment and serological follow-up in hydatid disease of the bone. *Int. Orthop.*, 1997, 21, 127-32.
- [13] World Health Organization Informal Working Group of Echinococcosis. In: *Puncture, aspiration, injection, re-aspiration. An option for the treatment of cystic echinococcosis*. Geneva: World Health Organization, 2001, p. 1-40.
- [14] LAPIERRE J. — Traitement médical de l'échinococcose. *Concours Med.*, 1990, 112, 927-8.
- [15] TEGGI A. — An up-to-date on clinical management of human cystic echinococcosis. *Parassitologia*, 2004, 46, 405-7.
- [16] ZLITNI M., EZZAOUIA K., BOUZIDI R., LEBIB H., MESTIRI M., KOOLI M. — Manifestations osseuses des parasitoses. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-021-B-10, 2009.

## DISCUSSION

### M. Charles LAVERDANT

*Vous semblez accorder une confiance limitée à l'albendazole. Pour quelle raison ? En post-opératoire, à quelle posologie et pendant combien de temps le prescrivez-vous, malgré tout ?*

Le site d'action principal de la molécule d'albendazole est la membrane germinale du kyste ; elle joue un rôle principal dans la régulation de l'échange métabolique entre le kyste et son milieu extérieur. Son altération engendre des troubles donnant lieu à des détériorations de la morphologie kystique, à une diminution de la taille et de la pression oncotique et à une stérilité des kystes. L'absence d'enkystement des vésicules dans l'échinococcose osseuse, pourrait expliquer l'efficacité limitée et incertaine du traitement médical dans cette localisation. Le traitement médical présente une toxicité médullaire. Cependant, la nécessité d'un complément thérapeutique médical à base d'antihelminthique est recommandée comme thérapeutique adjuvante à la chirurgie pour entraver le développement des vésicules filles dans les parties molles et dans le canal vertébral et limiter ainsi l'échinococcose secondaire. Les résultats de notre chirurgie de résection complète intra lésionnelle a montré un taux de récurrence ou de lésions résiduelle de 40 % à court et moyen terme. Ceci nous incite en dehors des urgences neurologiques et des contre indications à débiter un traitement antihelminthique cinq jours avant l'intervention et de le poursuivre un mois au minimum, une deuxième cure d'un mois peut être envisagée après un intervalle de quinze jours pour limiter l'ensemencement des parties molles. La posologie pour un adulte est de 800 mg/jour par voie orale en deux prises. La durée de ce traitement permettra de couvrir les deux temps, postérieur et antérieur de la chirurgie rachidienne qui sont espacés de quinze jours. Il ne faut pas espérer de lui une stérilisation d'une lésion résiduelle. Une revue ultérieure de nos résultats évaluera l'apport de ce traitement adjuvant.

#### **M. Charles-Joël MENKÈS**

*Dans les formes localisées, peut-on faire une biopsie vertébrale en percutanée au trocard, sans risquer de disséminer le parasite ? L'injection du ciment dans la cavité vertébrale peut-elle être bénéfique ?*

La nature liquidienne des lésions osseuses est bien démontrée en IRM permettant de fournir des éléments décisifs au diagnostic de lésion hydatique. Néanmoins, exceptionnellement l'absence de caractère liquidien ou la présence d'un remaniement des lésions fait discuter une tumeur maligne. Dans ces formes pseudo tumorales ou douteuses, la ponction biopsie peut être indiquée. La ponction d'abcès comporte certes un risque de dissémination, nous lui préférons les prélèvements trans-pédiculaires scanno-guidées ou au mieux chirurgicaux. Dans les formes localisées limitées au seul corps vertébral, la contamination d'un seul pédicule par la biopsie peut rendre la chirurgie carcinologique difficile pour la région lombaire. Pour le rachis dorsal la résection carcinologique extra lésionnelle reste toujours possible. L'injection de ciment n'a pas d'effet antihelminthique par la chaleur, ni d'effet sur la statique rachidienne à long terme. Nous n'en avons pas d'expérience en chirurgie rachidienne. Cependant le ciment a été utilisé dans d'autres localisations notamment sacrée ou périphérique pour combler des pertes de substances osseuses. Le ciment ne réalise pas d'obstacle à l'extension du parasite, s'il persiste une lésions résiduelle, le parasite réussit toujours à la contourner.

#### **M. Daniel BONTOUX**

*Si la question se pose, dans une forme précoce et limitée, de distinguer l'hydatidose vertébrale d'une spondylodiscite tuberculeuse, l'analyse du signal IRM suffit-elle à la distinction ?*

Tout d'abord, dans la vraie vie, le diagnostic différentiel entre une spondylodiscite tuberculeuse au stade de début et une échinococcose vertébrale est une situation très peu fréquente car l'échinococcose reste une maladie d'évolution lente donc au moment du diagnostic il y a toujours en IRM la présence de vésicules filles qui signe la maladie hydatique. De toute manière, l'IRM permet de différencier les deux pathologies sur les arguments suivants : — dans la spondylodiscite tuberculeuse au stade précoce, il existe une anomalie de signal du spongieux du corps vertébral en hyposignal T1, Hypersignal T2 prenant le contraste après injection de gadolinium. Cette anomalie de signal est parfois localisée à un coin antéro supérieur ou inférieur et souvent associée à un épaississement des parties molles para vertébrales ou épidurales. Le disque inter vertébral peut être au début respecté mais sera ensuite atteint. Il n'existe pas d'image liquidienne de vésicule hydatique ni en intra somatique ni dans les parties molles ; — dans l'échinococcose vertébrale, il n'y a pas d'anomalie de signal du spongieux osseux car le kyste hydatique intra osseux est d'évolution lente, il ne s'accompagne pas d'œdème osseux ni d'ostéoformation péri lésionnelle. Pour cette raison, il n'y a pas de prise de contraste après injection de gadolinium ni dans le spongieux osseux vertébral ni au niveau de la paroi ou des cloisons intra-kystiques. Il a été décrit uniquement un rehaussement de la paroi ou des cloisons du kyste en cas de surinfection (situation rare). L'extension dans les parties molles para vertébrales, en épidural ou en intra canalaire comporte toujours des vésicules hydatiques et l'épaississement est toujours plus marqué que dans une spondylodiscite débutante. Le disque intervertébral est longtemps respecté même dans les formes avancées car l'extension se fait par voie sous ligamentaire. La présence de vésicules hydatiques de signal liquidien est pathognomonique de l'échinococcose vertébrale.

#### **M. Jean DUBOUSSET**

*Vous nous avez montré l'extension des lésions de proche en proche parfois sur de nombreux niveaux de la colonne vertébrale. Y a-t-il des cas où l'extension se ferait en « sautant » plusieurs niveaux ? Par exemple lésion première en dorso lombaire, et seconde lésion à grande distance sur le canal par exemple cervico-thoracique ?*

L'extension des lésions se fait de proche en proche, nous n'avons pas observé de lésions vertébrales suspendues ni de lésions osseuses périphériques à distance. Les lésions sont contiguës. Néanmoins, il y avait des lésions viscérales (hépatiques, pulmonaires ou autres) concomitantes dans 15 % des cas. Ces lésions viscérales seraient une association lésionnelle et non pas une extension générale de la maladie.

#### **M. André-Laurent PARODI**

*J'ai été fortement impressionné par la gravité des lésions parasitaires que vous nous avez présentées, ainsi que par les difficultés soulevées par leur traitement. En contre point, je ne peux pas, ne pas rappeler la relative facilité avec laquelle cette parasitose désastreuse pour les patients humains, pourrait être enrayerée. Il suffirait simplement de faire appliquer le code de la santé publique ainsi que le code rural, réglementant les modalités d'abattage des animaux de boucherie, et éviter, de ce fait, abattages familiaux et abattages forains, et imposer l'usage des abattoirs régulièrement inspectés.*

Monsieur le Président, vous avez tout résumé. La question ne se poserait pas si toutes les mesures préventives étaient appliquées à la lettre. La prévalence humaine nationale de la maladie hydatique en Tunisie reste élevée à 1,5 %.





## COMMUNICATION

### **Repérage des détenus admis en maison d'arrêt ayant des consommations de substances psychoactives**

MOTS-CLÉS : CONSOMMATION D'ALCOOL. PRISONS. SANTÉ PUBLIQUE. POLITIQUE DE SANTÉ. SERVICES DE SANTÉ

#### *Identifying psychoactive substance use among new prison detainees*

KEY-WORDS (Index medicus) : ALCOHOL DRINKING. PRISONS. PUBLIC HEALTH. HEALTH POLICY. HEALTH SERVICES

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

Olivier JARDÉ \*, Maxime GIGNON \*\*

#### RÉSUMÉ

*La population carcérale est fortement concernée par les problèmes d'addiction. La consommation de substances addictives est largement répandue constituant un problème de santé publique manifeste pour la santé des détenus mais également un handicap en vue de leur réinsertion sociale. Les ressources humaines consacrées à la lutte contre les addictions en milieu carcéral apparaissent souvent dérisoires et ne sont pas à la hauteur de l'enjeu. Matériel et méthodes. Nous avons réalisé une étude pilote transversale auprès des nouveaux entrants d'une maison d'arrêt française. L'objectif principal est d'évaluer la prévalence des consommations de substances psychoactives parmi les détenus entrants en maison d'arrêt dans le but de les orienter vers une prise en charge adaptée. Résultats. Les consommateurs quotidiens sont 81 % pour le tabac, 29 % pour l'alcool, 23 % pour le cannabis, 14 % pour les opiacés, et 13 % pour les médicaments. La polyconsommation concerne 84 % des détenus. Les interventions brèves pourraient concerner les consommateurs de tabac (92 %), d'alcool (25 %), de cannabis (65 %), de cocaïne (67 %) ou d'opiacés (56 %). Discussion. Les résultats de ce travail pilote, nous encouragent à repérer systématiquement les consommations des détenus pour proposer une prise en charge optimale en vue de leur réinsertion. Dans un contexte d'offre de soins addictologiques limitée en milieu carcéral, les interventions*

\* Médecine Légale et Sociale et de Santé publique, CHU d'Amiens-Picardie, place V. Pauchet 80054 Amiens Cedex 1 ; e-mail : jarde.olivier@che-amiens.fr

\*\* Faculté de Médecine, Université de Picardie Jules Verne, 3, rue des Louvels — 80036 Amiens Cedex.

*Tirés-à-part* : Professeur Olivier JARDÉ, même adresse

*Article reçu le 12 septembre 2011, accepté le 5 décembre 2011*

*brèves peuvent être une option complémentaire qui doit être adaptée aux spécificités de cette population. L'articulation avec le système de santé ambulatoire lors de la sortie est un enjeu nécessaire à la concrétisation de ces démarches initiées en détention.*

## SUMMARY

*Consumption of psychoactive substances is widespread among prison detainees. This represents not only a public health problem but also a barrier to rehabilitation. Too few resources are devoted to this issue in France. We conducted a pilot study of psychoactive substance use among new prison entrants, in order to guide their therapeutic management. Tobacco, alcohol, cannabis, opiates and medicinal drugs were used daily by respectively 81 %, 29 %, 23 %, 14 % and 13 % of study participants. Brief interventions targeted users of tobacco (92 %), alcohol (25 %), cannabis (65 %), cocaine (67 %) and opiates (56 %)? These results encourage us to systematically identify substance use among new detainees in order to offer optimal support aimed and to facilitate their rehabilitation. Given the lack of specialized care, brief interventions may be an interesting option but they must be adapted to the specificities of this population.*

## INTRODUCTION

La santé des prisonniers est une préoccupation de santé publique [1]. La population carcérale est particulièrement concernée par les pathologies mentales [2] et notamment par les addictions [3-7]. Les détenus français n'échappent pas à ce constat. On estime que la population carcérale compte : 6 % de schizophrénies, 24 % de troubles dépressifs majeurs, 18 % de syndromes anxieux généralisés et près de 15 % de dépendances aux drogues [8]. La création en 1986 des services médico-psychologiques régionaux (SMPR) au sein des maisons d'arrêt avait pour objectif d'améliorer la prise en charge psychologique et psychiatrique des détenus. Les pratiques addictives sont associées au risque de passage à l'acte suicidaire [9], dont la prévention est une préoccupation récurrente de l'administration pénitentiaire.

Plusieurs études se sont intéressées à la consommation des détenus en produits illicites [4, 5]. L'alcool est souvent le grand oublié, banalisée face aux autres consommations [10]. La prévalence de l'alcoolodépendance parmi les personnes entrant en détention reste mal connue ce qui rend sa prise en charge aléatoire [11]. L'alcool est pourtant souvent associé à la violence. Même si les relations entre alcool et violence sont complexes [12, 13], c'est un des principaux déterminants de la violence [14-20] au même titre que la toxicomanie [21].

La consommation de substances addictives constitue un problème de santé mais également un handicap en vue de la réinsertion des détenus. L'offre de soins en détention est donc confrontée à un véritable enjeu sanitaire et socio-judiciaire.

Pendant la durée de l'incarcération, les SMPR assurent la prise en charge des pathologies psychiatriques des détenus parmi lesquelles les addictions. Les Unités de Consultations et de Soins Ambulatoires (UCSA) assurent quant à elles les soins somatiques au travers desquels elles sont confrontées aux consommations de substances psychoactives. Les SMPR comme les UCSA sont des structures hospitalières

implantées au sein des établissements de détention. Les SMPR dépendent d'un établissement de santé spécialisé en santé mentale et leurs équipes sont composées de médecins psychiatres, de psychologues, d'infirmiers. Les UCSA dépendent d'un établissement de santé et dispensent les soins somatiques aux détenus au sein de l'établissement pénitenciers pendant la durée de l'incarcération. Si les SMPR et les UCSA n'ont pas pour mission d'assurer le suivi des patients après leur sortie, ils doivent organiser la sortie avec les structures de soins extérieures pour assurer la continuité des soins.

L'offre de soins en addictologie en milieu carcéral est souvent jugée insuffisante par rapport aux besoins de cette population [22, 23] et disparate notamment concernant la pratique du repérage systématique des entrants présentant une conduite addictives [24]. Plusieurs réformes se sont succédées afin de tenter d'améliorer la prise en charge sanitaire des détenus concernant leur consommation de substances psychoactives. Elles insistaient notamment sur le repérage systématique des situations d'abus et de dépendance, la prise en charge adaptée, et la préparation de la sortie. En 2007, la création des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) a notamment permis d'améliorer la transition avec le milieu extérieur lors de la sortie. Ces structures ambulatoires spécialisées trouvent toute leur place à l'issue de l'incarcération pour assurer l'accompagnement des patients par des équipes pluridisciplinaires composée de médecins, d'infirmiers, de psychologues, d'éducateurs spécialisés, ou d'assistantes sociales.

Malgré ces avancées, les besoins sont tels que l'offre de soins spécialisés reste insuffisante. Au sein de notre UCSA, nous avons ainsi mis en place un repérage systématique des principales addictions à l'aide d'un questionnaire (annexe n° 1) développé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). En fonction des caractéristiques de leur consommation, les patients peuvent ne relever d'aucune prise en charge, d'une intervention brève ou d'une prise en charge addictologique spécialisée. La prise en charge spécialisée concerne les patients dépendants et nécessite une prise en charge prolongée associant traitements médicamenteux et prise en charge psychologique. L'intervention brève concerne, quant à elle, les consommateurs excessifs et s'appuie sur une technique d'entretien motivationnel. L'objectif est d'amener le patient à faire le lien entre sa consommation de substances et les conséquences pour la personne (contraintes judiciaires, familiales, économiques, sociales, de santé, etc.). Il est ainsi amené à s'interroger sur les bénéfices qu'il pourrait tirer d'une réduction de sa consommation et le désavantage du statu quo.

L'utilisation du questionnaire ASSIST est donc utile afin d'identifier les consommateurs excessifs pouvant relever d'une intervention brève, des consommateurs dépendants relevant d'une prise en charge addictologique spécialisée.

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

Nous avons réalisé une étude pilote transversale auprès des nouveaux entrants d'une maison d'arrêt française. L'objectif principal est d'évaluer la prévalence des

consommations de substances psychoactives parmi les détenus entrants en maison d'arrêt. Les objectifs secondaires sont de catégoriser les consommateurs en fonction du type d'intervention dont ils relèvent : pas d'intervention, intervention brève et traitement plus intensif.

Les consommations ont été évaluées au travers du questionnaire Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST). Ce questionnaire est validé en langue française et diffusé par l'OMS [25]. Les réponses aux questions permettent de calculer un score pour chacune des substances (Annexe n° 2). En fonction du score individuel obtenu, une catégorisation permet d'orienter les patients vers une prise en charge adaptée.

Les personnes incluses sont tous les entrants dans une maison d'arrêt française, après qu'ils aient été informés et qu'ils aient accepté librement de répondre aux questions. Le questionnaire est administré par un médecin dans le cadre d'un entretien individuel, lors de la visite systématique à l'UCSA dont bénéficie chaque détenu lors de son entrée en détention. L'étude s'est faite sur trois périodes non consécutives de un mois chacune entre le 1<sup>er</sup> septembre 2010 et le 30 avril 2011.

Une analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.11.0. Nous avons initialement réalisé une analyse descriptive. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne  $\pm$  l'écart-type et les variables qualitatives en pourcentage avec leur intervalle de confiance à 95 %. Les comparaisons de moyenne sont réalisées à l'aide d'un test de Student. Les comparaisons de proportion sont réalisées à l'aide d'un test du Chi2 ou d'un test exact de Fischer.

## **RÉSULTATS (Tableau n° 1)**

Au cours de la période d'étude 277 personnes ont consulté à l'UCSA pour une visite médicale d'entrée. Une seule personne a refusé de répondre aux questions concernant ses consommations. L'âge moyen est de 30 ans  $\pm$  8 ans, avec des extrêmes allant de 18 à 61 ans. Les hommes sont majoritaires (86 %) (Figure n° 1).

### ***Les expérimentations***

L'expérimentation est définie comme le fait d'avoir déjà consommé au moins une fois une substance, que la consommation se soit poursuivie ou non. L'expérimentation de l'alcool est largement répandue (95 %), tout comme l'est celle du tabac (95 %). Viennent ensuite, le cannabis (69 %), les calmants et somnifères (39 %), la cocaïne (30 %) et les opiacés (29 %), les amphétamines (19 %), les hallucinogènes (18 %) et les solvants (4 %).

TABLEAU I. — Principaux résultats pour les différentes substances

	Tabac	Boissons alcoolisées	Cannabis	Cocaine	Stimulants type amphétamine	Solvants	Calmans ou somnifères	Hallucinogènes	Opiacés
Expérimentation au cours de la vie.	95 %	95 %	69 %	30 %	19 %	4 %	39 %	18 %	29 %
Au cours des 3 derniers mois, combien de fois en avez-vous consommé ?	14 % 1 % 2 % 2 % 81 %	18 % 11 % 12 % 30 % 29 %	53 % 8 % 7 % 9 % 23 %	90 % 3 % 2 % 3 % 2 %	94 % 2 % 1 % 3 % 0 %	99 % 1 % 0 % 0 % 0 %	78 % 4 % 3 % 2 % 13 %	96 % 3 % 1 % 0 % 0 %	81 % 1 % 2 % 2 % 14 %
Au cours des 3 derniers mois, combien de fois avez-vous eu un fort désir ou un besoin irrésistible d'en consommer ?	15 % 1 % 1 % 2 %	73 % 2 % 4 % 6 %	51 % 6 % 5 % 3 %	61 % 5 % 0 % 17 %	73 % 0 % 0 % 18 %	100 % 0 % 0 % 0 %	38 % 3 % 5 % 8 %	63 % 0 % 12 % 25 %	15 % 0 % 5 % 9 %
Au cours des 3 derniers mois, combien de fois n'avez-vous pas pu accomplir ce qui était normalement attendu de vous en raison de votre consommation ?	81 %	15 %	35 %	17 %	9 %	0 %	46 %	0 %	71 %
Au cours des 3 derniers mois, combien de fois n'avez-vous pas pu accomplir ce qui était normalement attendu de vous en raison de votre consommation ?	99 % 0 % 0 % 0 %	83 % 1 % 3 % 5 %	83 % 0 % 3 % 4 %	89 % 6 % 0 % 5 %	91 % 0 % 0 % 0 %	100 % 0 % 0 % 0 %	92 % 2 % 3 % 0 %	100 % 0 % 0 % 0 %	65 % 0 % 3 % 3 %
Chaque jour ou presque chaque jour	1 %	8 %	10 %	0 %	9 %	0 %	3 %	0 %	29 %
Jamais	46 %	65 %	58 %	56 %	55 %	100 %	75 %	63 %	35 %
Oui, mais pas au cours des 3 derniers mois	45 %	16 %	19 %	16 %	9 %	0 %	10 %	12 %	30 %
Oui, au cours des 3 derniers mois	9 %	19 %	23 %	28 %	36 %	0 %	15 %	25 %	35 %

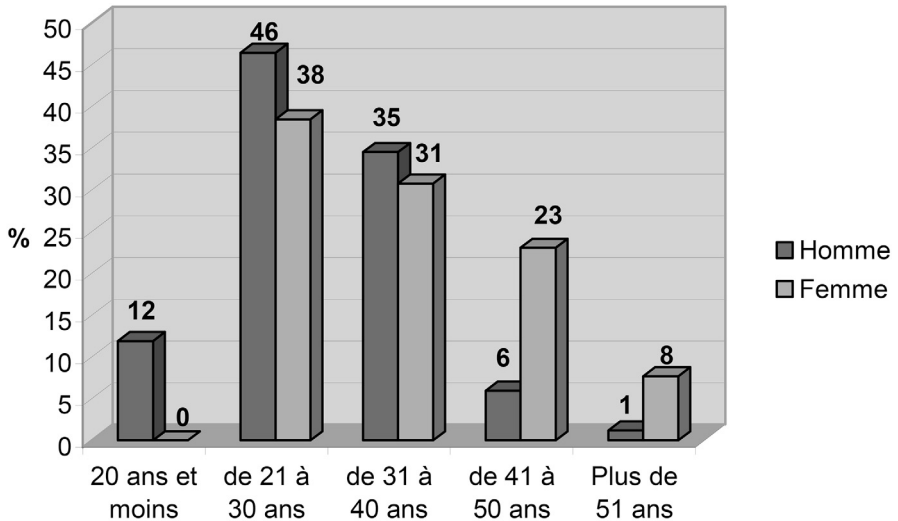


FIG. 1. — Répartition de l'échantillon par âge et par sexe

### *La fréquence de consommation*

Concernant leurs consommations au cours des trois derniers mois avant l'incarcération, le tabac est la substance la plus régulièrement consommée avec 81 % de consommateurs quotidiens, et 5 % occasionnels. Les 14 % restants n'en avaient pas consommé au cours des trois derniers mois.

L'alcool est consommé quotidiennement par 29 % des patients, de manière hebdomadaire par 30 % et une fois par mois ou moins pour 23 %. Les consommateurs quotidiens de cannabis sont 23 % et 24 % pour les occasionnels. Les opiacés sont consommés quotidiennement par 14 % des patients et occasionnellement par 5 %. Les calmants et somnifères sont d'un usage journalier pour 13 %.

Les autres substances sont d'un usage moins fréquent. Seuls 2 % ont consommé chaque jour de la cocaïne au cours des 3 derniers mois et 8 % occasionnellement. La consommation est uniquement occasionnelle pour les amphétamines (6 %), les solvants (1 %) ou les hallucinogènes (4 %).

### *Les polyconsommations*

La polyconsommation désigne le fait de consommer, avec une certaine fréquence, au moins deux substances psychoactives. Dans notre population, 84 % sont des polyconsommateurs. Le nombre moyen de substances consommées est de 3,2 ( $\pm$  1.4) et les extrêmes vont de deux à neuf substances.

### ***La dépendance***

Parmi les consommateurs de tabac, 81 % ressentent quotidiennement un fort désir ou un besoin irrésistible de fumer. Cette dépendance n'a que rarement de conséquences sur les activités de ces personnes puisque 99 % n'ont jamais été empêchées de réaliser ce qui était normalement attendu d'elles.

Les autres substances psychoactives responsables d'un fort désir ou un besoin irrésistible quotidiennement sont les opiacés (71 %), les calmants et les somnifères (46 %), le cannabis (35 %), la cocaïne (17 %), l'alcool (15 %), et les amphétamines (9 %).

Dans les trois mois précédents l'incarcération, l'impossibilité d'accomplir une tâche normalement attendue est retrouvée quotidiennement ou quasi-quotidiennement, chez 29 % des consommateurs d'opiacées, 10 % des consommateurs de cannabis, 8 % des consommateurs d'alcool, 9 % des consommateurs d'amphétamines et 3 % des consommateurs de calmants et somnifères. Aucun patient ne déclare être empêché quotidiennement pour mener à bien ses activités en raison de sa consommation de cocaïne.

Les autres substances (solvants, hallucinogènes) ne sont pas responsables d'une sensation de manque quotidienne. Seuls les hallucinogènes (37 %) le sont occasionnellement. Aucune de ces substances n'est responsable de difficultés dans la réalisation des tâches que doivent mener les consommateurs.

### ***Les conséquences sanitaires, socio-judiciaires et financières***

Dans le cadre du questionnaire ASSIST, les détenus sont interrogés sur la survenue de conséquences imputables aux consommations de substances addictives. Ces conséquences peuvent être des problèmes de santé (maladies, symptômes, recours aux soins, etc.), difficultés socio-économiques (difficultés financières en raison du coût de ou des addictions) ou judiciaires (condamnation, gardes à vue, etc.). Les substances responsables de problèmes de santé, de problèmes sociaux, judiciaires ou financiers sont les opiacés (65 % dont 50 % quotidiennement), la cocaïne (61 % dont 28 % quotidiennement), les amphétamines (36 % dont 18 % quotidiennement), le cannabis (35 % dont 18 % quotidiennement), l'alcool (35 % dont 16 % quotidiennement), les calmants ou les somnifères (26 % dont 13 % quotidiennement), et enfin le tabac (22 % dont 10 % quotidiennement).

### ***Les tentatives pour limiter ou arrêter les consommations***

Les patients qui ont déjà essayé sans succès de contrôler, diminuer ou arrêter leur consommation sont 65 % pour les opiacés (dont 35 % dans les trois derniers mois), 54 % pour le tabac (dont 9 % dans les trois derniers mois), 45 % pour les amphétamines (dont 36 % dans les trois derniers mois), 44 % pour la cocaïne (dont 28 % dans les trois derniers mois), 42 % pour le cannabis (dont 23 % dans les trois derniers

mois), 35 % pour l'alcool (dont 19 % dans les trois derniers mois), 25 % pour les calmants ou les somnifères (dont 15 % dans les trois derniers mois).

### ***L'indication d'une intervention brève***

L'intervention brève peut être menée dès l'incarcération par un médecin formé à cette technique d'entretien qu'il intervienne dans le cadre du SMPR ou de L'UCSA. Lors de la sortie, le suivi pourra être assuré par le CSAPA. L'interprétation des résultats du score ASSIST (annexe n° 2) pour chacune des substances permet de recommander un traitement intensif addictologique, la prise en charge par intervention brève ou l'absence d'intervention nécessaire. Les résultats sont synthétisés dans le tableau n° 2.

TABLEAU II. — Indication de prise en charge pour chacune des substances psychoactives en fonction du score ASSIST.

	<b>Absence d'intervention</b>	<b>Intervention brève</b>	<b>Traitement plus intensif</b>
<b>Tabac</b>	2 %	92 %	6 %
<b>Alcool</b>	57 %	25 %	18 %
<b>Cannabis</b>	17 %	65 %	18 %
<b>Amphétamines</b>	18 %	73 %	9 %
<b>Cocaïne</b>	22 %	67 %	11 %
<b>Opiacés</b>	6 %	56 %	38 %
<b>Calmants / somnifères</b>	21 %	69 %	10 %
<b>Hallucinogènes</b>	38 %	62 %	0 %
<b>Solvants</b>	75 %	25 %	0 %

## **DISCUSSION**

Les résultats de cette étude mettent en évidence la prévalence importante des addictions en milieu pénitentiaire et la fréquence des prises en charge possibles par intervention brève selon le score ASSIST. Le manque de moyen pour la prise en charge alcoolologique des détenus est un problème récurrent. L'offre de soins spécialisés en milieu pénitentiaire est réputée inférieure aux besoins. Dans ce contexte, l'avantage de proposer des prises en charge par intervention brève réside dans sa simplicité de mise en œuvre et la possibilité de l'intégrer dans les consultations médicales dispensées à l'UCSA. Les séances sont courtes, d'environ une quinzaine de minutes. Centrées sur le patient, ces interventions consistent en une méthode de communication directive qui a pour objectif le changement de comportement par « *l'exploration et la résolution de l'ambivalence* » [26]. Les interventions brèves se concentrent sur les moyens dont dispose la personne pour progresser. Le professionnel (médecin psychiatre, médecin somaticien, psychologue) menant l'entretien aide la personne à faire émerger ses motivations extrinsèques ou intrinsèques (contraintes judiciaires, familiales, économiques, sociales, de santé, etc.). Il est ainsi mis en exergue les avantages du changement des pratiques et le désavantage du statu quo.



L'entretien dit motivationnel a fait ses preuves tant en termes d'efficacité pour accompagner le changement que pour sa facilité de mise en œuvre [27-31].

Dans les conditions d'incarcération, l'enjeu de cette prise en charge s'inscrit dans le projet de réinsertion. La sortie est donc une étape capitale qu'il faut préparer afin d'assurer un accompagnement avec des intervenants ambulatoires.

Le score ASSIST, développé par l'OMS à l'avantage de réaliser un repérage systématique des consommations de substances psychoactives. Ce repérage est encore trop souvent aléatoire dans les établissements pénitenciers et doit se développer. Les résultats de notre étude montrent que, pour la plupart des substances, la place des interventions brèves est importante. Les interventions brèves visent la réduction de la consommation de substances psychoactives. Son utilisation est aujourd'hui recommandée par les autorités sanitaires internationales et nationales dans de nombreux pays, en direction des consommateurs d'alcool non dépendants. En effet, cette technique a prouvé qu'elle était un moyen efficace, tant médical que financier, de diminuer les consommations à court et moyen terme en soins primaires [33, 34] comme dans les services d'urgences [35]. Cependant, dans le contexte pénitentiaire, il nous semble nécessaire de regarder les interventions brèves avec intérêt et prudence car cette population présente de nombreuses spécificités (polyconsommations, précarité, co-morbidités psychiatriques, etc.). Il paraît donc nécessaire d'évaluer plus précisément l'efficacité des interventions brèves pour ces différentes substances dans le cadre carcéral.

## CONCLUSION

La prise en charge sanitaire dans les établissements pénitentiaires, participe à l'effectivité du droit fondamental à la protection de la santé. L'accès aux soins des personnes privées de liberté relève, de surcroît, des droits de l'homme. Une offre de soins adaptée a pour ambition de lutter contre les inégalités de santé [36].

Afin d'améliorer la prise en charge des détenus et mobiliser les soignants, un repérage systématique des consommations de substances psychoactives est nécessaire. Le questionnaire ASSIST peut être utile en vue de mettre en œuvre une prise en charge par interventions brèves. Dans un contexte de dépassement chronique des moyens, cette approche nous semble un moyen complémentaire aux soins spécialisés, pour répondre aux besoins de cette population.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] FAZEL S., BAILLARGEON J. — The health of prisoners. *Lancet*, 2011 Mar. 12, 377, 956-65.
- [2] FAZEL S., DANESH J. — Serious mental disorder in 23000 prisoners: a systematic review of 62 surveys. *Lancet*, 2002, 359, 545-550.
- [3] BOYS A., FARRELL M., BEBBINGTON P., BRUGHA T., COID J., JENKINS R., LEWIS G., MARSDEN J., MELTZER H., SINGLETON N., TAYLOR C. — Drug use and initiation in prison: results from a national prison survey in England and Wales. *Addiction*, 2002, 97, 1551-60.
- [4] FARRELL M., BOYS A., BEBBINGTON P., BRUGHA T., COID J., JENKINS R., LEWIS G., MELTZER H., MARSDEN J., SINGLETON N., TAYLOR C. — Psychosis and drug dependence: results from a national survey of prisoners. *Br. J. Psychiatry*, 2002, 181, 393-8.

- [5] GILLEPSIE W. — A multilevel model of drug abuse inside prison. *Prison J.*, 2005, 85(2), 223-46.
- [6] LEUKEFELD C.G., NAREVIC E., HILLER M.L., STATON M., LOGAN T.K., GILLESPIE W., WEBSTER J.M., GARRITY T.F., PURVIS R. — Alcohol and drug use among rural and urban incarcerated substance abusers. *Int. J. Offender Ther. Comp. Criminol.*, 2002, 46, 715-28.
- [7] FAZEL S., BAINS P., DOLL H. — Substance abuse and dependence in prisoners: a systematic review. *Addiction*, 2006, 101, 181-91.
- [8] FALISSARD B., LOZE J.Y., GASQUET I., DUBURC A., DE BEAUREPAIRE C., FAGNANI F., ROUILLON F. — Prevalence of mental disorders in French prisons for men. *BMC Psychiatry*, 2006, 21, 6, 33.
- [9] TERRA J.L. — Prévention du suicide des personnes détenues. Évaluation des actions mises en place, propositions pour développer un programme complet de prévention. La documentation française, Paris, Décembre 2003, 234 p.
- [10] MICHAUD P., Pessione F. — Problèmes liés à l'alcool en détention chez les entrants dans les maisons d'arrêt. Rapport d'enquête. Paris : Ministère de la Justice et de la Santé, 1997.
- [11] FARABEE D., PRENDERGAST M., CARTIER J. — Alcohol & drug abuse: alcohol, the " Un-Drug ". *Psychiatr. Serv.*, 2002, 53, 1375-6.
- [12] PÉREZ-DIAZ C., HURÉ M.S. — Violences physiques et sexuelles, alcool et santé mentale — Populations et traitements judiciaires. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Paris, 2006, 294 p.
- [13] L. BÈGUE P., ARVERS B., SUBRA V., BRICOUT C., PÉREZ-DIAZ S., ROCHÉ J., SWENDSEN M. — Zorman. Alcool et agression. Étude évaluative sur les relations entre violence et alcool. Direction générale de la santé Paris, 2008.
- [14] PÉREZ-DIAZ C. — Consommation et violence in INSERM expertise collective, Alcool. Consommation, abus et dépendance, Paris, INSERM, 2003, 171-231.
- [15] PIHL R.O., SUTTON R. — Drugs and aggression readily mix ; so what now? *Subst. Use Misuse*. 2009, 44, 1188-203.
- [16] MARTIN S.E. — The links between alcohol, crime and the criminal justice system: explanations, evidence and interventions. *Am. J. Addict*, 2001, 10, 136-58.
- [17] GREENFELD L.A., HENNEBERG M.A. — Victim and offender self-reports of alcohol involvement in crime. *Alcohol Res. Health*, 2001, 25, 20-31.
- [18] LAPHAM S. — Screening and brief intervention in the criminal justice system. *Alcohol Res. Health*, 2004-2005, 28, 85-93.
- [19] PIHL R.O., PETERSON J. — Drugs and aggression: correlations, crime and human manipulative studies and some proposed mechanisms. *J. Psychiatry Neurosci.*, 1995, 20, 141-9.
- [20] McCLELLAND G.M., TEPLIN L.A. — Alcohol intoxication and violent crime: implications for public health policy. *Am. J. Addict*, 2001, 10 Suppl., 70-85.
- [21] TURSZA A. — Violence et santé. Rapport préparatoire au plan national. Ministère de la santé et des solidarités, Paris, 2005. La Documentation française, 256 p.
- [22] FATOME T., VERNEREY M., LALANDE F., VALDES BOULOUQUE M., FROMENT B. — L'organisation des soins aux détenus : rapport d'évaluation. Inspection générale des affaires sociales, Paris, juin 2001, 196 p.
- [23] OBRADOVIC I. — Addictions en milieu carcéral : enquête sur la prise en charge sanitaire et sociale des personnes détenues présentant une dépendance aux produits licites ou illicites ou ayant une consommation abusive. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Paris, décembre 2004, 100 p.
- [24] ALBRAND L. — La prévention du suicide en milieu carcéral. La documentation française Paris, Avril 2009, 310 p.

- [25] Who Assist Working Group. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): development, reliability and feasibility. *Addiction*, 2002, 97, 1183 — 94.
- [26] MILLER, WILLIAM R., YAHNE, CAROLINA E., TONIGAN J., SCOTT. — Motivational interviewing in drug abuse services: A randomized trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2003, 71, 754-763.
- [27] BELKACEM A., BENYAMINA A., BLECHA L., REYNAUD M., LUKASIEWICZ M. — “ L’entretien motivationnel. Evaluation de l’efficacité en addictologie ”. *Alcoologie et Addictologie*. 2009, 31 (2), p. 129-140.
- [28] LÉCALLIER D., MICHAUD P. — “ L’entretien motivationnel, une évolution radicale de la relation thérapeutique ”. *Alcoologie et Addictologie*. 2004, 26 (2), 129-134.
- [29] WEST R., WEST A. — “ Théorie PRIME. Vers un modèle synthétique de la motivation et son application dans la compréhension des addictions ”. *Alcoologie et Addictologie*. 2008, 30 (1), 37-47.
- [30] CSILLIK A.S., LE MERDY T. — “ Type de motivation et engagement du processus motivationnel chez les personnes dépendantes ”. *Alcoologie et Addictologie*. 2007, 29 (1), 9-15.
- [31] BONSAK C., MONTAGRIN Y., FAVROD J., GIBELLINI S., CONUS P. — Une intervention motivationnelle pour les consommateurs de cannabis souffrant de psychose. *L’Encéphale*, 2007, 33, 819-26.
- [32] HEATHER N. — Development of Conuntry-wide Strategies for implementing Early identification and Brief Intervention in Primary Health Care. Report on Phase IV.
- [33] GACHE P., MICHAUD P., LANDRY U., ACCIETO C., ARFAOUI S., WENGER O. *et al.* — The alcohol use disorder identification test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. *Alcoholism: Clinical and experimental research*, 2005, 29, 2001-7.
- [34] DEWOST A.V., MICHAUD P., ARFAOUI S., GACHE P., LANCRENON S. — Fast Alcohol Consumption Evaluation: a screening instrument adapted for French general practitioners. *Alcoholism: Clinical and experimental research* 2006, 30, 1-7.
- [35] HAVARD A., SHAKESHAFT A., SANSON-FISHER R. — Systematic review and meta-analyses of strategies targeting alcohol problems in emergency departments: interventions reduce alcohol-related injuries. *Addiction*, 103, 368-376.
- [36] Commission nationale consultative des droits de l’homme. Sanctionner dans le respect des droits de l’homme. Les droits de l’homme dans la prison. La Documentation française, Paris, avril 2007, 200 p.

## DISCUSSION

### M. Roger NORDMANN

*Je suis surpris de la faible prévalence de consommateurs quotidiens d’alcool (29 %) que vous avez relatée à l’entrée en maison d’arrêt. S’agit-il d’une caractéristique de la Picardie, cette prévalence me semblant beaucoup plus élevée dans d’autres régions, telles que la Bretagne ? De même, vous indiquez que les interventions brèves pourraient concerner 25 % des consommateurs d’alcool, chiffre très inférieur à celui des consommateurs d’autres substances psychoactives (de 56 à 92 %). Le séjour en maison d’arrêt ne devrait-il pas, cependant, être l’occasion d’intervenir par tous les moyens disponibles pour lutter contre le mésusage d’alcool, ceci, comme vous y insistez à si juste titre, en coordination avec le*

*système de santé ambulatoire lors de la sortie du détenu ? D'autre part, dispose-t-on de données quantitatives fiables concernant la consommation de substances psychoactives pendant le séjour en maison d'arrêt ?*

La Picardie se trouve dans les cinq premières régions les plus touchées par les pathologies liées à l'alcoolisme. Pourtant les chiffres de l'Atlas régional des consommations d'alcool 2005 montrent que la consommation quotidienne pour les hommes picards est de 19 % et de 5 % pour les femmes. La prévalence que nous constatons dans notre population est donc supérieure à la prévalence en population générale picarde. Nous pouvons en effet être surpris de prévalences si basses quand on connaît les conséquences sanitaires liées à l'alcool mais peut-être y a-t-il ici un biais. Le séjour en maison d'arrêt est une occasion à saisir pour lutter contre le mésusage d'alcool et des autres substances psycho-actives. Cette prise en charge ne dure que le temps de l'incarcération, c'est pourquoi l'articulation avec le système de santé ambulatoire est primordiale. A notre connaissance, aucune donnée n'est disponible concernant la consommation de substances psychoactives en milieu carcéral.

### **M. Patrice QUENEAU**

*Dans ce contexte d'addiction, qu'en est-il de la consommation de psychotropes médicamenteux ? D'une part, des opioïdes pour lesquels vous avez indiqué la prise fréquente, provient-elle d'opioïdes pris dans le cadre d'une reprise en charge médicale par des opioïdes de substitution ? Ces interventions brèves sont-elles, dans la pratique, des amorces possibles et fréquentes de mise en place de prise en charge psychothérapeutique et, pour revenir aux opioïdes, la possibilité de débiter des traitements de substitution ? Existe-t-il enfin un très important trafic de psychotropes en maison d'arrêt ?*

Les données dont nous disposons concernant la consommation de psychotropes médicamenteux montrent que près de 40 % des détenus en ont déjà fait l'expérience. Cette consommation reste cependant peu courante puisqu'au cours des trois derniers mois avant leur incarcération, seuls 4 % en ont consommé une fois par mois ou moins. Deux consommateurs de psychotropes médicamenteux sur trois relèvent d'une intervention brève et 10 % d'une prise en charge spécialisée. Dans le cas de notre travail, la consommation d'opioïdes recouvrent la consommation de substances illégales mais également le mésusage de médicaments opioïdes. Les interventions brèves peuvent s'intégrer dans une consultation de médecine générale classique et permet de susciter la motivation du consommateur pour réduire sa consommation. Elles peuvent, bien sûr, être une amorce pour une prise en charge médicamenteuse si celle-ci s'avère nécessaire. A notre connaissance, aucune donnée n'est disponible concernant le trafic de psychotropes en maison d'arrêt. Il est donc délicat de quantifier ce phénomène qui, pourtant, est une réalité qu'il faut prendre en compte dans le cadre de notre prise en charge médicale.

### **M<sup>me</sup> Monique ADOLPHE**

*Pensez-vous que les interventions brèves puissent résoudre le problème de la présence de drogues diverses dans les maisons d'arrêt qui réensemencent constamment les détenus ?*

Dire que les interventions brèves pourraient résoudre le problème de la présence de drogues diverses dans les maisons d'arrêt serait certainement présomptueux et utopiste. Elles sont un moyen d'action, accessibles à tous professionnels de santé, pour aborder

dans le cadre de la consultation le sujet des consommations de substances psychoactives. En axant sur les conséquences néfastes sur le plan sanitaire, social et judiciaire, c'est un levier pour valoriser l'intérêt à réduire voir arrêter la consommation, et renforcer ainsi la motivation. La circulation de drogues dans les maisons d'arrêt est en effet un problème contre lequel il faut lutter en parallèle.

**M. René MORNEX**

*Bénéficiez-vous d'un soutien de l'administration pénitentiaire ? Il me paraît difficile de demander à un fumeur de mettre un terme à son addiction dans une cellule ou un ou plusieurs occupants continuent à fumer ?*

Les relations que nous entretenons avec notre administration pénitentiaire nous permettent d'avoir des échanges constructifs afin de nous aider dans nos prises en charges médicales. Quand un détenu décide d'arrêter de fumer, les médecins l'invitent à en discuter avec ses codétenus pour qu'ils arrêtent ensemble de fumer. A défaut, le détenu qui souhaite arrêter de fumer est transféré dans une cellule avec des codétenus non-fumeurs. De plus lorsqu'un détenu arrête de fumer, il s'engage également à arrêter de cantiner pour le tabac.

**M. Bernard HILLEMANT**

*À la sortie, des structures non spécifiquement médicales, mais groupant entre autres aide psychologique et environnement social, faisant dans la mesure du possible écran à l'ancien entourage, bref des sortes d'écluses entre la détention et la reprise de rôle dans la société, ne seraient-elles pas indispensables pour donner toute leur valeur aux interventions brèves et donc leur être systématiquement couplées ? Le système de cantinage où les détenus non alcoolo-dépendants accumulaient leur ration de vin pour la donner aux dépendants existe toujours. Ne serait-il pas préférable de parler de consommation à risque que de consommation excessive, la première formule intégrant non seulement la quantité mais aussi la vulnérabilité du terrain ?*

En effet, la sortie est un moment de fragilité où toutes les initiatives qui ont pu être initiées lors de l'incarcération risquent d'être réduites à néant. S'il faut reconnaître le travail exceptionnel dans des conditions difficiles des structures existantes, on ne peut que constater que le dispositif d'accompagnement pourrait être amélioré. Nous rejoignons tout-à-fait votre analyse sur l'utilisation des termes « consommation à risque » plutôt que de « consommation excessive ».

**M. Jacques-Louis BINET**

*Pouvez-vous nous préciser la méthode utilisée pour cette enquête : s'agit-il d'un interrogatoire unique ou répété au cours du séjour en maison d'arrêt ? Combien de temps reste-t-on dans une maison d'arrêt ?*

Ce questionnaire a été proposé une seule fois aux détenus lors de leur visite médicale d'entrée en maison d'arrêt, afin de faire le bilan de leurs consommations et de mettre en place une prise en charge adaptée. Généralement, les peines en maison d'arrêt sont courtes et n'excèdent habituellement pas un an.

## ANNEXES

### ANNEXE n° 1 : Questionnaire Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST).

#### Question 1

Parmi les substances suivantes, lesquelles avez-vous déjà consommées au cours de votre vie ?	NON	OUI
a. Tabac (cigarette, cigare, pipe, narguilé, tabac à chiquer, etc.)	0	3
b. Boissons alcooliques (bière, alcopop, vins, spiritueux, etc.)	0	3
c. Cannabis (marijuana, joint, herbe, hash, etc.)	0	3
d. Cocaïne (coke, crack, etc.)	0	3
e. Stimulants de type amphétamine (speed, pilules thaï, pilules coupe faim, ecstasy, etc.)	0	3
f. Solvants (colle, essence, diluant, etc.)	0	3
g. Calmants ou somnifères (Valium_, Seresta_, Dormicum_, Rohypnol_, Stilnox_, etc.)	0	3
h. Hallucinogènes (LSD, champignons, PCP, etc.)	0	3
i. Opiacés (héroïne, morphine, méthadone, codéine, buprénorphine, etc.)	0	3
j. Autres — spécifiez:	0	3

Si toutes les réponses sont négatives : demandez : « Même lorsque vous étiez à l'école ? »

Si « non » à tous les items : arrêtez l'entretien

Si « oui » à l'un ou plusieurs de ces items : posez la Question 2 concernant ces substances.

#### Question 2

Au cours des 3 derniers mois, combien de fois avez-vous consommé les substances que vous avez mentionnées (PREMIERE SUBSTANCE, DEUXIEME SUBSTANCE, etc.)?	Jamais	1 ou 2 fois	Mensuellement	Hebdomadairement	Chaque jour ou presque chaque jour
a. Tabac (cigarette, cigare, pipe, narguilé, tabac à chiquer, etc.)	0	2	3	4	6
b. Boissons alcooliques (bière, alcopop, vin, spiritueux, etc.)	0	2	3	4	6
c. Cannabis (marijuana, joint, herbe, hash, etc.)	0	2	3	4	6
d. Cocaïne (coke, crack, etc.)	0	2	3	4	6
e. Stimulants de type amphétamine (speed, pilules thaï, pilules coupe faim, ecstasy, etc.)	0	2	3	4	6
f. Solvants (colle, essence, diluant, etc.)	0	2	3	4	6
g. Calmants ou somnifères (Valium_, Seresta_, Dormicum_, Rohypnol_, Stilnox_, etc.)	0	2	3	4	6
h. Hallucinogènes (LSD, champignons, PCP, etc.)	0	2	3	4	6
i. Opiacés (héroïne, morphine, méthadone, codéine, buprénorphine, etc.)	0	2	3	4	6
j. Autres – spécifiez:	0	2	3	4	6

Si « jamais » à tous les items de la Question 2 : passez à la Question 6.

Si une ou plusieurs substances de la Question 2 ont été utilisées au cours des 3 derniers mois, continuez avec les questions 3, 4 et 5 pour chaque substance consommée.

### Question 3

Au cours des 3 derniers mois, combien de fois avez-vous eu un fort désir ou un besoin irrésistible de consommer (PREMIERE SUBSTANCE, DEUXIEME SUBSTANCE, etc.)?	Jamais	1 ou 2 fois	Mensuellement	Hebdomadairement	Chaque jour ou presque chaque jour
a. Tabac (cigarette, cigare, pipe, narguilé, tabac à chiquer, etc.)	0	3	4	5	6
b. Boissons alcooliques (bière, alcopop, vin, spiritueux, etc.)	0	3	4	5	6
c. Cannabis (marijuana, joint, herbe, hash, etc.)	0	3	4	5	6
d. Cocaïne (coke, crack, etc.)	0	3	4	5	6
e. Stimulants de type amphétamine (speed, pilules thaï, pilules coupe faim, ecstasy, etc.)	0	3	4	5	6
f. Solvants (colle, essence, diluant, etc.)	0	3	4	5	6
g. Calmants ou somnifères (Valium, Seresta, Dormicum, Rohypnol, Stilnox, etc.)	0	3	4	5	6
h. Hallucinogènes (LSD, champignons, PCP, etc.)	0	3	4	5	6
i. Opiacés (héroïne, morphine, méthadone, codéine, buprénorphine, etc.)	0	3	4	5	6
j. Autres – spécifiez:	0	3	4	5	6

### Question 4

Au cours des 3 derniers mois, combien de fois votre consommation de (PREMIERE SUBSTANCE, DEUXIEME SUBSTANCE, etc.) a-t-elle entraîné des problèmes de santé ou des problèmes sociaux, légaux ou financiers?	Jamais	1 ou 2 fois	Mensuellement	Hebdomadairement	Chaque jour ou presque chaque jour
a. Tabac (cigarette, cigare, pipe, narguilé, tabac à chiquer, etc.)	0	4	5	6	7
b. Boissons alcooliques (bière, alcopop, vin, spiritueux, etc.)	0	4	5	6	7
c. Cannabis (marijuana, joint, herbe, hash, etc.)	0	4	5	6	7
d. Cocaïne (coke, crack, etc.)	0	4	5	6	7
e. Stimulants de type amphétamine (speed, pilules thaï, pilules coupe faim, ecstasy, etc.)	0	4	5	6	7
f. Solvants (colle, essence, diluant, etc.)	0	4	5	6	7
g. Calmants ou somnifères (Valium, Seresta, Dormicum, Rohypnol, Stilnox, etc.)	0	4	5	6	7
h. Hallucinogènes (LSD, champignons, PCP, etc.)	0	4	5	6	7
i. Opiacés (héroïne, morphine, méthadone, codéine, buprénorphine, etc.)	0	4	5	6	7
j. Autres – spécifiez:	0	4	5	6	7

## Question 5

Au cours des 3 derniers mois, combien de fois n'avez-vous pas pu accomplir ce qui était normalement attendu de vous en raison de votre consommation de (PREMIERE SUBSTANCE, DEUXIEME SUBSTANCE, etc.) ?	Jamais	1 ou 2 fois	Mensuellement	Hebdomadairement	Chaque jour ou presque chaque jour
a. Tabac (cigarette, cigare, pipe, narguilé, tabac à chiquer, etc.)	0	5	6	7	8
b. Boissons alcooliques (bière, alcopop, vin, spiritueux, etc.)	0	5	6	7	8
c. Cannabis (marijuana, joint, herbe, hash, etc.)	0	5	6	7	8
d. Cocaïne (coke, crack, etc.)	0	5	6	7	8
e. Stimulants de type amphétamine (speed, pilules thaï, pilules coupe faim, ecstasy, etc.)	0	5	6	7	8
f. Solvants (colle, essence, diluant, etc.)	0	5	6	7	8
g. Calmants ou somnifères (Valium, Seresta, Dormicum, Rohypnol, Stilnox, etc.)	0	5	6	7	8
h. Hallucinogènes (LSD, champignons, PCP, etc.)	0	5	6	7	8
i. Opiacés (héroïne, morphine, méthadone, codéine, buprénorphine, etc.)	0	5	6	7	8
j. Autres – spécifiez :	0	5	6	7	8

**Posez les Questions 6 et 7 concernant toutes les substances déjà consommées au cours de la vie (à savoir toutes celles avec réponse positive à la question 1)**

## Question 6

Est-ce qu'un ami, un proche ou quelqu'un d'autre s'est déjà dit préoccupé par votre consommation de (PREMIERE SUBSTANCE, DEUXIEME SUBSTANCE, etc.) ?	Non jamais	Oui, au cours des 3 derniers mois	Oui, mais pas au cours des 3 derniers mois
a. Tabac (cigarette, cigare, pipe, narguilé, tabac à chiquer, etc.)	0	6	3
b. Boissons alcooliques (bière, alcopop, vin, spiritueux, etc.)	0	6	3
c. Cannabis (marijuana, joint, herbe, hash, etc.)	0	6	3
d. Cocaïne (coke, crack, etc.)	0	6	3
e. Stimulants de type amphétamine (speed, pilules thaï, pilules coupe faim, ecstasy, etc.)	0	6	3
f. Solvants (colle, essence, diluant, etc.)	0	6	3
g. Calmants ou somnifères (Valium, Seresta, Dormicum, Rohypnol, Stilnox, etc.)	0	6	3
h. Hallucinogènes (LSD, champignons, PCP, etc.)	0	6	3
i. Opiacés (héroïne, morphine, méthadone, codéine, buprénorphine, etc.)	0	6	3
j. Autres – spécifiez :	0	6	3



### Question 7

Avez-vous déjà essayé, sans succès, de contrôler, de diminuer ou d'arrêter votre consommation de (PREMIERE SUBSTANCE, DEUXIEME SUBSTANCE, etc.) ?	Non, jamais	Oui, au cours des 3 derniers mois	Oui, mais pas au cours des 3 derniers mois.
a. Tabac (cigarette, cigare, pipe, narguilé, tabac à chiquer, etc.)	0	6	3
b. Boissons alcooliques (bière, alcopop, vin, spiritueux, etc.)	0	6	3
c. Cannabis (marijuana, joint, herbe, hash, etc.)	0	6	3
d. Cocaïne (coke, crack, etc.)	0	6	3
e. Stimulants de type amphétamine (speed, pilules thaï, pilules coupe faim, ecstasy, etc.)	0	6	3
f. Solvants (colle, essence, diluant, etc.)	0	6	3
g. Calmants ou somnifères (Valium, Seresta, Dormicum, Rohypnol, Stilnox, etc.)	0	6	3
h. Hallucinogènes (LSD, champignons, PCP, etc.)	0	6	3
i. Opiacés (héroïne, morphine, méthadone, codéine, buprénorphine, etc.)	0	6	3
j. Autres – spécifiez:	0	6	3

### Question 8

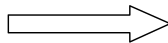
	Non, jamais	Oui, au cours des 3 derniers mois	Oui, mais pas au cours des 3 derniers mois.
Avez-vous déjà pris de la drogue en injection ? (USAGE NON MEDICAL SEULEMENT)	0	2	1

#### NOTE IMPORTANTE

Demandez aux **patients qui se sont injecté des drogues durant les 3 derniers mois** quelle a été la **fréquence d'injection durant cette période**, afin d'évaluer le niveau de risque et de déterminer les priorités d'intervention.

#### FREQUENCE D'INJECTION

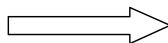
Une fois par semaine  
OU  
Moins de 3 jours de suite



#### RECOMMANDATIONS

Intervention brève incluant  
La carte « risques associés  
avec l'injection »

Plus d'une fois par semaine  
OU  
3 jours ou plus de suite



Evaluation approfondie  
Et traitement plus intensif\*

## ANNEXE n° 2 : Interprétation du score ASSIST.

### Comment calculer un score pour une substance spécifique ?

Pour chaque substance (désignée de a. à j.) additionnez les scores obtenus pour les Questions 2 à 7.

N'incluez pas le résultat de la Question 1 ou de la Question 8 dans ce score.

Par exemple, un score pour le cannabis serait calculé ainsi :

$$Q2c+Q3c+Q4c+Q5c+Q6c+Q7c$$

Notez que la question 5 sur le tabac n'est pas codée et est calculée ainsi :

$$Q2a+Q3a+Q4a+Q6a+Q7a.$$

### L'INTERVENTION RECOMMANDEE SE BASE SUR LE SCORE « SUBSTANCE SPECIFIQUE ».

	Score « substance spécifique » relevé	Pas d'intervention	Intervention brève	Traitement plus intensif*
a. Tabac		0-3	4-26	≥27
b. Alcool		0-10	11-26	≥27
c. Cannabis		0-3	4-26	≥27
d. Cocaïne		0-3	4-26	≥27
e. Amphétamine		0-3	4-26	≥27
f. Solvants		0-3	4-26	≥27
g. Calmants		0-3	4-26	≥27
h. Hallucinogènes		0-3	4-26	≥27
i. Opiacés		0-3	4-26	≥27
j. Autres drogues		0-3	4-26	≥27

## INFORMATION

*Au nom de la Commission IV (Maladies cardiovasculaires)*

### **Traitement de l'hypertension artérielle : présent et perspectives**

MOTS-CLÉS : HYPERTENSION ARTÉRIELLE, ANTI-HYPERTENSEURS. MÉDECINE PRÉVENTIVE.

### *Treatment of hypertension : present and perspectives*

KEY-WORDS (Index medicus): ANTIHYPERTENSIVE AGENTS. HYPERTENSION. PRÉVENTIVE MEDECINE.

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

Pierre-François PLOUIN \* et Nicolas POSTEL-VINAY

### *Données épidémiologiques*

Dans la période de 2005 à 2007, deux enquêtes portant sur la population française métropolitaine de 18 à 74 ans ont estimé la prévalence de l'HTA à 31 % [1, 2], une valeur comparable à la moyenne mondiale de 26,4 % [3]. Ceci représente un effectif d'environ treize millions d'hypertendus en France pour cette tranche d'âge. La moitié seulement des français hypertendus (52 %) connaissaient leur HTA, et seulement la moitié des hypertendus traités (51 %) avaient une pression artérielle (PA) <140/90 mmHg [1]. À cette population d'hypertendus non contrôlés, on peut ajouter l'estimation par sondage de quatre millions de sujets dont la PA dépasse les normes et qui ne reçoivent pas d'antihypertenseurs, parce qu'ils ne sont pas dépistés ou parce qu'ils relèvent seulement d'un traitement non médicamenteux [4]. Or une augmentation de 20 mmHg de la PA systolique habituelle est associée à un doublement de la mortalité par cardiopathie ischémique et par accident cérébrovasculaire d'origine ischémique ou hémorragique [5].

---

\* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine,  
e-mail : Pierre-francois.plouin@egp.aphp.fr

*Tirés-à-part* : Professeur Pierre-François PLOUIN, même adresse  
*Article reçu et accepté le 14 février 2011*

### ***Données médico-économiques***

En 2006, tous régimes d'assurance-maladie confondus, 10,5 millions de personnes ont sollicité en France le remboursement d'un médicament antihypertenseur, pour un total de 4,4 milliards d'euros [6]. Compte tenu du vieillissement de la population, de la prévalence très élevée de l'HTA après 74 ans, et de la difficulté du contrôle de l'HTA systolique du sujet âgé, on peut tabler en 2011 sur une population hypertendue à traiter dépassant quinze millions et sur une population traitée et non contrôlée de plus de cinq millions. Le coût d'une optimisation du contrôle de l'HTA en France serait alors de l'ordre du milliard d'euros, somme à mettre en perspective avec les économies liées la prévention des accidents cardiovasculaires.

### ***Stabilité de la pharmacopée antihypertensive***

Il n'y a pas eu dans les vingt dernières années de progrès décisif dans le domaine des antihypertenseurs. Les diurétiques thiazidiques et apparentés, les bêtabloquants, les antagonistes calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAII) sont connus depuis plusieurs décennies pour offrir une efficacité de prévention cardiovasculaire et rénale en première ou en deuxième intention. Ils sont rarement suffisants en monothérapie et les dernières années ont vu se multiplier les associations dans le même comprimé : diurétique + bêtabloquant, diurétique + IEC ou ARAII, bêtabloquant + antagoniste calcique, antagoniste calcique + IEC ou ARAII. Les alpha-bloquants et antihypertenseurs centraux n'ont pas fait la preuve d'une efficacité de prévention après plusieurs décennies de mise sur le marché. L'efficacité en prévention cardiovasculaire des inhibiteurs de la rénine est en cours d'évaluation. Les espoirs du vaccin anti-rénine n'ont pas été confirmés. De nouveaux agents antihypertenseurs sont en phase précoce d'évaluation (donneurs de NO, antagonistes de la vasopressine, inhibiteurs de l'endopeptidase neutre et des récepteurs de l'endothéline), mais ils ne viendraient sur le marché que dans plusieurs années si leur efficacité et leur sécurité étaient confirmées.

### **PROGRÈS POTENTIELS**

Plusieurs éléments concourent à un mauvais contrôle de la PA : la relative complexité du traitement, une polythérapie étant nécessaire à la majorité des patients, le défaut d'observance du traitement par les patients, et l'inertie médicale. À défaut de nouveaux médicaments améliorant le service médical rendu, les progrès peuvent venir de l'emploi plus fréquent des traitements non médicamenteux, de l'amélioration de l'observance, de la lutte contre l'inertie médicale, et de la recherche d'une meilleure efficacité.

### ***Traitements non médicamenteux***

Ce sont la réduction de l'apport sodé, calorique ou en alcool, et l'augmentation de la dépense physique, des apports en calcium ou en potassium. Ces traitements ont une efficacité démontrée sur la PA et sur plusieurs facteurs de risque métabolique ou rythmique. Ils réduisent moins la PA qu'une monothérapie antihypertensive : la différence de systolique entre les groupes recevant un traitement non médicamenteux et les groupes témoins est typiquement de 4 à 5 mmHg, contre un écart au placebo de 6 à 8 mmHg pour la plupart des monothérapies. A l'exception de données préliminaires concernant la réduction des apports sodés [7], il n'y a guère d'essai contrôlé montrant directement leur efficacité en prévention cardiovasculaire. En revanche la réduction de PA qu'ils assurent est associée, dans les études de cohorte, à une réduction substantielle de la morbidité coronaire et cérébrovasculaire. Les traitements non médicamenteux peuvent bénéficier aux hypertendus, mais aussi aux personnes qui ont une PA comprise entre 120/80 et 140/90 mmHg. Ces personnes ont un plus faible risque relatif d'événement cardiovasculaire que les hypertendus mais vu leur très grand effectif, elles cumulent un nombre aussi important d'accidents cardiovasculaires [1, 2]. En conséquence, une prévention efficace pourrait porter sur une réduction générale, non personnelle, des apports sodés via une intervention auprès de l'industrie alimentaire [8, 9]. Cette approche pourrait générer des économies en dépenses de santé de l'ordre de plusieurs milliards d'euros chaque année en France.

### ***Observance du traitement***

L'observance peut être améliorée par l'éducation thérapeutique, l'automesure tensionnelle, l'usage de combinaisons en monoprise et la prise en charge du coût des antihypertenseurs. La combinaison de plusieurs agents antihypertenseurs dans le même comprimé améliore des objectifs intermédiaires: réduction mieux prévisible de la PA et possible amélioration de l'observance. La combinaison de deux principes actifs est autorisée en France, mais les trithérapies en monoprise, bien que disponibles en pharmacie, n'ont pas été acceptées au remboursement par la Commission de la Transparence. La prise en charge à 100 % du coût des antihypertenseurs, par une couverture institutionnelle ou par une assurance complémentaire, semble un facteur déterminant de l'observance. L'individualisation du traitement n'a pas de critère robuste et n'a pas fait la preuve de son efficacité en prévention.

### ***Inertie médicale***

L'inertie thérapeutique peut être réduite par l'utilisation d'algorithmes de traitement simplifié couplée aux résultats de l'automesure [10]. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour la prescription d'antihypertenseurs pourraient être renforcées par une politique active de formation vis-à-vis de l'adaptation

des traitements concernant les médecins, mais aussi les pharmaciens et les infirmières [11]. Une plus grande implication des patients et des personnels paramédicaux en amont de la consultation médicale devrait être évaluée.

### *Amélioration de l'efficience*

La politique tarifaire visant à améliorer l'efficience des traitements médicamenteux est d'efficacité modeste. La place relative des classes d'antihypertenseurs s'est un peu modifiée, avec une croissance des prescriptions d'ARAI et IEC au détriment des bêtabloquants et des diurétiques. Le déclin des bêtabloquants serait justifié par une moindre efficacité en prévention primaire par comparaison aux diurétiques, antagonistes calciques, IEC et ARAI [12]. Cette assertion, reprise dans les recommandations du National Institute for Clinical Excellence au Royaume Uni, n'a pas été confirmée par une métaanalyse récente selon laquelle ces classes d'antihypertenseurs sont équipotentes en termes de réduction de la PA et de prévention des complications coronaires et cérébrovasculaires [13]. En ce qui concerne les diurétiques, ils sont surtout prescrits en association fixe avec les ARAI et les IEC. La HAS a proposé de préférer les IEC aux ARAI car ils ont pratiquement les mêmes indications alors que les ARAI, plus récents, sont en moyenne plus coûteux. Cette politique n'a pas convaincu parce que certains IEC sont plus chers que certains ARAI et parce que ces derniers seront prochainement génériques.

### **PERSPECTIVES**

La découverte d'un médicament antihypertenseur supérieur aux médicaments existants en termes de réduction de PA et de prévention cardiovasculaire n'est pas exclue. La découverte d'un traitement actif en monothérapie chez la majorité des hypertendus, à l'instar des statines dans l'hypercholestérolémie, est en revanche peu probable du fait de la complexité des régulations et contre-régulations impliquées dans le contrôle de la PA. En outre la longueur et le coût des essais visant à montrer à long terme la supériorité d'un médicament de prévention rendent ces recherches peu rentables pour l'industrie pharmaceutique.

À l'opposé, on a proposé une prévention non spécifique par une combinaison standard de génériques. Les tenants de cette « polypill » espèrent améliorer la prévention cardiovasculaire dans la population par la prescription à large échelle d'une combinaison du type aspirine + IEC + statine à doses faibles, sans tenir compte de la PA initiale ni surveiller la PA. La sécurité d'une telle approche reste à démontrer. On note qu'une réduction modérée de l'apport sodé dans la population générale va dans le même sens, sans exposer aux effets secondaires d'un traitement pharmacologique.

On a vu récemment apparaître, pour les cas d'HTA les plus sévères, des traitements non médicamenteux fondés sur la stimulation baroréflexe ou la dénervation rénale

[14]. L'efficacité en prévention et la sécurité à long terme de ces techniques restent à confirmer.

Enfin des progrès peut aussi venir d'une meilleure sélection de la population à traiter grâce à l'usage généralisé de la mesure ambulatoire de la PA ou de l'automesure tensionnelle : une meilleure définition de la PA habituelle des candidats au traitement antihypertenseur permettrait d'écartier les HTA isolées de consultations (HTA « blouse blanche ») et de mieux suivre les HTA masquées.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] GODET-TOBIE H., VERNAY M., NOUKPOAPE A., SALANAVE B., MALON A., CASTBON K., DE PERETT C. — Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. *BEH.*, 2008, 49-50, 478-83.
- [2] WAGNER A., ARVEILER D., RUIDAVETS JB., COTTEL D., BONGARD V., DALLONGUEVILLE J., FERRIERES J., AMOUEYEL P., HAAS B. — État des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007 : l'étude Mona Lisa. *BEH.*, 2008, 49-50, 483-6.
- [3] KEARNEY PM., WHELTON M., REYNOLDS K., MUNTNER P., WHELTON PK., HE J. — Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 2005, 365, 217-23.
- [4] [http://comitehta.org/index.php?option=com\\_docman&Itemid=80](http://comitehta.org/index.php?option=com_docman&Itemid=80)
- [5] Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002, 30, 1903-13.
- [6] Note de cadrage : Évaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07>
- [7] COOK NR., CUTLER JA., OBARZANEK E., BURING JE., REXRODE KM., KUMANYIKA SK., APPEL LJ., WHELTON PK. — Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*, 2007, 334, 885-8.
- [8] MURRAY CJ., LAUER JA., HUTUBESSY RC., NIESSEN L., TOMIJIMA N., RODGERS A., LAWES CM., EVANS DB. — Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet*, 2003, 61, 717-25.
- [9] BIBBINS-DOMINGO K., CHERTOW GM., COXSON PG., MORAN A., LIGHTWOOD JM., PLETCHER MJ., GOLDMAN L. — Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 590-9.
- [10] AGARWAL R., BILLS JE., HECHT TJ., LIGHT RP. — Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control : a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, 2011, 57, 29-38.
- [11] NESBITT SD. — Overcoming therapeutic inertia in patients with hypertension. *Postgrad Med.*, 2010, 122, 118-24.
- [12] LINDHOLM LH., CARLBERG B., SAMUELSSON O. — Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*, 2005, 366, 1545-53.
- [13] TURNBULL F., NEAL B., NINOMIYA T., ALGERT C., ARIMA H., BARZI F., BULPITT C., CHALMERS J., FAGARD R., GLEASON A., HERITIER S., LI N., PERKOVIC V., WOODWARD M., MACMAHON S.

— *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. — Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.*, 2008, 336, 1121-3.

- [14] Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010, 376, 903-9.



## RAPPORT 12-02

(Au nom de la Commission II) \*\*

### Place des génériques dans la prescription

MOTS-CLÉS : MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES. MÉDICAMENTS SUR ORDONNANCE

#### *Generics prescription in France*

KEY-WORDS (Index medicus) : DRUGS, GENERIC. PRESCRIPTION DRUGS

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

Charles-Joël MENKÈS \*

### RÉSUMÉ

*Les médicaments génériques permettent de concurrencer les médicaments qui ont perdu leur exclusivité, leur brevet étant tombé dans le domaine public. N'ayant pas à supporter le poids énorme de la recherche et du développement, leur prix de vente inférieur à celui du médicament princeps, permet, en principe, de diminuer les dépenses de santé et de faciliter l'accès aux soins de populations économiquement défavorisées. Dès leur apparition, ils ont été à l'origine de nombreuses controverses portant sur leur efficacité et leur tolérance. Leur rôle dans les difficultés économiques que les industriels du médicament doivent affronter actuellement en France, a été évoqué.*

### SUMMARY

*Generic medicines copy and compete with princeps drugs for which patent protection has lapsed. Generics are far cheaper, as manufacturers benefit from the research and development devoted to the princeps drugs. In principle, generics can represent a major cost saving for national healthcare systems, and also facilitate*

\* Membre de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : charles.menkes@wanadoo.fr

\*\* Membres de la Commission II : Daniel BONTOUX, Jean-Paul BOUNHOURE, Gilles BOUVENOT (Secrétaire) Catherine BUFFET, Patrick COUVREUR, Paul DELATOUR, Pierre DELAVEAU, Elisabeth ELÉFANT, Régis GONTHIER, Jean-Pierre GOULLÉ, Jean-Louis IMBS, Patrice JAILLON, Pierre JOLY, Yves JUILLET, Michel LHERMITTE, Charles-Joël MENKÈS, Jean-louis MONTASTRUC, Patrick NETTER, Patrice QUENEAU, Alain-Abbas SAFAVIAN, Jean SASSARD, Jean-Paul TILLEMENT (Président), Richard TRÈVES, Claude VIGNERON, Jean DOUCET : invité permanent.

*Tirés à part* : Professeur Charles-Joël MENKÈS, même adresse

*access to care for poorer populations. From the outset, questions were raised as to the efficacy and safety of generics raised relative to the substances they copied. Generics have also been accused of contributing to the financial difficulties currently encountered by the pharmaceutical industry in France.*

## Définition

Le Code de la santé publique dans son article L5121-1 précise que les médicaments génériques qui se substituent à une spécialité de référence ont la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et la même biodisponibilité que cette spécialité.

**L'autorisation de mise sur le marché** est accordée après une **simple étude de bioéquivalence**, sur un groupe restreint, de 12 à 36 volontaires sains, en essai croisé (« cross-over »), comparant la biodisponibilité du principe actif du produit princeps à celle du générique après une prise unique. Les paramètres comparés sont la concentration maximum dans le plasma (C<sub>max</sub>) et l'aire sous la courbe (AUC). La bioéquivalence est démontrée quand l'intervalle de confiance à 90 % (IC<sub>90%</sub>) du ratio princeps/générique des valeurs moyennes de ces paramètres est compris dans **un intervalle (80 %-125 %)**. Cela implique que les concentrations plasmatiques d'un générique bioéquivalent ne devront pas être différentes de plus de 5 à 7 % des concentrations obtenues avec le princeps [1].

**Le générique n'est pas la copie conforme de la spécialité princeps. Mais les spécialités génériques sont soumises aux mêmes degrés d'exigences et de qualité que ceux des spécialités de référence.** Une surveillance se poursuit pour les produits autorisés avec un programme d'inspection sur les lieux de développement et de fabrication et un contrôle continu de la qualité du principe actif.

**Les obligations de pharmacovigilance** s'appliquent à tous les médicaments princeps comme aux génériques.

Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, selon la définition européenne, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélange d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont considérés comme un même principe actif. En fait, ces différentes formes pharmaceutiques sont loin d'être équivalentes et leurs propriétés doivent être précisées au regard de la sécurité et de l'efficacité.

**Le générique n'est pas la copie conforme de la spécialité référente dans sa présentation, des comprimés pouvant être remplacés par des gélules, ou dans la nature de l'excipient qui doit être mentionnée dans la notice destinée aux patients [2].** Le changement d'excipient peut occasionner des

réactions allergiques plus ou moins sévères, notamment avec les formes orales des antibiotiques à usage pédiatrique. Les malades âgés en traitement chronique peuvent être désorientés par les changements d'aspect et de dosage de leurs médicaments habituels.

### **Droit de substitution**

Les spécialités génériques sont inscrites au répertoire des groupes génériques qui paraît au Journal Officiel. Le principe actif y est désigné par sa **dénomination commune internationale ou chimique (DCI)** en associant la forme princeps et les différents génériques qui s'y rattachent, et en précisant la voie d'administration. Ce répertoire énumère également tous les excipients à effet reconnu et précise la nature de cet effet.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) peut être accordée à un générique, qui se présente sous une seule forme pharmaceutique ou pour un seul dosage, même si le médicament princeps existe sous des formes et dosages différents. **L'article L. 5125-23 du code de la santé publique précise que la prescription libellée en dénomination commune internationale est obligatoire pour les génériques.** Le pharmacien a le droit de délivrer par **substitution à la spécialité prescrite** une spécialité générique du même groupe à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité. La substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie, supérieure à la dépense qu'aurait entraîné la délivrance de la spécialité générique la plus chère du groupe (Article L. 162-16 du code de la sécurité sociale). Cette possibilité de substitution a certainement contribué au développement de la vente des médicaments génériques.

### **Un développement modéré mais des économies certaines**

Selon l'INSEE, la France a dépensé en 2009, 35,4 milliards d'euros de médicaments, et en 2007 la part des génériques représentait 10,4 % en valeur de cette somme [3].

En 2001, les génériques représentaient 16 % des médicaments présentés pour remboursement aux caisses primaires d'Assurance Maladie [4]. Il y a une quinzaine d'années, la France était avec des ventes de génériques inférieures à 2 % de l'ensemble du marché des médicaments remboursables, l'avant-dernier pays de l'OCDE en termes de développement des génériques.

Depuis, leur part dans ce marché a progressé, passant de 5,4 % en 2000 à 22,6 % en 2009 [5].

Les médicaments génériques du répertoire étant en moyenne 26 % moins chers en prix public que les princeps, représentent un potentiel d'économies important pour l'assurance maladie. On a calculé que pour la seule année 2005, 420 millions d'euros auraient été économisés si les professionnels de santé avaient eu recours chaque fois que possible aux génériques [6]. **Depuis février 2006 le prix du générique doit être inférieur de 40 % à celui du princeps.**

En 2008, près d'une présentation remboursable sur deux et près d'une boîte de médicaments vendue sur cinq était un générique. Ils représentaient 11 % des ventes, à comparer aux 20 % observés en Allemagne et 26 % au Royaume-Uni [7]. La croissance du poste « médicaments » des comptes de l'Assurance Maladie n'a jamais été aussi faible, ce qui tient pour une large part aux génériques ainsi qu'aux baisses de prix des produits brevetés à fort volume [8]. Il faut encore citer en dépit de l'intérêt économique des génériques, les réticences des médecins et des malades à leur égard, l'excès des mentions d'interdiction de substitutions (NS) sur les prescriptions et la dérive des prescriptions vers un produit proche, breveté.

Pour assurer **la progression des génériques**, il a été instauré en 2003 le **tarif forfaitaire de responsabilité** (prix déterminant la base du remboursement) qui est calculé à partir du tarif des génériques pour tout un groupe de médicaments. Le surcoût du médicament spécifique est à la charge du patient ou de sa mutuelle. Pour les **pharmaciens**, la compensation est apportée par une augmentation de la marge bénéficiaire sur les génériques. Aux médecins généralistes, l'assurance maladie propose *un contrat d'amélioration des pratiques individuelles (CAPI)* qui consiste en une prime versée en fin d'année à ceux qui se conforment aux différentes recommandations, mais en réalité surtout versée à ceux qui prescrivent uniquement en DCI.

### Les réticences

Malgré les garanties apportées par les instances officielles, un certain nombre de malades et de professionnels de santé ne font pas totalement confiance aux produits génériques. Aux USA, des pharmacologues de l'Université Harvard, à Boston, ont fait une enquête sur la perception des génériques par les médecins. L'étude finale a porté sur 506 médecins, dont 23 % avaient une opinion négative quant à l'efficacité et 50 % des doutes sur la qualité du produit. Un quart d'entre eux se refusaient à utiliser un médicament générique en première intention pour eux-mêmes ou leur famille [9].

Contrastant avec cette mauvaise opinion la **FDA** a constaté qu'en douze ans de pratique et après 2 070 mesures, la différence de bioéquivalence entre produit princeps et produit générique ne dépassait pas 10 % [10]. De son côté, l'**AFSSAPS** a contrôlé, entre 1999 et 2006, 1 658 spécialités dont 349 princeps et 1 309 génériques. Le taux de non-conformité était de 6 % pour les princeps et 9,6 % pour les génériques, différence jugée non significative [11].

**La Commission nationale de pharmacovigilance** a conclu à l'absence de problèmes de sécurité particuliers, liés à l'utilisation des médicaments génériques, tout en attirant l'attention sur la difficulté de substitution **des médicaments à marge thérapeutique étroite** par des génériques [12]. Il en est ainsi pour les antiépileptiques dont les valproates (Dépakine®), l'acide valproïque, la lamotrigine (Lamictal®), les anti-coagulants, les hypoglycémiant, la thyroxine ou certains médicaments à visée cardiologique.

***La bioéquivalence entre produit référent et générique ne signifie pas qu'il y a automatiquement une équivalence thérapeutique, en particulier lors de la substitution d'un générique par un autre.***

En pratique clinique, il a été observé pour les antibiotiques, avec certains génériques, une moindre efficacité et un délai d'action plus long. Cette donnée d'observation se trouve confirmée pour les formes injectables, par un certain nombre de travaux expérimentaux récents. Omar Vesga et *coll.* ont mis en évidence une différence d'efficacité de certains génériques de la vancomycine administrée par voie intraveineuse chez des souris infectées par un staphylocoque, en comparaison avec le princeps, malgré une équivalence pharmaceutique parfaite [13]. Cette différence d'efficacité est également observée avec le Targocid® sur des colonies de staphylocoques résistants [14].

Le Plavix® est l'hydrogénosulfate de clopidogrel. Ses génériques sont à base d'autres sels, benzène sulfonate ou chlorhydrate. Ce changement de la nature du sel augmente la fluctuation de biodisponibilité et peut compliquer la substitution [15]. À cela s'ajoute l'avis du « Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) », de l'« European Medicine Agency (EMA) », à la suite de l'inspection d'un fabricant de clopidogrel, la Glochem Industries Ltd, dont l'usine se trouve à Visakhapatnam (Inde). Les défauts de fabrication constatés ont fait proposer le retrait des lots de médicaments contenant le générique incriminé.

Les médicaments anti-épileptiques génériques ont été l'objet de nombreuses controverses, impliquant des associations de malade. Une méta-analyse récente est en faveur d'une équivalence d'efficacité avec les spécialités princeps, tout en recommandant une grande prudence en cas de substitution [16]

**Bonnes pratiques à haut risque**

Les règles de bonnes pratiques dans la fabrication des médicaments génériques sont très coûteuses et certains fabricants n'hésitent pas à les contourner, aussi bien dans des pays émergents comme l'Inde, qu'au Canada, comme l'indique un cas rapporté concernant Apotex, premier laboratoire pharmaceutique du pays [17].

En 2011, une **journée thématique de l'Académie nationale de pharmacie intitulée « Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé publique »** a fait le point, de façon remarquable, sur cette question: « D'une fabrication quasi locale des ingrédients entrant dans la composition des médicaments (principes actifs, excipients) ainsi que des médicaments eux-mêmes, avec un petit nombre d'acteurs bien identifiés et connus des autorités de santé, nous sommes passés à une dispersion planétaire et à une dissémination des chaînes de production et de distribution ». La délocalisation massive de la production des principes actifs pharmaceutiques de la France et de l'Europe s'est faite surtout vers l'Asie (Chine et Inde). Ces dernières années,

l'arrivée de nouveaux pays au stade de développement, les BRIC (Brésil, Russie, Inde et Chine), le Mexique, la Turquie, a encore amplifié cette mondialisation. Le coût croissant de la recherche pour les produits innovants et la pression sur les coûts de fabrication ont eu pour conséquence des délocalisations d'autant plus nombreuses qu'il s'agissait de génériques. La synthèse des matières actives est passée de trois à quatre étapes à une vingtaine d'étapes avec externalisation des sites de production et intervention de sous-traitants. La qualité des produits devient plus difficile à assurer et impose aux autorités compétentes des efforts importants en termes d'inspection sur place [18].

## **CONCLUSION**

Les produits génériques permettent de faire des économies non négligeables, même si celles-ci sont atténuées par la baisse des prix des médicaments princeps et le développement de formes princeps nouvelles, proches des génériques.

Cette recherche du moindre coût et les critiques des médicaments portées par les media contribuent aux difficultés économiques des firmes pharmaceutiques nationales avec délocalisation des unités de production. Elle explique les pénuries épisodiques de médicaments qui sont acheminés en priorité, vers les pays commercialement les plus rentables.

La production délocalisée avec une multiplication de sous traitants rend les contrôles, sur place, très difficiles. Les vérifications pharmaceutiques sur le produit fini sont, alors, d'autant plus importantes que le marché des faux médicaments se développe considérablement, notamment en Chine. Le bénéfice retiré par les délinquants sur un an était identique à celui du trafic de drogues mais à moindre risque.

## **RECOMMANDATIONS**

- 1 — Promouvoir par une pédagogie appropriée, s'adressant aux patients comme aux médecins et aux pharmaciens, la prescription et la délivrance des médicaments génériques. Pour les génériques, les prescriptions sont obligatoirement rédigées en DCI, et il est souhaitable de disposer pour les médicaments princeps du DCI à côté du nom de spécialité. La demande de non substitution, médicalement justifiée, doit être obligatoirement respectée par le pharmacien. Son maintien est indispensable à une médecine personnalisée tenant compte des situations à risques.
- 2 — Appliquer formellement les dispositions réglementaires de contrôle de qualité. S'il n'est pas possible aux pouvoirs publics français de contrôler la production sur place et, en particulier celle des matières premières, le

contrôle régulier des produits finis importés doit être de règle. Ce contrôle doit s'étendre aux produits princeps dont la matière première est importée, dans les mêmes conditions que pour les génériques.

- 3 — Rapprocher le plus possible la présentation du générique de celle du princeps aussi bien pour l'aspect extérieur, que par la mise à disposition des différents dosages utilisés, en évitant les excipients à effet notoire. En outre, il est souhaitable que, dans le cas des traitements chroniques, et des associations thérapeutiques, les patients puissent se procurer toujours la même marque de générique et donc que les pharmaciens disposent de l'ensemble des génériques sur le marché. Enfin, les génériques à marge thérapeutique étroite demandent à être utilisés avec prudence.
- 4 — Appliquer les règles de la pharmacovigilance et de la pharmacoépidémiologie aux médicaments génériques de la même façon qu'aux médicaments référents.
- 5 — Définir les principes actifs indispensables que la France doit avoir à sa disposition et donc les fabriquer sur son propre territoire pour faire face à toute rupture d'approvisionnement en accord avec les **recommandations de l'Académie nationale de pharmacie** [18].

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] AGENCE FRANCAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. — *Commission nationale de pharmacovigilance* du 29 janvier 2008 in [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
- [2] AGENCE FRANCAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. — *Addendum au compte rendu de la Commission nationale de pharmacovigilance* du 15 mai 2006 in [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
- [3] AGENCE FRANCAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. — *Décision du 11 juillet 2011 portant modification au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5121-5 du Code de la Santé Publique* in [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
- [4] GENERICAM. — Les chiffres-clés des médicaments génériques remboursés par le Régime Général en 2000 et en 2001 in [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
- [5] AGENCE FRANCAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. — *Commission nationale de pharmacovigilance* du 12 juillet 2009 in [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
- [6] POINTS DE REPÈRE-CNAM. N° 2. — La progression des génériques au premier trimestre 2006, 2 août 2006 in [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)
- [7] DIRECTION DE LA RECHERCHE, DES ETUDES, DE L'EVALUATION ET DES STATISTIQUES. — Ministère de la Santé. Les dépenses de médicaments remboursables en ville en 2008, in [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)
- [8] LE PEN Cl. — Communication personnelle.

- [9] SHRANK W.K., LIBERMAN J.M., FISCHER M.A., *et al.* — Physician perception about generic drugs. *Ann. Pharmacother*, 2011, 4, 31-80.
- [10] FDA-Comparing generic and innovator drugs: a review of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann. Pharmacother*, 2009, 43,1583-1597.
- [11] MORISSON J. — Génériques. La qualité en question. In [www.pharmaceutique.com](http://www.pharmaceutique.com), janvier 2009.
- [12] AGENCE FRANCAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ. — Commission nationale de pharmacovigilance- *Compte rendu de la réunion* du 16 mai 2006 in [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
- [13] VESGA O., AGUDELO M., SALAZAR BE. — Generic Vancomycin products fail *in vivo* despite being pharmaceutical equivalents of the Innovator. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2010, 54, 3271-3279.
- [14] FUJIMURA S., FUSE K., TAKANE H. *et al.* — Antibacterial effect of brand-name teicoplanin (Targocide) and generic products against clinical isolates of methicillin-resistant staphylococcus aureus. *J. Infect. Chemother*, 2011, 17, 30-33.
- [15] Centre Régional de Pharmacovigilance et d'information sur les médicaments Limoges, 2010, in [www.centres-pharmacovigilance.net](http://www.centres-pharmacovigilance.net)
- [16] KESSELHEIM AS., STEDMAN MR., BUBRICK EJ. *et al.* — Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs : a systematic review and meta-analysis. *Drugs*, 2010, 70 (5), 605-21.
- [17] US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION in [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
- [18] ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE — Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé publique. Recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie et communiqué de presse, Juin 2011, in [www.acadpharm.org](http://www.acadpharm.org).

## NOTE IMPORTANTE

Depuis la rédaction de ce rapport, la loi du 21 décembre 2011 a introduit certaines modifications pour les médicaments génériques, dont il importe de tenir compte.

L'inscription au répertoire des spécialités génériques se fait désormais, après avis du Directeur général de la nouvelle Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, qui remplace l'AFSSAPS.

Il est maintenant possible pour la spécialité générique, de copier l'apparence et la texture de son princeps, ce qui répond à l'une de nos recommandations.

\*  
\* \*

*L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 14 février 2012, a adopté le texte de ce rapport par 50 voix pour, 10 voix contre et 10 abstentions.*

*Ce rapport dans son intégralité peut être consulté sur le site  
[www.academie-medecine.fr](http://www.academie-medecine.fr)*



## RAPPORT 12-03

Au nom d'un groupe de travail \*\* de la Commission XVII — Ethique et droit

### Signalement des évènements indésirables en médecine — Protection juridique

MOTS-CLÉS : ERREURS MÉDICALES. DROITS DES PATIENTS. GESTION DU RISQUE.

#### *Reporting of medical mishaps : legal protection*

KEY-WORDS (Index medicus) : MEDICAL ERRORS. PATIENT RIGHTS. RISK MANAGEMENT

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec cet article**

Jacques HUREAU \*

## RÉSUMÉ

*Le signalement des évènements indésirables (EI) en médecine et l'exploitation de l'erreur sont à la base de la gestion des risques dans les établissements de soins : c'est une exigence du développement de la culture qualité-sécurité. Ils rendent nécessaire le recours à un double anonymat : celui de qui signale et celui du dossier médical qui peut être impliqué dans le signalement. Cette exigence se heurte au dogme de la transparence édictée par les lois et règlements qui traitent des droits des patients. Il en résulte une sous-déclaration massive des EI mondialement reconnue et dont les conséquences sont multiples. Faute d'une protection juridique, le caractère obligatoire réglementaire du signalement des EI est ressenti comme une délation ou un aveu de faute et fait craindre des sanctions pouvant aller jusqu'à la judiciarisation. Une telle protection existe en France dans le droit du travail, dans le code de*

\* Membre de l'Académie nationale de médecine ; e-mail : jhureau@noos.fr

\*\* Membres du groupe de travail : MM. Y. CHAPUIS, I. GANDJBAKHCH, J. HUREAU (rapporteur), O. JARDÉ (invité), F. LEGENT. Consultants : P. SARGOS, ancien Haut Conseiller à la 1<sup>ère</sup> chambre civile de la Cour de cassation. Président de chambre honoraire de la cour de cassation (chambre sociale) ; P. DE FONTBRESSIN, avocat au barreau de Paris, Maître de conférences à l'Université Paris XI, spécialiste du droit communautaire et de la Convention européenne des droits de l'Homme (CEDH).

Tirés-à-part : Professeur Jacques Hureau, même adresse

*commerce et dans le code de l'aviation civile. Elle existe en santé publique aux Etats-Unis, au Danemark et en Australie. L'Académie nationale de médecine recommande qu'un texte, inclus dans le code de la santé publique, mette fin, dans des conditions strictes, à ce contexte d'insécurité juridique nuisible à un bon développement de la politique de qualité-sécurité dans les soins donnés aux patients en France.*

## **SUMMARY**

*Reporting and analysis of medical mishaps forms the basis of risk management in healthcare establishments and is demanded by an increasingly quality — and safety-focused society. Dual anonymity — that of the person reporting the mishap and that of the patient possibly mentioned in the report — may be desirable but goes against the competing dogma of transparency. The result is massive underreporting of medical mishaps. Without legal protection, mandatory reporting of medical mishaps raises fears of disciplinary measures. Legal protection for whistleblowers already exists in French labor, commercial and civil aviation law, and also for public healthcare in the United States, Denmark and Australia. The French Academy of Medicine recommends that public health law be adapted — within a strict framework — to end this climate of legal insecurity, which undermines efforts to improve the quality and safety of care.*

La gestion des risques dans les établissements de soins (ES) repose sur le signalement des événements indésirables (EI) par tous les acteurs de soins. Ce signalement est la base du traitement de l'erreur potentielle ou avérée, décelée ou décelable tout au long de la chaîne de soins. Par l'exploitation d'un tel signalement et le retour d'expérience qui en résulte, il faut aboutir à la maîtrise c'est-à-dire à la prévention ou à la correction des risques [1].

La présente étude fait suite au rapport présenté par Georges David et Claude Sureau devant l'Académie nationale de médecine le 4 avril 2006 [2, 3]. Ces trois documents cités en références font le point, à leur date, sur la question du signalement des événements indésirables en médecine. Ils font comprendre la nécessité d'une protection juridique des acteurs de soins qui, dans une médecine devenue systémique [4], informent spontanément et sans délai de la survenue d'un événement indésirable.

Il sera traité successivement des origines réglementaires de la qualité-sécurité en médecine, de la définition des EI, de la nécessité d'une confidentialité du signalement des EI et d'une nécessaire protection juridique.

## **La culture qualité-sécurité en médecine**

C'est un changement total de mentalité de tous les acteurs de soins.

L'exigence de la qualité et de la sécurité des soins dans les établissements de santé est au centre des préoccupations de tous, en particulier, en France, depuis l'ordonnance n° 96-346 du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée qui a institué l'évaluation, l'accréditation et l'analyse de l'activité des ES.

Par ailleurs, de tout temps, la jurisprudence a dû se pencher sur la qualité et la sécurité des soins à travers les conflits en responsabilité médicale. Elle l'a fait à sa manière, statuant *intra petita* dans chaque litige. L'accumulation des arrêts de la Cour de cassation et du Conseil d'Etat, depuis le mythique arrêt Mercier du 20 mai 1936 [5-n° 33, p.198 et s.] et l'arrêt Cohen du Conseil d'État du 9 décembre 1988 [5-n° 57, p.318 et s.], a permis à la jurisprudence de couvrir la quasi-totalité des faits pouvant être mis en cause au cours de la prise en charge des patients dans les ES [5, 6].

Des textes réglementaires avaient précédé ou ont suivi. Ils ont institué des procédures de signalement, d'analyse et d'exploitation de dérives potentielles ou avérées dans les systèmes de soins. Ce sont les multiples « *vigilances* » mises en place dans des domaines variés : pharmacovigilance, hémovigilance, matériovigilance, biovigilance, surveillance des infections liées aux soins, etc. Très vite, il est apparu que leur cloisonnement et leur spécificité ne permettaient pas de traiter l'ensemble des faits préjudiciables répertoriés et étudiés sous le terme d'évènement indésirable [7, 8].

## Les évènements indésirables en médecine

Comme le rappelle Denys Pellerin dans un article richement documenté [9], « *depuis l'introduction dans la loi, en 2002 [10], de la notion d'accident médical, des termes divers ont été utilisés pour en définir les caractères* ».

Dès 2002, à la suite de Patrice Queneau [11], l'Académie nationale de médecine a préféré le terme « **évènement indésirable** ». Il est maintenant officiellement retenu et utilisé dans tous les textes qui en traitent.

Ce terme transcende toute la terminologie habituelle : accident, aléa, risque, erreur, faute, etc. Tous ces concepts ont leur utilisation médicale et juridique propre mais très spécifique si on ne veut pas les détourner de leur sens premier.

Denys Pellerin écrit : « *...le terme d'évènement indésirable... reconnaît qu'il peut y avoir d'autres causes qu'une faute médicale ou la « faute à personne » à la survenue d'un évènement inattendu et profondément regrettable* ».

Est qualifié d'évènement indésirable :

- tout évènement dont la survenue potentielle est susceptible de provoquer un accident. Son identification *a priori*, son analyse et son traitement permettent d'anticiper un risque ;

— tout évènement dont la survenue a été responsable d'un accident. Son identification *a posteriori*, son analyse et son traitement permettent de tirer un enseignement pour en éviter la récurrence.

Une gradation des évènements indésirables a été établie qui va du simple incident ou dysfonctionnement à l'évènement indésirable grave (EIG) en passant par le « presque accident » [8] :

- ***l'évènement indésirable grave*** (*adverse event*) est défini [12] comme un évènement ayant une nature négative pour le patient, un caractère certain de gravité (cause ou prolongation de séjour hospitalier, incapacité, risque vital), et qui a un lien avec les soins de prévention, de diagnostic, de thérapeutique ou de réhabilitation ;
- ***le presque accident*** (*near miss*) est un évènement indésirable survenant au cours de la réalisation d'une action et qui finit par se neutraliser (spontanément ou par action volontaire) avant même la survenue de conséquences [13]. Ce concept est à rapprocher de l'expression « *évènement porteur de risque* » (EPR) utilisée dans l'accréditation de la qualité et de la pratique professionnelle des médecins et équipes médicales dans les disciplines dites à risques [14].

### **Le signalement de l'évènement indésirable et la confidentialité**

**La gestion des risques en médecine repose sur le signalement des évènements indésirables (graves ou non)** par les acteurs médicaux (signalement dit de classe I dans la typologie des systèmes de signalement) [8].

Ce signalement est la base du traitement de l'erreur en médecine qui, par son exploitation et le retour d'expérience, doit aboutir à la correction et à la prévention des erreurs et des risques [3-15].

L'HAS en a fait l'un des critères de base de l'accréditation de la qualité de la pratique professionnelle des médecins et des équipes médicales [16].

Ces mêmes signalements et traitements de l'erreur sont devenus une obligation dans les processus de certification des établissements de soins. [17].

En principe ce signalement est fait sous un double anonymat, celui de qui signale et celui du dossier du patient concerné par l'évènement indésirable ou l'erreur.

Un tel processus de signalement est actuellement mis en œuvre dans tous les États du monde disposant de structures sanitaires, sociales et juridiques comparables. Il est depuis longtemps l'objet des réunions de morbi-mortalité dans les services qui en ont la pratique. C'est lui qui devrait nourrir, dans les publications, les résultats statistiques fiables. C'est également lui qui alimente les bases de recueil des organismes de statistiques en santé publique dont le type est la « base REX » (retour d'expérience) du processus d'accréditation.

Pourtant *les résultats des systèmes de signalement de classe I* (par les acteurs médicaux) *sont globalement décevants* pour trois raisons [8] :

- une sous-déclaration massive ; l'ensemble de la littérature internationale en fait foi ;
- une définition trop floue des notions d'erreur ou d'évènement indésirable grave ;
- et, c'est le point essentiel, le **contexte d'insécurité juridique** dans lequel s'exerce ce signalement. Il conditionne la sous-déclaration, le défaut de signalement. Un groupe de travail de l'HAS sur « *Le statut juridique des activités d'évaluation de la qualité des soins* » a fait le constat suivant : « *L'activité d'évaluation de la qualité dans le domaine des soins est mise en œuvre dans un contexte d'insécurité juridique... A l'instar des pays occidentaux, la clarification juridique de la réalisation des activités d'évaluation et la protection des professionnels qui s'y engagent de bonne foi ne peuvent être obtenues sans aménagement de la législation* ».

Le même constat a été fait par Georges David et Claude Sureau [2, 3] et par Denys Pellerin [9]. Il en avait déjà été traité dans le rapport de l'ANAES (dont les missions ont été incorporées à celles de l'HAS) en 2003 [1].

Le couvert de l'anonymat est mis en doute dans une période où prévaut le principe de la transparence totale sur les faits. Il en résulte des effets secondaires à déplorer :

- le caractère **obligatoire** du signalement est mal compris s'il n'est pas couvert par une **mesure de protection** ;
- il est perçu par son auteur potentiel comme une **délation** vis-à-vis d'un collègue ou un **aveu de faute** de sa part ;
- la « victime » de l'évènement indésirable qui devrait donner son accord sur l'utilisation de son dossier [10], indûment informée, peut, même en l'absence de conséquences dommageables, en arguer pour introduire une réclamation qui peut aller jusqu'à la **judiciarisation** ;
- enfin, nous avons évoqué les conséquences sur la fiabilité des statistiques et des publications « scientifiques » en morbi-mortalité pourtant à la base de l'« *Evidence based medicine* ».

Une des causes, et non des moindres, est la loi du 4 mars 2002 [10]. Elle n'a pas pris la mesure d'un nécessaire changement de comportement. « *Le médecin profondément imprégné du devoir d'un exercice sans faille vivait dans le refoulement de la possibilité de la défaillance, de la notion d'erreur. La loi de mars 2002 qui ne reconnaît que deux explications, l'aléa ou la faute, n'a pas contribué à favoriser l'émergence d'un nouveau comportement qui intègre la notion d'erreur* » [9].

En obligeant à une transparence totale, cette loi stérilise l'utilisation de l'erreur comme élément de progrès médical grâce au retour d'expérience.

### **La sécurisation du signalement des évènements indésirables**

**Une bonne gestion du signalement des évènements indésirables nécessite une sécurisation juridique du système.**

#### **En France,**

- **le droit du travail**, qui concerne des millions de salariés, s'est largement engagé dans cette voie avec, en particulier, l'interdiction de toute sanction contre les salariés qui ont signalé des situations dangereuses, leur permettant même d'exercer un droit de retrait. Il est écrit dans le code du travail : « *art. L4131-1 : le travailleur alerte immédiatement l'employeur de toute situation de travail dont il a un motif raisonnable de penser qu'elle présente un danger grave et imminent pour sa vie ou sa santé ainsi que de toute défectuosité qu'il constate dans les systèmes de protection.* *Il peut se retirer d'une telle situation...* » et « *art. L4131-3 : aucune sanction, aucune retenue de salaire ne peut être prise à l'encontre d'un travailleur ou d'un groupe de travailleurs qui se sont retirés d'une situation de travail dont ils avaient un motif raisonnable de penser qu'elle présentait un danger grave et imminent pour la vie ou la santé de chacun d'eux* ».
- **le code de commerce**, dans un tout autre domaine, énonce le principe d'irresponsabilité du commissaire aux comptes ayant révélé des faits délictueux. L'article L.823-12 de ce code dispose que « *les commissaires aux comptes signalent à la plus prochaine assemblée générale ou réunion de l'organe compétent les irrégularités et inexactitudes relevées par eux au cours de l'accomplissement de leur mission. Ils révèlent au procureur de la République les faits délictueux dont ils ont eu connaissance, sans que leur responsabilité puisse être engagée par cette révélation* ».
- **le code de l'aviation civile** comporte une disposition similaire ; le principe de la limitation des sanctions disciplinaires, inscrit dans la loi n° 99-243 du 29 mars 1999 relative aux enquêtes techniques sur les accidents et les incidents dans l'aviation civile, est codifié : « *Art. L. 722-2 du Code de l'aviation civile — Toute personne impliquée, de par sa fonction, dans un incident qu'elle a spontanément et sans délai signalé à l'organisme permanent et, le cas échéant, à son employeur ne peut faire l'objet d'aucune sanction disciplinaire ou administrative sauf en cas de manquement délictueux ou répété aux règles de sécurité* ».

L'un de nous a eu l'occasion de se faire préciser ces dispositions le 6 juin 2007 lors d'un colloque à l'Académie de l'Air et de l'Espace au cours duquel il lui avait été demandé d'établir un parallèle sur le traitement des responsabilités dans

les domaines médicaux et de l'aviation civile. De ce point de vue les deux champs d'activité sont très proches.

Il n'y a pas, en France, de protection semblable pour la médecine dans le code de la santé publique.

Selon les juristes consultés pour ce rapport, cela répondrait à un *principe d'irresponsabilité tant civile que pénale susceptible d'atténuation aux termes de la jurisprudence dans deux seules hypothèses* : celle de l'abus quantitatif de révélations et celle de l'abus qualitatif de révélation. Le premier cas vise une multiplicité de révélations sans fondement, le second la révélation de faits purement imaginaires ou de mauvaise foi susceptibles d'engager la responsabilité pénale pour dénonciation calomnieuse.

**Hors de France**, à notre connaissance :

- aux États-Unis il existe, depuis novembre 2005, **un texte fédéral concernant la protection juridique** interdisant que les signalements volontaires puissent faire l'objet d'actions en justice ;
- il en est de même au Danemark en Australie et en Grande Bretagne.

La question de cette protection juridique a déjà été posée à l'Académie nationale de médecine par l'un de nous le 3 octobre 2006 [18]. La réponse du Pr. Laurent Degos, alors président de l'HAS, fut à la fois encourageante et décevante. Elle confirme tout ce qui a été dit précédemment : « *Les décrets sur l'évaluation des pratiques professionnelles, sur l'accréditation des médecins, sur la phase expérimentale de la déclaration des événements indésirables auprès de l'Institut National de veille sanitaire sont parus. Cependant, comme vous le soulignez, rien n'est dit sur le contexte d'insécurité juridique. Nous avons fait une étude juridique qui peut vous être transmise et qui ne donne comme solution qu'une modification de la loi, avec d'ailleurs une difficulté supplémentaire d'ajustement par rapport à la Constitution car tout dommage reconnu envers une personne doit lui être signalé et doit faire l'objet de dédommagement. D'autres pays ont réussi à mettre en place des lois de protection des professionnels que ce soit aux USA ou au Danemark.*

*Nous allons donc débiter une campagne de sensibilisation de la population pour expliquer que vouloir moins de risque dans le champ des soins oblige à avoir moins de transparence sur la délivrance des soins. Ce ne sera pas facile et nous espérons que l'Académie nationale de médecine nous accompagnera dans cette démarche ».*

La loi n° 2009 — 879 du 21 juillet 2009 (loi HPST) et le décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé, parus depuis, n'ont absolument pas répondu à ce besoin de protection juridique.

La protection des acteurs de soins, mérite bien, comme la protection des personnels de l'aviation civile, que l'Académie nationale de médecine s'en préoccupe pour améliorer la gestion des risques sur l'ensemble des spécialités médicales.

## RECOMMANDATIONS

L'Académie nationale de médecine est soucieuse d'assurer un meilleur signalement des événements indésirables dans l'exercice de la médecine de soins afin d'améliorer la qualité des pratiques professionnelles par l'exploitation d'un retour d'expérience bien documenté.

Elle souhaite, qu'à l'instar de ce qui existe en France dans les codes du travail, de commerce et de l'aviation civile, et dans certains Etats de droit dans le monde pour la médecine, qu'un texte législatif, inséré dans le code de la santé publique, assure la protection juridique des professionnels de santé qui s'engagent de bonne foi dans la démarche du signalement des événements indésirables à laquelle il sont par ailleurs tenus par les textes réglementaires.

**Soulignons qu'en aucun cas ce texte ne doit tendre à déresponsabiliser l'acteur de soins.**

Elle recommande que : *« toute personne, impliquée ou non, qui, de par sa fonction, informe de la survenue d'un évènement indésirable dans le déroulement des soins et conditions de soins donnés à un patient, évènement qu'elle signale spontanément et sans délais à l'organisme permanent chargé de le recueillir, conformément aux obligations des textes en vigueur, **ne puisse faire l'objet d'aucune sanction disciplinaire ou mise en cause juridictionnelle du fait de ce signalement, sauf en cas de manquement délibéré ou répété de sa part aux règles de sécurité ou de dénonciation sans fondement animée par l'intention de nuire** ».*

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Principes méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de santé — ANAES, janvier 2003.
- [2] DAVID G., SUREAU C. — De la sanction à la prévention. Pour une prévention des événements indésirables liés aux soins — rapport à l'Académie nationale de médecine - Séance du 28 mars 2006 — Bull. Acad. Natle Méd., 2006, 190, n° 9, 1993-1997.
- [3] DAVID G., SUREAU C. — De la sanction à la prévention de l'erreur médicale. Propositions pour une réduction des événements indésirables liés aux soins — Lavoisier — Editions Médicales internationales — Cachan 2006.
- [4] HUREAU J., HUBINOIS P. — La médecine systémique et la culture qualité-sécurité — Experts, 2006, n° 73, 30-36.



- [5] BERGOIGNAN-ESPER C., SARGOS P. — Les grands arrêts du droit de la santé — Dalloz édit. Paris 2010.
- [6] HUREAU J., POITOUT D. — L'expertise médicale en responsabilité médicale et en réparation d'un préjudice corporel — Elsevier Masson, 3<sup>e</sup> édition 2010.
- [7] MICHEL P. *et coll.* — Les évènements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale — *Études et résultats*, 2005, n° 398, 1-15.
- [8] AMALBERTI R. *et coll.* — Typologie et méthode d'évaluation des systèmes de signalement des accidents médicaux et des évènements indésirables — CCECQA — 11 décembre 2006.
- [9] PELLERIN D. — Les erreurs médicales — Les tribunes de la Santé — dossier « *La santé en échec* », 2008, n° 20, 45-56.
- [10] Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
- [11] QUENEAU P., BANNWARTH B. *et coll.* — Effets indésirables médicamenteux observés dans les services d'accueil et d'urgences français. Etude prospective de l'Apnet et propositions pour des mesures préventives — *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2002, 187, 647-670 et *Ann. Pharm. Fr.*, 2002, 63, 131-142.
- [12] BRENNAN *and all.* — Incidence of adverse events and negligence in hospitalised patients: results of the Harvard medical practice survey study — *New England Journal Med.*, 1991, 324, 370-376.
- [13] BARACH P., SMALL SD. — Reporting and preventing medical mishaps: lessons from non — medical near miss reporting systems — *BMJ*, 2000, (320), 759-763
- [14] Article D.4135-2 du code de la santé publique.
- [15] — L'erreur médicale — sous la direction de Sureau C., Lecourt D., David G. — PUF édit. 2006.
- [16] Haute Autorité de Santé — Décision du 11 juillet 2006 — JO du 17 octobre 2006.
- [17] HAS — Manuel de certification des établissements de soins. V 2010 — Direction de l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des Soins — juin 2009.
- [18] HUREAU J. — Question à L. Degos et réponse — *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2006, 190, n° 7, p. 1338.

\*  
\* \*

*L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 28 février 2012, a adopté le texte de ce rapport par 52 voix pour, 2 voix contre et 7 abstentions.*



## PRÉSENTATION D'OUVRAGES

Séance du 21 Février 2012

**DREUX C. et MATTÉI J.-F. — *Santé, Égalité, Solidarité. Des propositions pour humaniser la santé*, Springer, 2012, 1 vol, 325 pages.**

Cet ouvrage pose un problème toujours mal résolu : comment concilier la technicité croissante de la médecine, l'évolution de la société vers plus de loisirs, la crainte du médecin de poursuites judiciaires et le temps passé à des tâches administratives avec ce qu'est l'humanisme médical, c'est-à-dire l'écoute attentive d'un malade qui a sa personnalité propre et attend beaucoup de sa rencontre avec le médecin. Les auteurs de l'ouvrage ont tenté de répondre à la question en abordant ses différents aspects. Jean-François Mattéi introduit et conclut. Il introduit en s'interrogeant sur la condition humaine. Il cite Platon pour dire que l'homme a une inaptitude spontanée à vivre avec l'autre. S'il avait cité Rousseau qui déclare que l'Homme est naturellement bon et insiste sur les sentiments d'empathie qu'il éprouve vis-à-vis de ses semblables, ses conclusions auraient été différentes. Pascal peut réconcilier les deux opinions par sa fameuse formule qui dit que « l'Homme n'est ni ange, ni bête ». Jean-François Mattéi conclut en réclamant l'affermissement du lien social et en regrettant le comportement individualiste de nos contemporains. Pour lui, le lien social est garant de plus d'humanité. Il convient pour cela de régler sa conduite sur le respect du prochain. Il y a dans notre société des raisons d'espérer comme le développement du bénévolat et des raisons de s'inquiéter comme le rôle des inégalités sociales dans l'accès aux soins.

Entre cette introduction et cette conclusion, les différents contributeurs abordent chacun leur domaine propre. François-Bernard Michel, déjà signataire d'un rapport sur l'humanisme médical, et Bernard Charpentier soulignent la nécessité de l'enseignement de l'humanisme aux futurs médecins et aux professionnels de santé. Il faut enseigner la clinique, c'est-à-dire en plus de la séméiologie, tout ce qui s'attache à la relation soignant-soigné. Le recours aux examens biologiques, à l'imagerie et à l'informatique ne doit pas faire oublier cette obligation. Le médecin doit savoir quitter son ordinateur pour écouter son patient. L'humanisme médical doit être enseigné à toutes les étapes du cursus, en première année des études de santé par des enseignants spécialisés, à l'hôpital par les chefs de clinique et les chefs de service qui doivent donner un exemple quotidien et en ville auprès des médecins praticiens. Comme l'écrivent les deux auteurs, « l'humanisme est consubstantiel à la pratique des soins ». Maurice Tubiana explique pourquoi l'éducation pour la santé doit

commencer à l'école. Il faut faire comprendre tôt dans l'existence que la santé est un déterminant essentiel de la qualité de vie. On doit dès l'enfance et par l'éducation apprendre à protéger sa santé physique et mentale en évitant les comportements à risque. L'exemplarité de la conduite des parents reste un facteur essentiel. La protection de la santé demande aussi le dépistage précoce des handicaps et des désordres mentaux. Claude Dreux revient sur le principe de précaution, sujet sur lequel l'Académie s'est penchée à de multiples reprises. Comme l'avait suggéré Georges David, il propose de le remplacer par le principe d'anticipation, c'est-à-dire prévoir les risques pour mieux savoir les contrôler. Il souligne que « humanisme » veut dire « solidarité », donc que les pratiques de prévention doivent être obligatoires lorsque leur inobservance porte préjudice à la santé des autres. Pierre Bégue en donne un exemple avec les vaccinations. Il insiste sur le double bénéfique, individuel mais aussi collectif, qu'apportent les vaccins et donne quelques exemples des conséquences dramatiques des peurs vaccinales, augmentation des cancers du foie avec l'abandon de la vaccination contre l'hépatite B, augmentation de la prévalence de la rougeole avec la fausse alerte au risque d'autisme chez les enfants vaccinés, épidémie de diphtérie dans les pays de l'ex URSS avec la diminution de la couverture vaccinale. Là aussi, l'éducation du public et l'aide des médias, souvent responsables de la diffusion de craintes injustifiées, est indispensable.

L'humanisme médical requiert également la prise en charge de tout ce qui altère le bien-être et la santé dont au premier rang la douleur. Alain Serrié nous montre que le traitement de la douleur est un critère de qualité d'un système de santé et que son soulagement est un des premiers objectifs de la médecine. Jean-Pierre Olié, Alain Dervaux et Xavier Laqueille examinent le cas des maladies mentales et des addictions et s'attaquent aux clichés qui déforment leur vraie nature. Il souligne que ce sont des maladies semblables aux autres avec leurs causes, leurs symptômes et leurs traitements et que « dangerosité » n'est pas forcément associée à « troubles psychiques ». La psychiatrie reste la médecine où l'humanisme médical s'impose à l'évidence puisqu'elle traite les affects et les comportements. Claude Dreux et Fabienne Blanchet reviennent sur l'éducation thérapeutique en abordant le sujet de la personnalisation des soins. Ils montrent que l'éducation thérapeutique des patients à laquelle doivent participer les médecins, les pharmaciens, les paramédicaux et les associations de malades est un élément majeur de la prise en charge des maladies chroniques.

Le volet suivant de l'ouvrage étudie l'aspect social de l'humanisme médical. Antoine Flahault et Michel Setbon reprennent le titre du livre en parlant d'égalité et de solidarité, c'est-à-dire comment se mobiliser contre les inégalités sociales qui pèsent lourd dans les causes des maladies et l'accès aux traitements. L'épidémiologie produit et analyse les données sur la prévalence des maladies et des facteurs qui leur sont associés. Elle montre clairement que les disparités de santé ont une base sociale et qu'ainsi réduire ces inégalités, améliorera la santé de l'ensemble de la population. Danièle Sommelet donne l'exemple de la lutte contre les cancers. Le médecin doit non seulement traiter le patient, mais l'aider à résoudre les difficultés de la vie en lui

permettant de maintenir ses liens familiaux, professionnels et sociaux. Claude Hamonet examine ensuite les situations de handicap et de réadaptation. Il énumère une série de recommandations dont la principale me semble être de ne jamais dire à un patient qu'« il n'y a plus rien à faire ».

Les articles suivants considèrent l'humanisme aux deux extrémités de la vie. À la naissance, Bernard Salle et Gilles Crépin insistent sur la nécessité de concilier les mesures visant à favoriser la relation mère-enfant et l'accueil du nouveau-né dans sa famille avec le maintien d'une surveillance médicale de durée suffisante. Jean-Marie Mantz et Janine Mantz abordent le problème de l'enfant maltraité dans le milieu familial, la nécessité de dépister ces enfants en danger et de remédier à ces situations avec, en cas de désintérêt parental, le recours à l'adoption. Pierre Lecoz explique comment humaniser la fin de vie en renonçant à une obstination thérapeutique déraisonnable sans recours à l'euthanasie, mais en entourant et accompagnant le patient.

La dernière partie de l'ouvrage est comment aider l'entourage de la personne malade restant à domicile, sujet traité par Alice Casagrande et comment donner à l'hôpital un visage plus humain. Cette question qu'examinent François Chast et Christian Hervé est toujours à l'ordre du jour et nécessite l'évaluation répétée de la qualité de l'accueil matériel et humain.

Pour terminer, Claude Dreux prône un humanisme actif, nécessitant la mise en place de mesures précises pour assurer une qualité de vie dépassant les simples mesures de conservation ou rétablissement de la santé qui ont été détaillées dans les différents chapitres de l'ouvrage. Pierre Bégué dans son article citait Tronchin, un des rédacteurs de l'Encyclopédie de Diderot et d'Alembert. Je vais pour terminer en citer un autre, Rousseau, qui écrivait à propos de l'éducation des enfants « Hommes, soyez humains, c'est votre premier devoir, soyez-le pour tous les états, pour tous les âges, pour tout ce qui n'est pas étranger à l'Homme ».

Raymond ARDAILLOU

**AKATCHERIAN C. — *Je les ai tant aimés*, Libraire Antoine, Beyrouth, Octobre 2011, 125 pages.**

Carlo Akatcherian est professeur de Pédiatrie à l'Hôtel Dieu de Beyrouth et Membre correspondant étranger de notre compagnie.

Il a publié un premier livre en 2008 sur son père « Heirig mon Père », arménien ayant fui la Turquie avec ses parents au moment des massacres ; ce père a exercé de nombreux métiers au Moyen-Orient et au Caire avant de faire ses études de médecine à Beyrouth, de s'installer comme médecin praticien dans cette ville et de se marier.

Il publie ce livre intitulé, *Je les ai tant aimés*, sur son rôle de pédiatre à Beyrouth, sur son implication médicale à l'Hôtel Dieu de France, sur sa vie au service des enfants du Liban, sur ses relations avec les enfants et les parents.

Cet opuscule de 125 pages est divisé en chapitres qui rapportent un vécu soit avec un nouveau-né ou un enfant, soit avec leurs parents, ayant marqué l'auteur et laissant une cicatrice ou un souvenir heureux, une déception ou une remise en cause de soi-même. Avant chaque chapitre, une citation est mise en exergue, empruntée le plus souvent à Philippe Meirieu.

Un chapitre intéressant est celui portant sur la création d'abord d'une consultation de pédiatrie quelques jours par semaine puis tous les jours à l'Hôtel Dieu. Compte tenu de la réputation de cette consultation et de l'affluence observée, enfin un service de pédiatrie est créé ; à ce propos, l'auteur relate l'aide du conseiller culturel français de l'Ambassade de France qui a soutenu le projet de la création d'un service de pédiatrie à l'Hôtel Dieu et ceci contre l'avis des autorités administratives et médicales de l'hôpital. Cette création n'a pu se réaliser que grâce à la générosité sans contrepartie de firmes d'alimentation pédiatrique. Actuellement, ce service agrandi avec un service de réanimation néonatale et pédiatrique a acquis une réputation indiscutable dans tout le Moyen-Orient. Des élèves ont été formés pour étoffer le staff médical.

Carlo Akathcherian est un pédiatre au grand cœur, sans appât du gain ; il écrit page 117 : « mon désir n'admet pas la soif du gain et la recherche de la gloire ne m'influence pas dans l'exercice de mon art ; mais du fait des circonstances, je me trouve installé dans un milieu où on devait pratiquer une médecine privée, concurrentielle et payante ; mais devant certaines situations sociales de ma clientèle, j'agirai en conséquence ». C'est-à-dire que dans maintes circonstances, Carlo ne demandait aucun honoraire.

Carlo Akatcherian, pédiatre, témoigne dans ce livre d'une compréhension permanente des autres, de leur besoin avec une intensité que certains hommes du pourtour de la Méditerranée et du Liban en particulier développent dans un pays où les gens sont appelés à vivre ensemble bien que de culture et de religion différentes.

Bernard SALLE

### **Séance du 28 Février 2012**

**DENIS F., PLOY MC., MARTIN C., BINGEN É. et QUENTIN R. — *Bactériologie médicale, techniques usuelles*, Elsevier Masson, Paris, 2011, 631 pages.**

Le livre « Bactériologie médicale, techniques usuelles », édité par Elsevier Masson, est un ouvrage collectif élaboré sous l'égide de notre confrère François Denis, et de plusieurs collaborateurs hospitalo-universitaires (Marie-Cécile Ploy, Christian Martin, Édouard Bingen, Roland Quentin). Il s'agit de la seconde édition, revue et

augmentée, d'un ouvrage publié en 2007. Le livre qui compte 631 pages est entièrement rénové, avec une actualisation rigoureuse des connaissances, une nouvelle iconographie, une bibliographie des ouvrages de référence et un index analytique, si précieux au lecteur pressé.

Voici donc présentée aux professionnels biologistes une véritable somme, désormais incontournable, des connaissances les plus récentes de la Bactériologie médicale. Le livre aborde les aspects technologiques de façon détaillée et pragmatique et explique comment le laboratoire de bactériologie peut aider au diagnostic et au traitement des infections bactériennes.

La première partie de l'ouvrage est consacrée aux technologies générales, depuis l'examen bactériologique de base des prélèvements jusqu'aux techniques de biologie moléculaire, à l'automatisation des examens, à la sécurité biologique, à l'utilisation d'Internet et à l'accréditation. Tous ces aspects sont rarement traités de façon aussi complète dans un ouvrage médical. C'est certainement la partie la plus difficile d'un tel ouvrage et souvent la plus utile aux bactériologistes confrontés à des problèmes pratiques quotidiens. La seconde partie est consacrée à l'étude bactériologique des produits pathologiques (hémoculture, liquide céphalo-rachidien, selles, urines...), incluant les techniques pour tester le matériel, les incidents transfusionnels, les prélèvements pour contrôler l'assistance médicale à procréation ou encore les cultures de cellules ou de tissus. Suit un ensemble des chapitres consacrés à l'identification des bactéries médicales. Tous ces chapitres sont remarquablement illustrés de photographies et couleur, et de nombreux schémas qui facilitent la lecture de l'ouvrage. Il faut souligner le caractère exhaustif de la présentation des bactéries médicales. Les deux dernières parties du livre traite du rôle de laboratoire dans l'instauration d'une surveillance d'antibiotiques et des démarches, documentations et adresses utiles à la pratique des bactériologistes.

La lecture de l'ouvrage est facile, sa présentation soignée et remarquablement claire, les chapitres très structurés, toujours suivie d'une bibliographie « pour en savoir plus ». Un classique.

Patrick BERCHE.





## **ACTES DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MÉDECINE**

**Séance du mardi 7 février 2012**

*Présidence de M. André-Laurent PARODI, président*

---

### **ORDRE DU JOUR**

#### *Présentation du rapport*

**Place des génériques dans la prescription**, par Charles-Joël MENKÈS, au nom de la commission II.

#### *Séance dédiée à l'insuffisance intestinale chronique et transplantation*

**Présentation** par Bernard LAUNOIS

#### *Introduction*

**Stratégie de l'adaptation du grêle court** par Bernard MESSING (Gastro-entérologie, Hôpital Beaujon — Clichy), Francisca JOLY, Olivier CORCOS

#### *Communications*

**La transplantation intestinale : indications et stratégie** par Olivier GOULET (gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques. Hôpital Necker-Enfant malades — Paris).

**Physiopathologie du greffon intestinal** par Sabine SARNACKI, Olivier GOULET Nicole BROUSSE, Nadine CERF-BENSUSSAN (Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades — Paris).

**Indications et résultats de la transplantation intestinale chez l'adulte** par Francisca JOLY et Yves PANIS (Chirurgie colorectale, Pôle des maladies de l'appareil digestif — PMAD — Hôpital Beaujon — Clichy).

## ACTES

### NÉCROLOGIE

**Le Président annonce le décès survenu à Toulouse (Haute-Garonne) le 1<sup>er</sup> février 2012 du Professeur Louis DOUSTE-BLAZY, membre titulaire dans la 3<sup>ème</sup> division, section des sciences biologiques.**

Le professeur Louis DOUSTE-BLAZY est décédé le 1<sup>er</sup> février 2012, à l'âge de 90 ans. Il était membre de l'Académie nationale de médecine depuis 1984, année où il a été élu Membre correspondant. Membre titulaire en mars 1990, il avait accédé à l'éméritat en 2006.

Louis DOUSTE-BLAZY avait fait ses études de médecine, à Toulouse. Agrégé de Biochimie Médicale en 1955, il obtenait de surcroît la même année, un Doctorat es Sciences et l'année suivante, le Doctorat en Pharmacie.

Chef du laboratoire de Biochimie du Centre anti-cancéreux de Toulouse, il devient Chef de Service de Biochimie du CHR de Toulouse-Purpan en 1973, poste qu'il occupe jusqu'en 1987.

Il a été Directeur de l'Unité Inserm de Biochimie des Lipides de 1972 à 1986.

C'est dans ce cadre que Louis DOUSTE-BLAZY a développé la partie la plus significative de ses recherches, lesquelles ont porté plus spécialement sur plusieurs entités pathologiques associées à des altérations cellulaires ou titulaires impliquant le métabolisme lipidique.

Ses travaux ont fait l'objet de plus de 400 publications.

Louis DOUSTE-BLAZY était Chevalier de la Légion d'honneur.

Ses obsèques ont eu lieu ce samedi 4 février dans la Cathédrale Saint-Étienne de Toulouse. L'Académie était représentée par nos collègues, Jacques BAZEX et Jacques CAEN. Ce dernier y a prononcé un bref éloge.

## CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Dr Piernick CRESSARD, Président de la Section Ethique et Déontologie du Conseil national de l'Ordre des médecins, remercie pour l'envoi du rapport « *Techniques d'analyse du génome et de son expression : Applications médicales* », adopté par l'Académie.

Le Dr Pierre TAJFEL sollicite le patronage de l'Académie pour la 5<sup>ème</sup> Journée Douleur organisée au Palais des Congrès de Versailles, le 16 octobre 2012, sur le thème : « *La Douleur et le Patient douloureux. Mieux comprendre pour mieux soulager* ».

*Le patronage est accordé.*

Le Dr Michel JOURDE, Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de chirurgie dentaire, par lettre du 1<sup>er</sup> février 2012, s'étonne que son Académie n'ait pas été informée de la mise en place, à l'Académie nationale de médecine, d'un groupe de travail consacré à la création du diplôme d'études spéciales en chirurgie buccale.

*Le Secrétaire perpétuel a répondu que les travaux du groupe de travail présidé par Claude Henri Chouard n'étaient pas terminés et que ce dernier prendrait contact avec le Dr Jourde afin de lui proposer de l'auditionner.*

Le Pr Jean-Pierre CAZENAVE, par courriel du 5 février 2012, informe de son souhait d'évoquer la mémoire de Robert Waitz lors d'une séance de l'Académie.

*Cette proposition est acceptée.*

Le Pr George CONTOPOULOS, Président de l'Académie d'Athènes, remercie l'Académie d'avoir bien voulu signer la résolution adressée à la Commission Européenne afin d'aider particulièrement les institutions académiques et de recherche en Grèce.

M. François BRICAIRE (Paris) renouvelle sa candidature à une place de membre titulaire dans la 4<sup>ème</sup> division, section hygiène et épidémiologie.

M. Philippe BOUCHARD (Paris), membre correspondant dans la 1<sup>ère</sup> division, médecine et spécialités médicales, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans cette même division.

M. Dominique PRINGUEY (Nice) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 4<sup>ème</sup> division, section médecine sociale.

## **Séance du mardi 14 février 2012**

*Présidence de M. André-Laurent PARODI, président*

---

### **ORDRE du JOUR**

#### *Vote du rapport*

**Place des génériques dans la prescription**, par Charles-Joël MENKÈS, au nom de la commission II.

#### *Séance thématique : L'adolescence et ses troubles*

##### *Introduction*

**La signification bio-anthropologique de la puberté**, par Jacques BATTIN.

##### *Communications*

**Le contrôle génétique de l'initiation de la puberté** par Nicolas de ROUX (Inserm U 676, Hôpital Robert Debré — Paris), Carine VILLANUEVA.

**Les indications des traitements freinateurs de la puberté en pédiatrie** par Jean-Claude CAREL (Endocrinologie-diabétologie pédiatrique et Inserm U 690, Hôpital Robert Debré — Paris).

**Prises de risque inconsidérées, suicides et tentatives de suicide à l'adolescence** par Xavier POMMEREAU (Pôle aquitain de l'adolescent du CHU de Bordeaux, Centre Abadie.)

**Conclusion** par Jacques BATTIN

## ACTES

### CORRESPONDANCE OFFICIELLE

La Secrétaire d'État chargée de la santé remercie, par lettre du 7 février 2012 sous la signature de sa Chef de Cabinet, Isabelle Schmid, pour l'envoi du rapport sur « *la situation et les perspectives de développement de l'épidémiologie en France en 2011* » et du communiqué « *A propos des sorties précoces de maternité* », adoptés par l'Académie.

### CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Pr Detlev GANTEN, membre associé étranger de l'Académie et Président de la Charité-Universitätsmedizin Berlin, sollicite la désignation d'un représentant de l'Académie nationale de médecine au sein d'un groupe de travail, coordonné par l'Académie des Sciences Leopoldina et l'Aviesan, qu'il met en place dans le cadre du projet de coopération franco-allemand en Santé publique.

*Pierre Corvol qui a accepté, représentera l'Académie. Il sera aidé par Alfred Spira qui a également accepté.*

Le Pr Jean-François BACH sollicite la désignation de deux membres de l'Académie nationale de médecine pour participer à un groupe de travail interacadémique (Sciences, Académie nationale de médecine, Technologie et Sciences morales et politiques) sur l'expertise (plutôt scientifique que juridique).

*André Aurengo et Alfred Spira qui ont accepté représenteront l'Académie.*

M. François HEBERT, Directeur général adjoint de l'AFSSAPS, souhaite obtenir l'avis de l'Académie sur une demande d'autorisation à préparer et délivrer des allergènes déposée par M. Laurent Artaud.

Le Pr Jeanne BRUGERE-PICOUX, Présidente de l'Académie Vétérinaire de France, sollicite la possibilité de tenir la séance solennelle de son Académie dans les locaux de l'Académie nationale de médecine, le jeudi 6 décembre 2012 à partir de 14 heures.

*Cette demande est acceptée.*

Conformément à l'article 4 — II du règlement, l'honorariat est attribué au Pr Roland MASSE, membre correspondant dans la 4<sup>e</sup> division, section des sciences vétérinaires.

## Séance du mardi 21 février 2012

Présidence de M. André-Laurent PARODI, *président*

---

### ORDRE du JOUR

#### *Présentation du rapport*

**Signalement des évènements indésirables en médecine. Protection juridique**, par Jacques HUREAU, au nom d'un groupe de travail de la Commission XVII-Éthique et Droit.

#### *Vote*

**Eméritat** de M. François LEGENT, membre titulaire dans la 2<sup>e</sup> division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

#### *Élections*

*Dans la 2<sup>e</sup> division, chirurgie et spécialités chirurgicales*

— **d'un membre titulaire (résidant)** en remplacement de M. Pierre BANZET, nommé membre émérite.

*Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis* : MM. Michel GERMAIN, Patrice TRAN BA HUY, Guy VALLANCIEN

— **d'un membre correspondant (non résidant)** en remplacement de M. Alain MORGON, démissionnaire.

*Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis* : MM. Jean-Marc VITAL (Bordeaux), Karim BOUDJEMA (Rennes)

— **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. Frans UYTENBROECK, décédé.

*Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis* : MM. Jaime PAULOS (Santiago du Chili), Mongi ZLITNI (Tunis)

*Dans la 4<sup>e</sup> division, section médecine sociale*

— **d'un membre correspondant (non résidant)** en remplacement de M. Georges CHARPAK, décédé.

*Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis* : MM. Olivier JARDÉ (Amiens)  
Patrick LEMOINE (Lyon)

*Séance dédiée aux démences non Alzheimer*

**Présentation** par Bernard LECHEVALIER

*Communications*

**Les démences vasculaires** par Marie-Germaine BOUSSER et Hugues CHABRIAT, (Neurologie, Hôpital Lariboisière — Paris).

**De la maladie de Pick aux démences fronto-temporales** par Florence PASQUIER (Neurologie, Hôpital Salingro — Lille) Vincent DERAMECOURT, Florence LEBERT.

**Une démence fréquente : la démence à corps de Lewy** par Vincent de la SAYETTE, Fausto VIADER et Françoise CHAPON (Neurologie, CHU Caen).

*Présentation d'ouvrages*

**Je les ai tant aimés** par Carlo AKATCHÉRIAN. Éditions Antoine, 2011. *Présentation faite par Bernard SALLE.*

**Santé, égalité, solidarité. Des propositions pour humaniser la santé**, par Claude DREUX et Jean-François MATTÉI. Éditions Springer, 2011. *Présentation faite par Raymond ARDAILLOU.*

ACTES

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

M. Bernard ACCOYER informe l'Académie que l'Assemblée nationale a adopté la proposition de résolution (n° 4008) sur la mise en œuvre du principe de précaution.

M. Jean LÉONETTI, Ministre chargé des affaires européennes, informe l'Académie de la ratification par la France de la Convention pour la protection des droits de

l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, dite « Convention d'Oviedo ».

### CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Dr Jackie AHR, Secrétaire général adjoint du Conseil national de l'Ordre des médecins, remercie pour l'envoi du rapport intitulé « *Situation et perspectives de développement de l'épidémiologie en France en 2011* » et du communiqué « *A propos des sorties précoces de maternité* », tous les deux adoptés par l'Académie.

M. Philippe FREYSSINET, Directeur général adjoint de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), demande à l'Académie de lui soumettre des propositions de projets d'études pour l'année 2013.

*MM. Michel Aubier, Henri Rochefort et André Laurent Parodi ont accepté de préparer des propositions de projets.*

Le Dr Françoise GUIZE, Présidente de l'AFEM, sollicite l'autorisation d'organiser la cérémonie de remise des bourses aux étudiants de l'AFEM dans les locaux de l'Académie.

*L'autorisation lui est donnée.*

Le Dr Patrick ROMESTAING transmet copie de la réponse du Secrétariat d'État à la santé à la lettre co-signée par le Conseil de l'Ordre national des médecins et par l'Académie et adressée au ministre de la Santé, concernant les injections d'acide hyaluronique autour de la bouche par les chirurgiens dentistes.

Réponse du Président à M. Yves MEDINA, Président du CODEEM, informant de la création du Comité de déontovigilance des Entreprises du médicament et à son mode de fonctionnement.

Réponse du Secrétaire perpétuel au Directeur général adjoint de l'Afssaps sollicitant l'avis de l'Académie sur une demande d'autorisation à préparer et à délivrer des allergènes déposée par M. Laurent Artaud.

*Après consultation de la Commission I, le Secrétaire Perpétuel a donné un avis favorable.*

Réponse du Secrétaire perpétuel au Ministère de la Santé sollicitant l'avis de l'Académie sur un projet de décret autorisant les manipulateurs d'électroradiologie médicale à préparer des médicaments radiopharmaceutiques.

*Après consultation de la Commission XVII, le Secrétaire perpétuel a donné un avis défavorable.*



M<sup>me</sup> Marie VIDAILHET (Paris) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1<sup>ère</sup> division, médecine et spécialités médicales.

### ÉMÉRITAT

M. François LEGENT, membre titulaire dans la 2<sup>e</sup> division, chirurgie et spécialités chirurgicales, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

### ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle

— **l'élection d'un membre titulaire (résidant) dans la 2<sup>ème</sup> division, chirurgie et spécialités chirurgicales**, en remplacement de M. Pierre BANZET, nommé membre émérite.

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

- M. Michel GERMAIN
- M. Patrice TRAN BA HUY
- M. Guy VALLANCIEN

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	92
suffrages exprimés :	92
majorité (absolue) :	47
ont obtenu :	
M. Michel GERMAIN	27
M. Patrice TRAN BA HUY	56
M. Guy VALLANCIEN	7
Bulletins blancs marqués d'une croix	2
Bulletin nul	<u>0</u>
	92

M. Patrice TRAN BA HUY, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 2<sup>e</sup> division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **l'élection d'un membre correspondant (non résidant) dans la 2<sup>e</sup> division, chirurgie et spécialités chirurgicales**, en remplacement de M. Alain MORGON, démissionnaire.

M. Jean-Marc VITAL (Bordeaux) est élu.

— **l'élection d'un membre correspondant étranger dans la 2<sup>e</sup> division, chirurgie et spécialités chirurgicales**, en remplacement de M. Frans UYTENBROECK, décédé.

M. Mongi ZLITINI (Tunis) est élu.

— **l'élection d'un membre correspondant (non résidant) dans la 4<sup>e</sup> division, section de médecine sociale**, en remplacement de M. Georges CHARPAK, décédé.

M. Olivier JARDÉ (Amiens) est élu.

## Séance du mardi 28 février 2012

*Présidence* de M. André-Laurent PARODI, *président*

---

### ORDRE DU JOUR

#### *Vote du rapport*

**Signalement des évènements indésirables en médecine. Protection juridique**, par Jacques HUREAU, au nom d'un groupe de travail de la Commission XVII-Éthique et Droit.

#### *Hommage*

**Hommage à Robert WAITZ**, par Jean-Pierre CAZENAVE et Georges HAUPTMAN.

#### *Information*

**Pour l'accès au Dictionnaire sur le site de l'Académie et internet**, par Jacques HUREAU et Vitorio DELAGE.

#### *Communications*

**Risque de dégénérescence cancéreuse de l'adénome hépatocellulaire solitaire et multiple. Confrontation des données immuno-histochimiques et radiologiques. Conséquences thérapeutiques**, par Jacques BAULIEUX (Membre de l'Académie nationale de médecine, chirurgie générale, digestive et transplantation hépatique, Hôpital de la Croix Rousse — Lyon), Anne-Frédérique MANICHON, Brigitte BANCEL, Emmanuel D'ERRICO, Olivier RASPADO, Christian DUCERF, Jean-Yves MABRUT, Agnès RODE.

**Hydatidose vertébrale : approche diagnostique et thérapeutique** par Mongi ZLITNI (Membre correspondant étranger de l'Académie nationale de médecine, Orthopédie, Hôpital Charles Nicolle — Tunis).

**Repérage des détenus admis en maison d'arrêt ayant des consommations de substances psychoactives** par Olivier JARDÉ (Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, Médecine légale et sociale et santé publique, CHU d'Amiens-Picardier), Maxime GIGNON.

### *Information*

**Traitement de l'hypertension artérielle : présent et perspectives**, par Pierre-François PLOUIN (Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine) et Nicolas POSTEL-VINAY.

### *Présentation d'ouvrage*

**Bactériologie médicale, techniques usuelles** par François DENIS, Marie-Cécile PLOY, Christian MARTIN, Édouard BINGEN et Roland QUENTIN. Éditions Elsevier Masson 2011. *Présentation faite par Patrick BERCHE.*

## ACTES

## NÉCROLOGIE

**Le Président annonce le décès survenu à Lyon (Rhône) le 17 février 2012 du Professeur Georges FAUCON, membre correspondant dans la 3<sup>e</sup> division, section des sciences biologiques.**

Le Professeur Georges FAUCON est décédé le 17 février 2012, à l'âge de 83 ans.

Il était membre correspondant national de notre Compagnie dans la Division des Sciences Biologiques, depuis le 21 avril 1992 ; admis à l'honorariat depuis mars 2007.

Il avait été nommé Professeur titulaire dans la Chaire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Lyon, en 1966, alors âgé de 38 ans.

Formé à l'École de Physiologie du Doyen Hermann, Georges Faucon s'est consacré à la recherche en pharmacologie cardio-vasculaire. Il est l'auteur de nombreuses publications dans les journaux de niveau international et d'un ouvrage de Pharmacologie cardio-vasculaire, pulmonaire et rénale.

Praticien Hospitalier à l'hôpital de Grange-Blanche en 1985, il s'était attaché à l'étude du métabolisme d'un anti-cancéreux, la daunorubicine, plus particulièrement sur les mécanismes de cardiotoxicité.

Le Professeur Georges FAUCON était Chevalier dans l'Ordre de la Légion d'honneur et dans celui des Palmes Académiques.

### **CORRESPONDANCE OFFICIELLE**

Le directeur général pour l'enseignement supérieur et l'insertion professionnelle informe qu'une dotation exceptionnelle 2012 de 178 120 € a été accordée à l'Académie pour l'aider dans le financement d'une partie des travaux de mise en sécurité du 4<sup>e</sup> étage.

### **CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE**

Le Pr Mongi ZLITNI (Tunis) remercie pour son élection à une place de membre correspondant étranger dans la 2<sup>e</sup> division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

# 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 3 320 caractères (45 lignes de 76 caractères où sont compris les espaces et la ponctuation) soit  $3\,320 \times 10 \text{ pages} = 33\,200$  caractères maximum. Dans ces 10 pages sont inclus : tableau, iconographie et bibliographie.

Le texte 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 et en anglais.

Les résumés français et anglais seront accompagnés des mots-clés et des key-words répertoriés à l'Index Medicus.

L'iconographie sera limitée à quatre tableaux ou documents photographiques. Chacun de ces documents sera présenté indépendamment du texte, avec au dos un numéro et une indication de positionnement. Les légendes seront rédigées sur une feuille séparée, numérotées suivant leur ordre dans le texte.

La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

Les articles seront transmis par e-mail. La correction des épreuves sera exclusivement d'ordre typographique.

Les tirés-à-part seront fournis gratuitement sous forme de PDF. Des exemplaires sur papier 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**

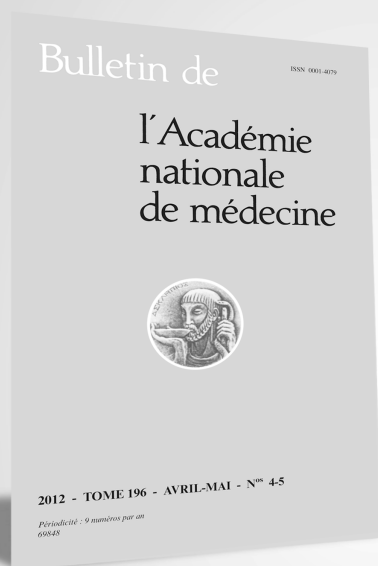
**16, rue Bonaparte**

**75272 Paris Cedex 06**

*Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55*

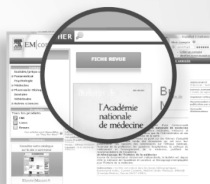
*Email : s.duchaffaut@academie-medecine.fr*

# 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](http://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](mailto: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](http://www.elsevier-masson.fr/revue/BANM)

\* L'accès à la version numérique de votre revue sur [www.em-consulte.com](http://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](mailto: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. Raymond ARDAILLOU.*

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<sup>er</sup> 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 4<sup>e</sup> trimestre 2012 — N° 0190.  
commission paritaire n° 787 AD