

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE
DE MÉDECINE

publié par

MM. Daniel COUTURIER, Secrétaire perpétuel
et Jean-François ALLILAIRE, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean CAMBIER
Adjointe à la Rédaction : Sibylle du CHAFFAUT



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.

Daniel COUTURIER, Secrétaire perpétuel
et Jean-François ALLILAIRE, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean CAMBIER
Adjointe à la Rédaction : Sibylle du CHAFFAUT

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

sommaire

Éloge de

1079 Jean FLAHAUT (1922-2015)

Claude Dreux

Séance dédiée : « Le syndrome de Guillain-Barré »

1085 Syndrome de Guillain-Barré : rappel historique

Guillain-Barre syndrome: a historical review

Jacques Philippon

1091 Les formes axonales du syndrome de Guillain-Barré en Asie

Axonal variants of Guillain-Barré syndrome in Asia

Jean-Michel Vallat, Stéphane Mathis, Laurent Magy

- 1101 Syndrome de Guillain-Barré : prise en charge thérapeutique**
Guillain-Barré syndrome: current and future options for treatment
Jean-Marc Léger, Bahram Haghi, Raquel Guimarcos-Costa

Communications

- 1115 Le facteur de transcription FOXL2 : un acteur clé de la différenciation de l'ovaire, de son maintien et de la fertilité**
The transcription factor FOXL2: a key player of ovarian differentiation, maintenance and fertility
Reiner A. Veitia
- 1129 La plaque de Randall: à l'origine des calculs rénaux**
Randall's plaque promotes kidney stones
Emmanuel Letavernier, Michel Daudon
- 1141 L'éradication de la tuberculose : progrès et obstacles**
Eradication of tuberculosis: progresses and obstacles
Christian Perronne
- 1155 Usage et mésusage des médicaments psychotropes : les antipsychotiques, nouvelle panacée pour les troubles psychiatriques ?**
Use and misuse of antipsychotic drugs: are antipsychotic drugs the new panacea for psychiatric disorders?
Hélène Verdoux, Élodie Pambrun, Marie Tournier, Bernard Begaud
- 1167 Pied et chaussure : un couple à risque médical méconnu**
Foot and shoe: an ignored couple at medical risk
Alain Goldcher
- 1179 Approches génomiques prénatales pour la détection des mutations géniques associées à des maladies génétiques liées à des anomalies échographiques**
Genomic approaches for the detection of gene mutations associated with genetic disorders presenting with fetal ultrasonographic abnormalities
Constantin Pangalos
- 1191 Narcolepsie: Lien avec l'infection et la vaccination antigrippale H1N1 ?**
Narcolepsy: Role of H1N1 vaccination and infection
Yves Dauvilliers
- 1203 Intérêts de l'étude des interactions précoces mère-bébé par des méthodes automatisées de traitement du signal social : applications à la psychopathologie**
Synchrony, early interaction and psychopathology: relevance for clinical practice and research
David Cohen Sylvie Viaux, Catherine Saint-Georges, Chloé Leclère, Mohamed Chétouani, Jean Xavier

Information

- 1221 Zika, une arbovirose et des moustiques : quels risques pour la métropole ?**
Zika: arbovirus and mosquitoes: what risks for a metropolis?
François Bricaire, Pierre Bégué, au nom de la Commission « Maladies infectieuses et tropicales »

Rapports

- 1225 16-07 Prise en charge des maladies chroniques : redéfinir et valoriser le rôle du médecin généraliste**
Improving management of chronic diseases by generalist practitioner
Claude Jaffiol, Pierre Godeau, Bernard Grosbois (Rapporteurs), au nom de la commission XVI (Parcours de soins et organisation de soins)
- 1241 16-08 L'avenir de l'immunologie clinique et l'allergologie (à la demande du Secrétariat d'état à l'Enseignement supérieur et à la recherche)**
The future of allergology and clinical immunology
Yvon Lebranchu (Rapporteur), au nom d'un groupe de travail de la Commission XV (Enseignement, Recherche — Parcours de formation)

Chronique historique

- 1249 L'Hôpital Boucicaut : 100 ans de médecine**
Michel A. Germain, Jacques Trotoux

Présentations d'ouvrage

- 1259 Vallancien G.** — La médecine sans médecin ? Le numérique au service du malade. Paris: Gallimard collection le débat, 2015, 304 p. *Présentation par Vincent Delmas*
- 1260 Rodhain F.** — Le parasite, le moustique, l'homme... et les autres. Essai sur l'éco-épidémiologie des maladies à vecteurs. Paris: Éditions Docis ; 2015. *Présentation par André-Laurent Parodi*

Vie de l'Académie

Conférence

- 1263 Avis n° 124 du CCNE sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit**
Jean-François Mattei

- 1269 Actes**

Recommandations aux auteurs

- 1283 Instructions**

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

- 1285 Tarifs et modalités**

Éloge de Jean FLAHAUT (1922-2015)

Claude DREUX *



Grande fut mon émotion quand notre Secrétaire perpétuel Daniel Couturier me fit l'honneur de me demander de prononcer l'éloge de mon ami, de notre confrère Jean Flahaut, décédé le 5 octobre 2015.

Il argumenta cette proposition en me disant que nos carrières professionnelles furent parallèles à une quinzaine d'années d'intervalle : pharmaciens, Doyens de la Faculté de Pharmacie de Paris, Présidents de l'Académie nationale de Pharmacie, puis Membres de l'Académie nationale de médecine.

Il aurait pu ajouter que notre amitié très profonde datait de plus de 50 années, sans aucune ombre, amitié partagée avec son épouse Simone OLIVE, décédée en 2010, Pharmacien à la forte personnalité, qui aimait beaucoup mon épouse disparue 2 ans plus tôt.

Il aurait pu dire également que jusqu'au décanat nos parcours furent également parallèles puisqu'à cette époque le passage obligé du diplôme de pharmacien aux fonctions professorales passait par la Faculté des Sciences : Licence, 3^e Cycle et Doctorat, avant d'affronter les difficiles épreuves de l'Agrégation de l'Enseignement supérieur pour acquérir le titre de Maître de Conférences agrégé prélude à la nomination espérée de Professeur.

Mais j'arrêterai là le parallélisme de nos carrières pour éviter l'écueil fréquent du propre panégyrique de l'orateur sous le prétexte de valoriser la qualité de la personne honorée !

* Membre de l'Académie nationale de médecine. Président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie

Un grand merci à Madame Nicole Flahaut-Huttepin, fille de notre éminent confrère, au Professeur René Ceolin qui prononça son éloge à l'Académie de Pharmacie, au professeur François Chast qui honora sa mémoire à la Société d'Histoire de la Pharmacie et à tous ceux qui ont connu, apprécié et aimé le Doyen Jean Flahaut.

Plusieurs membres de sa famille, de ses amis et élèves sont présents aujourd'hui.

*
* *

Jean Flahaut naquit le 19 mars 1922 à Champigny sur Marne, fils et petits-fils de pharmaciens, il paraissait destiné, comme il l'écrit lui-même, à tenir après eux l'officine paternelle.

Après une petite enfance heureuse, il est atteint à 12 ans d'un syndrome fébrile mal diagnostiqué qui le contraint pendant 2 années au repos à Hendaye. Il se décrit à 14 ans comme « un grand gaillard à l'accent méridional toujours coiffé d'un bérêt basque, mais désespérément ignare ! ».

Il revient guéri et il opère un rattrapage express, impossible aujourd'hui, grâce au Directeur du Collège d'Epernon qui lui fit parcourir 5 années de scolarité en 2 ans ! Il obtient le baccalauréat avec la mention BIEN (en août 1940), une vraie mention à cette époque qui le fit songer aux Grandes écoles (Polytechnique en particulier), mais son père lui dit : « *mon fils, l'avenir est incertain, nous avons cette officine, seule chose sûre en ces temps troublés, inscris-toi à la Faculté de Pharmacie* ». C'est ainsi qu'il devint pharmacien sans l'avoir voulu, écrit-il !

Cependant, pour satisfaire un désir contrarié, il suivit parallèlement les enseignements de licence de la Faculté des Sciences. Jugez du peu : Mathématiques générales, Chimie générale, Physique générale particulièrement difficile, et Mécanique rationnelle.

En 1945, à 23 ans, il est diplômé pharmacien et Licenciés ès Sciences. Il sera Docteur ès-Sciences physiques à 27 ans et Maître de Conférences agrégé à 31 ans, une performance !!

À la Faculté des Sciences pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Paris V, aujourd'hui Paris-Descartes, il est nommé Professeur de Chimie minérale, il deviendra Doyen et Vice-Président de l'Université de 1976 à 1982. L'Académie nationale de Pharmacie lui fut alors grandement ouverte en 1977 et il en deviendra le Président en 2001.

Le parallélisme entre nos deux carrières universitaires et académiques en pharmacie s'arrête là. Nous nous retrouverons à l'Académie nationale de médecine où il fut élu membre titulaire en 1983. Je l'y rejoignis 14 ans plus tard. Nous en fûmes très honorés et heureux.

À une brillante carrière universitaire, Jean Flahaut ajouta une carrière exemplaire de chercheur en Sciences physiques et chimiques au sein du CNRS.

En septembre 1945, il pénétra dans le Laboratoire de Chimie minérale de la Faculté de Pharmacie de l'avenue de l'Observatoire sous l'autorité des Professeurs Picon puis Domange qui l'orientèrent vers une thèse de Sciences. Il y rencontra le Pr. Lebeau, élève d'Henri Moissan, Prix Nobel, qui le fit nommer stagiaire, puis Attaché de Recherche au CNRS et enfin Directeur de l'équipe de Recherche n° 26 du CNRS (1963-1973).

Quelques années plus tard, il s'associa au Professeur de Physique, Pierre Laruelle, et ils créèrent ensemble le Laboratoire associé de Chimie Minérale structurale LA 200 du CNRS dont il assurera la direction jusqu'en 1985.

L'intense activité de ce laboratoire qui compta jusqu'à 40 personnes, permit à Jean Flahaut en 21 ans de faire état de 550 publications, de diriger 44 thèses de Sciences à Paris 6 et Paris 11 et de Pharmacie en plus de nombreuses conférences et communications scientifiques.

Il organisa également plusieurs *Congrès et Colloques scientifiques*.

Parmi ces élèves, je citerai en particulier mon ami Claude Adolphe, Professeur de Physique, Jacques Rivet, Jean Étienne, Jérôme Dugué et René Ceolin, Professeurs à la Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques de Paris Descartes.

Quelques mots sur sa carrière de chercheur au CNRS.

La carrière de chercheur

Il est difficile à un biologiste hospitalo-universitaire de résumer les travaux de recherches de Jean Flahaut et Pierre Laruelle. Elles portent principalement sur la Chimie structurale des composés de terres rares, ce thème de recherche ayant été impulsé par Henri Moissan, génial inventeur de la Chimie à haute température qui lui valut le prix Nobel.

Associé au Physicien Pierre Laruelle et à son groupe de Cristallographie, ils utiliseront la Diffraction des Rayons X, la diffraction d'électrons et la microscopie électronique à haute résolution pour étudier la structure de sulfures métalliques et de verres en décrivant leurs propriétés optiques et électriques.

Jean Flahaut revendiquait sa liberté universitaire de **pratiquer des recherches fondamentales de haut niveau** sans finalité pharmaceutique ou biologique.

C'était une autre époque, où la France savait reconnaître l'importance de la physique et de la chimie fondamentales. Il nous reste heureusement les mathématiques où nous excellons.

On ne parle plus aujourd'hui que de recherche translationnelle. C'est bien mais encore faut-il avoir quelque découverte fondamentale à appliquer !

Jean Flahaut pressentait que ces recherches pourraient conduire à des retombées dans le domaine pharmaceutique. Ce n'est pas encore le cas mais le Pr. René Ceolin

m'a signalé quelques applications dans les domaines des électrolytes/solides et la possibilité de stockage du courant électrique dans les batteries de voiture par exemple. Les propriétés optiques des terres rares ont été utilisées dans la fabrication des écrans de télévision et certains composés étudiés, il y a 25 ans, sont aujourd'hui présents dans les CD Rom réinscriptibles.

Peut-être qu'un jour quelque *start-up* se penchera sur des applications nouvelles des recherches du Laboratoire associé LA 200 du CNRS des années 1960-1970 !

Après l'Enseignement supérieur et la Recherche, j'évoquerai maintenant quelques aspects moins connus de Jean Flahaut, Administrateur, Ambassadeur de la Pharmacie et Historien

Comme il le déclara lui-même « *Bien que passionné par mon métier de chercheur, j'y suis peu à peu soustrait par la nécessité d'intervenir simultanément dans diverses structures officielles, en particulier au niveau du « Comité national du CNRS (1967-1973) et du Comité consultatif des Universités (1969-1983) »*

Parallèlement, il effectue de nombreuses missions d'enseignement et de recherche dans des universités francophones et étrangères illustrées par quelques clichés : Saïgon 1960, Chine 1979, Côte d'Ivoire auprès du Professeur Houphouet-Boigny 1981, Pékin 1983.*

Il occupe aussi de multiples fonctions au Ministère de l'Enseignement supérieur, à l'Institut Pasteur, à l'Ordre des pharmaciens et, plus tard, au Comité national d'Évaluation des Universités sous la Présidence de François Luchaire puis de René Mornex.

Après 6 années de Décanat, il décida de ne pas renouveler son mandat pour revenir à ce qu'il considérait comme sa préoccupation essentielle, la Recherche.

Cependant, un aspect important de sa personnalité doit être signalé : il écrit que toute son enfance fut marquée par le **rôle social des pharmaciens** auquel son père et son grand-père attachaient une grande importance.

C'est ainsi qu'il accepta la Présidence du « **Comité d'éducation sanitaire et sociale de la Pharmacie française** » de 1984 à 1990. Encore un point commun entre nous puisque 9 ans après, je fus appelé, à la suite de notre confrère, le Doyen François Percheron, à la Présidence de ce Comité devenu le **CESPHARM** dont le rôle est aujourd'hui essentiel pour développer la place des Pharmaciens et des biologistes médicaux en Santé Publique.

Je remercie Damien Blanchard, travaillant à la bibliothèque de l'Académie nationale de médecine qui a élaboré le diaporama illustrant ces missions.

Au CESPAM, nous militons pour la reconnaissance du rôle des professionnels de Santé de proximité, pharmaciens et biologistes médicaux au plus près des patients, notamment dans la Prévention et la Promotion de la Santé.

Jean Flahaut devint également en 1992 Président de la Société d'Histoire de la Pharmacie.

Comme dans les autres domaines, il y fut très actif et contribua en 1995 à l'organisation du 32^e Congrès international d'Histoire de la Pharmacie.

Au sein de la Société d'Histoire (SHP), il fit de nombreuses communications et publications

Je ne résiste pas au plaisir d'évoquer l'ouvrage qu'il consacra à **Charles-Louis Cadet de Gassicourt (1769-1821), bâtard royal, pharmacien de l'Empereur**, ouvrage qui figure dans notre bibliothèque de l'Académie nationale de Médecine.

En signant la feuille de présence chaque Mardi à l'entrée de la Galerie des Bustes, vous avez peut-être remarqué, Cher(e)s confrères et consœurs que derrière vous était placé le buste de ce célèbre pharmacien qui vécut la fin du XVIII^e siècle. Ce buste en marbre de Flatters (1826) est placé sur une colonne de marbre noir.

Très engagé dans les actions révolutionnaires mais s'étant opposé à la Convention, il fut condamné à mort par contumace en 1795 et il dut émigrer.

Il fut ensuite un **fidèle de Napoléon Bonaparte**. Nommé 1^{er} Pharmacien de l'Empereur, membre de la Maison impériale, Chevalier de l'Empire en 1810, il le soutint pendant les 100 jours jusqu'à Waterloo. C'était un grand ami du Baron Dominique Larrey dont la statue orne l'entrée de notre Académie.

Il était l'un des bâtards de Louis XV (il lui ressemblait étrangement) et de Marie-Thérèse que fréquentait assidûment le père de Charles-Louis, lequel reconnut l'enfant et obtint alors du monarque de nombreuses preuves de reconnaissance. Il eut une vie agitée : successivement avocat, littérateur, pharmacien, chimiste, défenseur acharné de la Santé publique, c'était un homme haut en couleur, épicurien, auteur de chansons et de pamphlets très caustiques, publiées par Jean Flahaut. Il mena une vie dissolue après la mort de son épouse Madeleine-Félicité Baudet, femme de petite vertu dont il divorça en 1798 mais qui lui laissa en souvenir une « infection sexuellement transmissible », comme on dit aujourd'hui, dont il devait mourir en 1821 !!

Je vous engage vivement à lire ce livre d'histoire ¹, fort bien écrit et plein d'humour, qui témoigne de l'esprit éclectique de Jean Flahaut.*

Mais il est temps de conclure cet éloge peu académique mais qui témoigne de ma sincère admiration, le temps qui m'a été fermement imparti par notre Secrétaire perpétuel étant écoulé.

Le Doyen Jean Flahaut, notre ami, eut une carrière très riche mais toujours au plus haut niveau. Chercheur avant tout mais aussi enseignant, administrateur, ambassadeur de la pharmacie française et francophone, historien de la pharmacie et de la médecine, mais également très proche de sa famille, de ses élèves et de ses amis.

¹ Ce livre a été réalisé avec l'aide notamment de Marie-Noëlle Maugendre de même que la mise en page de cet éloge. Je la remercie vivement

Cette carrière a été honorée par de nombreux prix et distinctions. Chevalier de l'Ordre de la Santé publique, Officier de la Légion d'Honneur, Chevalier de l'Ordre national du Mérite, Officier de l'Ordre des Palmes académiques, Commandeur de l'Ordre national de la République de Côte d'Ivoire, Médaille d'Or de la Ville de Paris.

Sa fin de vie fut d'une grande dignité comme en témoignent les lettres émouvantes qu'il adressa à nos Secrétaires perpétuels Jacques-Louis Binet et Raymond Ardaillou pour excuser ses absences à nos séances du Mardi.

Jean Flahaut, Collègues, Confrères et Amis, nous ne t'oublierons pas.

Séance dédiée : « Le syndrome de Guillain-Barré »

Syndrome de Guillain-Barré : rappel historique

MOTS-CLÉS : SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ. NÉVRITE

Guillain-Barre syndrome: a historical review

KEY-WORDS: GUILLAIN-BARRE SYNDROME. NEURITIS

Jacques PHILIPPON *

RÉSUMÉ

Le syndrome de Guillain-Barré, décrit originalement en 1916, associe une paralysie aigüe ascendante progressive, une aréflexie tendineuse et une dissociation albumino-cytologique du LCR. Si son tableau clinique est resté fondamentalement identique à sa description primitive, son évolution bénigne a pu néanmoins être remise en cause, de même que l'existence de formes cliniques plus étendues ont pu être décrites. Cependant, afin de garder son authenticité clinique, des critères diagnostiques indiscutables, ne modifiant en rien la séméiologie fondamentale, furent proposés de façon plus récente afin de permettre des études épidémiologiques objectives.

SUMMARY

The Guillain-Barré Syndrome, first described in 1916, is an association of an acute progressive ascending paralysis, absence of tendon reflex and an increase in CSF protein without any cellular reaction. Even if the clinical aspects remain essentially the same as originally formulated, its benign evolution is today disputable and more complicated forms are now included under the same umbrella term. In order to ensure its clinical authenticity, diagnostic criteria have been recently proposed which, while respecting the basic semiology, facilitate objective epidemiological studies.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Jacques PHILIPPON

Article reçu le 12 mai 2016, accepté le 6 juin 2016

La pérennité des syndromes éponymiques est souvent fragile (il suffit de citer seulement la maladie de Charcot, décrite en 1874, mais qui perdit son nom en traversant l'Atlantique). Tel n'est pas le cas du syndrome de Guillain-Barré-Strohl (GBS), internationalement reconnu depuis le milieu des années 1930, même si le dernier auteur de la communication originale ne fut plus cité par la suite. Peut-on cependant attribuer de façon certaine la première description du syndrome de « polynevrite aigüe » aux auteurs maintenant unanimement reconnus ? On pourrait en douter si on se reporte à la description en 1859 d'une « Paralyse ascendante aigüe » observée chez 9 patients par Jean Baptiste Octave Landry de Tézillat. Celui-ci fut très tôt passionné par la neurologie : quelques années après son internat, il publiait le 1^{er} volume de son « Traité des paralysies ». Mais dans son œuvre importante doit être retenue dans la Gazette des Hôpitaux la description en 1859 du cas d'un patient de 43 ans ayant présenté une atteinte progressive sensitivo-motrice ascendante évoluant sur plusieurs semaines. [8] Si cette première observation se terminait par la mort du patient, Landry put rassembler 8 autres cas à évolution favorable, avec une régression progressivement descendante des signes neurologiques. Aucune conclusion pathogénique ne put alors être tirée de ces observations, d'autant que les données anatomiques ne portaient pas sur les nerfs périphériques. O. Landry ne put poursuivre ses recherches, victime à 39 ans du choléra qu'il avait contracté en soignant les malades atteints par l'épidémie. L'origine « névritique » de la maladie fut évoquée vraisemblablement pour la première fois (en 1869) par L. Duménil, chirurgien à Rouen, qui en rapportant 4 cas de paralysie ascendante et symétrique les attachait à une atrophie des nerfs périphériques [4].

Si l'originalité de la description de Landry a été partiellement méconnue, il faut cependant remarquer que dans sa thèse de doctorat de 1879 (Recherches sur les lésions du système nerveux dans la paralysie ascendante aigüe), J. Déjerine souligna tout l'intérêt de la description originale de cette curieuse paralysie ascendante [3]. Notons également, car à l'origine d'une polémique transitoire, l'individualisation par W. Osler d'une « paralysie aigüe fébrile » (1892) où la différence fondamentale est représentée par d'emblée l'existence d'un état fébrile important.

C'est donc seulement pendant la 1^{re} Guerre mondiale, lors de l'observation perspicace de deux soldats hospitalisés au centre neurologique de la 6^e Armée à Compiègne, que deux neurologues et un spécialiste de physique médicale, réunis par les hasards de la guerre, décrivirent dans son intégralité le syndrome qui portera leur nom et qui fera l'objet d'une communication à la Société médicale des Hôpitaux de Paris le 16 Octobre 1916 [5] : *Syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire*. Sa description tient en quelques lignes :

Nous attirons l'attention, dans la présente note, sur un syndrome clinique que nous avons observé chez deux malades, syndrome caractérisé par des troubles moteurs, l'abolition des réflexes tendineux avec conservation des réflexes cutanés, des paresthésies avec troubles légers de la sensibilité objective, des douleurs à la pression des masses musculaires, des modifications peu accentuées des réactions électriques des nerfs et des muscles,

une hyperalbuminose très notable du liquide céphalo-rachidien avec absence de réaction cytotogique (dissociation albuminocytologique).

Il faut par ailleurs souligner la difficulté que pouvait représenter à cette époque l'examen clinique de patients, alors que la 6^e armée était complètement engagée dans la meurtrière offensive de la Somme.

Avant de revenir sur la personnalité des trois auteurs, notons que quelques semaines plus tard (Novembre 1916), Pierre Marie et Chatelin rapportait à la Société de Neurologie un cas de paralysie flasque progressive, ayant les mêmes caractéristiques que celui décrit par GBS [10], tout en reconnaissant d'ailleurs qu'à cette date, il n'avait pas eu connaissance de la communication originale.

Georges Guillain (1876-1961) avait connu très jeune une carrière brillante. Nommé major de l'Internat à 22 ans qu'il termina avec P. Marie, il en devint le chef de clinique. Il poursuivit ses recherches anato-cliniques avec la même rigoureuse discipline que lui avait enseignée son maître. Médecin des Hôpitaux à 30 ans, agrégé à 34 ans, il devint pendant la guerre Médecin Chef du Centre Neurologique de la 6^e Armée, où il retrouva comme adjoint son collègue et ami Jean Alexandre Barré. Celui-ci, après des études de Médecine à Nantes, fut pendant son internat à Paris élève de Babinski et P. Marie. Après sa thèse en 1912 sur les arthropathies tabétiques, il fut rapidement mobilisé : d'abord médecin d'ambulance en 1^{re} ligne, il devint ensuite l'adjoint de G. Guillain en 1916. André Strohl, troisième signataire de l'article original, était avant tout un électrophysiologiste et à ce titre responsable de l'enregistrement de la composante musculaire et réflexe. La disparition de son nom dans les publications ultérieures concernant le GBS est dû non à une injustice particulière, mais au fait que de par son orientation très neurophysiologique, il s'éloigna progressivement de la clinique. Nommé Agrégé de Physique médicale, il en occupa la chaire à Paris en 1925.

Parmi les travaux de G. Guillain, le syndrome de GBS ne fut cependant pas mis immédiatement au premier plan : il ne constitua par exemple qu'un chapitre dans les *varias* inclus dans les travaux neurologiques de Guerre, publiés en 1920. Ce n'est qu'en 1936, à la suite de la remise en cause de la bénignité du syndrome et de son inclusion dans divers tableaux de polynévrite infectieuse que Guillain reprécise les limites nosographiques de leur syndrome, insistant en particulier sur l'absence de fièvre et la dissociation albumino-cytologique dans le LCR [6].

Le dernier écrit publié dans les *Annales de Médecine* en 1953 [7] reprenait en détail ce qui n'avait été qu'esquissé dans les années précédentes, et en complétait certains aspects ; décrivant en particulier un certain nombre de formes cliniques : formes spinales, mésocéphalique, mixte, avec troubles mentaux. Il y ajoutait également des formes ataxiques [2]. Il rejetait par contre la paralysie ascendante de Landry par l'absence de contrôle du LCR ou la polynévrite aiguë fébrile décrite par Osler en 1892 en raison de l'existence d'emblée d'une fièvre importante. La notion de bénignité considérée à l'origine comme faisant partie des critères diagnostiques fut déjà remise en doute par G. Guillain qui mentionna quelques cas mortels par atteint

des nerfs bulbaires. Depuis le milieu du xx^e siècle, l'évolution favorable n'est plus un critère diagnostique. Cependant du fait de difficultés diagnostiques dans certains cas et afin d'éviter une définition trop large du SGB, des critères précis furent proposés sur le plan international permettant des études cliniques et épidémiologiques rigoureuses : une première proposition fut faite en 1960 par Osler et Sidell [9], mais c'est en 1976, à la suite d'une série de cas liée à une vaccination contre une menace de grippe porcine aux USA que ces critères ont fait l'objet d'une normalisation internationale [1].

Le rappel historique pourrait s'arrêter là, car en dehors de l'étiopathogénie, peu de nouveautés cliniques mériteraient d'être citées ; mais il restait cependant une surprise de taille : le syndrome de GBS serait resté méconnu chez un patient pour le moins célèbre en Médecine : ce n'est qu'en 1987, qu'un historien américain souleva l'hypothèse que Harvey Cushing, fondateur de la neurochirurgie américaine présente au cours de la 1^{re} Guerre Mondiale des symptômes remarquablement décrit dans ses mémoires de Guerre : en Août 1918, après un épisode de « grippe », il se plaignit d'une diminution progressive de la force musculaire des membres inférieurs, accompagnée de paresthésies. Quelques semaines plus tard, les mains étaient également atteintes avec sensation d'engourdissement et de maladresse, si bien que le rasage devenait dangereux et l'action de se boutonner laborieuse. À la fin de la guerre, après son retour à Boston, il reprit son activité opératoire, mais il demeurait épuisé après ses opérations L'évolution en trois phases, installation rapidement progressive, stabilité transitoire puis lente récupération quoique incomplète semble tout à fait caractéristique [11]. Le dernier paradoxe est que G. Guillain et H. Cushing ont assisté l'un et l'autre au Congrès Interarmées en 1919, mais sans se rencontrer directement, ce qui aurait sans doute permis un diagnostic plus précoce ! Il faudra attendre le milieu du xx^e siècle pour que le mystère sur l'étiopathogénie de la maladie s'éclaircisse, aboutissant à la notion d'une maladie auto-immune inflammatoire du système nerveux périphérique.

RÉFÉRENCES

- [1] Ashbury AK, Arnason BGW, Karp HR, Mc Farlin DF. Criteria for the diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1978;3:565-66.
- [2] Cambier J, Schott B. Nosologies des polyradiculonévrites inflammatoires. *Rev Neurol*. 1966;11:811-42.
- [3] Dejerine J. Recherche sur les lésions du système nerveux dans la paralysie ascendante aigüe. Thèse n° 81. 1879, Paris, p. 66.
- [4] Duménil L. Contribution pour servir à l'histoire de paralysies périphériques et spécialement de la névrite. *Gaz Hebd Méd Chir* : série 2. 1866;3:51-56 et 3:67-71.
- [5] Guillain G., Barré JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalorachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bull et Mem de la Soc Méd des Hop de Paris*. 1916;1462-70.

- [6] Guillain G, Barré JA. Quelques remarques sur notre syndrome de radiculo-névríte avec hyperalbuminose du liquide céphalorachidien sans réaction cellulaire. *Rev Neurol.* 1936; 573-82;
- [7] Guillain G. Considérations sur le syndrome de Guillain-Barré. *Ann Med.* 1953;54:81-92.
- [8] Landry O. Note sur la paralysie ascendante aiguë. *Gaz Hebd Méd Chir.* 1859;6:472-88.
- [9] Osler LD, Sidell AD. The Guillain- Barré syndrome : the need for exact diagnostic critères. *N Eng J Med.* 1960;262:964-9.
- [10] Chatelin PM. Note sur un syndrome de paralysie flasque, hyperalbuminose, xanthochromie du LCR évoluant spontanément vers la guérison. *Rev. Neurol.* 1916;30:565.
- [11] Reich SG. Harvey Cushing's Guillain-Barré syndrome:an historical diagnosis. *Neurosurgery.* 1987;21:135-41.

COMMUNICATION

Les formes axonales du syndrome de Guillain-Barré en Asie

MOTS CLÉS : SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ. ASIE

Axonal variants of Guillain-Barré syndrome in Asia

KEY-WORDS : GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME. ASIA

Jean-Michel VALLAT *,***, Stéphane MATHIS ***, Laurent MAGY**.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La polyradiculoneuropathie aiguë de Guillain-Barré, bien que longtemps assimilée aux seules formes démyélinisantes (“ acute inflammatory demyelinating polyneuropathy ”, ou AIDP), apparaît être en fait une entité électro-clinique quelque peu hétérogène, incluant notamment une variante appelée AMAN (“ acute motor axonal neuropathy ”). AMAN, souvent sous-estimé par le passé dans les pays occidentaux (puisque plus fréquent sur le continent asiatique), est donc une forme motrice cliniquement pure caractérisée par un début souvent plus rapide, classiquement sans anomalie des paires crâniennes ; la récupération motrice est parfois incomplète et souvent plus longue (avec un risque accru de séquelles motrices). À ce jour, bien qu'AIDP et AMAN soient des entités proches, AMAN se distingue par certains caractères ce qui conduit à s'interroger sur la nécessité d'adapter et de mettre au point des traitements spécifiques.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

** Centre de référence national : « neuropathies périphériques rares », département de neurologie, CHU, Limoges.

*** Service de neurologie, CHU, Poitiers

Tirés à part : Professeur Jean-Michel VALLAT, Centre de Référence Neuropathies Périphériques Rares, Service et Laboratoire de Neurologie CHU Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges Cedex ; e-mail : jean-michel.vallat@unilim.fr

Article reçu le 19 avril 2016, accepté le 6 juin 2016

SUMMARY

Guillain-Barré syndrome used to be considered an essentially demyelinating condition (“ acute inflammatory demyelinating polyneuropathy ”, or AIDP), but now appears to be a somewhat heterogeneous electro-clinical entity, including certain variants such as AMAN (“ acute motor axonal neuropathy ”). AMAN has often been underestimated in Western countries as it is more prevalent in Asia. It is a clinically pure motor form with faster onset in many cases, typically without anomalies of cranial nerves, and with a sometimes difficult and often longer motor recovery (with an increased risk of motor sequelae). Today, although AIDP and AMAN are similar entities, AMAN differs in some respects to the extent that it may require different treatment.

INTRODUCTION

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est une polyneuropathie auto-immune décrite pour la première fois en France en 1916 par Georges Guillain, Jean-Alexandre Barré et André Strohl [1], même si d'autres cas furent préalablement observés par d'autres auteurs, comme Octave Landry, des années auparavant [2]. Jusqu'à il y a une vingtaine d'années, le SGB était systématiquement considéré comme une neuropathie démyélinisante aiguë, d'ailleurs souvent dénommée dans les pays anglo-saxons « acute inflammatory demyelinating polyneuropathy » (AIDP), autrement dit une « polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë ».

Néanmoins, dans les années 1990, suite à la description de Feasby *et al.* de variantes électro-cliniques (formes aiguës axonales pures, sensitives et motrices) [3], ce concept s'est modifié significativement : des cas de formes axonales pures (« acute motor axonal neuropathy », ou AMAN) ont alors été identifiées par des études cliniques, neurophysiologiques et neuropathologiques réalisées au Japon [4] et dans le nord de la Chine [5] ; enfin, d'autres cas furent observés par la suite dans beaucoup d'autres régions du monde, avec une fréquence variable. Il apparaît désormais vraisemblable que ces deux types de neuropathies aiguës auto-immunes (démyélinisantes ou axonales) aient des mécanismes physiopathologiques différents et pourraient, de ce fait, répondre de façon non similaire aux traitements proposés.

Au cours de ces vingt dernières années, le rôle déterminant (dans le déclenchement de ces formes axonales) de la bactérie *Campylobacter jejuni* (CJ), dont la paroi lipo-oligosaccharidique dispose d'une structure moléculaire commune à celle des gangliosides humains constitutifs de la myéline du système nerveux périphérique (mimétisme moléculaire), a été confirmé.

HISTORIQUE

Les premiers cas de forme axonale pure de syndrome de Guillain-Barré (SGB) furent donc rapportés par Feasby *et al.* en 1986 ; ces 5 malades présentaient des

signes axonaux typiques sur le plan électrophysiologique, confirmés ultérieurement à l'autopsie de certains de ces patients : il n'y avait pas de lésion démyélinisante [3]. En 1990, Yuki *et al.* rapportèrent les premiers cas d'AMAN au Japon, observant parallèlement une élévation significative d'anticorps de type IgG réagissant contre le ganglioside GM1, ces cas étant apparus au décours d'une entérite liée à une infection par *Campylobacter jejuni* (CJ) [4].

Un peu plus tard, en 1993, McKhan *et al.* rapportèrent une épidémie estivale d'un type similaire de neuropathie aiguë, survenant chez des enfants de régions rurales du nord de la Chine : cette maladie, considérée alors comme nouvelle, fut initialement qualifiée de « syndrome paralytique chinois » [5] ; l'étude pathologique permit de mettre en évidence des lésions inflammatoires associées à une atteinte purement axonale et sévère, ce qui conduisit à établir que ces malades présentaient en réalité un sous-type de SGB. Pour ces cas également, il fut signalé le rôle déclenchant d'une entérite par CJ, avec la présence d'anticorps anti-gangliosides. Les études immunohistochimiques des autopsies permirent de confirmer qu'il existait bien une réponse immunitaire dirigée primitivement contre la membrane de l'axone des nerfs périphériques [5].

En 2001, un modèle animal d'AMAN (établi par immunisation avec des gangliosides GM1) fut développé, affirmant ainsi ce concept de neuropathie dysimmune axonale aiguë [6].

ÉPIDÉMIOLOGIE

Par la suite, avec le recul, il s'est avéré que la fréquence de l'AMAN au sein de la population globale des SGB variait de façon significative entre les pays, cette entité apparaissant beaucoup plus rare en Europe et en Amérique du Nord qu'en Asie (ou qu'en Amérique Centrale ou en Amérique du Sud). Ainsi, dans les contrées européennes et nord-américaines, le diagnostic d'AMAN représente environ 3 à 17 % des SGB, tandis que la « forme démyélinisante classique » (AIDP) représente 69 à 90 % des cas. Les données sont très différentes en ce qui concerne l'Asie et l'Amérique du Sud, puisqu'en Chine la prévalence de l'AMAN serait de l'ordre de 65 à 78 %, au Mexique 38 %, en Argentine 30 %, et au Japon 23 à 38 % [7]. Néanmoins, l'incidence exacte de l'AMAN en Asie reste mal connue: elle a été estimée par quelques rares études à 4 % au Japon, 6 % en Inde, et 11 % au Bangladesh [8].

TABLEAU CLINIQUE-SIGNES BIOLOGIQUES

Les modalités d'installation de l'AMAN sont à peu près comparables à celles des formes démyélinisantes de type AIDP. Néanmoins, les signes moteurs sont par définition très sévères, alors que l'atteinte des nerfs crâniens reste plus rare. Il se peut que les réflexes ostéo-tendineux soient encore présents, voire même parfois un peu

exagérés. Il existe aussi une élévation très significative de l'albuminorachie [5]. L'atteinte du système nerveux autonome est habituellement plus modeste que pour l'AIDP, de même que l'évolution apparaît souvent bien plus rapide que dans les formes démyélinisantes. Il en est de même de la régression, beaucoup plus lente dans ces formes axonales, même s'il existe également des cas d'évolution très rapidement régressive ; dans ce dernier cas, la récupération rapide est probablement en rapport avec la levée de blocs de conduction moteurs (atteinte focale) initiés dans certaines formes de cette neuropathie (concept « d'hypoexcitabilité axonale transitoire »), alors qu'au contraire, la récupération incomplète et lente est associée à une atteinte axonale extensive au niveau des racines et des troncs nerveux (cf « étude électrophysiologique ») [9].

L'élévation de certains anticorps anti-gangliosides (comme les anti-GM1, anti-GM1b, anti-GD1a, et anti-GalNAc-GD) est plus fréquente au cours des SGB survenant en Asie, notamment des AMAN. La mise en évidence de ces anticorps anti-gangliosides pourrait indiquer que les gangliosides présents au niveau de l'axollemme (membrane péri-axonale) seraient la cible antigénique.

Parfois, les troubles moteurs peuvent être accompagnés de signes sensitifs : on parle alors de « AMSAN » (acute motor and sensory axonal neuropathy) ; de plus, chez des patients atteints d'AMAN, il est possible que les études électrophysiologiques mettent parfois en évidence des anomalies sensitives minimales. C'est dans cette entité que peuvent être classés les cas décrits par Feasby *et al.* déjà sus-mentionnés [3]. Il a pu être déterminé que les cas d'AMSAN présentent aussi une fréquence significative d'élévation des anticorps anti-GM1, anti-GM1b et anti-GD1a, survenant également tous à la suite d'une infection intestinale par CJ. Actuellement, nous ne disposons encore que de peu de données concernant la fréquence des cas d'AMSAN en Asie [8].

En fait, la grande fréquence de l'AMAN en Asie pourrait être liée au fait que le développement de CJ est inhibé par le gel et est au contraire stimulé par des températures ambiantes de l'ordre de 40° C (ainsi qu'un degré hygrométrique élevé), ce qui explique sa plus grande fréquence en été et dans certaines régions du globe [10]. Il convient ici de mentionner que, sur 1000 à 5000 malades infectés par CJ, seulement un seul développera un SGB dans les 2 mois suivant une infection à CJ [11] : ceci est probablement lié d'une part à la souche de *Campylobacter jejuni*, mais d'autre part probablement également à une certaine prédisposition génétique (comme le suggère une étude récente) [12].

Par ailleurs, il est bien admis que le SGB puisse survenir dans les jours qui suivent un épisode infectieux induit par d'autres agents comme *Cytomégalo virus*, *Epstein-Barr virus*, *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydia pneumonia*, *Herpes simplex*, le virus de l'immunodéficience humaine, le virus de diverses hépatites infectieuses (A-B-C-E), voire d'autres agents infectieux moins communs. Par exemple, récemment ont été décrits, en Polynésie française (sur une durée de 6 mois), 42 cas de SGB, essentiellement de type AMAN, apparus dans un contexte de taux anormalement élevé

d'infection par le virus Zika ; la plupart des malades ont présenté (dans le mois précédent l'apparition des signes neurologiques) des signes évocateurs de cette infection virale particulière (éruption cutanée, arthralgies, hyperémie conjonctivale et fièvre) : dans cette région du monde, la fréquence des SGB est habituellement vingt fois inférieure, et un seul malade, le seul né en France, présentait des anticorps anti-CJ élevés [13].

ÉLECTROPHYSIOLOGIE

Il est classique de souligner que les ralentissements hétérogènes des vitesses de conduction nerveuse (tout comme l'allongement des latences distales, la présence de bloc de conduction moteur, ou d'autres variables), dans un ou plusieurs nerfs, permettent d'affirmer le diagnostic d'une forme démyélinisante [14]. Par contre, les réductions d'amplitude des potentiels d'action distaux, sans réduction significative des vitesses de conduction et sans dispersion temporelle, sont en faveur d'un processus axonal de type AMAN. Enfin, la normalité des paramètres de la conduction sensitive confirme l'atteinte purement motrice [9].

Il est néanmoins admis que la constatation de blocs de conduction moteurs transitoires est possible au cours de certains cas d'AMAN. Ces blocs ne seraient néanmoins pas associés à des aspects de « dispersion temporelle » du potentiel moteur, et ne serait donc pas en faveur d'une forme démyélinisante classique : ils pourraient correspondre à une altération de la conduction nerveuse au niveau des nœuds de Ranvier, en rapport avec les effets directs des anticorps anti-gangliosides, ce qui a fait émerger le concept de « nodopathie » [9].

IMMUNOPATHOLOGIE

Nous avons mentionné un mimétisme moléculaire entre les gangliosides GM1 et GD1a d'une part, et les lipo-oligosaccharides de la paroi de CJ d'autre part. En Chine et au Bangladesh, une infection par CJ est respectivement rapportée dans 65 et 57 % des cas de SGB ; cette proportion varie entre 23 et 45 % dans d'autres régions du monde (Japon, Pays-bas, Amérique du Nord, et Royaume-Uni). Finalement, ces formes axonales s'expliquent par une induction par les anticorps anti-CJ qui réagissent avec les gangliosides des membranes des axones moteurs, l'infection par CJ étant beaucoup plus significative en lien avec les formes axonales qu'avec les formes démyélinisantes.

Les études anatomo-pathologiques et immunocytochimiques ont montré que, initialement, les anticorps (IgG) anti-gangliosides et anti-Cd3 se déposent au niveau des nœuds de Ranvier des axones moteurs : ils entraîneraient ainsi secondairement un détachement des boucles terminales myéliniques dans la région paranodale (avant de se fixer au niveau de l'axolemme) ; dans un second temps apparaissent des

macrophages [15]. Cette atteinte axonale permet de comprendre l'évolution, en principe favorable mais retardée (par rapport aux formes démyélinisantes), ainsi que les possibles séquelles à long terme.

De plus, à la différence des formes démyélinisantes classiques de SGB, les AMAN ne s'accompagnent ni de signes inflammatoires (pas de lymphocytes T), ni de lésions démyélinisantes [16]. Comme pour les cas humains, dans les modèles animaux, l'atteinte motrice axonale et la présence de macrophages dans la région péri-axonale a été confirmée ; de même, les études immuno-histochimiques ont mis en évidence l'absence de signes inflammatoires, l'activation du complément, mais aussi des anomalies ioniques au niveau des boucles myéliniques terminales de la région paranodale [6].

L'atteinte sélective des axones moteurs n'est pas clairement explicable actuellement, les deux types de nerfs (moteurs et sensitifs) exprimant les gangliosides GM1 et GD1a. Néanmoins, il semblerait que l'épitope critique de GD1a, reconnu par les anticorps, soit exprimé de façon différente au niveau des nerfs sensitifs et moteurs ; les dérivés de GD1a seraient plutôt des antigènes spécifiques des axones moteurs. Il a aussi été évoqué que des variations des propriétés biophysiques du nerf pourraient expliquer une plus grande sensibilité des axones moteurs aux blocs de conduction [17]. Enfin, une autre hypothèse serait que les anticorps dirigés contre les gangliosides GM1 et GD1ab altéreraient plus particulièrement la transmission neuromusculaire et entraîneraient donc un blocage de la transmission synaptique au niveau des nœuds de Ranvier de la partie terminale des nerfs moteurs intramusculaires [18].

TRAITEMENT

Par le passé, si des essais randomisés (en Europe et en Amérique du Nord) ont bien prouvé l'efficacité de traitements telles que les immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) et les plasmaphérèses, il n'en est pas de même pour les formes axonales pures (plus souvent observées en Asie). De plus, compte-tenu de la rareté de telles formes, il paraît difficile d'envisager des essais randomisés et en double aveugle.

Comme nous l'avons souligné, il est très probable que les formes démyélinisantes et axonales aient des mécanismes lésionnels différents, si bien que chaque sous-type pourrait justifier de traitements spécifiques.

CONCLUSION

Les formes axonales, en particulier purement motrices (AMAN), représentent un sous-type très particulier et très important à connaître de SGB (notamment présent en Asie). La théorie du mimétisme moléculaire des gangliosides humains et des lipo-oligosaccharides de la paroi bactérienne de CJ a été établie comme étant la cause la plus probable d'AMAN. Les mécanismes lésionnels au niveau du nœud de

Ranvier sont de mieux en mieux connus (bien que l'antigène précis ne soit toujours pas identifié), comme cela est d'ailleurs le cas pour tous les sous-types de SGB.

L'apparition de cette pathologie nouvelle dans le cadre des neuropathies auto-immunes aiguës de type SGB a néanmoins permis d'identifier des formes électro-cliniques autrefois mal individualisées dans les pays européens et en Amérique du Nord. Actuellement, il est certain que la réelle fréquence de ces formes axonales au sein de nos contrées devrait être réévaluée, ce d'autant plus qu'elles apparaissent probablement en grande partie responsables des séquelles parfois lourdes que présentent certains malades (parfois simplement étiquetés « syndrome de Guillain-Barré »). Leur reconnaissance pourrait donc conduire à adapter et à mettre au point des traitements spécifiques, fonction de tel ou tel sous-type.

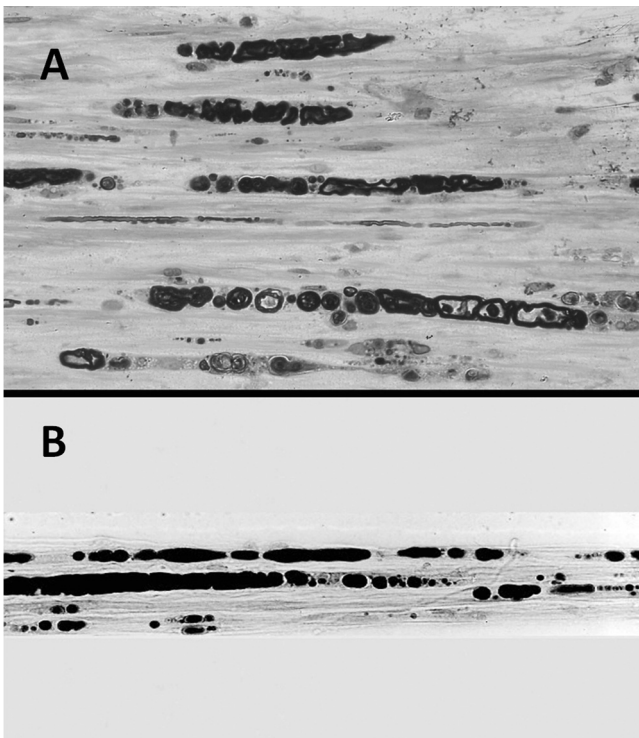


FIG. 1. — Biopsie de nerf musculo-cutanée de la jambe (nerf fibulaire superficiel) d'un patient atteint de AMAN ; photographies issues du cas 2 publié par Vallat JM *et al.* [16].

Vues longitudinales. A : coupes semi-fines ;

B : dissociation (« teasing ») de quelques fibres myélinisées. Lésions axonales sévères, aiguës et diffuses, à type d'ovoïdes. (Grossissement original X 100).

RÉFÉRENCES

- [1] Guillain G, Barré JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1916;40:1462-70.
- [2] Landry JB. Note sur la paralysie ascendante aiguë. *Gaz Hebdo Med Chir*. 1859;6:472-4;86-8.
- [3] Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, Bolton CF, Hahn AF, Koopman WF, et al. An acute axonal form of Guillain-Barre polyneuropathy. *Brain*. 1986;109:1115-26.
- [4] Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following *Campylobacter* enteritis. *Neurology*. 1990;40:1900-2.
- [5] McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol*. 1993;33:333-42.
- [6] Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y, et al. Animal model of axonal Guillain-Barre syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann Neurol*. 2001; 49:712-20.
- [7] Yuki N. Acute motor axonal neuropathy and multifocal motor neuropathy: more in common than not. *Muscle Nerve*. 2013;48:693-5.
- [8] Bae JS, Yuki N, Kuwabara S, Kim JK, Vucic S, Lin CS, et al. Guillain-Barré syndrome in Asia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:907-13.
- [9] Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol*. 2013;12:1180-8.
- [10] Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain*. 1995;118:597-605.
- [11] van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:469-82.
- [12] Huizinga R, van den Berg B, van Rijs W, Tio-Gillen AP, Fokkink WJ, Bakker-Jonges LE, et al. Innate immunity to *Campylobacter jejuni* in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 2015; 78:343-54
- [13] Watrin L, Ghawche F, Larre P, Neau JP, Mathis S, Fournier E. Guillain-Barré syndrome (42 Cases) occurring during a Zika virus outbreak in French Polynesia. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3257.
- [14] Chanson JB, Echaniz-Laguna A. Early electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy: a retrospective study of 58 patients. *Clin Neurophysiol*. 2014; 125:1900-5.
- [15] Hafer-Macko C, Hsieh ST, Li CY, Ho TW, Sheikh K, Cornblath DR, et al. Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol*. 1996;40:635-44.
- [16] Vallat JM, Hugon J, Tabaraud F, Leboutet MJ, Chazot F, Dumas M. Quatre cas de syndrome de Guillain-Barré avec lésions axonales. *Rev Neurol (Paris)*. 1990;146:420-4.
- [17] Franssen H, Straver DC. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies-part I: neuroscience. *Muscle Nerve*. 2013;48:851-64.
- [18] McGonigal R, Rowan EG, Greenshields KN, Halstead SK, Humphreys PD, Rother RP, et al. Anti-GD1a antibodies activate complement and calpain to injure distal motor nodes of Ranvier in mice. *Brain*. 2010;133:1944-60.

DISCUSSION

M. Bernard LECHEVALIER

Les exceptionnelles formes motrices pures sont-elles préférentiellement axonales ? Ces formes motrices pures ont elles une cause et une physiopathologie particulière ?

Des formes démyélinisantes motrices pures peuvent également être observées.

Les formes axonales motrices ont une physiopathologie particulière. Dans ce contexte, quelques rares autopsies ont pu montrer que les anticorps antigangliosides (antiGM1 et antiGD1a) se fixent sur l'axolemm (membrane qui entoure l'axone) des axones moteurs au niveau, des nœuds de Ranvier, activent le complément et perturbent la distribution des canaux sodiques et des jonctions glio-axonales ; ces anomalies entraînent des troubles de la conduction nerveuse et les paralysies.

M. Jean-Jacques HAUW

Pour préciser les différences de prévalence des formes axonales par rapport aux formes classiques des syndromes de Guillain-Barré, a-t-on effectué une étude de cette prévalence dans les populations d'origine asiatique vivant en Europe ou en Amérique du Nord ?

À ma connaissance, ce type d'étude qui serait très intéressant, mais probablement difficile à mettre en place n'a pas été réalisé.

M. Jean-Louis DUFIER

L'aspect de la conjonctivite présentée dans le syndrome de Guillain-Barré évoque ce que l'on observe dans les dysautonomies familiales du syndrome de Riley-Day chez l'enfant, responsable d'une sévère sécheresse oculaire.

A-t-on observé une sécheresse oculaire au test de Schirmer ?

Le test de Schirmer n'a pas été réalisé de façon systématique dans le syndrome de Guillain-Barré. Il pourrait être anormal dans les quelques cas comportant une atteinte du système nerveux autonome qui exceptionnellement peut être au premier plan des signes cliniques.

COMMUNICATION

Syndrome de Guillain-Barré : prise en charge thérapeutique

MOTS-CLÉS : NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES. MALADIES AUTO-IMMUNES DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE. ÉCHANGES PLASMATIQUES. IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES. IMMUNOTHÉRAPIE

Guillain-Barré syndrome : current and future options for treatment

KEYS-WORDS: PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM DISEASES. AUTOIMMUNE DISEASES OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM. PLASMA EXCHANGES. INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN. IMMUNOMODULATORS.

Jean-Marc LÉGER *, Bahram HAGHI, Raquel GUIMARÃES-COSTA

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

RÉSUMÉ

Le traitement du syndrome de Guillain-Barré est resté symptomatique jusqu'aux années 1980, plus de 60 ans après la description princeps, incluant la ventilation assistée nécessaire dans près de 25 % des cas. La prise en charge optimale est effectuée dans les unités de soins intensifs, étant donné la fréquence des complications, notamment dysautonomiques, et celles liées à l'immobilisation prolongée chez les patients non ambulatoires. Les traitements immunomodulateurs dont l'efficacité a été démontrée par des essais randomisés contrôlés, sont les échanges plasmatiques (EP) et les immunoglobulines intraveineuses administrées à fortes doses (IgIV). Les recommandations internationales préconisent 4 à 5 échanges plasmatiques ou 2g/kg d'IgIV, pratiqués de façon optimale dans les deux premières semai-

* Membre de l'Académie nationale de médecine. Centre de Référence Maladies Neuromusculaires rares Paris Est. IHU de Neurosciences. CHU Pitié-Salpêtrière et Université Pierre et Marie Curie (Paris VI). Paris.

Tirés à part : Professeur Jean-Marc LÉGER, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires rares Paris Est. Bâtiment Babinski. CHU Pitié-Salpêtrière. 47 boulevard de l'Hôpital. 75651 Paris cedex 13
Article reçu le 26 avril 2016, accepté le 6 juin 2016

nes, et ce uniquement chez les patients non ambulatoires. L'association de ces deux traitements et l'association de la méthylprednisolone IV aux IgIV n'apportent pas de bénéfice supplémentaire. De nombreuses questions persistent concernant notamment le traitement des formes dites « bénignes » (patients ambulatoires), la prise en charge des patients qui ne répondent pas aux traitements de référence, et le traitement des patients qui présentent des rechutes après IgIV. Enfin d'autres traitements immunomodulateurs sont à l'étude pour améliorer encore le pronostic, notamment chez les patients à risque d'évolution défavorable.

SUMMARY

Patients with Guillain-Barré syndrome (GBS) need multidisciplinary care to prevent and manage potential fatal complications. About 25 % of severely involved patients require ventilation. Immunotherapy was firstly introduced in 1980's with plasma exchange (PE). To date, both intravenous immunoglobulin (IVIg) and PE have been demonstrated to be effective in patients with severe Guillain-Barré syndrome (non ambulatory patients) in randomised controlled trials (RCT). The recommended regimens are 4 to 5 PE, or 2g/kg IVIg, ideally given in the first 2 weeks after the onset of the disease. The association of PE followed by IVIg, and of IV methylprednisolone to IVIg tried in other RCT's, did not show any additional beneficial effect. In addition, it is yet unknown whether GBS patients who remain able to walk (« mildly affected GBS patients ») also benefit with IVIg, although this condition has been demonstrated to benefit with 2 PE. Despite current treatment, GBS remains a severe disease, as 3-10 % of patients die and 20 % are still unable to walk after a year. Additionally, many patients have pain, fatigue or other residual complaints that may persist for months or years. Advances in prognostic modelling have been achieved in the past years, and GBS patients with a poor prognosis potentially might benefit from a more intensified treatment. In the next future, the ongoing second course IVIg trial (SID-GBS trial) should answer the question of the relevance of a second IVIg course in GBS patients with a poor prognosis. Another trial currently investigates the effect of eculizumab, a complement inhibitor. Lastly, the international GBS outcome study (IGOS) has enrolled more than 1,000 GBS patients, whose study will contribute to a better knowledge of the disease.

INTRODUCTION

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) a été rapporté par ces auteurs en 1916 chez deux soldats ayant présenté une paralysie aigüe des 4 membres avec aréflexie, dont l'évolution fut spontanément favorable. Strohl contribua à cette description *princeps*, qui objectiva aussi l'hyperprotéïnorachie et l'absence de cellules dans le LCR [1]. Pendant près d'un siècle, le traitement du SGB a été purement symptomatique, incluant la prise en charge en unité de soins intensifs, puisque la ventilation assistée est nécessaire dans environ 25 % des cas. Ce n'est que dans les années 1980 que les échanges plasmatiques (EP) ont été proposés avec succès dans le traitement du SGB, puis les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses à fortes doses (IgIV) dans les années 1990. Un essai comparatif de ces deux traitements a été conduit en 1997, et depuis plus rien ou presque. En particulier l'association des EP et des IgIV, puis des

IgIV à la méthylprednisolone IV n'ont pas montré de bénéfice supplémentaire. En revanche de très nombreux travaux, en particulier des équipes Néerlandaises, ont permis une meilleure compréhension du pronostic, ainsi que des mécanismes et des modalités d'efficacité des traitements. Des études et des essais internationaux sont en cours, d'une part pour mieux préciser le phénotype épidémiologique, clinique, électrophysiologique et immunochimique du SGB (International GBS outcome study: IGOS), d'autre part pour étudier chez les patients à risque d'un mauvais pronostic, l'intérêt de perfuser une seconde dose d'IgIV (International second-dose IVIg study: I-SID-GBS). D'autres traitements immunomodulateurs sont en voie de développement pour apporter une alternative aux EP et aux IgIV.

QUELS PATIENTS TRAITER ?

Tableau clinique

Le SGB est une polyneuropathie, c'est-à-dire une atteinte diffuse du système nerveux périphérique (SNP), survenant de façon aiguë et dans la plupart des cas après une infection, surtout à *Campylobacter jejuni*, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr et *Mycoplasma pneumoniae* [2]. Dans la forme typique, les premiers symptômes sont sensitifs (engourdissements, fourmillements), accompagnés de douleurs, et moteurs avec une faiblesse musculaire débutant aux membres inférieurs, puis l'atteinte sensitivo-motrice se généralise aux 4 membres, bilatérale et grossièrement symétrique, avec aréflexie ostéo-tendineuse. L'atteinte des nerfs crâniens (paralysie faciale, troubles de la déglutition) et de la fonction respiratoire est inconstante et conditionne largement le recours à la ventilation assistée. Ces symptômes et signes sont d'évolution rapide, en règle moins de 4 semaines, mais la majorité des patients ont un déficit qui s'installe en moins de deux semaines. Suit une phase de plateau de durée variable, quelques jours à quelques semaines, mais qui peut se prolonger dans les formes sévères. Vient ensuite une période de récupération, dont la qualité est variable et engage le pronostic fonctionnel. Malgré la prise en charge en unité spécialisée et l'efficacité des traitements immunomodulateurs, 3 à 10 % des patients décèdent et environ 20 % des patients sont incapables d'une marche autonome un an plus tard. En outre, une proportion non négligeable garde des séquelles, en particulier motrices et sensitives, estimées à 15 % des cas, ainsi qu'une fatigue résiduelle qui est estimée à plus de 80 % des cas, et qui est responsable de difficultés souvent sous-estimées dans la réinsertion sociale et professionnelle [2].

Critères du diagnostic

La proposition de critères diagnostiques la plus utilisée a été faite par Asbury en 1990 [3], et figure dans le Tableau 1. Une nouvelle classification a été proposée en 2011, dans le cadre d'études épidémiologiques de recherche sur la fréquence des SGB suivant une vaccination [4]. Cette classification dite de Brighton (Tableau 2)

TABEAU 1. — Critères diagnostiques du Syndrome de Guillain-Barré (SGB) typique [3] :

<i>Caractéristiques indispensables pour le diagnostic :</i>
— Faiblesse progressive dans les deux bras et dans les deux jambes ;
— Aréflexie
<i>Caractéristiques qui permettent de suspecter fortement le diagnostic :</i>
— Progression des symptômes sur quelques jours à 4 semaines ;
— Relative symétrie des symptômes ;
— Symptômes et signes sensitifs modérés ;
— Atteinte des nerfs crâniens, en particulier paralysie faciale bilatérale ;
— Récupération débutant entre 2 et 4 semaines après l'arrêt de l'aggravation ;
— Dysautonomie ;
— Absence de fièvre à l'installation des symptômes ;
— Augmentation des protéines du liquide céphalo-rachidien avec moins de 10 cellules/mm ³ ;
— Signes électrophysiologiques typiques ;
— Douleurs (fréquemment présentes)
<i>Caractéristiques qui excluent le diagnostic :</i>
— Diagnostic de : botulisme, myasthénie, poliomyélite antérieure aigue ou neuropathie toxique
— Anomalies du métabolisme des porphyrines
— Histoire récente de diphtérie
— Syndrome sensitif pur, sans faiblesse motrice

propose 3 niveaux de preuves en fonction de la présence de signes cliniques, électrophysiologiques et biologiques. D'autres propositions ont été faites très récemment, ajoutant aux critères précédents la présence des anticorps anti-gangliosides, et ont pour objectif de mieux définir les liens entre le SGB, le syndrome de Miller-Fisher (SMF), des présentations cliniques rares considérées comme des sous-types de SGB (mais représentant moins de 1 % des cas observés en pratique clinique), et l'encéphalopathie auto-immune de Bickerstaff [5]. Parmi les sous-types de SGB, les plus fréquents concernent les formes avec début subaigu en 4-6 semaines, les formes sans aréflexie, les formes avec atteinte limitée aux membres inférieurs, et les formes avec présence dans le LCR de plus de 50 cellules blanches /mm³.

TABEAU 2. — Critères de Brighton pour le diagnostic de SGB [4] :

Items nécessaires	Degrés de certitude pour le diagnostic		
	1	2	3
1. Faiblesse motrice bilatérale et flasque aux 4 membres	+	+	+
2. Hyporéflexie ou aréflexie dans les membres atteints	+	+	+
3. Maladie d'évolution monophasique	+	+	+
4. Évolution entre l'installation et le nadir entre 12 h et 28 jours, suivie par un plateau	+	+	+
5. Dissociation albumino-cytologique (élévation du taux des protéines dans le LCR et <50/mm ³ lymphocytes)	+	+/#	
6. Altérations électrophysiologiques compatibles avec un SGB	+	#	
7. Absence d'autre diagnostic pour la faiblesse motrice	+	#	+
Niveaux de certitude du diagnostic ayant de 1 (plus probable) à 3 (moins probable) :			
<i>Niveau 1</i> : le niveau plus élevé — le diagnostic de SGB est plus probable. Tous les items sont positifs			
<i>Niveau 2</i> : items 1-4 positifs ; #5 (LCR) positif, ou si le LCR n'a pas été effectué /n'est pas disponible : 6 (EMG) et 7 positifs			
<i>Niveau 3</i> : items 1-4 et 7 positifs			

RÈGLES GÉNÉRALES DU TRAITEMENT

Prise en charge globale

Les patients atteints de SGB doivent idéalement être pris en charge dans des unités spécialisées, dans la mesure où la mortalité, même dans ce cas, avoisine les 5 %, et où la survenue de complications respiratoires nécessitant une ventilation assistée, est de l'ordre de 25 %. C'est dans ces unités que pourront aussi être pratiqués le monitoring cardio-pulmonaire détectant d'éventuelles complications dysautonomiques, la prévention des infections, le traitement des douleurs, la prévention des complications thrombo-emboliques, le traitement de possibles troubles sphinctériens en règle transitoires, l'aide psychologique et la mise en route précoce de la rééducation.

Traitements immunomodulateurs

Contrairement à ce qui est observé dans certaines neuropathies dysimmunitaires chroniques [6], les corticoïdes, donnés sous forme orale ou intraveineuse (methylprednisolone IV 500 mg/J pendant 5 jours consécutifs), n'ont pas d'efficacité démontrée dans le SGB [7, 8], et ne sont donc pas recommandés. Deux types de

traitements immunomodulateurs ont démontré leur efficacité par des essais randomisés contrôlés (ERC) dans le SGB : les échanges plasmatiques et les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses à fortes doses. Les différents essais conduits à partir de 1985 avec les EP ont démontré que ceux-ci sont efficaces lorsqu'ils sont administrés rapidement après le début des symptômes, en particulier au cours des 2 premières semaines [8, 9]. Le nombre habituel d'EP, cité par les revues systématiques et les recommandations internationales, est de 5 pendant les 2 premières semaines [11, 12]. Un essai français multicentrique a montré néanmoins que le nombre optimal d'EP dépend de la sévérité initiale du SGB [13]. Dans cet essai, 2 EP sont plus efficaces que l'absence de traitement chez les patients ambulatoires, et 4 EP sont aussi efficaces que 6 EP chez les patients non ambulatoires et les patients nécessitant une ventilation assistée. Le deuxième traitement de référence fait appel aux IgIV. Un premier essai conduit au début des années 90 a montré que les IgIV prescrites à la dose de 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours consécutifs étaient aussi efficaces que les EP chez les patients atteints de SGB sévère (non ambulatoires) [14]. Les résultats de cet ERC ont permis l'enregistrement des IgIV comme traitement de référence du SGB, au même titre que les EP, dans les agences du médicament européennes (European Medicine Agency : EMA) et nord-américaines (Food and Drug Administration : FDA). Mais il est important de souligner qu'il n'y a jamais eu 1) d'ERC comparant IgIV et un placebo dans le SGB, et 2) d'ERC avec les IgIV pour le traitement du sous-groupe des patients ambulatoires (formes « bénignes » de SGB ; voir plus loin). Un nouvel ERC conduit quelques années plus tard a confirmé l'équivalence de l'administration de 5 EP ou de 2g/kg d'IgIV dans le traitement des formes sévères de SGB, tant en ce qui concerne l'efficacité que la tolérance [15]. Un point intéressant dans ce dernier essai a été le choix d'un troisième « bras » associant EP suivis d'IgIV : ce choix thérapeutique n'apporte pas de bénéfice supplémentaire et augmente le risque de complications iatrogènes. Un dernier ERC a évalué le bénéfice de l'adjonction de méthylprednisolone IV (500 mg/J pendant 5 jours consécutifs) aux IgIV 2g/kg par rapport aux IgIV seules [16]. Cet essai n'a pas montré de bénéfice supplémentaire pour cette association, bien que l'analyse par sous-groupes ait souligné une possible efficacité chez les patients avec un mauvais pronostic. Les recommandations internationales sont donc inchangées depuis les 10 dernières années et préconisent d'utiliser, chez les patients non ambulatoires atteints de SGB, soit les IgIV à 2g/kg, soit 4 à 5 EP, idéalement dans les deux premières semaines [8, 11, 12, 17].

Quand doit-on traiter ?

L'un des premiers ERC avec les EP a souligné la nécessité de pratiquer ceux-ci dans les 4 semaines suivant le début des symptômes, en particulier du déficit moteur [9]. Cet effet est renforcé lorsque les EP sont pratiqués dans les deux premières semaines. À la suite de ces résultats, la plupart des autres ERC ont été conduits dans la fenêtre des 2 semaines suivant le début du déficit moteur et ce chez les patients non ambulatoires (qui étaient les seuls inclus dans ces essais).

Doit-on traiter les formes « bénignes » ?

Les patients présentant une forme « bénigne » sont définis arbitrairement comme ceux capables de marcher avec ou sans aide. Toutefois les études rétrospectives ont montré que ces patients ont eux aussi souvent des séquelles motrices et sensitives [2]. Les ERC conduits avec les IgIV n'ont pas inclus ces patients et ne permettent donc pas de répondre sur l'efficacité dans ce sous-groupe. En revanche un ERC conduit avec les EP a montré que 2 EP étaient plus efficaces que l'absence de traitement chez les patients ambulatoires [13]. Ces résultats partiels, car ne concernant que l'un des traitements de référence, conduisent donc la majorité des auteurs à proposer un traitement par 2 EP chez ces patients, lesquels pourraient le cas échéant bénéficier aussi des IgIV, peut-être administrées à doses moindres (1g/kg ou moins). Toutefois, l'absence de preuve par des ERC ne permet pas de retenir cette dernière indication dans les recommandations internationales [11, 18].

AUTRES QUESTIONS CONCERNANT LE TRAITEMENT

Que faire chez un patient qui continue à s'aggraver malgré le traitement ?

Cette question est aujourd'hui non résolue, les mécanismes à l'origine de la poursuite du processus dysimmunitaire étant largement inconnus. L'attitude consistant à prescrire l'autre traitement de référence (par exemple EP en cas d'échec des IgIV, ou IgIV en cas d'échec des EP) n'a à ce jour pas été validée par des ERC. Il faut rappeler que dans un des ERC conduits dans les années 90, l'association EP suivis d'IgIV n'apporte pas de bénéfice supplémentaire et est marquée par une augmentation du taux d'effets secondaires [15]. Il est donc nécessaire de poursuivre les recherches sur des biomarqueurs susceptibles de caractériser, sinon d'expliquer, la différence de réponse aux traitements [19]. Une étude remarquable publiée en 2009 par le groupe de van Doorn à Rotterdam a montré une corrélation significative entre le taux résiduel d'immunoglobulines dans le sérum des patients traités par IgIV, 15 jours après le début des perfusions, et le pronostic évalué sur la reprise d'une marche autonome à 6 mois [21]. Les résultats de cette étude pourraient conduire à modifier les pratiques, soit en perfusant des doses supérieures d'IgIV chez les patients métabolisant rapidement les IgIV (la dose de 2g/kg étant largement empirique), soit en administrant une seconde dose d'IgIV chez les patients considérés comme à mauvais pronostic (voir plus loin).

Que faire chez les patients qui se ré-aggravent après une amélioration suivant le traitement ?

Environ 5 à 10 % des patients présentent cette situation, aussi dénommée « treatment-related clinical fluctuation » (TRF) [21, 22]. L'attitude habituelle des prescripteurs est de répéter chez ces patients les perfusions d'IgIV, dans la mesure où la réponse à ce traitement est habituellement la règle. On considère généralement que chez les patients présentant une TRF, le processus dysimmunitaire est prolongé

par rapport aux patients sans TRF, et que chaque rechute aggrave les mécanismes de démyélinisation des nerfs périphériques et compromet donc d'autant plus les chances de récupération. La question est aussi celle de distinguer ces formes de SGB avec TRF, d'une polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) débutante avec début aigu (A-PIDC) (Figure). Le groupe de van Doorn à Rotterdam a étudié comparativement ces sous-groupes de patients et proposé un certain nombre de signes caractéristiques permettant de distinguer les SGB avec TRF et les A-PIDC (Tableau 3). Cette distinction est d'autant plus importante que le traitement des A-PIDC est relativement bien codifié et peut faire appel à d'autres traitements, en particulier la corticothérapie qui n'est pas, ainsi que nous l'avons vu, efficace dans le SGB [6, 8].

TABLEAU 3. — Différences entre SGB-TRF et A-PIDC [23]

Patients SGB-TRF
Atteinte des nerfs crâniens plus fréquente Déficit moteur d'installation plus rapide Déficit moteur plus sévère Seulement une ou deux TRF La première TRF est généralement plus précoce que la détérioration observée chez les patients A-PIDC La survenue des TRF se situe dans un délai < 2 mois après le début de la maladie
Patients A-PIDC
Pas de ventilation assistée ENMG avec signes de démyélinisation plus marqué Trois ou plus épisodes de ré-aggravation Détérioration dépassant le délai > 2 mois depuis le début de la maladie
Abréviations : SGB : Syndrome de Guillain-Barré ; TRF : « treatment-related clinical fluctuation » ; A-PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) avec début aigu ; ENMG, examen électroneuromyographique

PRONOSTIC DU SGB

Une proposition originale a été faite il y a une dizaine d'années pour intégrer les données des examens électrophysiologiques dans l'évaluation du pronostic [24]. C'est ensuite le mérite du groupe de Rotterdam d'avoir proposé un score pour évaluer la probabilité de recourir à la ventilation artificielle. Ce score, dénommé Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Scale (EGRIS) est corrélé au délai entre

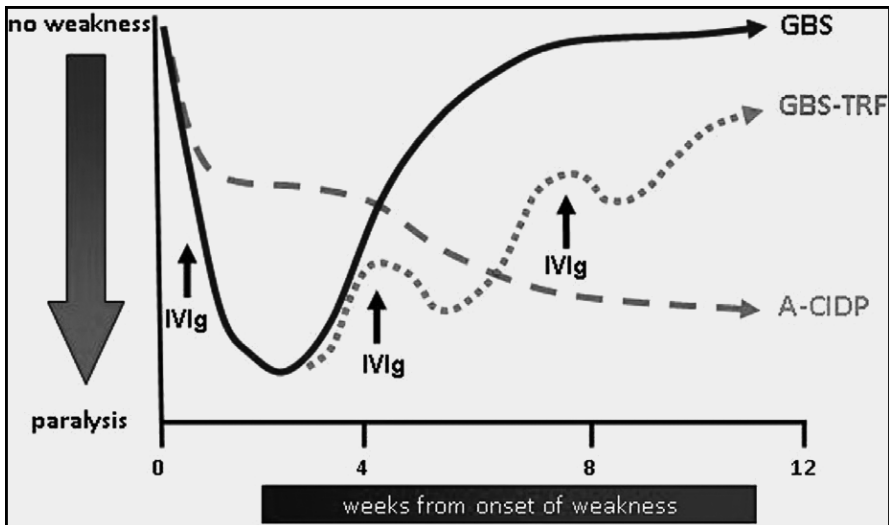


Fig. — Syndrome de Guillain-Barré syndrome (SGB), « treatment-related fluctuations » (GBS-TRF) et polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) avec début aigu (A-PIDC) (adapté à partir de van Doorn [23])

début des symptômes et admission en unité spécialisée, au score moteur à l'admission évalué par le score Medical Research Council (MRC), et à la présence d'une diplégie faciale et/ou d'une atteinte des nerfs bulbaires, eux-mêmes significativement liés à la décision d'assistance respiratoire [25].

Une autre proposition du même groupe a été de prédire la récupération à 6 mois et dénommé Erasmus GBS Outcome Scale (EGOS). Il intègre des données liées à l'âge (qui est un facteur indépendant de mauvais pronostic), à la précession par une diarrhée, et surtout au score moteur à l'admission évalué sur l'échelle fonctionnelle de Hughes [26]. Un score simplifié dénommé m-EGOS (pour modified EGOS) permet d'évaluer le pronostic dans la première semaine suivant le début des symptômes sur l'âge, la précession par une diarrhée et le déficit moteur évalué par le score MRC. Il est corrélé de façon significative à la récupération motrice à 4 semaines, 3 mois et 6 mois. Le m-EGOS est utilisé dans l'essai en cours intitulé SID-GBS trial pour détecter les patients à mauvais pronostic et étudier l'efficacité d'une seconde dose d'IgIV.

PERSPECTIVES ET CONCLUSION

Il est nécessaire de rechercher d'autres alternatives thérapeutiques en raison du pourcentage encore important de patients qui ne sont pas rapidement améliorés par les traitements. Par ailleurs, même chez les patients améliorés, des questions non

résolues persistent comme le traitement des douleurs parfois sévères qui seraient présentes dans près de 90 % des cas à la phase aiguë, la prévention des complications dysautonomiques, parfois mortelles, qui peuvent survenir à la phase aiguë mais parfois juste après le séjour en unité spécialisée, et enfin la prise en compte de la fatigue résiduelle qui toucherait 60 à 80 % des patients et constitue un facteur de handicap majeur pour la récupération clinique et la reprise professionnelle.

C'est donc l'objectif de l'étude multicentrique internationale IGOS, qui a collecté à ce jour des données chez plus de 1 000 patients atteints de SGB, de tenter de répondre aux questions sur une meilleure caractérisation des patients. En parallèle l'ERC SID-GBS et un essai plus large non randomisé observationnel I-SID-GBS vont tenter de répondre à la question de l'efficacité d'une seconde dose d'IgIV chez les patients à mauvais pronostic. D'autres pistes sont explorées pour le traitement avec des agents immunomodulateurs qui agissent en particulier sur les fractions du complément, comme l'eculizumab [27]. Une autre option serait de moduler les traitements actuels de première intention, et en premier lieu les IgIV en fonction des scores pronostiques et des données de pharmacocinétique. Enfin une amélioration des outils d'évaluation, allant de pair avec une meilleure prise en compte de certains symptômes/signes associés (douleurs, dysautonomie, fatigue), sont des objectifs que s'est fixé l'Inflammatory Neuropathy Consortium (INC) créé en 2007, et qui est un Groupe de travail de la Peripheral Nerve Society (PNS).

RÉFÉRENCES

- [1] Hughes R, Léger JM. The discovery of the Guillain-Barré syndrome and related disorders. *Presse Med.* 2013;42:e177-e179.
- [2] Van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome. *Presse Med.* 2013;42:e193-e201.
- [3] Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1990;27(Suppl.):S21-S24.
- [4] Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain.* 2014;137:33-43.
- [5] Wakerley BR, Uncini A, Yuki N on behalf of GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes: new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:537-44.
- [6] Léger JM, Guimarães-Costa R, Muntean C. Immunotherapy in Peripheral Neuropathies. *Neurotherapeutics.* 2016;13:96-107.
- [7] Guillain Barré Syndrome Steroid Trial Group. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1993;341:586-90.
- [8] Hughes RA, Van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD001446.
- [9] The Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 1985;35:1096-105.

- [10] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol*. 1987;22:753-61.
- [11] Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome : a systematic review. *Brain*. 2007;130:2245-57.
- [12] Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD001798.
- [13] The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1997;41:298-306.
- [14] Van der Méché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326:1123-9.
- [15] Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 1997;349:225-30.
- [16] Van Koningsveld R, Schmitz PI, van der Méché FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2004;363:192-6.
- [17] Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD002063.
- [18] Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2008;7:939-50.
- [19] Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, van Doorn PA, Steyerberg EW, Jacobs BC. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2011;76:968-75.
- [20] Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, Hop WC, van Gelder T, van Toorenenbergen AW et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 2009;66:597-603.
- [21] Ruts L, van Koningsveld R, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment-related fluctuations. *Neurology*. 2005;65:138-140.
- [22] Kleyweg RP, van der Méché FG. Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulin or plasma exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991; 54:957-60.
- [23] Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Neurology*. 2010;74:1680-6.
- [24] Durand MC, Porcher R, Orlikowski D, Aboab J, Devaux C, Clair B et al. Clinical and electrophysiological predictors of respiratory failure in Guillain-Barré syndrome : a prospective study. *Lancet Neurol*. 2006;5:1021-8.
- [25] Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, Drenthen J, van Koningsveld R, Garssen MJ et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 2010;67:781-7.
- [26] Van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA, Jacobs BC. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2007;6:589-94.
- [27] Halstead SK, Zitman FM, Humphreys PD, Greenshields K, Verschuuren JJ, Jacobs BC et al. Eculizumab prevents anti-ganglioside-antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain*. 2008;131:1197-208.

DISCUSSION

M. Emmanuel-Alain CABANIS

Dans cette revue complète du SGB, il n'a pas été mentionné une quelconque atteinte de la substance blanche centrale, du tronc cérébral, mésencéphale, et diencéphale, comme la substance grise, des noyaux gris, du tronc cérébral au télencéphale, soit post-mortem (autopsie), soit pré-mortem (IRM), des vérifications anatomiques de normalité ont-elles été pratiquées ?

Si oui une « cicatrisation » après guérison est-elle reconnue, comme dans la SEP ?

Je vous remercie pour votre question qui s'inscrit dans le débat passionnant sur les parentés entre SGB et SEP. Comme je l'ai dit, ces deux maladies démyélinisantes ne sont jamais associées, pas plus d'ailleurs que SEP et polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). Néanmoins, le nouvelle classification des SGB inclut une association du SGB avec l'encéphalite de Bickerstaff. À ma connaissance, il n'y a pas eu d'étude systématique par IRM des patients atteints de SGB, et pas non plus d'étude autopsique chez les patients décédés.

M. André VACHERON

Observe-t-on des rechutes dans les syndromes de Guillain-Barré ?

Oui exceptionnellement, dans une proportion qui ne dépasse pas 5 %. Ces patients présentent à chaque fois un SGB typique qui évolue en moins de deux mois, et n'ont pas de signes cliniques et électrophysiologiques dans les intervalles entre les rechutes, ce qui permet de les distinguer des PIDC. Une étude rétrospective conduite il y a quelques années sur la cohorte de Rotterdam a précisé leurs caractéristiques par rapport aux formes « monophasiques ». Il s'agit de patients plus jeunes, avec un SGB peu sévère, et la réponse aux traitements immunomodulateurs, en particulier les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) reste excellente lors de chaque épisode.

Comment obtient-on les immunoglobulines ?

Par fractionnement du plasma à partir de sérums de plusieurs centaines de donneurs, avec de nombreuses procédures ayant pour objectif la neutralisation des agents pathogènes, en particulier virus et prions.

M^{me} Catherine BUFFET

Le syndrome de Guillain Barré (SGB) est souvent précédé par une infection, virale en particulier, comme l'a montré la présentation sur le virus Zika et son lien avec l'épidémie de SGB en Polynésie.

D'autres virus, dont la responsabilité est encore peu connue, peuvent-ils être incriminés à l'origine du syndrome de Guillain Barré ? Des cas de SGB ont été également décrits chez des malades atteints d'hépatite E. Le virus de l'hépatite E est-il à ajouter à la liste des virus pouvant déclencher un SGB ? Dans certains cas, on parle de pseudo-SGB. À quoi correspond

cette dénomination, qu'est-ce qui distingue un SGB et un pseudo-SGB ? Dans le cas des SGB rapportés en lien avec le virus de l'hépatite E, quel est le résultat des anticorps antigangliosides ? Y a-t-il aussi un mimétisme moléculaire entre ce virus E et les gangliosides ?

Le SGB est définitivement une affection post-infectieuse et la liste des agents pathogènes inclut surtout *campylobacter jejuni* (*CJ*), *cytomegalovirus*, *mycoplasma pneumoniae* et plus récemment le virus Zika. Un point intéressant est que certaines de ces infections sont effectivement corrélées avec des formes particulières, comme *CJ* et forme axonale avec présence d'anticorps anti-GM1 de classe IgG. On incrimine alors une réactivité croisée entre les anticorps contre *CJ* et les axones. Dans le cas de l'hépatite E, il n'a pas été démontré de forme particulière de SGB, donc le terme de « pseudo-SGB » me paraît inapproprié. La présence d'anticorps anti-gangliosides n'a pas non plus, à ma connaissance été rapportée dans cette séquence, pas plus que pour le virus Zika.

COMMUNICATION

Le facteur de transcription FOXL2 : un acteur clé de la différenciation de l'ovaire, de son maintien et de la fertilité

MOTS-CLÉS : FACTEURS DE TRANSCRIPTION. OVAIRE. TRANSDIFFÉRENCIATION CELLULAIRE

The transcription factor FOXL2: a key player of ovarian differentiation, maintenance and fertility

KEYWORDS: TRANSCRIPTION FACTORS. OVARY. CELL TRANSDIFFERENTIATION

Reiner A. VEITIA *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La détermination du sexe gonadique implique la décision de faire un testicule ou un ovaire à partir d'une ébauche indifférenciée et bipotentielle. Chez les mammifères, la détermination gonadique a longtemps été assimilée à la détermination du testicule, alors que l'ovaire se développerait par défaut en l'absence du facteur de détermination testiculaire. Nombre de résultats nuancent ce point de vue et montrent que des mécanismes actifs sont nécessaires au maintien de l'état différencié de l'ovaire et que les gènes 'testiculaires' y sont constamment réprimés. Un acteur majeur de ce processus est FOXL2, un facteur de transcription, dont les mutations connues dans l'espèce humaine sont associées à des anomalies palpébrales et à une infertilité féminine. FOXL2 murin en synergie avec le récepteur alpha de l'estradiol (ESR1) empêche la transdifférenciation des cellules de soutien en cellules de type testiculaire dans l'ovaire adulte. FOXL2 est également requis pour l'expression de l'aromatase, l'enzyme clé de la production d'estradiol, et module l'expression de son récepteur beta (ESR2), avec qui il réprime l'expression du gène de détermination testiculaire Sox9. Ceci suggère l'existence d'une boucle d'anticipation cohérente (feed-forward) selon laquelle

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine. Institut Jacques Monod, Bâtiment Buffon, 15 Rue Hélène Brion, Paris Cedex 13, France ; Université Paris Diderot, Paris 7, Paris, France ; e-mail : reiner.veitia@ijm.fr. Lauréat du prix Jacques Salat-Baroux 2010.

Tirés à part : Professeur Reiner A. VEITIA, même adresse.

Article reçu le 4 décembre 2015, accepté le 23 mai 2016

FOXL2 stimule la production d'estradiol et sa réceptivité (ESR2) afin de réprimer efficacement Sox9 dans l'ovaire. Par ailleurs, l'inactivation ciblée de FOXL2 chez la chèvre conduit à une inversion sexuelle (mâle XX) in utero. FOXL2 est donc important dès les premiers stades du développement de l'ovaire fœtal caprin et est requis pour son maintien postnatal chez la souris. Il reste à comprendre les bases de ces différences et surtout son rôle dans l'ovaire humain. Les technologies de nouvelle génération permettront de répondre à ces questions et à bien d'autres.

SUMMARY

Gonadal sex determination involves a decision of making a testis or an ovary from an undifferentiated and bipotential primordium. In mammals, gonadal determination has long been equated to testis determination, and the ovary was thought to develop by default in the absence of the testis determining factor. Many results nuance this view and indicate that active mechanisms are required to maintain the ovarian identity and that " testicular genes " are suppressed continuously. A major player in this process is FOXL2, a transcription factor, whose known mutations in humans are associated with eyelid abnormalities and female infertility. Murine FOXL2 in synergy with the estradiol receptor alpha (ESR1) precludes transdifferentiation of supporting cells into testis-like cells in the adult ovary. FOXL2 is also required for the expression of aromatase, a key enzyme of estradiol production and modulates the expression of estrogen receptor beta (ESR2) with which it co-represses Sox9, a testis determining gene. This suggests the existence of a coherent feedforward loop in which FOXL2 stimulates estradiol production and receptivity (ESR2) to effectively repress Sox9 in the ovary. Moreover, targeted mutation of FOXL2 in the goat leads to sex reversal (XX male) in utero. FOXL2 is thus important for the development of goat fetal ovary and is required for its postnatal maintenance in mice. The bases of these differences and especially their role in the human ovary remain to be explored. The power of new generation technologies will help answer these and other open questions.

INTRODUCTION

La détermination du sexe gonadique est un processus impliquant la décision de faire un testicule ou un ovaire à partir d'une ébauche embryonnaire indifférenciée et bipotentielle. La gonade bipotentielle comprend les cellules germinales d'origine extra-embryonnaire, et trois types de cellules somatiques. La composante somatique inclut les précurseurs des cellules de soutien, qui donneront lieu aux cellules de Sertoli dans le testicule ou aux cellules de la granulosa dans l'ovaire, les précurseurs des cellules stéroïdogènes qui se différencient en cellules de Leydig chez le mâle et cellules de la thèque chez la femelle et, enfin, les cellules du tissu conjonctif [1]. Les perturbations du développement gonadique peuvent aboutir à des troubles du développement sexuel (*Disorders of Sex Development* ou *DSD*) constituant un problème de santé publique. Certains DSD peuvent être dépistés lors des échographies anténatales et nécessitent une prise en charge périnatale. Les DSDs regroupent des pathologies variées comme les dysgénésies gonadiques, l'infertilité, et les néoplasies gonadiques [2]. Les DSD peuvent engendrer des difficultés identitaires ou

à concevoir un enfant. Ainsi, comprendre le développement et la fonction de la gonade en conditions normales et pathologiques est un enjeu majeur de recherche et de conseil génétique.

D'un point de vue génétique, le gène *SRY* est essentiel au démarrage de la cascade de détermination testiculaire [3]. Chez l'Homme, *SRY* est exprimé à partir de la période de détermination testiculaire jusqu'à l'âge adulte [4]. Le rôle principal de *SRY* en tant que facteur de transcription (FT) serait d'activer directement l'expression du gène *SOX9*, qui code pour un FT de la même famille que *SRY* (i.e. contenant une boîte HMG/*High Mobility Group* de liaison à l'ADN, Figure 1A). D'autres membres de la famille pourraient être impliqués dans, ou interférer avec, la détermination testiculaire. Par exemple, chez la souris *Sox8* semble renforcer l'action de *Sox9*. Ainsi, leur inactivation combinée a un effet plus important que leur invalidation simple [5].

Sry murin exercerait son action sur *Sox9* via un élément de régulation en *cis* appelé *TESCO* (pour *testis-specific enhancer of Sox9 (TES) core*) [6]. Chez l'Homme, une région régulatrice nommée *RevSex*, d'environ 40 kb et située à 600 kb en amont de *SOX9*, a été cartographiée. Elle contiendrait deux *enhancers* et plusieurs sites de fixation pour les FTs *SRY*, *SF1*, *WT1*, *SOX9* et *DMRT1* [7]. Chez la souris, *SRY* coopère avec le facteur stéroïdogène 1 (*SF1*) pour se lier à *TESCO* et activer l'expression de *Sox9* (Figure 1A). Ensuite, *SF1* et *SOX9* lui-même maintiennent l'expression de ce dernier, en l'absence de *SRY*, créant ainsi une boucle de rétroaction positive. L'expression de *SOX9* une fois déclenchée, est également soutenue par d'autres boucles de rétroaction positive impliquant *FGF9* [8] et la prostaglandine D synthase et son produit, la *PGD2* [9]. Ces circuits redondants amplifiant l'expression et/ou l'activité de *SOX9* sont nécessaires au maintien de l'état testiculaire différencié et apporterait de la robustesse au système. Comme attendu, la surexpression de *SOX9* dans un fonds génétique XX est associée à la formation de testicules, comme dans le cas d'un patient possédant une duplication impliquant *SOX9* [10] ou de la mutation *Odsex* chez la souris, où un transgène inséré dans une région régulatrice dérèprime l'expression de *Sox9* [11]. *SOX9* est donc un effecteur majeur de la détermination testiculaire chez les vertébrés, et dans l'évolution, *SRY* n'aurait été recruté que récemment à la tête de la cascade génétique.

Avant de clore cette section, et sans la prétention d'être exhaustif, il est intéressant de mentionner les délétions du bras court du chromosome 9 humain qui aboutissent à des anomalies de la formation des testicules chez 3/4 des patients XY [12]. Ces délétions touchent le gène *DMRT1*, dont on reparlera, et ses deux paralogues *DMRT2* et *3*. Un homologue de *DMRT1* ayant été impliqué dans le développement gonadique chez le ver *C. elegans* et chez certain insectes [13], il a été un candidat parfait pour des DSD 46,XY pendant des années. Cependant, c'est seulement récemment qu'une mutation ponctuelle de *DMRT1* décrite chez un cas de DSD 46,XY (femme XY) a pu l'incriminer formellement [14]. La forme mutée de *DMRT1* agirait comme un dominant négatif perturbant la stoechiométrie de fixation du FT normal sur ses cibles [14], mais comme l'attestent les délétions

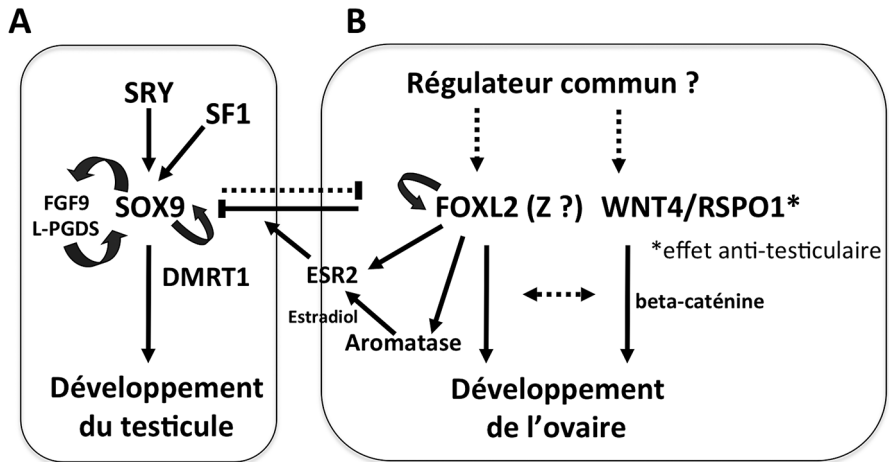


FIG. 1. — Diagramme simplifié des interactions moléculaires au cours de la détermination/différenciation des gonades (modifié d'après la réf. 42). Les flèches pleines représentent des interactions bien documentées, les flèches discontinues représentent les interactions supposées. Les interactions entre FOXL2 et SOX9 sont représentées comme un interrupteur à bascule. L'expression de l'un d'eux entraîne la répression de l'autre et vice-versa. Ce processus est consolidé par des boucles de rétroaction positive. La répression de *Sox9* par FOXL2 est maintenant claire, le contraire reste à démontrer, mais est hautement probable. Y a-t-il un régulateur qui orchestrerait le développement de l'ovaire ? Des données actuelles suggèrent que FOXL2 pourrait être le facteur Z, dont l'absence conduirait au développement des testicules.

hétérozygotes du 9p, une seule copie du gène n'est pas suffisante pour assurer un développement testiculaire normal. Ainsi, l'haploinsuffisance de DMRT1 pourrait également expliquer la dominance du phénotype.

Chez les mammifères, la détermination du sexe est assimilée à la détermination du testicule, alors que la détermination de l'ovaire a été longtemps considérée comme un processus par défaut. Ainsi, l'absence du facteur de détermination testiculaire conduirait « spontanément » à la formation d'un ovaire. Un certain nombre de résultats remettent en question ce point de vue et montrent que des mécanismes actifs sont bien nécessaires pour initier et maintenir l'état différencié de l'ovaire et que les gènes « testiculaires » y sont réprimés constamment depuis le stade embryonnaire jusqu'à l'âge adulte [15-19], de même que les gènes « ovariens » doivent être réprimés dans le testicule embryonnaire et adulte [20].

FOXL2 : un facteur de transcription clé pour la différenciation ovarienne.

Chez la plupart des mammifères, l'ovaire commence à s'organiser dès sa différenciation et avant l'entrée en méiose des cellules germinales. Cette phase précoce est marquée par la mise en place du cortex et de la médulla. Le cortex est enrichi en

cellules germinales alors que la médulla est composée essentiellement de cellules somatiques. Cette phase de morphogenèse précoce dure plusieurs semaines chez la femme, alors qu'elle se cantonne à une journée (12.5-13.5 jpc) chez la souris [21]. Une perturbation de ces processus peut conduire à l'apparition de testicules chez un individu XX sans *SRY*, comme il a été rapporté chez l'Homme et chez différents animaux domestiques. Le premier locus impliqué dans l'inversion sexuelle XX a été cartographié grâce à l'étude d'un syndrome d'intersexualité caprine (PIS pour *polled intersex syndrome*) [22]. Ce syndrome comporte une absence dominante de cornes qui touche les deux sexes ainsi qu'une inversion sexuelle XX autosomique récessive. Le locus PIS (en 1q43) est synténique avec le locus humain dont les mutations sont responsables du syndrome du Blépharophimosis (*Blépharophimosis ptosis épicanthus inversus syndrome*/BPES, en 3q23). Le BPES comprend une malformation craniofaciale associée dans la majorité des cas à une insuffisance ovarienne prématurée (IOP, BPES de type I) ou isolée (BPES de type II) [23]. L'IOP est une perte de la fonction ovarienne avant l'âge de 40 ans. Elle peut survenir dès la période péripubertaire ou plus tardivement, et atteint entre 1 à 3 % des femmes avant 40 ans [24].

Le BPES résulte de mutations du gène *FOXL2* qui code pour un FT à domaine *forkhead* [25]. La recherche de mutations dans la région codante de *FOXL2* chez les malades BPES a permis de trouver des mutations à l'état hétérozygote dans 3/4 des cas étudiés. Plus de 30 % des mutations intragéniques correspondent à des duplications entraînant une expansion du domaine PolyAlanine, réduisant ou abolissant la mobilité intranucléaire de *FOXL2* [26]. Nous avons également montré l'existence d'une mutation ponctuelle affectant son activité, dans un cas d'IOP sans BPES [27]. Dans le but d'établir une corrélation entre le type de mutation de *FOXL2* et la présence d'IOP, nous avons étudié les effets fonctionnels de dizaines de formes mutantes responsables de BPES de type I (avec IOP) ou II (sans IOP). Nos analyses ont montré que les protéines mutantes conduisant à un BPES de type I sont dépourvues d'activité transcriptionnelle sur les rapporteurs testés, alors que celles responsables d'un BPES de type II la conservent [28]. Nous avons ensuite modélisé la structure du domaine *forkhead* par comparaison avec les données cristallographiques disponibles pour d'autres facteurs. Lorsque les mutations touchant les chaînes latérales des acides aminés impliqués dans les alpha-hélices du *forkhead* sont orientées vers le cœur hydrophobe formé par ces hélices, une perte de fonction est observée ou attendue. Au contraire, si les chaînes latérales altérées pointent vers l'extérieur du cœur hydrophobe, la fonction de *FOXL2* sera préservée dans l'ovaire. La disposition spatiale des chaînes en question est disponible dans un tableau de la réf. [29]. Ceci permet de prédire l'impact sur la fonction ovarienne des mutations dans le domaine *forkhead* et ainsi faciliter le conseil génétique aux familles des fillettes prépubères avec BPES. Nos études moléculaires nous ont permis de montrer que l'activité de *FOXL2* est réprimée par l'histone déacétylase SIRT1. De façon cohérente, la nicotinamide, une vitamine inhibitrice des SIRTuines, augmente les niveaux d'activité de *FOXL2*, autant *in vitro* que *in vivo* [30]. Cela pourrait ouvrir la

voie au développement de stratégies thérapeutiques ciblées pour traiter certains cas d'IOP associée au BPES.

Deux modèles murins invalidés (knock-out/KO) pour *Foxl2* sont cohérents avec ce que l'on a constaté chez l'humain. En effet, les souris XX dépourvus de *Foxl2* n'ont pas de paupières et sont phénotypiquement femelles et stériles [31, 32]. Tout juste après la naissance, les souris KO ont un nombre apparemment normal d'ovocytes mais un arrêt de la maturation folliculaire conduit à une atrésie massive [31, 32]. Cependant, malgré son expression précoce, *FoxL2* n'est pas impliqué dans la détermination du sexe primaire chez la souris et les animaux XX KO ne présentent pas d'inversion de sexe.

Alors que les mutations connues de *FOXL2* humain sont associées à une IOP et non à un DSD 46, XX (testiculaire), chez la chèvre, la mutation PIS aboutit à une inversion de sexe des fœtus XX homozygotes mutants (*PIS*^{-/-}). La mutation PIS consiste en une délétion de 11,7 kb qui conduit à la dérégulation de plusieurs gènes dans la région génomique. Notamment, l'expression de *FOXL2* est abolie dans les gonades XX *PIS*^{-/-} et il constitue un candidat idéal pour expliquer l'inversion sexuelle [22]. L'utilisation de nucléases à doigts de zinc créant des mutations « perte de fonction » a permis de vérifier cette hypothèse [19]. Plusieurs fœtus mutés ont été obtenus, dont un fœtus XX qui possédait des mutations dans les deux allèles de *FOXL2*. Ce fœtus présentait, en plus d'une absence de paupières, une masculinisation des organes génitaux internes et externes [19]. Ses gonades étaient différenciées en testicules. Des résultats d'analyses transcriptomiques ont révélé que parmi les 163 gènes dérégulés dans la gonade XX *PIS*^{-/-} (intersexuée, n'exprimant pas *FOXL2*), 15 % seraient des gènes activés par *FOXL2*, et 85 % seraient inhibés par lui dans l'ovaire normal. *FOXL2* active donc des gènes ovariens, mais il est surtout un facteur anti-testiculaire, maintenant ainsi l'identité ovarienne. De façon inattendue, chez les animaux XX *PIS*^{-/-}, *DMRT1* est surexprimé avant *SOX9* dans les cellules de soutien et serait à l'origine de leur masculinisation [33]. Il est à noter que nous avons recherché des mutations dans la région codante de *FOXL2* chez 23 mâles XX mais seuls deux variants, également présents chez des parents non affectés ont été trouvés [34]. Ces résultats suggèrent que les mutations dans la région codante de *FOXL2* jouent un rôle mineur, voire aucun, dans cette pathologie. Cependant, nous n'excluons pas l'existence de mutations régulatrices affectant spécifiquement l'expression ovarienne de *FOXL2*, qui peuvent être aisément recherchées aujourd'hui grâce aux progrès des technologies de séquençage génomique.

D'autres gènes, comme ceux codant les molécules de signalisation *WNT4* et *RSPO1* sont également cruciaux pour le développement et la fonction de l'ovaire [35, 36] (Figure 1B). Ainsi, les souris femelles dépourvues de *Wnt4* sont masculinisées et la surexpression de ce gène chez un homme portant une duplication de 1p31-p35 serait responsable d'une féminisation (46,XY DSD [37]). De même, les souris XX dépourvues de *Rspo1* présentent une inversion de sexe à la naissance et des mutations abolissant l'expression de *RSPO1* chez l'humain sont la cause d'un syndrome caractérisé par un 46,XX DSD testiculaire [36, 38]. *WNT4* et *RSPO1* contribuent à

stabiliser la bêta-caténine, dont l'expression ectopique d'une forme stable peut conduire au développement d'ovaires chez des souris XY [39], même si un rôle non canonique pour WNT4 ne peut pas être exclu. Malgré l'absence d'inversion sexuelle chez les souris XX dépourvues de FOXL2, elles montrent une hausse de l'expression gonadique de SOX9 après la naissance [40]. L'analyse poussée des modèles animaux a montré que les cellules de la granulosa des souris dépourvues de *Rspo1*, de *Wnt4*, ou à la fois de *FoxL2* et *Rspo1* ou *Wnt4*, acquièrent des caractéristiques de cellules de Sertoli, associées à une forte expression anténatale de SOX9 et d'autres gènes de la différenciation testiculaire [15, 41]. Ainsi, la dérégulation d'un sous-ensemble critique de gènes prédisposerait à un 'changement de sexe moléculaire'.

FOXL2 : un facteur clé de l'identité de l'ovaire

Uhlenhaut et al. [16] ont montré que FOXL2 est nécessaire pour empêcher la transdifférenciation des cellules de la granulosa de l'ovaire adulte de souris en cellules de type Sertoli. En effet, 3 semaines après l'induction de la délétion de *Foxl2*, les structures folliculaires prennent l'aspect de 'tubes' séminifères. Dans la plupart de ces structures, les ovocytes ont disparu et les cellules de la granulosa ont acquis les caractéristiques morphologiques des cellules de Sertoli. Des analyses transcriptomiques ont montré l'augmentation de l'expression de marqueurs de cellules de Sertoli (*Sox9*, *Gata1*, *Dax1*, *Dhh*, *Dmrt1*) et de Leydig (*Hsd17b3*). Force est de constater que la seule perte de *Foxl2* est suffisante pour induire la transdifférenciation de cellules ovariennes en cellules de type testiculaire chez l'adulte. Ainsi, la disparition de FOXL2 laisse la place à l'expression de SOX9, moyennant une période d'un jour dans laquelle ni l'un ni l'autre ne sont détectables, ce qui suggère que ces facteurs sont mutuellement exclusifs. L'exclusion entre SOX9 et FOXL2 nous rappelle un interrupteur à bascule dans lequel deux gènes maîtres s'inhibent l'un l'autre, conduisant à deux états alternatifs (testicule ou ovaire) (Figure 1) [42]. L'augmentation rapide de l'expression de SOX9 dans les gonades adultes sans FOXL2 suggère une répression directe de SOX9 par FOXL2. En effet, FOXL2 semble reconnaître directement TESCO *in vivo* et inhiber l'activation de ce dernier par SRY/SF1 et SOX9/SF1 *in vitro* [16]. Ceci est cohérent avec le fait que la surexpression de FOXL2 dans des cellules de Sertoli XY chez des souris transgéniques conduit à la désorganisation des tubes séminifères et au développement de structures ovo-testiculaires [41]. Des cellules semblables à des Sertoli, exprimant *Sox9* dans des ovaires murins après la naissance, apparaissent aussi chez la souris invalidée pour les gènes codant les récepteurs des estrogènes (*Esr1/ER alpha* et *Esr2/ER beta*, [43]). De façon cohérente, des expériences *in vitro* suggèrent que FOXL2 en synergie avec ESR1 serait capable de réprimer TESCO [16]. Nous avons identifié un site de haute affinité pour FOXL2 par *DNA-selex*. Ce site, appelé *FOXL2 Responsive Element* ou FLRE, diffère des sites reconnus par d'autres FTs à domaine *forkhead* et ressemble au consensus reconnu par les récepteurs des estrogènes (ou ERE pour *estrogen response element*) [44, 45]. La divergence du FLRE par

rapport au site consensus « *forkhead* » est de mise au moins dans le contexte du développement des gonades afin d'empêcher une différenciation ovarienne intempestive chez un individu XY déclenchée par d'autres FTs à *forkhead*. Sans surprise, la délétion des sites consensus *forkhead* standards dans TESCO n'abolit pas l'action de FOXL2/ESR1 alors que la mutation des deux sites FLRE/ERE classiques le fait [16].

Des études à haut débit sur des cellules de la granulosa de souris adultes cultivées *ex vivo* nous ont permis de montrer que FOXL2 module directement l'expression de *ESR2* à travers un élément intronique. De plus, nous avons montré que *ESR2* est le vecteur principal de la signalisation de l'estradiol dans ces cellules et non pas *ESR1*. Pour mieux comprendre l'effet combiné de FOXL2 et *ESR2* sur l'état de différenciation des cellules de la granulosa, nous avons analysé l'expression de *SOX9* après le *knock-down* de *Foxl2* et/ou *Esr2*. Nous avons constaté une hausse de l'expression de *Sox9* en l'absence de l'un ou de l'autre, qui est devenue synergique en l'absence des deux. Cela montre que *ESR2* et FOXL2 co-répriment *Sox9*. Nos analyses transcriptomiques ont confirmé que FOXL2 est requis pour l'expression de *CYP19A1* (codant l'aromatase) à la fois en présence et en l'absence d'estradiol. Ces données suggèrent l'existence d'une boucle d'anticipation cohérente (*positive feed-forward*) selon laquelle FOXL2 stimule la production d'estradiol via l'aromatase et sa réceptivité via le contrôle de l'expression d'*ESR2*. Cette boucle serait responsable, au moins en partie, du maintien de l'identité des cellules de la granulosa adultes par répression de *Sox9* [46] (Figure 2). De plus, nous n'avons pu détecter la liaison ni de FOXL2 ni d'*ESR1* à TESCO dans nos cellules, alors que la capacité de FOXL2 et des estrogènes à réprimer *Sox9* était bien présente. Par conséquent, cette répression passerait à la fois par *ESR2* (et l'estradiol) et par une voie indépendante.

Questions et hypothèses

Après la détermination des gonades, leur identité doit être maintenue, ce qui doit impliquer des boucles de rétroaction positives agissant sur les gènes essentiels au maintien de l'état différencié. Ceci est clairement le cas pour *SOX9*. Tel pourrait être également le cas de FOXL2, capable d'activer son propre promoteur, au moins *in vitro* [26]. En aval de ces boucles de rétroaction, l'état différencié peut être maintenu: i) en exprimant une série d'activateurs en réponse aux régulateurs maîtres (p. ex. FOXL2/WNT4/RSP01 ou *SOX9/DMRT1*), qui définiront à leur tour l'ensemble des gènes à exprimer, ii) en exprimant une série des répresseurs qui définiront 'par exclusion' le répertoire de gènes exprimés ou, iii) plus probablement, une combinaison de ces deux mécanismes. L'absence à la fois de FOXL2 et de *SOX9* pendant la journée précédant la transdifférenciation dans l'expérience d'Uhlenhaut et *al.* soulève une question intéressante : le processus de transdifférenciation comporte-t-il une étape de dédifférenciation, conduisant à un état bipotentiel, suivie par une redifférenciation? Ou bien, s'agit-il du temps nécessaire à la synthèse de nouvelles protéines et dégradation des anciennes ? Quelle qu'en soit la réponse, ce phénomène est compatible avec l'idée d'un interrupteur à bascule avec deux états: expression de

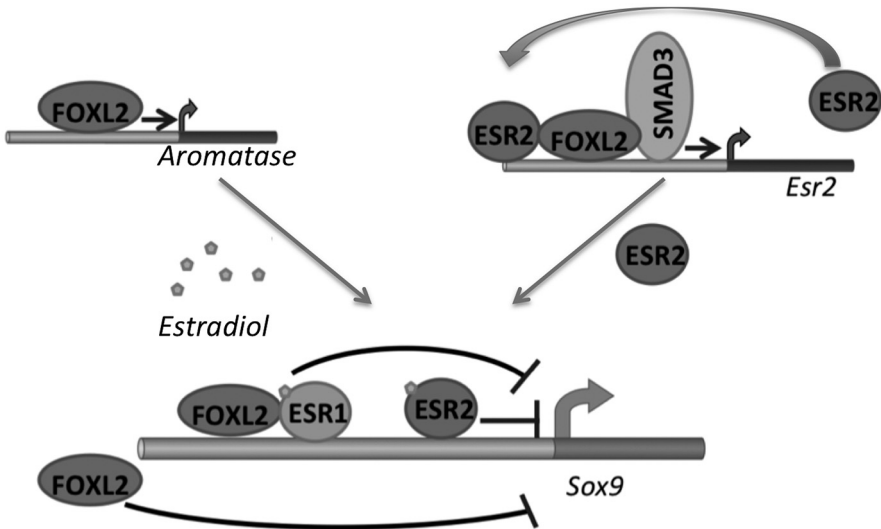


FIG. 2. — Diagramme simplifié montrant comment FOXL2 pourrait maintenir l'identité de l'ovaire. FOXL2 stimule la production d'estradiol via l'activation du gène de l'aromatase (codant l'enzyme qui convertit les androgènes en estradiol). FOXL2 stimule aussi la production du récepteur beta de l'estradiol (ESR2) qui est aussi dépendante de SMAD3 [46]. Ensemble, FOXL2 et ESR1 et 2, activés par l'estradiol, réprimerait directe et/ou indirectement l'expression de Sox9 dans l'ovaire et, ainsi, le 'programme testiculaire'.

FOXL2 ou expression de SOX9 [42]. La rapidité du processus de transdifférenciation est remarquable. Le paradigme épigénétique actuel pour expliquer comment un génome donne lieu à une grande variété de cellules est basé sur l'hétérochromatinisation facultative. Cet état chromatinien est souvent associé à la méthylation de l'ADN et des modifications des histones. Dans le cas présent, le processus semble avoir une dynamique plus rapide que la dilution passive des marques répressives de l'ADN. Une telle dynamique pourrait résulter d'un interrupteur à bascule régulant l'expression et/ou le recrutement d'enzymes capables de changer rapidement les marques de la chromatine et sa conformation (i.e. ouverture ou fermeture). Les travaux discutés ci-dessus suggèrent que FOXL2 pourrait être le facteur Z, un répresseur de la voie testiculaire postulé à partir d'études réalisées chez l'Homme [47]. L'absence de Z conduirait au développement des testicules et dans des conditions pathologiques cela expliquerait l'apparition de testicules chez un individu XX (Figure 1). Pour étayer davantage cette idée, il serait intéressant d'évaluer si l'expression de FOXL2 dans le testicule est réprimée directement ou indirectement par SRY, SOX9 ou DMRT1. Si cela s'avère être le cas, alors FOXL2 devient le meilleur candidat connu à ce jour pour être le facteur Z.

CONCLUSION

Une quantité croissante de travaux montrent que le développement de l'ovaire et son maintien ne sont pas des processus passifs [15-17, 19, 46]. Les résultats portant en particulier sur *FOXL2* montrent qu'il est crucial pour la détermination/différenciation de l'ovaire caprin, alors que chez la souris l'effet de son absence ne se fait sentir qu'à partir de la naissance. Il serait intéressant de comprendre les bases moléculaires et cellulaires de ces différences. Par ailleurs, les travaux discutés n'excluent pas que *FOXL2* joue aussi un rôle de maintien ovarien chez la chèvre adulte. Et qu'en est-il de son rôle chez la femme?

Les deux formes majeures du récepteur aux estrogènes, *ESR1* et *ESR2* sont exprimées dans l'ovaire, cependant *ESR2* est prédominant dans les cellules de la granulosa. Par conséquent, il serait intéressant d'étudier les interactions entre *ESR2* et *FOXL2* sur *TESCO* ou *RevSex* de la même manière que rapporté pour *ESR1*. Un autre aspect moléculaire intéressant qui reste encore à définir concerne la nature des sites de liaison pour le complexe *ESR-FOXL2* et leur rapport avec le *FLRE*.

Enfin, et compte tenu de l'indépendance apparente des voies *WNT/RSP01* et *FOXL2*, il serait intéressant de modifier conditionnellement la voie bêta-caténine dans des ovaires adultes afin d'explorer si les cellules folliculaires se transdifférencient et de tester si la signalisation *WNT/RSP01* est également nécessaire pour réprimer l'expression des gènes testiculaires dans l'ovaire adulte.

Remerciements

Je remercie les membres présents et passés de mon laboratoire pour leurs efforts pour mieux comprendre l'action de *FOXL2* et l'Université Paris Diderot-Paris 7, le Centre National de la Recherche Scientifique, la Ligue Nationale contre le Cancer, l'Institut Universitaire de France, l'Agence Nationale de la Recherche et la Fondation pour la Recherche Médicale (équipe labellisée, DEQ Z0150331757) pour leur soutien financier. Je remercie A. Chassot, S. Caburet, A.-L. Todeschini et M. El Zaiat pour leur lecture critique du texte.

RÉFÉRENCES

- [1] Lin Y-T, Capel B. Cell fate commitment during mammalian sex determination. *Curr Opin Genet Dev.* 2015;32:14-52.
- [2] Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:119-34.
- [3] Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature.* 1990;346:240-4.
- [4] Salas-Cortés L, Jaubert F, Barbaux S, Nessmann C, Bono MR, Fellous M, et al. The human *SRY* protein is present in fetal and adult Sertoli cells and germ cells. *Int J Dev Biol.* 1999;43:135-40.

- [5] Barrionuevo F, Georg I, Scherthan H, Lécureuil C, Guillou F, Wegner M, et al. Testis cord differentiation after the sex determination stage is independent of Sox9 but fails in the combined absence of Sox9 and Sox8. *Dev Biol.* 2009;327:301-12.
- [6] Sekido R, Lovell-Badge R. Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature.* 2008;453:930-4.
- [7] Hyon C, Chantot-Bastaraud S, Harbuz R, Bhourri R, Perrot N, Peycelon M, et al. Refining the regulatory region upstream of SOX9 associated with 46,XX testicular disorders of Sex Development (DSD). *Am J Med Genet A.* 2015;167A:1851-8.
- [8] Kim Y, Kobayashi A, Sekido R, DiNapoli L, Brennan J, Chaboissier M-C, et al. Fgf9 and Wnt4 act as antagonistic signals to regulate mammalian sex determination. *PLoS Biol.* 2006;4:e187.
- [9] Moniot B, Declosmenil F, Barrionuevo F, Scherer G, Aritake K, Malki S, et al. The PGD2 pathway, independently of FGF9, amplifies SOX9 activity in Sertoli cells during male sexual differentiation. *Development.* 2009;136:1813-21.
- [10] Huang B, Wang S, Ning Y, Lamb AN, Bartley J. Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9. *Am J Med Genet.* 1999;87:349-53.
- [11] Bishop CE, Whitworth DJ, Qin Y, Agoulnik AI, Agoulnik IU, Harrison WR, et al. A transgenic insertion upstream of sox9 is associated with dominant XX sex reversal in the mouse. *Nat Genet.* 2000;26:490-4.
- [12] Veitia RA, Nunes M, Quintana-Murci L, Rappaport R, Thibaud E, Jaubert F, et al. Swyer syndrome and 46,XY partial gonadal dysgenesis associated with 9p deletions in the absence of monosomy-9p syndrome. *Am J Hum Genet.* 1998;63:901-5.
- [13] Raymond CS, Parker ED, Kettlewell JR, Brown LG, Page DC, Kusz K, et al. A region of human chromosome 9p required for testis development contains two genes related to known sexual regulators. *Hum Mol Genet.* 1999;8:989-96.
- [14] Murphy MW, Lee JK, Rojo S, Gearhart MD, Kurahashi K, Banerjee S, et al. An ancient protein-DNA interaction underlying metazoan sex determination. *Nat Struct Mol Biol.* 2015; 22:442-51.
- [15] Garcia-Ortiz JE, Pelosi E, Omari S, Nedorezov T, Piao Y, Karmazin J, et al. Foxl2 functions in sex determination and histogenesis throughout mouse ovary development. *BMC Dev Biol.* 2009;9:36.
- [16] Uhlenhaut NH, Jakob S, Anlag K, Eisenberger T, Sekido R, Kress J, et al. Somatic sex reprogramming of adult ovaries to testes by FOXL2 ablation. *Cell.* 2009;139:1130-42.
- [17] Auguste A, Chassot A-A, Grégoire EP, Renault L, Pannetier M, Treier M, et al. Loss of R-spondin1 and Foxl2 amplifies female-to-male sex reversal in XX mice. *Sex Dev.* 2011; 5:304-17.
- [18] Georges A, L'Hôte D, Todeschini AL, Auguste A, Legois B, Zider A, et al. The transcription factor FOXL2 mobilizes estrogen signaling to maintain the identity of ovarian granulosa cells. *eLife.* 2014;3.
- [19] Boulanger L, Pannetier M, Gall L, Allais-Bonnet A, Elzaïat M, Le Bourhis D, et al. FOXL2 is a female sex-determining gene in the goat. *Curr Biol.* 2014;24:404-8.
- [20] Jameson SA, Lin Y-T, Capel B. Testis development requires the repression of Wnt4 by Fgf signaling. *Dev Biol.* 2012;370:24-32.
- [21] Monniaux D, Clément F, Dalbiès-Tran R, Estienne A, Fabre S, Mansanet C, et al. The ovarian reserve of primordial follicles and the dynamic reserve of antral growing follicles: what is the link? *Biol Reprod.* 2014;90:85.
- [22] Pailhoux E, Vigier B, Chaffaux S, Serval N, Taourit S, Furet JP, et al. A 11.7-kb deletion triggers intersexuality and polledness in goats. *Nat Genet.* 2001;29:453-8.

- [23] Zlotogora J, Sagi M, Cohen T. The blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome: delineation of two types. *Am J Hum Genet.* 1983;35:1020-7.
- [24] Caburet S, Arboleda VA, Llano E, Overbeek PA, Barbero JL, Oka K, et al. Mutant cohesin in premature ovarian failure. *N Engl J Med.* 2014;370:94-9.
- [25] Crisponi L, Deiana M, Loi A, Chiappe F, Uda M, Amati P, et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. *Nat Genet.* 2001;27:159-66.
- [26] Moumné L, Dipietromaria A, Batista F, Kocer A, Fellous M, Pailhoux E, et al. Differential aggregation and functional impairment induced by polyalanine expansions in FOXL2, a transcription factor involved in cranio-facial and ovarian development. *Hum Mol Genet.* 2008;17:1010-9.
- [27] Laissue P, Lakhal B, Benayoun BA, Dipietromaria A, Braham R, Elghezal H, et al. Functional evidence implicating FOXL2 in non-syndromic premature ovarian failure and in the regulation of the transcription factor OSR2. *J Med Genet.* 2009;46:455-7.
- [28] Dipietromaria A, Benayoun BA, Todeschini A-L, Rivals I, Bazin C, Veitia RA. Towards a functional classification of pathogenic FOXL2 mutations using transactivation reporter systems. *Hum Mol Genet.* 2009;18:3324-33.
- [29] Todeschini A-L, Dipietromaria A, L'hôte D, Boucham FZ, Georges AB, Pandaranayaka PJE, et al. Mutational probing of the forkhead domain of the transcription factor FOXL2 provides insights into the pathogenicity of naturally occurring mutations. *Hum Mol Genet.* 2011; 20:3376-85.
- [30] Benayoun BA, Batista F, Auer J, Dipietromaria A, L'Hôte D, De Baere E, et al. Positive and negative feedback regulates the transcription factor FOXL2 in response to cell stress: evidence for a regulatory imbalance induced by disease-causing mutations. *Hum Mol Genet.* 2009; 18:632-44.
- [31] Schmidt D, Ovitt CE, Anlag K, Fehsenfeld S, Gredsted L, Treier A-C, et al. The murine winged-helix transcription factor Foxl2 is required for granulosa cell differentiation and ovary maintenance. *Development.* 2004;131:933-42.
- [32] Uda M, Ottolenghi C, Crisponi L, Garcia JE, Deiana M, Kimber W, et al. Foxl2 disruption causes mouse ovarian failure by pervasive blockage of follicle development. *Hum Mol Genet.* 2004;13:1171-81.
- [33] Elzaïat M, Jouneau L, Thépot D, Klopp C, Allais-Bonnet A, Cabau C, et al. High-throughput sequencing analyses of XX genital ridges lacking FOXL2 reveal DMRT1 up-regulation before SOX9 expression during the sex-reversal process in goats. *Biol Reprod.* 2014;91:153.
- [34] De Baere E, Lemercier B, Christin-Maitre S, Durval D, Messiaen L, Fellous M, et al. FOXL2 mutation screening in a large panel of POF patients and XX males. *J Med Genet* 2002;39:e43.
- [35] Vainio S, Heikkilä M, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature.* 1999;397:405-9.
- [36] Parma P, Radi O, Vidal V, Chaboissier MC, Dellambra E, Valentini S, et al. R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy. *Nat Genet.* 2006; 38:1304-9.
- [37] Jordan BK, Mohammed M, Ching ST, Délot E, Chen XN, Dewing P, et al. Up-regulation of WNT-4 signaling and dosage-sensitive sex reversal in humans. *Am J Hum Genet.* 2001; 68:1102-9.
- [38] Chassot A-A, Ranc F, Gregoire EP, Roepers-Gajadien HL, Taketo MM, Camerino G, et al. Activation of beta-catenin signaling by Rspo1 controls differentiation of the mammalian ovary. *Hum Mol Genet.* 2008;17:1264-77.

- [39] Maatouk DM, DiNapoli L, Alvers A, Parker KL, Taketo MM, Capel B. Stabilization of beta-catenin in XY gonads causes male-to-female sex-reversal. *Hum Mol Genet.* 2008; 17:2949-55.
- [40] Ottolenghi C, Omari S, Garcia-Ortiz JE, Uda M, Crisponi L, Forabosco A, et al. Foxl2 is required for commitment to ovary differentiation. *Hum Mol Genet.* 2005;14:2053-62.
- [41] Ottolenghi C, Pelosi E, Tran J, Colombino M, Douglass E, Nedorezov T, et al. Loss of Wnt4 and Foxl2 leads to female-to-male sex reversal extending to germ cells. *Hum Mol Genet.* 2007 ; 16:2795-804.
- [42] Veitia RA. FOXL2 versus SOX9: a lifelong “ battle of the sexes ”. *BioEssays.* 2010;32:375-80.
- [43] Couse JF, Hewitt SC, Bunch DO, Sar M, Walker VR, Davis BJ, et al. Postnatal sex reversal of the ovaries in mice lacking estrogen receptors alpha and beta. *Science.* 1999;286:2328-31.
- [44] Benayoun BA, Caburet S, Dipietromaria A, Bailly-Bechet M, Batista F, Fellous M, et al. The identification and characterization of a FOXL2 response element provides insights into the pathogenesis of mutant alleles. *Hum Mol Genet.* 2008;17:3118-27.
- [45] Georges AB, Benayoun BA, Caburet S, Veitia RA. Generic binding sites, generic DNA-binding domains: where does specific promoter recognition come from? *FASEB J.* 2010; 24:346-56.
- [46] Georges A, L'Hôte D, Todeschini AL, Auguste A, Legois B, Zider A, et al. The transcription factor FOXL2 mobilizes estrogen signaling to maintain the identity of ovarian granulosa cells. *eLife.* 2014;3.
- [47] McElreavey K, Vilain E, Abbas N, Herskowitz I, Fellous M. A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:3368-72.

COMMUNICATION

La plaque de Randall : à l'origine des calculs rénaux

MOTS-CLÉS : UROLITHIASE. REIN. CALCIUM. VITAMINE D. PLAQUE DE RANDALL

Randall's plaque promotes kidney stones

KEY-WORDS: UROLITHIASIS. KIDNEY. CALCIUM. VITAMIN D. RANDALL'S PLAQUE

Emmanuel LETAVERNIER *,**, Michel DAUDON *

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

RÉSUMÉ

Alexander Randall, un urologue américain qui exerçait au début du XX^e siècle, a identifié des plaques de phosphate de calcium présentes à la pointe des papilles rénales comme étant à l'origine des calculs rénaux. Ces plaques qui portent désormais son nom naissent dans l'interstitium des papilles rénales, se développent en rompant l'urothélium puis une fois au contact de l'urine permettent la nucléation hétérogène de cristaux d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) et la croissance de calculs oxalocalciques. Initialement identifiées sur des séries autopsiques, ces plaques ont suscité un intérêt au milieu du siècle dernier puis un relatif oubli jusqu'à ces deux dernières décennies. Les progrès de l'urologie et notamment le développement de l'urétéroscopie souple ont permis de visualiser les plaques sur les papilles et leur lien avec les calculs rénaux. D'autre part, l'analyse attentive des calculs oxalocalciques expulsés par les patients depuis une trentaine d'années révèle qu'un nombre croissant de calculs présente une ombilication papillaire avec des résidus de plaque, en particulier chez les jeunes adultes, suggérant que les plaques de Randall sont à l'origine d'un nombre croissant de calculs oxalocalciques chez des sujets de plus en plus jeunes.

La question de la responsabilité des plaques de Randall dans l'augmentation de l'incidence de la maladie lithiasique est posée. L'identification des mécanismes génétiques et environ-

* Service des Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris. Unité INSERM UMRS 1155, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI-Sorbonne Universités.

** Lauréat du prix Nestlé Waters 2014.

Tirés à part : Professeur Emmanuel LETAVERNIER, Service des Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20 ; e-mail : emmanuel.letavernier@aphp.fr

Article reçu le 29 janvier 2016, accepté le 15 février 2016

nementaux responsables de leur formation, le détail de leur composition et la mise en évidence de leur site initial de formation dans la papille sont des enjeux d'autant plus importants que ces plaques ont un impact clinique chez des millions de personnes dans le monde.

SUMMARY

Dr Alexander Randall, an American urologist, described in 1936 a heterogeneous nucleation process at the tip of the renal papilla giving birth to calcium oxalate stones. Kidney stones were for the first time described to originate from calcium phosphate plaques growing in the interstitial tissue, breaking the urothelium and then promoting monohydrate calcium oxalate crystal aggregation at their contact. During the next decades, few studies were dedicated to these Randall's plaques identified at autopsy but the development of endoscopic procedures allowing plaque visualization renewed interest in Randall's plaque. Moreover dramatic increase in the proportion of calcium oxalate stones grown on papillary umbilications was observed in France during the past decades, especially in young adults. This suggests that Randall's plaques give rise to an increasing number of calcium oxalate stones in more and more younger subjects.

The impact of Randall's plaque in the increased incidence of kidney stones observed nowadays is unknown. Although some progress has been made during the past two decades, the topography of incipient Randall's plaques, their composition, their role in kidney stone epidemic, their specific affinity for some crystalline phases, and the genetic and environmental determinants leading to their formation are major challenges.

De nos jours, les calculs oxalocalciques sont l'expression la plus fréquente de la maladie lithiasique rénale. Ils représentent plus de 70 % des calculs analysés, et l'oxalate de calcium est même le composé majoritaire de plus de 90 % des calculs dans certains pays [1, 2]. L'augmentation de la fréquence des calculs oxalocalciques explique l'augmentation globale de l'incidence de la maladie lithiasique aux USA, en Europe ou au Japon, qui affecte désormais plus de 10 % de la population [3-6]. La formation de calculs oxalocalciques est médiée par la sursaturation de l'urine en oxalate et en calcium, qui dépend du volume de diurèse (bas), de la calciurie et de l'oxalurie (augmentées), mais aussi des nombreux inhibiteurs de la minéralisation qui ne sont pas dosés en pratique clinique mais dont l'effet protecteur contre la lithogénèse est majeur. Dans la plupart des cas, des désordres diététiques sont à l'origine de la lithogénèse et en particulier de la sursaturation en oxalate de calcium : diurèse insuffisante, excès d'apports sodés et protéiques qui majorent la calciurie et excès d'apports en oxalates ou en protéines qui majorent l'oxalurie [7-9]. La nucléation de l'oxalate de calcium peut en outre être favorisée par des plaques de phosphate de calcium présentes à la pointe des papilles rénales au contact de l'urine, les plaques de Randall [10, 12]. Ces plaques permettent la nucléation hétérogène des cristaux d'oxalate de calcium monohydraté à la pointe des papilles rénales, puis la croissance du calcul se fait sur cet ancrage.

DESCRIPTION INITIALE PAR ALEXANDER RANDALL ET SES CONTEMPORAINS

Alexander Randall, un urologue américain, a proposé une nouvelle théorie relative à l'origine et à la croissance des calculs rénaux [13, 14]. En se basant sur des autopsies réalisées entre 1935 et 1938, il a décrit à la pointe des papilles rénales des dépôts faits de phosphate de calcium et riches en carbonates. Ces lésions interstitielles peuvent rompre l'urothélium en s'étendant vers la pointe de la papille et ainsi se retrouver au contact de l'urine. Alexander Randall fut le premier à les identifier et à comprendre que des calculs oxalocalciques se développent sur cet ancrage. Il a ainsi pu observer de petits calculs oxalocalciques sur 2.8 % des paires de reins analysées (65/1154) et des plaques sur 19.6 % des reins [13, 14]. Il a également observé à la surface des calculs générés sur ces plaques l'empreinte de la papille, sous forme d'une ombilication qui contient souvent des résidus de plaque (Figure 1). Alexander Randall a distingué deux origines potentielles pour les calculs rénaux : les plaques interstitielles décrites ci-dessus qu'il a nommé « lésions papillaires de type 1 » ainsi que des bouchons tubulaires générés dans les tubes collecteurs nommés « lésions papillaires de type 2 ». Dans les deux cas, un noyau phosphocalcique est à l'origine de la nucléation hétérogène d'oxalate de calcium, soit à la pointe de la papille (type 1), soit dans les cavités urinaires (type 2).

Au décours de ces premières descriptions, d'autres auteurs contemporains d'Alexander Randall ont réalisé des séries autopsiques dédiées à la recherche de ces calcifications. Ainsi, Rosenow a noté l'existence de plaques dans 22 % des 239 reins qu'il a pu examiner et Vermooten a observé des calcifications papillaires chez 17,2 % des reins de caucasiens décédés, présentes dans l'interstitium mais pas dans les lumières tubulaires [15-17]. Anderson a identifié des plaques a minima dans une majorité des 148 reins retirés chirurgicalement qu'il a pu analyser [18]. Il a émis l'hypothèse que les concentrations élevées en calcium à la pointe de la papille pourraient être à l'origine des dépôts phosphocalciques.

En dépit de ces travaux précurseurs, l'intérêt pour la plaque de Randall est retombé durant la seconde moitié du xx^e siècle. Une des raisons est peut-être le décalage entre le pic d'incidence de la maladie lithiasique, qui affecte davantage les hommes entre la troisième et la cinquième décennie de leur existence et la description des plaques chez des sujets nettement plus âgés à partir d'autopsies. Toutefois, Cifuentes-Delatte et ses collaborateurs ont rapporté dans les années 1980 l'existence d'une ombilication typique sur 142 calculs analysés parmi une série de 500, témoignant de leur origine papillaire [19, 20]. Sur 87 calculs ombiliqués analysés en détail, 63 étaient porteurs de résidus de plaques. L'examen de ces plaques en microscopie électronique a pu révéler la présence de tissu rénal calcifié et notamment de tubules, démontrant ainsi l'origine papillaire de ces dépôts (Figure 2).

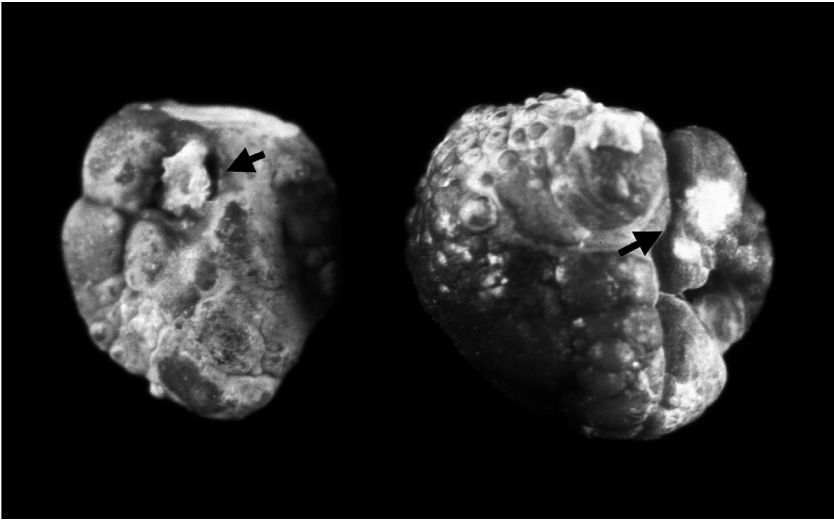


FIG. 1. — Photo de calculs d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) nucléés sur plaque de Randall (flèches).

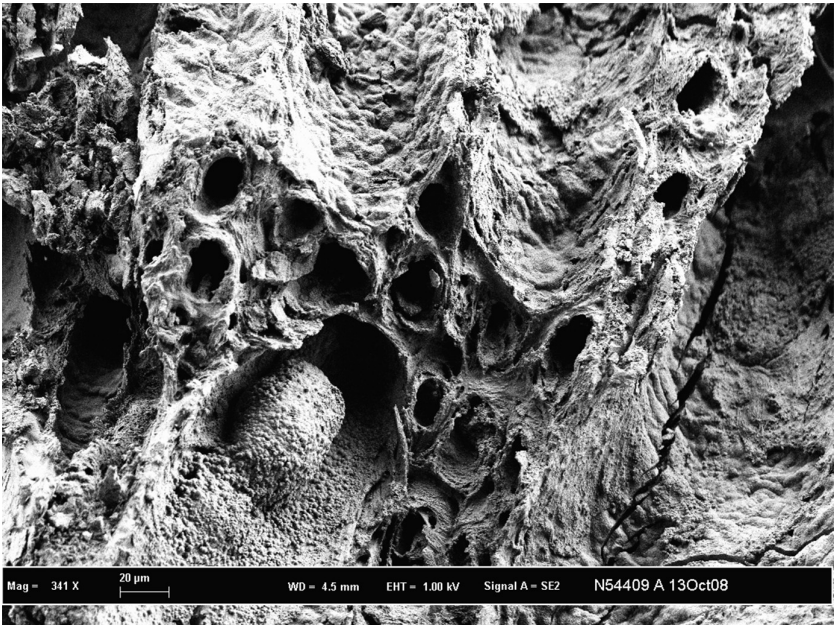


FIG. 2. — Photographie d'une plaque de Randall à la surface d'un calcul d'oxalate de calcium observée en microscopie électronique à balayage et montrant les tubules et vaisseaux aux parois calcifiées. On peut noter également la présence d'un bouchon de phosphate de calcium (flèche) situé vraisemblablement dans un tube collecteur.

RENOUVEAU DE L'INTÉRÊT POUR LA PLAQUE DE RANDALL

Au cours des deux dernières décennies, le développement de l'urétéroscopie souple a transformé la prise en charge urologique des calculs rénaux. Cette technique permettant de visualiser les papilles rénales, l'observation directe des plaques de Randall sous forme de dépôts blanchâtres à la pointe des papilles et de calculs accrochés sur ces plaques a pu être réalisée chez de nombreux patients. Low et Stoller ont rapporté en 1997 la présence de plaques dans une ou plusieurs papilles chez 74 % de 57 patients ayant eu une urétéroscopie ou une néphrolithotomie percutanée [21]. Chez 7 patients ayant eu une réno-urétéroscopie pour des motifs autres que la lithiase rénale, 3 (43 %) avaient également des plaques papillaires visibles. En 2006, Matlaga et *al.* ont également identifié des plaques sur 91 % des papilles de 23 patients affectés par des calculs oxalocalciques, et mis en évidence des calculs attachés sur ces plaques [22]. Plus récemment Linnes et *al.* ont rapporté la présence de plaques chez 99 % des patients atteints de calculs oxalocalciques [23]. En France, la prévalence de la plaque de Randall semble moindre, Traxer et *al.* en ont identifié chez 57 % des patients lithiasiques et 27 % des patients non lithiasiques ayant eu une réno-urétéroscopie [24, 25].

Indépendamment des progrès réalisés dans le domaine des techniques urologiques qui permettent de mieux les visualiser, il est vraisemblable que la prévalence des plaques de Randall ait augmenté au cours des 30 ou 40 dernières années.

CONSIDÉRATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Il est avéré que l'incidence de la maladie lithiasique, et en particulier des calculs oxalocalciques, s'est considérablement accrue au cours de ces dernières décennies, comme en témoignent les études longitudinales réalisées aux USA, au Japon et en Europe [3-5]. Le faible volume de diurèse, l'hypercalciurie, l'hyperoxalurie et l'hypocitraturie sont des facteurs de risque lithiasique bien établis [7, 9]. Il n'y a pas, à ce jour, d'étude longitudinale permettant d'évaluer l'impact exact de la plaque de Randall dans l'augmentation de la fréquence des calculs oxalocalciques. Toutefois, comme relaté ci-dessus, la fréquence des plaques observées par urétéroscopie souple ou néphrolithotomie percutanée est nettement plus élevée qu'à l'époque d'Alexander Randall [21-25]. D'autre part, il a pu être montré à partir d'une base de données de près de 80 000 calculs collectés en France que la proportion de calculs oxalocalciques présentant une ombilication papillaire et des résidus de plaques est trois fois plus élevée de nos jours qu'il y a 20 ans [26, 27]. Plus préoccupant, des calculs générés sur plaque de Randall sont observés chez des patients de plus en plus jeunes et même chez des enfants actuellement (Figure 3). Ainsi, 17 % des calculs oxalocalciques expulsés par des jeunes femmes âgées de 20 à 30 ans au début des années 1990 étaient générés sur des plaques de Randall alors que la proportion 20 ans plus tard

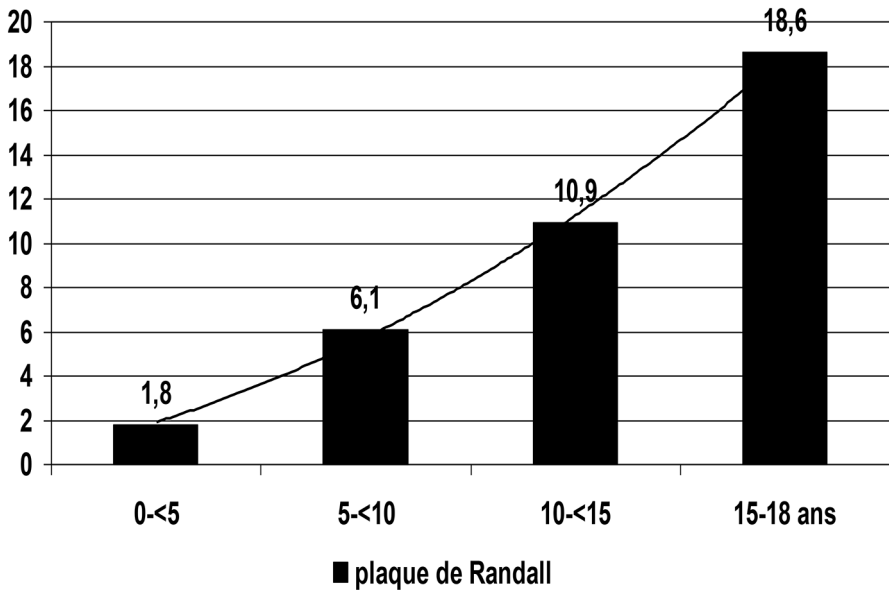


FIG. 3. — Pourcentage des calculs de l'enfant majoritaires en oxalate de calcium nucléés sur plaque de Randall en fonction de l'âge (n=850)

est passée à 59 % [27]. Il existe donc un ou des facteurs environnementaux apparus au cours des dernières décennies qui expliquent l'augmentation de la fréquence des calculs oxalocalciques générés sur plaque de Randall, et peut-être même plus globalement l'augmentation de la prévalence des calculs oxalocalciques.

PATHOPHYSIOLOGIE DE LA PLAQUE DE RANDALL : LE PARADIGME ACTUEL

Evan *et al.* ont proposé une théorie complémentaire des observations d'Alexander Randall et de ses contemporains [10]. En réalisant des biopsies de papilles rénales chez des patients lithiasiques, ils ont caractérisé des dépôts de phosphate de calcium (apatite) présents autour de structures tubulaires considérées comme étant la partie profonde des anses de Henle. L'examen de ces microcalcifications par microscopie électronique a permis de mettre en évidence ces dépôts dans les membranes basales mais pas dans les cellules tubulaires, les microcalcifications s'accumulant ensuite dans l'interstitium et migrant vers la pointe de la papille. À l'inverse, les patients atteints d'hyperoxalurie entérique due à des chirurgies bariatriques présentent des calcifications dans les tubes collecteurs mais pas de plaques de Randall. Les mécanismes responsables de la précipitation de l'apatite au niveau de la membrane basale des anses de Henle restent théoriques. Il semble vraisemblable que les

concentrations élevées de calcium à la pointe des papilles joue un rôle important dans la sursaturation en phosphate de calcium et donc la précipitation de l'apatite [28]. Il a été évoqué que des cristaux puissent faire l'objet d'endocytose par des cellules épithéliales tubulaires, être exportés au pôle basolatéral des cellules, pour *in fine* induire des microcalcifications au niveau des membranes basales [29]. Cette précipitation pourrait être favorisée par la présence de fibres de collagène et des mucopolysaccharides. Une fois initié, ce processus de calcification s'étendrait vers la pointe de la papille, formant des plaques d'apatite carbonatée au contact de macromolécules comme l'ostéopontine, qui joue un rôle d'inhibiteur de la minéralisation mais qui s'intègre également dans les microcalcifications pour les structurer.

DÉTERMINANTS BIOLOGIQUES DE LA PLAQUE DE RANDALL

Evan et *al.* ont proposé que l'hypercalciurie, qui est par ailleurs un déterminant majeur de la lithiase rénale, soit le moteur de la formation des plaques de Randall. Ainsi, leur équipe a pu montrer qu'il existait une corrélation entre le pourcentage de papille recouverte par la plaque de Randall et la calciurie chez les patients lithiasiques [30, 31]. Il existe des arguments pour penser que l'augmentation de la concentration en calcium dans l'anse de Henle favorise la sursaturation en phosphate de calcium et par conséquent l'apparition de la plaque [32]. Au milieu du siècle dernier, Vermooten avait par ailleurs démontré en Afrique du Sud à partir de l'analyse autopsique de 1 060 paires de reins que 17.2 % des caucasiens décédés étaient porteurs de plaques de Randall alors que seulement 4.3 % des Bantous, natifs du pays, étaient porteurs de plaques. Or la calciurie était nettement plus basse chez les Bantous que chez les Sud-Africains originaires d'Europe [16].

Nous avons comparés les paramètres biologiques de patients lithiasiques affectés par des calculs oxalocalciques générés ou non sur des plaques de Randall (information obtenue par l'analyse morphoconstitutionnelle de calculs expulsés intacts). La composition de l'urine ne différait pas entre les deux groupes de patients lithiasiques, révélant une calciurie élevée, comme attendue, chez des patients lithiasiques [27]. La natriurèse et l'urée urinaire, qui reflètent les apports sodés et protéiques, principaux déterminants de l'hypercalciurie, ne différaient pas entre les deux groupes. En revanche, les patients affectés par des plaques de Randall avaient une calcémie significativement plus élevée, une tendance non significative vers un taux de parathormone plus bas et un taux de réabsorption du phosphore plus élevé. Ce cortège de signes biologiques pourrait être compatible avec un taux de vitamine D plus élevé chez les patients atteints de plaque de Randall mais les taux de 25(OH)-vitamine D ne différaient pas significativement entre les deux groupes. Les taux de vitamine D « active » ou calcitriol étaient élevés comme observé fréquemment chez les patients lithiasiques mais identiques dans les deux groupes. D'autre part, les patients ayant des calculs formés sur des plaques avaient un taux d'ostéocalcine, un marqueur d'anabolisme osseux, significativement plus élevé que les patients sans

plaque alors qu'un autre marqueur d'anabolisme osseux comme la phosphatase alcaline osseuse était similaire dans les deux groupes. Il s'avère que la synthèse de l'ostéocalcine, contrairement à la phosphatase alcaline, est directement sous la dépendance du récepteur de la vitamine D (VDR) via un élément de réponse (VDRE) en amont du gène. Il apparaît donc que les patients ayant des calculs générés sur plaque de Randall ont un profil de « sensibilité » accrue à la vitamine D par rapport à des patients ayant des calculs similaires mais non générés sur plaque de Randall, ce qui suggère un rôle de la vitamine D dans la genèse des plaques chez des patients prédisposés.

Au vu des données épidémiologiques qui précèdent, il est licite de s'interroger sur le rôle potentiel des apports en vitamine D qui ont cru ces dernières décennies, notamment chez les enfants, dans l'épidémie de calculs oxalocalciques générés sur des plaques de Randall. Des études ont par ailleurs fait le lien entre des apports de vitamine D, associés à des apports calciques, et un risque accru de maladie lithiasique rénale [33].

QUESTIONS NON RÉSOLUES SUR LA FORMATION DE LA PLAQUE DE RANDALL ET AXES DE RECHERCHE

Site de formation dans la papille

La détermination du site initial de formation des plaques est un enjeu essentiel pour élucider le processus de leur formation. Les séries autopsiques ont décrit des plaques constituées de longue date, étendues dans la pointe de la papille. Quant aux biopsies réalisées chez des patients lithiasiques par l'équipe d'Evan, elles ont permis de mettre en évidence un processus initié autour de la partie profonde des anses de Henle et une possible migration des microcalcifications vers la pointe de la papille [10]. En étudiant des plaques débutantes à partir de papilles humaines, nous avons pu observer que les vaisseaux (vasa recta) étaient fréquemment le siège de plaques débutantes (données non publiées) et que les toutes premières calcifications naissent à l'extrémité de la papille. Ceci suggère que la sursaturation en calcium induite par le transport de calcium dans les vasa recta permet la précipitation de phosphate de calcium à la pointe des papilles, sans nécessité de migration de ces microcalcifications. En outre, l'étude en microscopie électronique permet d'identifier des structures organiques qui se minéralisent dans un interstitium soumis à une sursaturation en phosphate de calcium (études en cours).

Déterminants génétiques et environnementaux de la plaque de Randall

Si une sensibilité particulière à la vitamine D peut être évoquée au vu des analyses biologiques réalisées chez les patients lithiasiques, cela suppose qu'il existe une prédisposition génétique à la formation des plaques de Randall. Une sensibilité accrue à la vitamine D a été évoquée, et documentée, chez les patients lithiasiques

hypercalciuriques, notamment par l'équipe de Charles Pak [34]. Il est peu probable que les polymorphismes du récepteur de la vitamine D soient impliqués mais une expression accrue de ce récepteur chez les patients lithiasiques, et notamment ceux atteints de plaque de Randall, reste une hypothèse à valider. Outre la vitamine D, d'autres déterminants de l'hypercalciurie pourraient expliquer la formation de la plaque chez les enfants ou les jeunes adultes, notamment les apports sodés et protéiques qui ont cru au cours du xx^e siècle. Nous n'avons pas observé de consommation particulièrement élevée de sodium ou de protéines chez les patients atteints de plaques de Randall mais les analyses ont probablement été réalisées des années après la constitution de la plaque. D'autre part, les apports en viande et en sel sont en relative diminution en France depuis une quinzaine d'année, ce qui n'est guère compatible avec l'augmentation continue de la proportion des calculs oxalocalciques générés sur des plaques. Quant aux apports calciques, leur consommation n'est pas lithogène d'après les études épidémiologiques et il est recommandé de consommer une quantité normale de calcium même en cas de lithiase calcique.

Rôle de la plaque dans l'épidémie de lithiase rénale

Si la proportion de calculs oxalocalciques générés sur plaque de Randall a nettement cru en France, en particulier chez les jeunes depuis deux ou trois décennies, et si le nombre de patients lithiasiques augmente, nous n'avons toutefois pas la preuve que la plaque de Randall est responsable de la fréquence accrue des calculs rénaux dans la population. Il sera difficile de répondre à cette question dans la mesure où seule une faible partie des calculs rénaux expulsés est l'objet d'une analyse, et même dans ce cas la notion d'ombilication papillaire et la présence de résidus de plaques est rarement rapportée. Il est troublant de constater qu'aux USA la fréquence de la plaque de Randall semble extrêmement élevée. Les comparaisons entre des séries de différents pays pourraient être informatives mais les données ne sont pas disponibles à ce jour.

Affinité élective de l'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) pour la plaque de Randall

On distingue les cristaux d'oxalate de calcium monohydraté ou whewellite, qui se forment lorsque la concentration de l'urine en oxalate est élevée, des cristaux d'oxalate de calcium dihydraté ou weddellite, qui se forment lorsque la concentration de l'urine en calcium est élevée. Curieusement, seuls les cristaux de whewellite viennent se fixer sur l'apatite de la plaque [27]. Cela n'exclut pas que le calcul puisse ultérieurement contenir de la weddellite mais pour des raisons inconnues, seule la whewellite peut amorcer le processus, peut-être du fait de la petite taille des cristaux ou du fait d'une affinité pour les protéines matricielles contenues dans la plaque et mélangées à l'apatite, mais il ne s'agit que d'hypothèses à ce jour.

Variété de composition de la plaque de Randall

Il est entendu que la plaque de Randall est composée majoritairement d'apatite carbonatée ou carbapatite. Nous avons toutefois pu observer par spectrophotométrie infrarouge que les plaques contiennent également du phosphate amorphe de calcium carbonaté, de la whitlockite, un phosphate calcico-magnésien, et même des purines, notamment de l'urate de sodium, ce qui suggère une physiopathologie complexe (études en cours).

CONCLUSION

Il existe actuellement une augmentation nette de la proportion de calculs oxalocalciques générés sur des plaques de Randall chez les patients les plus jeunes, ce qui suggère qu'un ou des facteurs environnementaux puissent être impliqués dans cette fréquence accrue. Le profil biologique des patients atteints de plaque de Randall suggère, sans preuve formelle à ce jour, que ces patients seraient plus « sensibles » à l'effet de la vitamine D. Il convient de rappeler qu'à ce jour les suppléments en vitamine D n'ont pas montré d'efficacité dans la réduction du risque de fracture osseuse ni sur l'évolution de maladies diverses [35, 36]. Les modèles expérimentaux animaux et des études complémentaires chez l'homme, notamment génétiques devraient permettre de mieux comprendre la pathophysiologie de la plaque de Randall.

Remerciements

Les auteurs remercient L'Académie nationale de médecine et la Société Nestlé Waters France pour leur soutien.

RÉFÉRENCES

- [1] Curhan GC. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am.* 2007;34:287-93.
- [2] Ansari MS, Gupta NP, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Aron M, Singh TP. Spectrum of stone composition: structural analysis of 1050 upper urinary tract calculi from northern India. *Int J Urol.* 2005;12(1):12-6.
- [3] Denstedt JD, Fuller A. Epidemiology of stone disease in North America. In: Talati JJ, Tiselius HG, Albala DM, Ye Z (eds), *Urolithiasis: Basic Science and Clinical Practice*, Springer Verlag, London. 2012, pp. 13-20.
- [4] Hesse A, Brandle E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol.* 2003; 44:709-13.
- [5] Trinchieri A. Epidemiological trends in urolithiasis: impact on our health care systems. *Urol Res.* 2006;34:151-6.

- [6] Ogawa Y. Epidemiology of stone disease over a 40-year period in Japan. In: Talati JJ, Tiselius HG, Albala DM, Ye Z (eds), *Urolithiasis: Basic Science and Clinical Practice*, Springer Verlag, London, 2012, pp. 89-96.
- [7] Siener R. Impact of dietary habits on stone incidence. *Urol Res.* 2006;34:131-3.
- [8] Asselman M, Verkoelen CF. Fructose intake as a risk factor for kidney stone disease. *Kidney Int* 2008;73:139-40.
- [9] Taylor EN, Fung TT, Curhan GC. DASH-style diet associates with reduced risk for kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2253-9.
- [10] Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loop of Henle. *J Clin Invest* 2003;111:607-16.
- [11] Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, et al. Mechanism of formation of human calcium oxalate renal stones on Randall's plaque. *Anat Rec (Hoboken)*. 2007;290:1315-23.
- [12] Evan AP, Lingeman JE, Worcester EM, et al. Contrasting Histopathology and Crystal Deposits in Kidneys of Idiopathic Stone Formers Who Produce Hydroxy Apatite, Brushite, or Calcium Oxalate Stones. *Anat Rec (Hoboken)*. 2014 Jan 30. doi: 10.1002/ar.22881. [Epub ahead of print].
- [13] Randall A. An hypothesis for the origin of renal calculus. *N Engl J Med* 1936;214:234-7.
- [14] Randall A. The origin and growth of renal calculi. *Ann Surg* 1937;105:1009-27.
- [15] Rosenow EC Jr. Renal calculi: study of papillary calcification. *J Urol* 1940;44:19-28.
- [16] Vermooten V. The incidence and significance of the deposition of calcium plaques in the renal papilla as observed in the Caucasian and Bantu population in South Africa. *J Urol* 1941; 46:193-6.
- [17] Vermooten V. Origin and development in renal papilla of Randall's calcium plaques. *J Urol* 1942;48:27-37.
- [18] Anderson WAD. Renal calcification in adults. *J Urol* 1940;44:29-34.
- [19] Cifuentes-Delatte L, Minon-Cifuentes J, Medina JA. New studies on papillary calculi. *J Urol* 1987;137:1024-9.
- [20] Cifuentes Delatte L, Minon-Cifuentes JL, Medina JA. Papillary stones: calcified renal tubules in Randall's plaques. *J Urol* 1985;133:490-4.
- [21] Low RK, Stoller ML. Endoscopic mapping of renal papillae for Randall's plaques in patients with urinary stone disease. *J Urol* 1997;158:2062-4.
- [22] Matlaga BR, Williams JC, Jr., Kim SC, et al. Endoscopic evidence of calculus attachment to Randall's plaque. *J Urol* 2006;175:1720-4.
- [23] Linnes MP, Krambeck AE, Cornell L, Williams JC Jr, Korinek M, Bergstralh EJ, et al. Phenotypic characterization of kidney stone formers by endoscopic and histological quantification of intrarenal calcification. *Kidney Int.* 2013 Oct;84:818-25.
- [24] Carpentier X, Daudon M, Bazin D, Traxer O. Plaques de Randall: fréquence, topographie et classification. *Sémin Urol Néphrol* 2009;35:86-90.
- [25] Daudon M, Traxer O, Williams JC, Bazin DC. Randall's plaques. In : Rao PN, Preminger GM, Kavanagh JP, eds. *Urinary tract stone disease*, Springer, London, 2011: pp. 103-12.
- [26] Daudon M. Épidémiologie actuelle de la lithiase rénale en France. *Ann Urol* 2005;39:209-31.
- [27] Letavernier E, Vandermeersch S, Traxer O, Tligui M, Baud L, Ronco P, Haymann JP, Daudon M. Demographics and characterization of 10,282 Randall plaque-related kidney stones: a new epidemic? *Medicine (Baltimore)*. 2015 Mar;94(10):e566.
- [28] Asplin JR, Mandel NS, Coe FL. Evidence of calcium phosphate supersaturation in the loop of Henle. *Am J Physiol* 1996;270:F604-13.

- [29] Lieske JC, Norris R, Swift H, Toback FG. Adhesion, internalization and metabolism of calcium oxalate monohydrate crystals by renal epithelial cells. *Kidney Int* 1997;52:1291-301.
- [30] Kuo RL, Lingeman JE, Evan AP, et al. Urine calcium and volume predict coverage of renal papilla by Randall's plaque. *Kidney Int* 2003;64:2150-4.
- [31] Kim SC, Coe FL, Tinmouth WW, et al. Stone formation is proportional to papillary surface coverage by Randall's plaque. *J Urol* 2005;173:117-9.
- [32] Worcester EM, Coe FL, Evan AP, et al. Evidence for Increased Postprandial Distal Nephron Calcium Delivery in Hypercalciuric Stone Forming Patients. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 295 : F1286-94.
- [33] Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354(7):669-683.
- [34] Breslau NA, Preminger GM, Adams BV, Otey J, Pak CY. Use of ketoconazole to probe the pathogenetic importance of 1,25-dihydroxyvitamin D in absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(6):1446-1452.
- [35] Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014;383(9912):146-155.
- [36] Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):76-89.

COMMUNICATION

L'éradication de la tuberculose : progrès et obstacles

MOTS-CLÉS : TUBERCULOSE. TUBERCULOSE MULTIRÉSISTANTE. OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE

Eradication of tuberculosis: progresses and obstacles

KEY-WORDS: TUBERCULOSIS. MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS. PATIENT COMPLIANCE

Christian PERRONNE *

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

RÉSUMÉ

La tuberculose, maladie avec plus de neuf millions de nouveaux cas par an dans le monde, représente une cause majeure de mortalité sur la planète avec un million et demi de décès en 2014. Plus de 95 % des cas mortels s'observent dans les pays en développement. Dans la moitié des cas, la tuberculose est bacillifère, donc contagieuse. Depuis une vingtaine d'années, l'émergence de la résistance puis de la multirésistance des bacilles de la tuberculose aux antituberculeux classiques pourrait ralentir à moyen terme l'objectif de l'éradication mondiale. On rapporte dans le monde près de 500 000 cas de tuberculose multirésistante. On décrit de plus en plus de souches ultra-résistantes dans certains pays, avec même apparition de cas de tuberculose toto-résistante. Les principaux facteurs reconnus depuis longtemps favorisant la tuberculose sont la pauvreté, la malnutrition et le sida. La multirésistance est devenue depuis quelques années un facteur d'extension significatif. En France, l'incidence de la tuberculose-maladie a régulièrement baissé depuis les années soixante. Elle était de 16,5 cas pour 100 000 en 1993 puis est descendue à 7,3 cas pour 100 000 en 2014. La répartition de la maladie est hétérogène avec trois régions qui restent à plus haut risque : la

* Infectiologie. Hôpitaux universitaires Paris – Ile de France – Ouest, Assistance publique – Hôpitaux de Paris, Université de Versailles Saint Quentin, Paris-Saclay, Garches, France

Tirés-à-part : Professeur Christian PERRONNE, Département des Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Universitaire Raymond Poincaré, 92380 Garches ; e-mail : c.perronne@aphp.fr

Article reçu le 17 juillet 2015, accepté le 29 février 2016

Guyane, Mayotte et l'Île de France. La naissance dans un pays de forte endémie tuberculeuse est un facteur de risque élevé avec une incidence dix fois plus forte. Les personnes sans domicile fixe sont à très haut risque avec une incidence en 2014 de 177,4 pour 100 000. Même si le nombre de tuberculoses multi-résistantes reste très faible en France, il augmente régulièrement par importation de cas. La lutte anti-tuberculeuse passe tout d'abord par le dépistage rapide, l'isolement et le traitement bien conduit des cas contagieux. L'observance thérapeutique est essentielle et pose des problèmes majeurs dans de nombreux pays. En complément de ces actions, des efforts de prévention sont indispensables. La vaccination par le BCG doit rester généralisée dans les pays de forte endémie et garde tout son intérêt pour les enfants à risque dans les pays développés à faible endémie. Le BCG n'apportant qu'une protection partielle contre la forme pulmonaire, donc contagieuse, de la maladie, l'éradication de la tuberculose nécessite d'améliorer le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente pour augmenter la prescription d'un traitement anti-tuberculeux préventif lorsque cela est indiqué.

SUMMARY

Active tuberculosis, with more than nine millions new cases per year in the world, represents a major cause of global mortality with one and a half million deaths in 2014. More than 95 % of lethal cases are observed in developing countries. Half of the cases are sputum smear positive, then contagious. For approximately two decades, the emergence of resistance and then multi-resistance of tuberculous bacilli to classical anti-tuberculous agents could, on the middle term, slow down the objective of global eradication. Not far from 500 000 cases of multi-drug resistant tuberculosis cases are reported throughout the world. Extended resistant bacilli are more frequently observed in some countries and strains resistant to all drugs are described. The main well known risk factors to develop tuberculosis are poverty, malnutrition and AIDS. For several years, multi-resistance appears as a significant factor of extension. In France, the incidence of active tuberculosis regularly declines since the sixties. It was 16.5 cases per 100 000 in 1993, subsequently declining to 7.3 cases per 100 000 in 2014. The distribution of the disease is heterogeneous with three regions at higher endemic risk: French Guiana, Mayotte and the Ile de France (Greater Paris). Birth in a country with high endemic levels of tuberculosis leads to a 10-fold increase of incidence. Homeless people have the highest risk with an incidence in 2014 of 177.4 per 100 000. In France, the number of multi-drug resistant tuberculosis cases remains very low, but it regularly increases by importation of cases. Tuberculosis control measures mainly rely on the early detection, isolation and adequate treatment of contagious cases. Adhesion to treatment is a key-point but is highly problematic in many countries. In addition to these measures, a significant reinforcement of preventive measures is crucial. BCG vaccination should remain universal in countries with a high endemic level and remains a useful tool in developed countries with a low endemic profile for children considered at higher risk. As the protection conferred by the BCG vaccine on the pulmonary, i.e. contagious, form of the disease is only partial, tuberculosis eradication needs to better diagnose latent tuberculous infection in order to prescribe more and more preventive anti-tuberculosis treatments, when indicated.

La tuberculose est une maladie infectieuse bien décrite depuis la fin du XIX^e et le début du XX^e siècle, dont l'éradication est envisagée [1]. Les bactéries responsables de la tuberculose humaine sont des mycobactéries du complexe tuberculosis : *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum*. Ce sont des bacilles acido-alcoolorésistants (BAAR), aérobies stricts. La tuberculose pulmonaire est presque toujours due à *M. tuberculosis* ou bacille de Koch (BK). La contamination est inter-humaine, par voie aérienne directe ainsi qu'à partir de gouttelettes de sécrétions respiratoires aérosolisées (gouttelettes de Pflügge). Depuis une vingtaine d'années, l'ampleur de la pandémie de VIH/Sida, la misère, la malnutrition, le manque d'hygiène, les guerres, ainsi que l'apparition de formes multi-résistantes aux traitements ont rendu l'objectif de l'éradication impossible à atteindre à moyen terme [2]. Même si elle régresse dans les pays développés, la tuberculose reste un fléau à l'échelle mondiale [3].

De la physiopathologie à l'épidémiologie mondiale

La primo-infection tuberculeuse (PIT) représente l'étape d'inoculation de l'infection, habituellement par inhalation de bacilles. Elle peut être responsable de symptômes modérés transitoires et passe le plus souvent inaperçue. L'infection persiste habituellement à l'état latent, c'est l'infection tuberculeuse latente (ITL) avec des bacilles vivants mais dormants. On distingue deux phases, l'ITL récente, faisant suite à la PIT et l'ITL tardive qui peut durer des années ou des décennies après la guérison apparente de la PIT. Si on inclut les ITL, deux milliards d'individus sont infectés dans le monde. Il s'agit globalement d'une évolution favorable car un tiers de la population mondiale était infectée il y a encore quelques années. La tuberculose-maladie représente la forme active de la maladie responsable de signes et symptômes cliniques. La tuberculose-maladie avec 9,6 millions de nouveaux cas en 2014 dans le monde, représente une cause majeure de mortalité sur la planète. Des progrès sensibles ont été faits, grâce au Plan mondial « Halte à la tuberculose » de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) lancé en 2006. En effet, cette organisation estimait récemment à plus de trois millions le nombre annuel de décès [3]. Ce nombre est tombé à 1,5 millions de décès en 2014. Depuis la fin des années 1990, la prévalence mondiale de la maladie a régressé de 42 %. L'Asie puis l'Afrique sont les continents les plus touchés. Cette maladie représente la première cause de mortalité due à une bactérie unique. Plus de 95 % des cas mortels s'observent dans les pays en développement. Dans la moitié des cas, la tuberculose est bacillifère, donc contagieuse. En Afrique, l'incidence annuelle de la tuberculose-maladie a été en 2014 de 281 pour 100 000 habitants, soit le double de la moyenne mondiale. Les succès observés à l'échelle mondiale ont encouragé l'OMS à poursuivre et même intensifier les efforts. Ainsi l'Assemblée mondiale de l'OMS a adopté en mai 2014 une Stratégie mondiale pour mettre fin à la tuberculose. Cette évolution favorable peut être freinée par l'ampleur de la pandémie de VIH/Sida dans les pays en voie de développement et par le développement de la multirésistance du BK. En effet en 2014, 26,7 % des décès par tuberculose ont été observés chez des personnes vivant avec le VIH. La

multi-résistance du BK (MDR pour multi-drug resistance) est un autre obstacle potentiel. Elle se définit par une résistance touchant au moins la rifampicine et l'isoniazide, mais un nombre plus grand d'antituberculeux sont souvent touchés. On rapporte dans le monde près de 500 000 cas de tuberculose MDR [3]. On décrit depuis 2003 de plus en plus de souches ultra-résistantes (XDR pour extended drug resistance) dans certains pays. Les souches XDR sont des souches MDR qui résistent en plus aux fluoroquinolones et aux anti-tuberculeux injectables que sont les aminosides. Dans le monde, 10 % des souches MDR sont XDR avec même apparition de cas de tuberculose toto-résistante. Les pays de l'ex-Union soviétique et l'Afrique du Sud ont été particulièrement touchés par ces souches MDR. En 2014, les régions du monde les plus touchées par la tuberculose MDR sont la Fédération de Russie avec tous les pays européens ou asiatiques de l'ex-URSS, la Chine et l'Inde. L'incidence de la tuberculose MDR reste stable dans les Amériques, en Afrique et en Europe. Les principaux facteurs favorisant la tuberculose sont la pauvreté, la malnutrition et le sida. Les guerres récurrentes dans certaines régions du globe menacent les programmes anti-tuberculeux. La multi-résistance est devenue depuis quelques années un facteur d'extension significatif. En cas d'infection à VIH, a fortiori au stade de sida, le passage de l'ITL à la tuberculose-maladie est plus élevé, de l'ordre de 30 % au lieu de 10 % en population générale. Le sida est responsable de formes aiguës et disséminées plus fréquentes ainsi que d'une létalité plus élevée proche de 15 %. Le regroupement de malades atteints de sida est la cause de transmissions nosocomiales de la tuberculose. L'infection à VIH entraîne une plus grande susceptibilité aux effets secondaires des antituberculeux. Le risque de passer d'une ITL à la tuberculose-maladie est variable selon l'âge de la PIT et selon le terrain, notamment en cas d'immunodépression [4]. Le risque est élevé chez l'enfant, avec un risque approximatif accru chez les nourrissons et les adolescents : 30 à 40 % chez le nourrisson de moins d'un an, 10 à 20 % chez le nourrisson de 1 à 2 ans, 5 % chez le jeune enfant de 2 à 4 ans, 2 % chez l'enfant de 5 à 10 ans et 10 à 20 % chez les enfants de plus de 10 ans et les adolescents. De plus le risque de méningite ou de forme disséminée de tuberculose est accru chez les nourrissons : 10 à 20 % des tuberculoses avant 1 an, 2 à 5 % entre 1 et 2 ans et moins de 0,5 % après 2 ans. Chez l'adulte, le risque de passage de l'ITL à la tuberculose-maladie est variable selon le contexte. Il est faible (environ 10 %) chez un adulte immunocompétent mais le risque est plus élevé pendant les 2 ans qui suivent la contamination tuberculeuse : environ 5 % la première année, 2,5 % la deuxième année puis 2,5 % pour le restant de la vie. Les réactivations tardives de tuberculose-maladie se font souvent lors du vieillissement. Le risque est plus élevé chez l'adulte immunodéprimé (notamment par corticothérapie, chimiothérapie, infection à VIH, immunothérapie par anticorps monoclonaux) ou avec certains facteurs de risque autres (anastomose jéjuno-iléale, silicose, insuffisance rénale chronique, hémodialyse). La tuberculose-maladie est habituellement pulmonaire (72,8 % des cas en France en 2013). Une dissémination par voie lymphatique ou par voie sanguine provoque une miliaire et des localisations extra-pulmonaires. Une localisation extra-pulmonaire apparaît dans 25 % des cas (environ 70 % au cours du sida). En l'absence de traitement, la

tuberculose pulmonaire active est mortelle dans 50 % des cas. La moitié des survivants (25 %) guérissent spontanément, l'autre moitié des personnes (25 %) sont des porteurs chroniques qui contribuent à propager la maladie. Sous traitement adapté et suivi, la tuberculose devrait toujours guérir. La tuberculose multi-résistante comporte jusqu'à 80 % de mortalité chez l'immunodéprimé.

Principaux objectifs de la lutte anti-tuberculeuse

Les principaux objectifs visent à diminuer la transmission du BK en s'appuyant sur l'amélioration des conditions socio-économiques, l'éducation sanitaire, la vaccination par le BCG, le dépistage des malades contagieux grâce aux examens microscopiques des crachats, leur isolement et leur mise rapide sous traitement curatif, la mise en culture du BK pour antibiogramme afin de dépister les multi-résistances, le dépistage systématique de l'entourage proche familial, amical et professionnel des cas contagieux par une radio pulmonaire et le traitement antituberculeux préventif des ITL chez les enfants et les immunodéprimés. Dans la Stratégie mondiale pour mettre fin à la tuberculose, le but est de réduire le nombre de décès de 95 % et l'incidence de 90 % entre 2015 et 2035. L'OMS souhaite que plus aucune famille ne supporte de coûts catastrophiques liés à la tuberculose.

Évolution de l'épidémiologie de la tuberculose en France

En France, l'incidence de la tuberculose a régulièrement baissé depuis les années soixante avec un rebond transitoire au début de l'épidémie de sida suivi d'un léger rebond au moment de la mise en place du Programme national de lutte contre la tuberculose en 2007 qui a permis d'améliorer le dépistage. Ainsi l'incidence de la tuberculose-maladie qui était de 16,5 cas pour 100 000 en 1993, est passée en-dessous de 10 cas pour 100 000 en 2003 puis est descendue à 7,3 cas pour 100 000 en 2014 [5]. La répartition est hétérogène avec trois régions qui restent à plus haut risque avec les incidences suivantes en 2014 : la Guyane 24,1 pour 100 000, Mayotte 13,2 pour 100 000 et l'Ile de France 14,9 pour 100 000. La naissance dans un pays de forte endémie tuberculeuse est un facteur de risque élevé avec, en 2014, 59,6 % des cas nés à l'étranger. Les personnes originaires d'Afrique sub-saharienne représentent le plus grand nombre de cas diagnostiqués sur le territoire, suivies par les personnes originaires d'Afrique du Nord puis d'Asie. Les immigrants développent la maladie à un âge plus jeune (pic entre 25 et 44 ans) que les personnes nées en France qui développent plus souvent la maladie après 65 ans. Les personnes sans domicile fixe sont à très haut risque avec une incidence en 2014 de 177,4 pour 100 000. Globalement, la quasi-disparition de la méningite tuberculeuse autochtone est un bon marqueur de la nette régression de la maladie dans le pays. Depuis l'avènement des traitements antituberculeux après la deuxième guerre mondiale, la résistance primaire à la streptomycine et à l'isoniazide a été régulièrement constatée en France sur une petite proportion de souches. Au niveau national le nombre de cas de tuberculose MDR est passé de 48 cas en 1992 à 89 cas en 2012, 112 cas en 2014.

L'amélioration de la prise en charge a permis d'abaisser la proportion de cas chroniques de tuberculose MDR de 35 % en 1996 à 6,7 % en 2012. En France, l'identification de souches XDR était rarissime jusqu'en 2008 mais leur proportion parmi les souches MDR recensées augmente régulièrement depuis 2009. En 2014, 26 souches XDR ont été isolées en France. Actuellement pratiquement tous les cas de tuberculose MDR sont des cas importés, la majorité provenant de pays de l'ex-Union soviétique. En 2012, 26 Géorgiens ont été soignés en France ce qui représente une véritable immigration médicale.

Méthodes diagnostiques : du microscope à la biologie moléculaire

La technique la plus efficace est l'examen microscopique des crachats (bacilloscopie) et des prélèvements broncho-alvéolaires par coloration de Ziehl-Neelsen, avec une lecture à l'objectif $\times 100$ du microscope ou par coloration à l'auramine et lecture en fluorescence. Au moins trois examens à des moments différents des crachats « profonds » ou recueillis par tubage gastrique à jeun sont nécessaires. L'examen microscopique est la technique ayant le meilleur rapport coût/efficacité en milieu tropical. Actuellement, la lecture des lames de crachats se fait de plus en plus par fluorescence avec objectif à diodes lumineuses LED qui facilite beaucoup la lecture. Dans les pays à ressources limitées, on n'examine souvent que 2 crachats, mais il existe un léger gain de rendement si l'on réalise un examen supplémentaire sur un troisième crachat. Le nombre des bacilles observés sur les frottis est important à noter car il correspond à la contagiosité du malade. Un examen microscopique positif correspond à au moins 10^4 bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) par ml. La culture, le plus souvent non réalisée dans les pays en développement devrait être faite dans les centres de référence pour évaluer la prévalence des BK résistants. En France, elle est réalisée systématiquement. La culture classique sur milieu solide demande habituellement 6 à 8 semaines. Ce délai très long est souvent responsable de retards diagnostiques et surtout de retards dans l'identification de la résistance. Les techniques en milieu liquide par système fluorescent MGIT permettent une culture en 10 à 20 jours et permettent la réalisation d'antibiogrammes rapides sur les anti-tuberculeux de première ligne [6]. L'antibiogramme permet de rechercher une résistance primaire aux anti-tuberculeux de première ligne ou secondaire lors de l'échec du traitement avec rechute. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande pour les pays en développement l'utilisation du Xpert MTB/ RIF*. Cet automate peut être utilisé dans un laboratoire peu équipé et même dans un laboratoire mobile. Pour l'utilisation de cet appareil, le laboratoire n'a pas besoin d'être aux normes habituelles d'isolement. Il permet une détection rapide de *M. tuberculosis* en quelques heures et, énorme avantage, permet de diagnostiquer d'emblée la résistance à la rifampicine. Cette résistance étant rarement isolée, cet automate permet de détecter très rapidement les souches de BK multi-résistantes. L'inconvénient de cet appareil est qu'il ne permet pas de réaliser de culture. C'est pourquoi cet automate est peu utilisé dans les pays développés où la culture est réalisée systématiquement avec pratique d'antibiogrammes rapides. En France, des

laboratoires dans chaque région sont équipés de kits de détection rapide de la résistance à la rifampicine basés sur la biologie moléculaire.

Le traitement est long et complexe, source de problèmes majeurs d'observance.

Les antituberculeux de première ligne sont l'isoniazide (INH), la rifampicine (RMP), le pyrazinamide (PZA) et l'éthambutol (EMB) [7]. La streptomycine, malgré sa toxicité cochléo-vestibulaire et rénale et sa voie d'administration intramusculaire, ainsi que la thiacétazone, malgré le risque d'allergie grave au cours du sida, sont encore employées dans certains schémas thérapeutiques africains du fait de leur faible coût. Les antituberculeux de seconde ligne sont réservés aux tuberculoses résistantes, dans les centres de référence. Les plus récents sont onéreux et pas toujours bien tolérés. Le traitement comporte toujours une association de plusieurs antituberculeux afin de prévenir la sélection de mutants résistants et d'agir sur les bacilles extra- mais aussi intra-cellulaires. Les antituberculeux se prennent une fois par jour, à distance des repas. La recommandation actuelle est de privilégier les traitements courts de 6 mois, utilisant les antituberculeux majeurs avec une phase d'attaque utilisant une quadrithérapie RMP+INH+PZA+EMB pendant 2 mois, suivie d'une phase d'entretien utilisant une bithérapie RMP+INH pendant 4 mois (régime 2RHZE/6RH). Pour améliorer l'observance et éviter le développement de bacilles résistants, il faut privilégier les associations fixes de médicaments combinés sous une seule forme galénique. En France il existe une combinaison commercialisée de RMP+INH+PZA, le Rifater[®]. En cas d'infection à VIH, il faut démarrer le traitement antituberculeux en premier puis introduire le traitement antirétroviral quelques semaines plus tard pour éviter la survenue d'un syndrome de restauration immunitaire qui peut entraîner une aggravation des signes de la tuberculose avec fièvre et parfois détresse respiratoire. Il existe des fluoroquinolones actives sur le BK [8-12]. Des résultats préliminaires avaient suggéré que l'utilisation d'une fluoroquinolone active sur le BK permettrait de raccourcir la durée du traitement à 4 mois. Deux grands essais randomisés conduits en Afrique, l'un avec la gatifloxacine, l'autre avec la moxifloxacine, ont montré une négativation plus rapide des crachats avec la fluoroquinolone mais un taux de rechute supérieur chez beaucoup de malades dans les bras avec traitement raccourci à 4 mois [13-15]. Cette stratégie raccourcie pourrait s'avérer efficace dans certaines populations (tuberculose non excavée, sujets dénutris plus maigres et malades infectés par le VIH) [16]. Ces études n'ont pas permis de valider ce raccourcissement car la non infériorité n'a pas pu être démontrée sur l'ensemble des populations traitées. Le programme de l'OMS de lutte antituberculeuse recommande les traitements courts supervisés (DOTS = directly observed therapy, short), supervision dont il existe plusieurs variantes mais dont le but est identique : obtenir une bonne observance du traitement, un traitement court complet, éviter les échecs, les perdus de vue, les arrêts de traitement afin d'empêcher les résistances et la dissémination de BK résistants [7]. Le succès de la stratégie DOTS dépend de l'engagement des pouvoirs publics vis-à-vis d'un programme national de lutte antituberculeuse, du dépistage des cas par l'examen microscopique

des frottis d'expectoration pour les personnes suspectes de tuberculose identifiées dans les services généraux de santé, du traitement normalisé de courte durée pour au moins tous les cas de tuberculose à frottis positif dans des conditions convenables de prise en charge, d'un approvisionnement régulier et ininterrompu pour tous les antituberculeux essentiels et d'un système de surveillance permettant la supervision et l'évaluation du programme. La durée du traitement doit, dans certains cas, être allongée au-delà de 6 mois : absence de pyrazinamide (9 mois), tuberculose osseuse ou neuroméningée (9 à 12 mois), résistance ou intolérance ou mauvaise observance (jusqu'à plus de un an après la négativation des cultures de crachats). En cas de co-infection à VIH, si l'infection à VIH est contrôlée par antirétroviraux efficaces, la durée du traitement antituberculeux est identique (6 mois). Une prolongation de ce traitement doit être envisagée si le malade infecté par le VIH reste bacillifère après 2 mois de traitement.

Comment gérer la multi-résistance ?

La multi-résistance est secondaire à des monothérapies intempestives conséquences d'une mauvaise prise en charge le plus souvent liée à des défaillances du système de santé, mais aussi à des problèmes d'observance liés au malade [2, 6]. Tout malade suspect ou confirmé d'être atteint d'une tuberculose MDR doit impérativement et immédiatement être strictement isolé et confié à un service spécialisé, si possible équipé de chambres à pression négative. La prise en charge doit se faire en lien avec le Centre National de Référence des Mycobactéries. L'antibiogramme doit y être contrôlé [6,17]. Il faut associer au moins trois ou quatre médicaments actifs sur l'antibiogramme pour une durée très prolongée (≥ 18 mois). Les antituberculeux de deuxième ligne sont responsables de nombreux effets secondaires, rendant la réalisation du traitement très difficile. L'observance doit être vérifiée en permanence. Les antituberculeux de deuxième ligne peuvent être d'anciens médicaments dont l'efficacité est souvent limitée et/ou qui sont difficiles à manier car potentiellement responsables d'effets secondaires graves (éthionamide, cyclosérine, PAS, clofazimine, thiacétazone). Les aminosides (streptomycine, amikacine) peuvent rester efficaces mais ont l'inconvénient d'être administrés par injection et peuvent être responsables de surdité ou d'insuffisance rénale. La capréomycine est également injectable. Des antibiotiques plus récents ont une activité antituberculeuse. Certaines fluoroquinolones sont actives contre *Mycobacterium tuberculosis* [8-12]. La molécule de cette famille la plus efficace dans cette indication est la moxifloxacine puis, par ordre d'efficacité décroissante, la gatifloxacine, la lévofloxacine et l'ofloxacine. Le problème majeur actuel est la résistance du BK aux fluoroquinolones, qui est déjà élevée dans le monde et croisée entre les différentes molécules de cette famille. Le linézolide, surtout utilisé comme antistaphylococcique, est actif mais son profil de tolérance est défavorable [18]. Les carbapénèmes, administrés par voie veineuse peuvent être actifs s'ils sont associés à un inhibiteur de bêta-lactamase comme l'acide clavulanique. La prise en charge des tuberculoses MDR et XDR est complexe avec des durées de traitement très prolongées, souvent 18 à 24 mois. Ces

données mettent en exergue le besoin crucial de nouveaux antituberculeux, mais ceux-ci restent rares [19, 20]. Il existe plusieurs développements prometteurs de nouvelles molécules. Cependant le processus est long et coûteux et peut demander des années. Ainsi peu de médicaments sont en phase 2 d'études cliniques. Cette situation renforce la nécessité de bon usage des molécules déjà à disposition. Deux nouveaux antituberculeux sont disponibles dans les centres spécialisés, la bédaquiline (diarylquinoline TMC 207, ex composé J) et le délamanide (nitro-imidazopyrane OPC-67683) qui posent aussi des problèmes importants de tolérance [21-23]. La chirurgie est parfois indiquée au cas par cas pour faciliter le traitement de tuberculoses MDR en excisant des lésions excavées peu accessibles aux antituberculeux. La collapsothérapie est même parfois réutilisée dans certains pays.

La prévention doit être renforcée

La prévention passe tout d'abord par le dépistage rapide et l'isolement des cas contagieux

La transmission de bacilles se faisant par voie aérienne, l'isolement respiratoire est une mesure primordiale de prévention. Tout malade suspect de tuberculose pulmonaire doit être isolé en chambre individuelle, porte fermée. Les sorties de la chambre doivent être limitées au strict minimum. Les précautions type « air » s'appliquent. Le port d'un masque chirurgical anti-projections par le malade est obligatoire lors de ses déplacements hors de la chambre. Le personnel soignant et les visiteurs doivent porter un masque de protection respiratoire FFP2 lors des soins et des visites auprès du malade. Les visites de sujets immunodéprimés de l'entourage doivent être évitées. Les mesures d'isolement respiratoire sont à maintenir jusqu'à l'obtention de signes objectifs d'amélioration clinique et jusqu'à la disparition ou la nette réduction de la concentration de BAAR à l'examen microscopique des crachats.

Vaccination par le BCG

Le bacille de Calmette et Guérin vaccinal est une souche vivante atténuée de *M. bovis*. Actuellement la vaccination par le BCG se fait à la naissance ou dès le premier mois de vie. Le BCG est contre-indiqué en cas d'immunodépression (sida) mais la pandémie de sida n'a pas modifié la vaccination systématique des enfants dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV) de l'OMS. Le BCG assure, chez l'enfant, un taux de protection de 80 % contre les formes graves (miliaire, méningite) et d'environ 50 % contre la tuberculose pulmonaire commune. Cette efficacité partielle contre la forme contagieuse de la maladie explique que le BCG, à lui seul, ne peut pas permettre d'éliminer la tuberculose dans un pays. Malgré cette limite, le BCG reste un outil de prévention efficace. La vaccination généralisée des nouveau-nés par le BCG est fortement recommandée dans les pays tropicaux, d'autant plus que le BCG protégerait en partie contre la lèpre. En France, l'obligation vaccinale en

population générale a été suspendue en 2007 mais la vaccination BCG reste fortement recommandée dès le premier mois de vie pour les enfants issus de familles à risque originaires d'un pays de forte endémie ou en situation de précarité ainsi que pour tous les nouveau-nés dans les régions à risque (Guyane, Mayotte et Ile de France). La couverture vaccinale par le BCG reste élevée en Ile de France, surtout pour les enfants à risque. Elle serait insuffisante en Guyane. Il n'y a pas d'estimation de cette couverture à Mayotte. L'incidence nationale de la tuberculose a continué de diminuer malgré la suspension de l'obligation vaccinale et l'incidence des méningites tuberculeuses de l'enfant reste exceptionnelle [24]. La suspension de l'obligation vaccinale BCG pour les professionnels de santé qui a été recommandée par le Haut Conseil de la santé publique a cependant été maintenue par les autorités de santé.

Améliorer le diagnostic de l'ITL pour augmenter la prescription d'un traitement préventif lorsque cela est justifié

Le dépistage autour d'un cas de tuberculose contagieuse, longtemps négligé est crucial et son renforcement a permis de contribuer au déclin de la tuberculose en Ile de France. L'entourage d'un malade atteint d'une tuberculose bacillifère doit faire l'objet d'une enquête systématique [4]. Pour qu'il y ait transmission, le contact entre individus est habituellement étroit et prolongé ou étroit et répété. La transmission nécessite la présence simultanée du cas index et du sujet-contact dans une même pièce. La transmission est exceptionnelle dans le milieu extérieur. En pratique, la transmission dans le milieu familial et amical se fait habituellement pour des contacts de 8 heures en moyenne et dans le milieu professionnel ou scolaire (pour des enfants de plus de 5 ans) pour des contacts de 40 heures en moyenne. Dans les enquêtes, on identifie deux fois plus de sujets-contact contaminés dans le milieu familial que dans le milieu amical ou professionnel. La recherche des sujets-contact doit porter sur les 3 mois qui précèdent le diagnostic de la tuberculose-maladie chez le cas-index. Cette enquête peut remonter plus en amont en cas de signes respiratoires plus anciens chez le cas-index. L'enquête autour d'un cas-index doit utiliser la technique des cercles. On dépiste d'abord les personnes de l'entourage proche (premier cercle). Si une contamination est repérée, on dépiste un deuxième cercle composé de l'entourage moins proche. Si on dépiste un cas secondaire de tuberculose-maladie, on dépiste l'entourage du cas secondaire. Dans les autres situations, on ne dépiste pas au-delà. Il est à noter que l'interrogatoire du cas-index est plus contributif lorsqu'il est réalisé lors de l'hospitalisation. À l'interrogatoire doivent s'ajouter un examen clinique et un test immunologique. En cas de signes faisant suspecter une tuberculose-maladie, doivent s'ajouter une radiographie pulmonaire et une bacilloscopie (examen microscopique des crachats). Les tests immunologiques utilisés pour le diagnostic de l'ITL sont l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine ou un test de détection de la production d'interféron-gamma (Igra) [25]. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine est le test classique, mais ce test est de réalisation et d'interprétation souvent très aléatoires. Il oblige à faire revenir le sujet pour lecture ce qui est souvent problématique. L'injection intradermique de 0,1 ml

de tuberculine (PPD) à 5 unités doit se faire à la face antérieure de l'avant-bras. On mesure le diamètre de l'induration 48 à 72 heures après l'injection intradermique. L'IDR est considérée comme négative si l'induration est inférieure à 5 mm de diamètre. On peut considérer en pratique courante comme marqueur d'ITL une IDR positive avec, selon le contexte, les diamètres suivants de l'induration : ≥ 10 mm pour un adulte, ≥ 15 mm pour un adulte avec ITL récente, ≥ 5 mm pour un sujet immunodéprimé, ≥ 10 mm pour un enfant vacciné par le BCG, ≥ 5 mm pour un enfant non vacciné par le BCG. En pratique, on ne tient pas compte d'une vaccination BCG réalisée dans l'enfance pour interpréter l'IDR d'un adulte. Une IDR phlycténulaire doit faire rechercher une tuberculose-maladie. Les tests Igra sont de réalisation beaucoup plus facile sur une simple prise de sang. La lecture ne dépend pas de l'opérateur et ne nécessite pas de revoir le sujet. Un Igra doit être utilisé selon les recommandations du Haut Conseil de la santé publique [25]. Ces tests ne sont pas indiqués pour le diagnostic de la tuberculose-maladie (sauf chez l'enfant de 5 ans et plus). Ces tests sont recommandés chez l'enfant de 5 ans et plus, chez l'adulte (en particulier l'adulte immunodéprimé) et les personnes âgées. Ils ont l'avantage de ne pas réagir en cas de vaccination BCG antérieure. Ainsi, les rares personnes qui ont reçu une vaccination BCG à l'âge adulte (notamment des personnels soignants) doivent être dépistées par Igra. Les Igra, malgré une sensibilité supérieure à celle de l'IDR chez les immunodéprimés et les personnes âgées peuvent être pris en défaut et rester négatifs dans d'authentiques ITL. Les Igra sont surtout indiqués dans le dépistage autour d'un cas contagieux afin de poser l'indication d'un traitement antituberculeux préventif. Ces tests sont beaucoup plus coûteux que l'IDR, ce qui limite leur utilisation dans les pays en développement. Tout sujet-contact d'un cas de tuberculose contagieuse doit bénéficier d'un examen clinique avec la recherche de fièvre ou fébricule, de sueurs, d'un amaigrissement et d'une radio pulmonaire. On n'envisage un traitement d'ITL que si le sujet-contact est asymptomatique sans foyer radiologique évolutif. En cas de signes cliniques ou radiologiques il faut effectuer des recherches de *M. tuberculosis* et en cas de confirmation diagnostique de tuberculose-maladie, entreprendre un traitement antituberculeux curatif avec quadrithérapie initiale. Chez un sujet-contact avec facteur de risque d'évolution rapide vers la tuberculose-maladie, le test immunologique (IDR ou Igra) doit être réalisé immédiatement. En cas de négativité, le test doit être refait 10 semaines (8 à 12 semaines) plus tard pour mettre en évidence un éventuel virage. Chez un sujet-contact sans facteur de risque, on pratique un dépistage en un temps. Dans ce cas, le test immunologique doit être réalisé environ 10 semaines (8 à 12 semaines) après le dernier contact avec le cas-index en période contagieuse.

Indications d'un traitement de l'ITL chez les sujets-contact

Les enfants et adolescents sans facteur de risque spécifique doivent bénéficier du traitement préventif si l'ITL est documentée [4]. Les sujets-contact avec facteur de risque comme une immunodépression (ex. corticothérapie, chimiothérapie, hémopathie maligne, infection à VIH, anticorps anti-TNF, etc.) ou autre (anastomose

jéjuno-iléale, silicose, insuffisance rénale chronique, hémodialyse) doivent aussi bénéficier du traitement préventif si l'ITL est documentée. Un traitement immédiat d'une possible ITL, même non documentée, chez les sujets-contact à haut risque avec immunodépression profonde (ex : transplanté, chimiothérapie aplasante, VIH au stade sida, etc.) peut être indiqué après avis d'expert. Ce traitement systématique peut être justifié par la fréquence du passage à la tuberculose-maladie et du risque accru de forme grave. En dehors des situations à risque décrites ci-dessus, l'indication de traitement d'une ITL diagnostiquée chez un adulte-contact immunocompétent et bien portant se décide au cas par cas et repose sur un avis d'expert car l'indication dépend souvent de plusieurs facteurs de risque d'évolution rapide vers la tuberculose-maladie : ITL récente (virage d'un test immunologique, IDR \geq 15 mm), grand adolescent de 15 à 17 ans révolus, jeune né en France (plus de chance que l'ITL diagnostiquée soit récente), immigré depuis moins de 2 ans (même s'il n'est pas sûr que l'ITL diagnostiquée soit liée au cas-index), contact familial ou amical très proche, épidémie dans une collectivité. Il faut également tenir compte de la balance bénéfico-risque lorsque le risque de tuberculose maladie est très faible en gardant à l'esprit que les antituberculeux sont mieux tolérés avant 40 ans.

En cas de contamination hospitalière ou dans un établissement de santé

Il est impératif d'informer les patients-contact (ex. voisin de chambre) ou les soignants-contact [4]. Il faut rechercher des facteurs de risque d'évolution rapide vers la tuberculose-maladie chez ces personnes. Les soignants doivent être pris en charge par la médecine du travail. Il faut proposer un traitement de l'ITL aux sujets-contacts avec facteur de risque d'évolution rapide vers la tuberculose-maladie en suivant les recommandations ci-dessus. En cas de refus de traitement préventif justifié, il faut prévenir ces personnes qu'elles devront signaler le contagé et l'ITL documentée si elles développent un jour un facteur de risque d'évolution rapide vers la tuberculose-maladie (pour poser l'indication différée d'un traitement de l'ITL), une fièvre inexpliquée, une altération de l'état général ou une toux persistante (pour rechercher une tuberculose-maladie). Il faut également les prévenir si la souche de *M. tuberculosis* est résistante (copie anonymisée de l'antibiogramme).

Indications de traitement d'une ITL hors situation de contagé

Un traitement préventif est indiqué pour toute personne chez qui est découverte une situation immunodéprimante (ex. infection à VIH) ou soumise à une immunodépression (ex. corticothérapie, chimiothérapie anti-cancéreuse, greffe, anticorps anti-TNF, etc.) et pour laquelle il y a une ITL documentée ou des antécédents de tuberculose-maladie non ou insuffisamment traitée, ainsi que pour les personnes immigrées originaires d'un pays de forte endémie (dans lequel l'incidence de la tuberculose-maladie est supérieure à 40 cas pour 100 000 habitants), dont l'immunodépression est déjà présente [4].

Schémas de traitement de l'ITL

L'association isoniazide-rifampicine pendant 3 mois doit être privilégiée. Une forme combinée de l'association isoniazide-rifampicine est commercialisée pour l'adulte de plus de 50 kg (Rifinah®). Une association incluant la rifampicine peut poser problème chez certaines personnes en raison des interactions de la rifampicine avec de nombreux médicaments (corticoïdes, ciclosporine, tacrolimus et autres médicaments anti-rejet de greffe, pilule contraceptive, antirétroviraux, antifongiques imidazolés, anticoagulants oraux, etc.). En cas d'impossibilité d'utiliser la rifampicine, on peut utiliser l'isoniazide en monothérapie pendant 9 mois chez le sujet immunocompétent et pendant 9 à 12 mois chez le sujet immunodéprimé. Ces traitements prophylactiques sont souvent proposés à des personnes en bonne santé. L'observance nécessite une forte motivation. Il faut s'assurer de la surveillance clinique et biologique du traitement pendant toute sa durée. En cas de contact avec une tuberculose MDR ou XDR, le traitement antituberculeux préventif qui pourrait être proposé aux sujets-contact doit reposer sur un avis d'experts car il s'agirait d'un traitement préventif « à la carte » non validé, avec l'utilisation d'antituberculeux de deuxième ligne ou de recours, potentiellement responsables d'effets secondaires graves. Ce type de traitement nécessite un suivi clinique et biologique régulier par des médecins spécialisés, après avis auprès du Centre National de Référence des Mycobactéries.

RÉFÉRENCES

- [1] Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29(5):481-91.
- [2] Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Treatment outcomes of multi-drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2009; 4(9):e6914.
- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report, 2015. Geneva:WHO. [consulté le 09/05/2016]. Disponible sur : http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- [4] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis et rapports. Enquête autour d'un cas de tuberculose. Recommandations pratiques (Rapport) [En ligne]. 2013 Octobre [consulté le 16/07/2015]. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr>
- [5] Aït Belghiti F, Antoine D. L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;(9-10):164-71.
- [6] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis et rapports. Lignes directrices du diagnostic et de la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants (Rapport & 2 avis). [En ligne]. 2014 Décembre [consulté le 16/07/2015]. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr>.
- [7] World Health Organization. Treatment of tuberculosis; guidelines for national programmes. 3rd ed., rev. Geneva: World Health Organization, June 2004.
- [8] Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, Muzanye G, Engle M, Mosher AW, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(3):331-8.

- [9] Conde MB, Efron A, Loredó C, De Souza GR, Graça NP, Cezar MC, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet*. 2009;373(9670):1183-9.
- [10] Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, Muzanye G, Padayatchi N, Bozeman L, et al. Tuberculosis trials consortium. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(3):273-80.
- [11] Wang JY, Wang JT, Tsai TH, Hsu CL, Yu CJ, Hsueh PR, et al. Adding moxifloxacin is associated with a shorter time to culture conversion in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;1:65-71.
- [12] Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, Davies GR, Levin J, Mthiyane T, et al. and the Gatifloxacin for TB (OfloTub) study team. A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;2:128-38.
- [13] Gospodarevskaya E, Tulloch O, Bunga C, Ferdous S, Jonas A, Islam S, et al. Patient costs during tuberculosis treatment in Bangladesh and Tanzania : the potential of shorter regimens. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(7):810-7.
- [14] Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371:1588-98.
- [15] Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014; 371:1577-87.
- [16] Phillips PP, Nunn AJ, Paton NI. Is a 4-month regimen adequate to cure patients with non-cavitary tuberculosis and negative cultures at 2 months? *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:807-9.
- [17] Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis : 2011 update. *Eur Respir J*. 2011;38(3):516-28.
- [18] Schechter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):49-55.
- [19] Barry CE 3rd, Blanchard JS. The chemical biology of new drugs in the development for tuberculosis. *Curr Opin Chem Biol*. 2010;4:456-66.
- [20] Ma Z, Lienhardt C, McIlleron H, Nunn AJ, Wang X. Global tuberculosis drug development pipeline : the need and the reality. *Lancet*. 2010;375:2100-9.
- [21] Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2009; 360(23):2397-405.
- [22] Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, Symons G, Venter A, Donald PR, et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet*. 2012;380:986-93.
- [23] Rustomjee R, Diacon AH, Allen J, Venter A, Reddy C, Patientia RF, et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(8):2831-5.
- [24] Van Bui T, Lévy-Brühl D, Che D, Antoine D, Jarlier V, Robert J. Impact of the BCG vaccination policy on tuberculous meningitis in children under 6 years in metropolitan France between 2000 and 2011. *Euro Surveill*. 2015;20(11):pii=21064.
- [25] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis et rapports. Utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma (Rapport & avis). [En ligne]. 2011 Juillet [consulté le 16/07/2015]. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr>.

COMMUNICATION

Usage et mésusage des médicaments psychotropes : les antipsychotiques, nouvelle panacée pour les troubles psychiatriques ?

MOTS-CLÉS : TROUBLES PSYCHOTIQUES/TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX. PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Use and misuse of antipsychotic drugs: are antipsychotic drugs the new panacea for psychiatric disorders?

KEY-WORDS: PSYCHOTIC DISORDERS/DRUG THERAPY. PHARMACOEPIDEMIOLOGY

Hélène VERDOUX *, Élodie PAMBRUN, Marie TOURNIER, Bernard BEGAUD

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Au cours de ces dernières décennies, l'accroissement progressif de la population exposée aux molécules antipsychotiques (ou neuroleptiques) est devenu un problème de santé publique dans les pays industrialisés. La prescription de ces molécules était initialement restreinte aux pathologies psychiatriques les plus sévères, notamment du fait leurs effets secondaires neurologiques. La mise sur le marché de nouvelles molécules ayant une meilleure tolérance neurologique, et commercialisées dans de nouvelles indications, a contribué à cet élargissement. Celui-ci est particulièrement notable chez les enfants et les adolescents, où ces molécules sont souvent prescrites hors indication. Cette banalisation des prescriptions d'antipsychotiques est préoccupante au regard du profil de tolérance des antipsychotiques de seconde génération. Ainsi, ces nouvelles molécules, dont l'efficacité est comparable aux antipsychotiques de première génération, exposent les usagers à des risques métaboliques et

* Université de Bordeaux, INSERM 1219 Bordeaux Population Health, équipe Pharmacopidémologie et impact des médicaments sur les populations, Case 121, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux ; e-mail : hverdoux@ch-perrens.fr

Tirés à part : Professeur Hélène VERDOUX, même adresse

Article reçu le 5 février 2016, accepté le 21 mars 2016

vasculaires. De plus, les risques liés à l'exposition chez les enfants et adolescents dont le cerveau est en développement ne sont pas connus. Des études pharmaco-épidémiologiques sont donc indispensables pour mieux évaluer la balance bénéfice/risque de ces molécules en conditions réelles de prescription.

SUMMARY

Over the last decades, the rising rate of persons exposed to antipsychotics in the general population of developed countries became a growing public health concern. The prescription of first-generation antipsychotics was initially restricted to the more severe psychiatric diseases as a consequence of the neurologic side effects of these molecules. The introduction of second-generation antipsychotics, with comparable effectiveness to that of first-generation antipsychotics, but with better neurological tolerance, contributed to the extension of licensed indications and to the rise in antipsychotic prescriptions. Such a rise is especially dramatic among youths, and even more so because of the increasing proportion of off-label prescriptions. The feeling of innocuousness leading to rising prescription rates of second-generation antipsychotics is misleading considering the metabolic and vascular adverse effects of these drugs. This issue is especially worrying in children and adolescents as the impact of antipsychotics on a developing brain is unknown. - Pharmacoepidemiological studies are required to better assess the benefit/risk ratio of these molecules in naturalistic conditions.

INTRODUCTION

La mise en évidence en 1952 des propriétés antipsychotiques de la chlorpromazine par Jean Delay et Pierre Deniker est l'une des pierres angulaires marquant l'avènement de la psychopharmacologie contemporaine [1]. Du fait des effets secondaires neurologiques des neuroleptiques, leur cible thérapeutique est restée initialement circonscrite aux pathologies psychiatriques sévères, telles que la schizophrénie. Dans les années quatre-vingt-dix, ont été mises sur le marché de nouvelles molécules dites « antipsychotiques atypiques » ou « antipsychotiques de seconde génération » (ASGs), caractérisées par un meilleur profil de tolérance neurologique comparativement aux neuroleptiques « conventionnels » ou « antipsychotiques de première génération » (APGs). Ce meilleur profil de tolérance, et l'obtention de nouvelles autorisations de mise sur le marché (AMM) par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant les ASGs, ont progressivement modifié les représentations et les pratiques de prescription des antipsychotiques.

L'objectif de cette communication est de synthétiser les données pharmaco-épidémiologiques concernant les nouvelles modalités d'usage des médicaments antipsychotiques, notamment dans la population des enfants et adolescents, et les enjeux de santé publique liés à ces modifications de pratique.

LES ANTIPSYCHOTIQUES, MÉDICAMENTS EFFICACES, MAIS MÉDICAMENTS À RISQUE

Cibles thérapeutiques des antipsychotiques

Pour mémoire, les APGs aussi bien que les ASGs sont des classes pharmacologiques hétérogènes, regroupant des molécules ayant des caractéristiques biochimiques et des profils d'action neurobiologiques relativement différents. Parmi les APGs les plus prescrits, si l'on exclut les neuroleptiques à visée exclusivement sédativ e tels que la cyamémazine, on peut citer des molécules telles que l'halopéridol ou le clopen-thixol. Six ASGs sont actuellement commercialisés en France : amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine et rispéridone.

Les différences en termes de balance bénéfice-risque entre APGs et les ASGs concernent essentiellement leurs profils de tolérance. En effet, l'efficacité des nouvelles molécules sur les symptômes psychotiques (idées délirantes, hallucinations) est comparable à celle des neuroleptiques plus anciens [2] ; la seule exception concerne un ASGs indiqué dans la schizophrénie résistante, la clozapine qui ne sera pas évoquée ici, et dont la prescription reste à l'inverse (trop) confidentielle [3].

Hormis leur efficacité antipsychotique au sens strict du terme, ces molécules sont également efficaces sur les symptômes thymiques. L'effet antimaniaque était déjà listé dans les premiers critères définissant la classe pharmacologique des neuroleptiques [1]. Les APGs étaient à ce titre largement utilisés dans cette indication en traitement adjuvant des traitements thymorégulateurs « conventionnels » (lithium et anticonvulsivants) chez les patients présentant un trouble bipolaire [4]. L'arrivée des ASGs a progressivement fait basculer les antipsychotiques du niveau de molécules adjuvantes à celui de molécules « thymorégulatrices » [5]. L'obtention d'AMM dans le traitement du trouble bipolaire a permis aux laboratoires pharmaceutiques de développer des stratégies promotionnelles visant à positionner les ASGs au même niveau que les thymorégulateurs « historiques ». Ces stratégies ont ensuite été validées par certaines recommandations internationales préconisant l'utilisation d'ASGs en première ligne dans le traitement curatif aussi bien que dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire.

De nombreux APGs ont une AMM chez l'enfant et l'adolescent, dès l'âge de 3 ans pour plusieurs molécules, et le plus souvent dans des indications à type de troubles graves du comportement (Tableau I). Les ASGs ont des indications plus ciblées sur les troubles psychiatriques sévères débutant à l'adolescence, à l'exception de la rispéridone qui peut être prescrite dès 5 ans dans les troubles du comportement associés au retard mental.

TABEAU I. — Autorisation de mise sur le marché et indications des antipsychotiques chez les enfants et adolescents en France

Antipsychotiques de 1^{re} génération		
	Âge seuil	Indications
Chlorpromazine	≥ 3 ans	Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.
Cyamemazine	≥ 3 ans	Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.
Haloperidol	≥ 3 ans	Chorées (mouvements anormaux), maladie des tics de Gilles de la Tourette. Troubles graves du comportement (agitation, automutilation, stéréotypie) notamment dans le cadre des syndromes autistiques.
Lévomepromazine	≥ 3 ans	Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.
Loxapine	≥ 15 ans	États psychotiques aigus. États psychotiques chroniques
Périciazine	≥ 3 ans	Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité
Pipamperone	≥ 5 ans	État d'agitation et d'agressivité au cours d'état psychotique aigu et chronique
Pimozide	≥ 6 ans	Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette. Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques.
Tiapride	≥ 3 ans	Chorées, maladie des tics de Gilles de la Tourette. Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité.
Sulpiride	≥ 6 ans	Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies) notamment dans le cadre des syndromes autistiques
Antipsychotiques de 2nde génération		
Amisulpride	≥ 15 ans	Schizophrénie.
Aripiprazole	≥ 13 ans ≥ 15 ans	Épisode maniaque Tr bipolaire type I durée ≤ 12 semaines Schizophrénie
Clozapine	≥ 16 ans	Schizophrénie résistante
Risipéridone	≥ 5 ans	Agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental durée ≤ 6 semaines

Risques liés à l'exposition aux antipsychotiques

Très rapidement après la mise sur le marché des ASGs, il est apparu que leur profil bénéfice-risque n'était pas aussi favorable qu'initialement annoncé. Les données de pharmacovigilance et les études pharmaco-épidémiologique ont montré que l'exposition aux ASGs est associée à une augmentation du risque de troubles métaboliques (prise de poids, diabète insulino-dépendant, dyslipidémies) [6, 7]. Ces effets secondaires métaboliques contribuent à accroître la morbidité et la mortalité cardiovasculaire des personnes souffrant de troubles psychiatriques sévères, et à réduire leur espérance de vie, déjà nettement inférieure à celle de la population générale [8].

Ces effets secondaires métaboliques sont particulièrement marqués et préoccupants chez les enfants et adolescents. Ainsi, une étude conduite sur la cohorte *Second-Generation Antipsychotic Treatment Indications, Effectiveness and Tolerability in Youth (SATIETY)*, incluant des enfants et adolescents âgés de 4 à 19 ans, a mis en évidence que la prise de poids induite par certaines molécules ASGs atteignait 8,5 kg en moyenne au terme de 12 semaines de traitement, associée à des perturbations des paramètres biologiques métaboliques [9]. Une méta-analyse des études explorant l'incidence du diabète non insulino-dépendant chez les enfants exposés aux antipsychotiques a récemment montré que le taux d'incidence était multiplié par 3 chez les jeunes (0-24 ans) exposés par rapport aux témoins non psychiatriques et par 1,8 par rapport aux témoins psychiatriques. Le risque de DNID était plus élevé en cas d'exposition aux ASG (notamment à l'olanzapine) et en cas de prescription prolongée [10].

L'autre question soulevée par l'utilisation des antipsychotiques chez les enfants et adolescents est que l'on ne dispose à l'heure actuelle d'aucune donnée concernant l'impact à court et long terme de ces molécules sur un cerveau en développement. Pour mémoire, plusieurs études, conduites sur des populations adultes de patients, suggèrent que les antipsychotiques pourraient avoir des effets neurotoxiques lors d'exposition cumulée, identifiables en imagerie cérébrale par une perte de substance grise [11].

Une marge thérapeutique relativement étroite

Pour synthétiser l'état actuel des connaissances sur le rapport bénéfice/risque des antipsychotiques, ces molécules constituent à l'heure actuelle la seule alternative thérapeutique dans le traitement des troubles psychotiques, et sont donc recommandées en première intention dans ces troubles, en privilégiant celles ayant le meilleur profil de tolérance pour un individu donné. Dans les indications où leur supériorité n'a pas été démontrée par rapport à d'autres traitements médicamenteux ou non, les risques induits par l'exposition aux antipsychotiques doivent être pris en compte dans la décision de prescrire ces molécules.

ÉTUDES D'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES EN POPULATION GÉNÉRALE

Méthodologie des études

Les premiers ASGs ont été mis sur le marché en Europe, aux USA, Canada et Australie en 1993-1995 pour la rispéridone et en 1996-1997 pour l'olanzapine. Les études publiées après 2000 permettent donc d'évaluer les variations d'usage des antipsychotiques après l'introduction de ces molécules. Les études reposent sur des données collectées dans les bases de données des caisses d'assurance maladie publiques ou privées, ou à partir d'enquêtes auprès d'échantillon représentatifs de prescripteurs (par exemple *Ambulatory Medical Care Survey* aux USA ou *General Practice Research Database (GPRD)* au Royaume-Uni) [12].

Dans la population totale

Quelles que soient leurs différences méthodologiques, les études montrent de manière quasiment constante et reproductible une augmentation de la fréquence des prescriptions d'antipsychotiques dans la population générale. Cette augmentation est exclusivement liée à une augmentation des prescriptions des ASGs, la fréquence des prescriptions d'APGs restant stable ou décroissant discrètement [12].

Ainsi, aux USA, la fréquence des consultations avec au moins une prescription d'antipsychotique est passée de 3,3 % en 1993-1998 à 6,2 % en 2005-2009 chez les adultes [13]. En France, nous avons réalisé une étude sur les montants remboursés par l'assurance maladie pour les antipsychotiques au cours de la période 2002-2007 [14]. L'augmentation notable des montants remboursés des ASGs (+80,6 % avec > 300 000 Keuros en 2007) était associée à une discrète diminution des montants remboursés des APGs (-11,7 % avec 60 000 Keuros en 2007). Sur la période 2007-2013, les données issues de l'assurance maladie montrent que la prévalence d'utilisation est restée globalement stable, avec une diminution de -14 % des fréquences de prescription pour les APGs (14,9 à 12,8 ‰) et augmentation de +28,4 % des ASGs (8,8 à 11,3 ‰) [15]. En 2013, la fréquence d'utilisation des antipsychotiques était estimée à 20,5 ‰, soit 1,2 millions d'utilisateurs.

Chez les enfants et les adolescents

Une augmentation des prescriptions d'antipsychotiques chez les enfants et les adolescents est mise en évidence dans la plupart des pays industrialisés depuis la mise sur le marché des ASGs, avec cependant des variations d'un pays à l'autre, les taux d'exposition étant ainsi nettement plus élevés aux USA que dans les pays européens [16]. Une autre différence notable est le fait que les APGs ne sont quasiment plus prescrits chez les jeunes aux USA [13], contrairement aux pays européens où ils restent largement utilisés [17-19]. Dans tous les pays développés, la molécule la plus prescrite est la rispéridone [13, 17, 20].

Aux USA, la fréquence des consultations avec au moins une prescription d'antipsychotique, estimée à partir de la *National Ambulatory Medical Care Survey*, est passée de 0,2 % en 1993-1998 à 1,8 % en 2005-2009 chez les enfants et de 0,8 % à 3,4 % chez les adolescents au cours de la même période [13]. Une étude a été conduite aux USA sous l'égide de la *Food and Drug Administration* (FDA) [21], à partir de données collectées par un réseau de 59 000 pharmacies sur les délivrances médicamenteuses chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 17 ans. Entre 2004 et 2008, l'usage d'ASGs a augmenté de 22 %, avec des évolutions différentes selon les tranches d'âge : -51 % chez les 0-2 ans, +3 % chez les 3-6 ans ; +21 % chez les 7-12 ans ; +25 % chez les 13-17 ans.

En France, nous avons estimé à partir des données de l'assurance maladie 2006-20013 que la probabilité d'exposition chez les jeunes âgés de 0 à 25 ans diminuait de 3,1 à 2,6 ‰ pour les APGs et augmentait de 2,7 à 3,4 ‰ pour les ASGs [22]. Cette augmentation concernait toutes les tranches d'âge, y compris les très jeunes enfants âgés de moins de 5 ans. Les taux d'exposition étaient par classe d'âge étaient comparables à ceux observés en Allemagne sur la même période, (2005-2012) [19] : 4,3 pour mille chez les jeunes allemands âgés de 10 à 14 ans vs. 4,7 pour 1 000 chez les jeunes français et 5,4 pour mille chez les jeunes allemands âgés de 15 à 19 ans vs 7,8 pour 1 000 chez les jeunes français.

Chez les enfants français âgés de moins de 10 ans, la probabilité d'être traité par antipsychotiques était d'autant plus élevée que la densité de psychiatres libéraux était faible dans le département de résidence. Ce dernier résultat est probablement explicable par l'influence des modèles psychanalytiques sur les pratiques des pédo-psychiatres français, entraînant un moindre recours aux traitements psychotropes chez les enfants, comparativement aux pratiques basées sur des modèles médicaux des troubles psychiatriques.

AUGMENTATION DES PRESCRIPTIONS D'ANTIPSYCHOTIQUES : QUELS FACTEURS EXPLICATIFS ?

L'augmentation des prescriptions d'une classe médicamenteuse peut être expliquée par différents mécanismes. Il peut s'agir d'une augmentation des prescriptions pour les troubles entrant dans le cadre de l'AMM, d'un élargissement des frontières diagnostiques des troubles entrant dans le cadre de l'AMM, ou d'une augmentation des prescriptions hors-AMM. Une combinaison de ces différents mécanismes est probablement en œuvre pour les antipsychotiques.

Prescriptions dans le cadre des AMMs

Si l'on considère tout d'abord les prescriptions entrant dans le cadre des AMM, il est peu probable que la fréquence augmentée d'usage des antipsychotiques soit imputable à une augmentation des prescriptions dans l'indication schizophrénie et autres

troubles psychotiques, le nombre de personnes souffrant de ces troubles étant stable dans la population générale. Le principal facteur explicatif est donc lié à l'obtention d'extension des AMM au traitement du trouble bipolaire. La population cible devenant plus large, le nombre des prescriptions augmente.

Prescriptions hors AMMs

Les prescriptions hors-AMM sont mises en évidence dans toutes les classes d'âge. Dans les bases de données où les informations diagnostiques sont disponibles, les antipsychotiques sont le plus souvent prescrits dans des indications autres que les troubles psychotiques, en particulier les troubles anxieux, les troubles de l'humeur et les démences. Ainsi, au Royaume-Uni moins d'une prescription sur 10 d'antipsychotique avait pour indication un trouble psychotique [23]. Linden et Thiels [24] soulignent que « d'un point de vue pharmaco-épidémiologique, les neuroleptiques sont d'avantage des médicaments anxiolytiques ou hypnotiques que des médicaments antipsychotiques ».

Chez les enfants et adolescents, la majorité des prescriptions d'antipsychotiques se font, soit en l'absence d'AMM dans cette classe d'âge et ce même si les AMM existent pour les troubles correspondant chez l'adulte (comme c'est par exemple le cas pour les troubles bipolaires), soit en l'absence totale d'AMM y compris chez l'adulte (comme par exemple pour le Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité, TDAH). Une étude réalisée par la FDA [21] sur des données collectées chez plus de 3 000 prescripteurs (Tableau II) montre qu'à partir de 3 ans, le diagnostic le plus fréquent chez les usagers d'antipsychotique est celui de trouble de l'humeur épisodique (incluant notamment les troubles bipolaires), suivi par le syndrome hyperkinétique (incluant notamment le TDAH). Les indications « trouble psychotique » représentent une proportion très réduite des prescriptions.

La fréquence croissante des prescriptions d'antipsychotiques dans le TDAH est également étayée par l'augmentation des coprescriptions antipsychotique-psychostimulant observée notamment dans les pays anglo-saxons. Par exemple, une étude conduite au Canada a montré que la coprescription de méthylphénidate chez les jeunes âgés de moins de 18 ans traités par antipsychotique a augmenté de 16 % en 1999 à 45 % en 2008 [20]. En France, cette co-prescription reste confidentielle (< 5 %) [22]. Cette fréquence très faible est le reflet des taux d'utilisation très bas du méthylphénidate en France y compris comparativement à d'autres pays européens (1,8 pour 1 000 jeunes âgés de 6 à 18 ans en France [25] vs 12 pour 1 000 aux Pays-Bas [26] et 14 pour 1 000 en Allemagne [27]). Le fait que les modèles psychanalytiques conservent une place prépondérante en psychiatrie de l'enfant en France est probablement à l'origine de ces différences.

L'augmentation des prescriptions hors AMM des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent fait actuellement l'objet d'alertes lancées par les agences de sécurité sanitaires. Ainsi, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a adressé en mars 2016 une lettre aux professionnels de santé rappelant les indications de

TABLEAU II. — Diagnostics associés à la prescription ambulatoire d'antipsychotiques de seconde génération chez les enfants et adolescents, enquête FDA 2004-288 [21]

Diagnostic CIM-9	Usage par tranche d'âge (Milliers des prescription, % de la tranche d'âge)			
	0-2 ans	3-6 ans	7-12 ans	13-17 ans
Schizophrénie	15 (35 %)	14 (3 %)	39 (2 %)	234 (7 %)
Problèmes mentaux et comportementaux	17 (40 %)			
Syndrome hyperkinétique de l'enfant	7 (15 %)	82 (15 %)	315 (16 %)	289 (9 %)
Trouble émotionnel enfant/adolescent	4 (10 %)	60 (11 %)	184 (9 %)	298 (9 %)
Trouble de l'humeur épisodique		168 (31 %)	662 (34 %)	1078 (34 %)
Trouble des conduites		79 (15 %)	132 (7 %)	228 (7 %)
Trouble envahissant du développement		49 (9 %)	230 (12 %)	208 (7 %)

FDA : Food and Drug Administration ; CIM : Classification Internationale des Maladies

l'aripiprazole, à la suite de l'identification d'une utilisation hors-AMM de l'aripiprazole dans les troubles autistiques, en particulier chez l'adolescent. Une mention a également été faite dans cette lettre sur le risque d'apparition d'idées suicidaires chez les enfants et adolescent traités par cette molécule, notamment à l'initiation du traitement. À noter que les données pharmaco-épidémiologiques et de pharmacovigilance actuellement disponibles ne permettent toutefois pas de différencier si ces idées suicidaires sont imputables au traitement ou à la pathologie traitée.

CONCLUSION

Le phénomène actuellement observé d'élargissement des indications des antipsychotiques reproduit à un degré moindre les modifications de prescription observées après l'introduction des antidépresseurs inhibiteurs sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS). Ces molécules avaient également un meilleur profil de tolérance (ou tout au moins avec un profil de tolérance différent) que les antidépresseurs tricycliques. L'augmentation spectaculaire des prescriptions d'antidépresseurs qui a suivi la mise sur le marché des ISRS a été en partie liée à une augmentation des prescriptions hors indication chez des personnes ne présentant pas de trouble psychiatrique avéré [28]. Une augmentation des prescriptions a aussi été observée chez les enfants et adolescents après l'introduction des ISRS, qui n'a été freinée qu'après que les agences de sécurité sanitaires aient lancé des alertes sur le risque suicidaire associé à l'usage de ces molécules dans ces classes d'âge.

À travers l'exemple ancien des antidépresseurs, et plus récent des antipsychotiques (pour ne pas citer d'autres classes pharmacologiques telles que les psychostimulants), la plus grande vigilance est donc de mise quand de nouvelles molécules psychotropes sont mises sur le marché, ou commercialisées dans de nouvelles indications. Un phénomène paradoxal est souvent observé, à savoir que les risques liés à l'usage des nouvelles molécules sont minimisés, et leur prescription banalisée ; en miroir, pour les molécules plus anciennes, dont l'efficacité bien démontrée et les coûts nettement inférieurs, les risques (toujours existants), sont perçus comme rédhibitoires même s'ils sont bien documentés et relativement bien maîtrisés. Dans le champ des troubles psychiatriques, l'exemple le plus frappant de ce phénomène est la prescription de lithium (de plus en plus) confidentielle dans les troubles de l'humeur bipolaire, alors qu'il s'agit du traitement dont l'efficacité est à ce jour la mieux documentée.

Au vu de la fréquence d'exposition aux psychotropes en population générale [29], il faut donc espérer que les avancées de la recherche en psychopharmacologie permettront à terme des prescriptions individualisées basées sur des profils physiopathologiques, et non plus sur des stratégies marketing. Du fait des incertitudes concernant les frontières nosographiques des troubles psychiatriques, les pratiques de prescription des médicaments psychotropes sont en effet particulièrement exposées à des dérives de type « *disease mongering* » (mal traduit en français par création de maladie) [30]. Dans l'attente de ces avancées, le développement de la recherche pharmaco-épidémiologique sur les médicaments psychotropes est indispensable pour permettre l'évaluation de la balance bénéfice/risque de ces molécules en conditions réelles de prescription.

RÉFÉRENCES

- [1] Delay J, Deniker P. 38 cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. Comptes-rendus du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française. Paris, Masson 1952:497-502.
- [2] Leucht S, Corves C, Arbter D, *et al.* Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:31-41.
- [3] Verdoux H, Pambrun E. Clozapine use pattern in persons with and without treatment for Parkinson's disease in real-world conditions: a naturalistic study in a community-based sample. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130:487-97.
- [4] Verdoux H, Gonzales B, Takei N, *et al.* A survey of prescribing practice of antipsychotic maintenance treatment for manic-depressive outpatients. *J. Aff. Dis.* 1996;38:81-7.
- [5] Verdoux H (sous la direction de). Les médicaments thymorégulateurs. Collection Psychiatrie. Médecine-Sciences Lavoisier. Paris. 2014;277 pages.
- [6] Tournier M, Begaud B, Cougnard A, *et al.* Influence of the drug exposure definition on the assessment of the antipsychotic metabolic impact in patients initially treated with mood-stabilizers. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:189-96.

- [7] Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, *et al.* Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002;325:243.
- [8] Hoang U, Stewart R, Goldacre MJ. Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. *BMJ* 2011;343:d5422.
- [9] Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, *et al.* Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Jama* 2009;302:1765-73.
- [10] Gallig B, Roldan A, Nielsen RE, *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:247-59.
- [11] Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, *et al.* Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013;170:609-15.
- [12] Verdoux H, Tournier M, Begaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:4-10.
- [13] Olfson M, Blanco C, Liu SM, *et al.* National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:1247-56.
- [14] Verdoux H, Tournier M. Trends in costs of antipsychotics in France. *Eur Psychiatry* 2009;24:214-5.
- [15] DRUG-SAFE, Utilisation des neuroleptiques en France. Etude U. NL. 2015. Rapport d'étude pour l'ANSM. Université de Bordeaux, 2015.
- [16] Rani F, Murray ML, Byrne PJ, *et al.* Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics* 2008;121:1002-9.
- [17] Clavenna A, Rossi E, Derosa M, *et al.* Use of psychotropic medications in Italian children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2007;166:339-47.
- [18] Patten SB, Waheed W, Bresee L. A review of pharmacoepidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents. *Can J Psychiatry* 2012;57:717-21.
- [19] Bachmann CJ, Lempp T, Glaeske G, *et al.* Antipsychotic prescription in children and adolescents: an analysis of data from a German statutory health insurance company from 2005 to 2012. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:25-34.
- [20] Alessi-Severini S, Biscontri RG, Collins DM, *et al.* Ten years of antipsychotic prescribing to children: a Canadian population-based study. *Can J Psychiatry* 2012;57:52-8.
- [21] Governale L, Mehta H. Outpatient use of Atypical Antipsychotic Agents in the Pediatric Population Years 2004-2008 <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM193204.pdf>.
- [22] Verdoux H, Pambrun E, Cortaredona S, *et al.* Antipsychotic prescribing in youths: a French community-based study from 2006 to 2013. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015;24:1181-91.
- [23] Kaye JA, Bradbury, B. D., Jick, H. Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the United Kingdom from 1991 to 2000: a population-based observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:569-75.
- [24] Linden M, Thiels C. Epidemiology of prescriptions for neuroleptic drugs: tranquilizers rather than antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:150-4.
- [25] Knellwolf AL, Deligne J, Chiarotti F, *et al.* Prevalence and patterns of methylphenidate use in French children and adolescents. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:311-7.
- [26] Faber A, de Jong-van den Berg LT, van den Berg PB, *et al.* Psychotropic co-medication among stimulant-treated children in The Netherlands. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:38-43.

- [27] Schmidt-Troschke S, Ostermann T, Melcher D, *et al.* The use of methylphenidate in children: analysis of prescription usage based in routine data of the statutory health insurance bodies concerning drug prescriptions. *Gesundheitswesen* 2004;66:387-92.
- [28] Grolleau A, Cougnard A, Bégaud B, *et al.* Congruence between diagnosis of recurrent major depressive disorder and psychotropic treatment in the general population. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:20-7.
- [29] Verdoux H, Bégaud B, Le bon usage des médicaments psychotropes. Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé, in, 2006.
- [30] Moynihan R, Heath I, Henry D, *et al.* Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002;324:886-91.

COMMUNICATION

Pied et chaussure : un couple à risque médical méconnu

MOTS-CLÉS : PODOLOGIE. MÉTATARSALGIE. HALLUX VALGUS. CHAUSSURES

Foot and shoe: an ignored couple at medical risk

KEY-WORDS: PODIATRY. METATARSALGIA. HALLUX VALGUS. SHOES

Alain GOLDCHER *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

En France, la quasi-totalité de la population porte des chaussures industrielles, standardisées, avec une seule largeur disponible par pointure. Or, il existe de nombreux morphotypes de pied différents ayant à longueur égale différentes largeurs. Les individus qui portent à l'âge adulte, et pendant toute leur vie, une chaussure trop étroite finissent par devenir des patients. Les conflits entre le pied et la tige de la chaussure génèrent des pathologies de compression et de pression au métatarse et des talalgies en cas de port de pointure supplémentaire. Ces pathologies sont fréquentes en consultation de podologie médicale : hallux valgus douloureux, métatarsalgie, syndrome de Morton, syndrome capitométatarsien, bursopathie, fracture de fatigue, dermatoses mécaniques. La méconnaissance calcéologique conduit à des traitements inadaptés qui aggravent la symptomatologie ou créent de nouvelles lésions. Que chacun connaisse sa pointure réelle (longueur et largeur en points de Paris) et que les fabricants aient l'honnêteté de marquer cette pointure réelle sur leurs produits, cela suffirait à éviter la plupart des douleurs des pieds. Ce marquage devrait déjà être rendu obligatoire pour les chaussures dites thérapeutiques bénéficiant d'une prise en charge sociale. L'Académie de médecine peut certainement jouer un rôle utile dans la prévention de ces douleurs et leurs étiologies.

* Ancien praticien Attaché Consultant, service de rhumatologie du Prof. B. Fautrel, G.H. Pitié-Salpêtrière 75013 Paris.

Lauréat du Prix Jean-François Coste de l'Académie nationale de médecine 2013

Ex-directeur et chargé de cours du diplôme interuniversitaire de podologie Paris 5-Paris 6

Tirés à part : Docteur Alain GOLDCHER, même adresse

Article reçu le 17 février 2016, accepté le 7 mars 2016

SUMMARY

In France, almost all of the population wears industrial, standardized shoes, with a single available width by size. However, there are many different foot morphotypes, with length of different widths. Individuals who wear in the adulthood, and during all their life, a too narrow shoe eventually become patients. The conflicts between the foot and the upper of the shoe generate pathologies of compression and excessive metatarsal pressure and talalgia in the event of additional size port. These pathologies are frequent in consultation of medical podiatry: painful Hallux valgus, Metatarsalgia, Morton's syndrome, Metatarsal head syndrome, bursitis, stress fracture, mechanical dermatosis. The misunderstanding of calceology leads to unsuitable treatments that worsen symptoms or create new hurts. Would everyone know its real size (length and width in points of Paris) and would the manufacturers have the honesty to mark the real size (two measures) on their products, would be enough to avoid most of the foot pains. This marking should already be made compulsory for so-called therapeutic shoes benefiting from a social partial refund. The Academy of medicine can certainly play a useful role in the prevention of these pains and of their causes.

INTRODUCTION

En France comme dans de nombreux pays, la fonction du pied est contrainte par le port quotidien de chaussure, véritable orthèse orthopédique. Depuis l'industrialisation, la chaussure dite de série s'est standardisée. Pour l'achat d'une paire, on ne tient compte que de la longueur du pied, appelée à tort pointure. En fait, la pointure réelle se définit obligatoirement par au moins deux mesures longueur et largeur (ou plutôt « grosseur ») [1]. Dans la population, à longueur égale, le pied revêt des largeurs et surtout des volumes différents. Au lancement de l'industrie, certaines marques proposaient deux à trois largeurs par pointure. Pour des raisons économiques évidentes, la majorité des marques ne propose plus qu'une seule largeur, la plus fréquente déterminée statistiquement. Elle est fonction du pays, de la marque, du modèle et du sexe du client.

Cette contrainte quotidienne, chronique, finit par déclencher l'une des pathologies de compression communes dans notre pays. D'autres pathologies, à type d'excès de pression plantaire, surviennent si l'avant-pied présente, en plus, une hyper mobilité des 1^{er} et 5^e rayons. Ces pathologies, souvent aggravées par le port d'orthèses réduisant le volume de chaussant disponible, conduisent les pieds douloureux dans les mains soit de rhumatologues (infiltration) soit de chirurgiens (intervention), sources de complications parfois disproportionnées par rapport à l'étiologie calcéologique.

La prise en charge de ces métatarsalgies mécaniques peut être traitée efficacement et prévenue par deux mesures simples : obliger les fabricants à donner la pointure complète de leurs chaussures (longueur ET largeur déterminées facilement par la **forme** utilisée au départ de la fabrication en série) et apprendre à chacun, dès la fin de l'adolescence, à déterminer la pointure exacte de ses deux pieds en points de Paris.

En fonction de ces mesures, de l'aspect morphologique des pieds et des lésions, le médecin peut établir un diagnostic précis et conseiller un chaussage adapté.

POINTURE D'UN PIED ET D'UNE CHAUSSURE

Dans notre pays, la pointure d'une chaussure est exprimée en point de Paris équivalent à deux tiers de centimètre, depuis le 7 avril 1795 [1]. Les fabricants ne proposant qu'une seule largeur standardisée, qu'elle soit la longueur du pied, seule cette dernière est requise lors de l'achat en magasin. Les largeurs dans notre pays sont les plus étroites du monde, surtout pour les femmes (5^e ou 6^e largeur) et en 7^e pour la chaussure d'homme. Un pied ayant une largeur supérieure à 7e pour une femme et 8e pour un homme présente un risque de voir apparaître une pathologie par compression [2, 3]. En effet, le patient portera dès la fin de sa croissance (vers 15 ans) et toute sa vie des chaussures trop étroites.

Chez l'adulte, la longueur disponible à l'intérieur de la chaussure augmente de 6,66 millimètres pour chaque pointure supplémentaire (1 point de Paris correspond à 2/3 de centimètre). La largeur, ou plus exactement le périmètre (Pe) dans la zone la plus volumineuse au niveau des articulations métatarso-phalangiennes, augmente de 5 millimètres par pointure supplémentaire chez l'adulte (tableau I) [2].

TABLEAU 1. — Normes en longueur et largeur des chaussures en points de Paris. À chaque longueur (pointure) correspond différentes largeurs.

Pointures françaises (point. de Paris)	Largeurs (mm)						
	(E) 5 ^e	6 ^e	7 ^e	8 ^e	9 ^e	10 ^e	11 ^e (K)
35	200	205	210	215	220	225	230
36	205	210	215	220	225	230	235
37	210	215	220	225	230	235	240
38	215	220	225	230	235	240	245
39	220	225	230	235	240	245	250
40	225	230	235	240	245	250	255
41	230	235	240	245	250	255	260
42	235	240	245	250	255	260	265
43	240	245	250	255	260	265	270
44	245	250	255	260	265	270	275
45	250	255	260	265	270	275	280
46	255	260	265	270	275	280	285

La largeur 0 correspond au 3/4 de la longueur réelle d'un pied ; ensuite, elle se définit facilement par une formule à partir du périmètre en centimètre (Pe) et de la longueur ou pointure du pied en point de Paris (Po) : $(l) = Pe \times 2 - Po$ (ou tableau I).

À partir de la fin de sa croissance, entre 12 et 16 ans habituellement, le pied présente sa pointure définitive. Dès cet âge, certains individus ayant un avant-pied « large », au-delà des largeurs standards, ont des difficultés de chaussage. Certains optent très tôt pour une pointure supplémentaire ce qui favorise les lésions par frottement en regard de la saillie calcanéenne.

Les vêtements et la plupart des orthèses médicales offrent plusieurs tailles pour mieux s'adapter à la morphologie de chacun. La chaussure, orthèse globale portée par toute la population, ne s'adapte qu'à une caractéristique du pied sa longueur, le comparant à une simple semelle. Rappelons que sur le plan anatomique, l'arrière pied se compose de trois étages osseux tibia-fibula, talus et calcaneus et que sur le plan fonctionnel le volume de chaque partie du pied varie en fonction de la phase du pas ! Quant à la chaussure, elle garde un volume de chaussant relativement fixe.

Certains modèles de chaussures favorisent la compression de l'avant-pied [4, 5]. La tige est plus étroite dans les modèles :

- décollétés sans attache modulable : escarpin, ballerine, zoccoli...
- sans attache au talon : sabot, mule
- sans attache adaptable à la morphologie du pied : botte et bottine dites cavalières, mocassin, loafer, charentaise... ou qui comportent un laçage « décoratif » ou limité au tarse comme le richelieu (Oxford des anglo-saxons).

Il existe plusieurs idées reçues qu'il faut combattre :

- les chaussures de série industrielles conviennent à toutes les largeurs de pied,
- un bout pointu n'est pas forcément néfaste contrairement à l'étroitesse de la tige au niveau du métatarse ; une chaussure conçue avec une planche dite « tournante » respecte l'alignement de la phalange proximale de l'hallux par rapport à l'axe du 1^{er} métatarsien tout en ayant un aspect pointu (planche de L.S. Barouk) [6] ;
- des coutures sur la tige ne sont pas nuisibles si le volume du chaussant respecte celui de l'avant-pied et si la tige bénéficie d'une doublure ;
- un talon haut ne favorise pas les pathologies de l'avant-pied s'il respecte un dénivelé de semelle de moins de 5 centimètres et surtout si son assise présente avec l'horizontale une pente inférieure à 10°.

PATHOLOGIES PAR CHAUSSAGE INADAPTÉ

Devant toute douleur de l'avant-pied, quelle que soit son étiologie, une mesure chiffrée de la largeur au sens calcéologique du terme s'impose. Il suffit d'un mètre ruban souple. Si la mesure révèle une largeur au-delà des normes industrielles, la base d'une prise en charge thérapeutique efficace repose sur une orientation du patient dans le choix de ses chaussures. Ce traitement non médicamenteux doit être suivi à vie si l'origine est congénitale (métatarsus varus, os supplémentaire) voire

séquellaire (post-traumatique, rhumatisme) ou de façon transitoire en cas d'œdème réversible ou d'inflammation.

Il est évident que porter une chaussure trop étroite provoque des contraintes physiopathologiques néfastes, de deux types [4].

Pathologies par compression et/ou frottement chronique

À chaque pas, la tige de chaussure trop étroite génère des pathologies, souvent douloureuses, au niveau de la peau, des tissus mous et des saillies osseuses : érythème, dermabrasion et/ou ulcération, plaie, bursopathie en regard des saillies osseuses, destruction progressive du capiton graisseux (rupture des cloisons de la structure en nid d'abeille), syndromes canaux (tarsien, Morton, etc.), « périostite », érosion ou micro ostéonécrose des parties osseuses exposées au frottement, en particulier dans certains d'hallux valgus (figure 1).

La plupart des français ayant un pied creux, leur talon est relativement fin et étroit par rapport au volume de l'avant-pied. Si le patient porte une chaussure avec une pointure supplémentaire (pour loger son avant-pied large), le talon « flotte » favorisant des pathologies d'instabilité, de frottement entre le talon et la tige de la chaussure (phlyctène, bursopathie rétrocalcaneenne) et surtout oblige les orteils à travailler en griffe pour éviter le déchaussage lors du pas.

Pathologies par surcharge des articulations métatarsophalangiennes médianes

Le manque de largeur oblige les rayons extrêmes (1^{er} et 5^e) à se placer latéralement dans la tige et perdre partiellement ou totalement leur appui plantaire [1]. Seuls les trois rayons médians restent fonctionnels subissant progressivement des lésions cutanées et sous-cutanées.

La surcharge fonctionnelle déclenche des pathologies comme le syndrome capito-métatarsien, la fracture de fatigue métatarsienne, les hyperkératoses réactionnelles (durillon ou callosité plantaire) et les griffes fonctionnelles d'orteils.

L'évolution chronique de cette surcharge finit par user l'amortisseur plantaire naturel (fonte progressive) qui va être renforcé par un œdème du capiton plantaire, véritable « cellulite » mécanique, aussi appelé panniculite ou hypodermite, bien visible en échographie ou en IRM (figure 2).

PATHOLOGIES NÉCESSITANT UN CHAUSSAGE ADAPTÉ

En général, tout pied douloureux quelle qu'en soit l'étiologie doit bénéficier de conseils de chaussage adaptés. Cette assertion paraît évidente en cas de pied déformé, dysmorphique, lorsque sa compression lors de l'examen clinique augmente l'intensité de la douleur et quand le traitement nécessite un appareillage du pied chaussé.

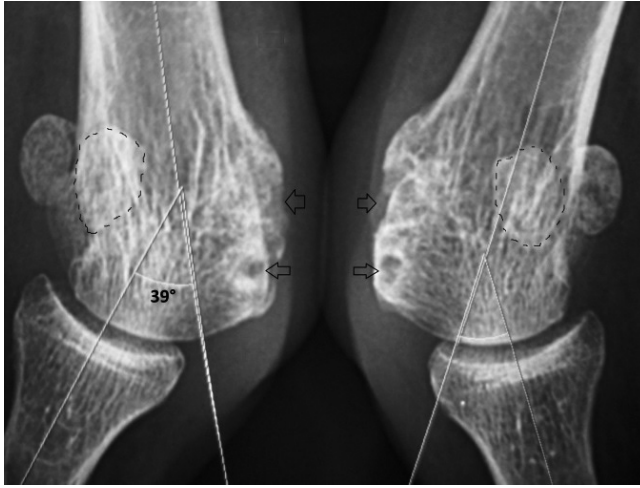


FIG. 1. — Radio de face dorso-plantaire des premières articulations métatarso-phalangiennes avec hallux valgus. Le cliché montre des microgéodes bien visibles à la face médiale des deux premières têtes métatarsiennes (droite et gauche) en regard de la zone de frottement de la tige de la chaussure (\Rightarrow). Il ne s'agit pas d'une arthrose. Ces microgéodes stimulent l'ostéogénèse ce qui génère l'apparition d'un « oignon ». Les têtes métatarsiennes sont luxées par rapport aux sésamoïdes latéraux et surchargent les sésamoïdes médiaux (visualisés en pointillés). L'angle d'hallux valgus est mesuré à 39° sur le pied à gauche.



FIG. 2. — coupe IRM frontale du métatarse, en T1.

Le patient souffre de métatarsalgie médioplantaire. Cette coupe révèle un hyposignal en colonne des 2^e et 3^e têtes métatarsiennes jusqu'à la peau. Cela traduit un œdème du capiton plantaire secondaire à un excès de charge sous capitométatarsienne (hypodermite ou panniculite ou cellulite).

Dans une chaussure trop étroite, l'avant-pied se trouve dans une morphologie identique de convexité plantaire : hyperappui médian, 1^{er} et 5^e rayons plus ou moins exclus de l'appui plantaire.

Les déviations excessives de l'hallux

Les troubles congénitaux de l'avant-pied (métatarsus varus de plus de 10°, angle d'hallux valgus supérieur à 15°) se rencontrent fréquemment en consultation (abductus, valgus, varus et autres). Dans ces cas, la largeur de l'avant-pied dépasse les normes industrielles et s'expose aux contraintes conflictuelles dans les chaussures standards. Longtemps indolore, la douleur apparaît au cours de certaines complications facilement identifiables par l'examen clinique parfois associé à une imagerie basée sur de simples clichés radiographiques et une échographie [7].

L'expérience montre que la fréquence et la sévérité des complications douloureuses augmentent chez les patients opérés d'hallux valgus, quelle que soit la technique. Pour toutes ces complications, en dehors des douleurs projetées, le port d'une **chaussure thérapeutique** permet de soulager rapidement le patient et de le guérir en association avec un éventuel traitement étiologique [8, 9]. Les caractéristiques de la bonne chaussure dépendent de l'origine de la douleur : volume de la tige (largeur), modèle, matériau de la tige (cuir souple ou ferme, tissu élastique, etc.), semelle caoutchouc fine ou épaisse, souple ou rigide, assise ou pente du talon, cambrure, hauteur de la tige (basse, basket ou haute)... parfois associée à une orthèse plantaire ou d'orteil. Il faut insister sur la prévention de la décompensation pathologique de l'hallux valgus particulièrement efficace lorsque le patient respecte un bon chaussage, adapté au volume de son avant-pied.

Les syndromes canaux

Le pied ne comporte pas de véritables canaux au sens anatomique mais la marche avec une chaussure trop contraignante génère des syndromes canaux caractéristiques avec douleur neurogène, paresthésies... résistante aux antalgiques habituels.

Le syndrome de Morton est le plus fréquent, dû à la compression et/ou l'étirement excessif d'un nerf interdigital plantaire au niveau d'un espace intercapitométatarsien. Il survient essentiellement chez des patient(e)s ayant un avant-pied volumineux et qui portent une chaussure trop étroite au niveau des têtes métatarsiennes [4]. Une compression intermittente ou limitée dans le temps déclenche le syndrome de Morton ; un conflit prolongé plusieurs années favorise l'apparition du névrome. La lésion siège le plus souvent dans le 3^{ème} espace intercapitométatarsien car deux rameaux nerveux convergent et passent dans cet espace.

Il s'associe habituellement une bursopathie satellite par le même mécanisme. L'augmentation de volume d'une bourse (liquide bien visible en échographie) comprime la loge sous-jacente dans laquelle chemine le nerf interdigital plantaire, tissu le plus sensible à la compression. Une prise en charge efficace commence par un changement de chaussure parfois complété par une infiltration de cortisone sous échographie. La chirurgie est rarement indiquée en dehors d'un névrome volumineux, ancien et douloureux.

Les lésions ostéo-articulaires

En cas de lésion traumatique ou d'intervention orthopédique, un chaussage adapté s'impose à l'évidence.

La pathologie non traumatique la plus fréquente est la fracture de fatigue métatarsienne. L'interrogatoire révèle en général une surcharge de l'avant-pied inhabituelle, intense, unique ou répétée. Certaines circonstances augmentent sa fréquence comme le port de charges, le piétinement, et souvent le changement de chaussure : modèle, matériau de la semelle (qualité d'amortissement), modification du type de talon (hauteur, pente d'assise), cambrure.

Le diagnostic repose sur le déclenchement d'une douleur exquise à la pression digitale en regard du foyer, à la face dorsale du ou des métatarsiens lésés. Il existe un léger œdème en regard. L'échographie montre une zone hypoéchogène précoce en regard du foyer alors que l'imagerie à rayon X peut rester normale.

Pendant la période hyperalgique, qui dure de deux à quatre semaines, il faut éviter tout ce qui surcharge l'os pathologique et préconiser le port de chaussures à semelle très souple, épaisse, avec un léger talon (équilibre du pied creux) et une largeur adaptée (œdème constant du métatarse).

La neuropathie diabétique

En cas de neuropathie sensitive superficielle, un diabétique n'a plus la possibilité de savoir si sa chaussure est traumatisante ou pas. Une enquête ancienne [10] mais toujours d'actualité a montré que 50 % des plaies du pied sont consécutives au port de chaussures inadaptées en raison de son étroitesse (21 %), de l'ajout d'une orthèse plantaire (12 %) ou d'une altération de la statique du pied (17 %).

Tout patient diabétique devrait connaître sa pointure réelle en longueur et largeur et être conseillé dans le choix des modèles les plus adaptés à sa morphologie podale.

En cas de séquelle de pied de Charcot, seul un médecin spécialisé en pied diabétique a l'expérience suffisante pour déterminer si le pied doit bénéficier d'une chaussure thérapeutique de série (chaussure à usage prolongé ou CHUP) ou sur mesure (orthopédique). Une orthèse plantaire adaptée sera souvent associée.

Autres pathologies nécessitant un chaussant hors norme

— Les œdèmes du pied

Quelle que soit l'origine d'un gonflement du pied, aigu ou chronique, intermittent ou constant, le port d'une chaussure adaptée au volume du pied s'impose. Certains modèles avec une tige en matériau élastique s'adaptent mieux à ce type de pieds rencontrés surtout en pathologie vasculaire, rhumatismale ou traumatique.

— **Les orteils en griffe ou les chevauchements d'orteils.** Les chaussures standards ne possèdent pas une hauteur suffisante dans le bout pour loger de tels avant-pieds.

Pour éviter les conflits responsables de cor dorsal, pulpaire ou inter-orteil (œil-de-perdrix), seul le port de chaussures thérapeutiques permet d'obtenir un soulagement voire une guérison.

— **Le port d'orthèse d'orteil (orthoplastie) ou plantaire.**

En podologie, le médecin prescrit souvent une orthèse plantaire, pas toujours à bon escient. Même si l'orthèse est justifiée, on oublie souvent de prévenir le patient d'éviter de la placer dans ses chaussures habituelles, parfois à l'origine de la pathologie. Il faut souvent prévoir une chaussure avec une largeur supplémentaire sans modifier la pointure (longueur).

La pathologie la plus fréquente est le syndrome capitométatarsien (appelé à tort métatarsalgie statique) consécutif à un appui excessif, inhabituel et prolongé, sous une ou plusieurs têtes métatarsiennes, au-delà d'un seuil de quantité de pression subie à chaque cycle du pas (intégrale pression/temps) [11]. Le facteur étiologique principal est un trouble de l'alignement parabolique des cinq têtes métatarsiennes associé à des facteurs favorisants comme la dystrophie du capiton plantaire, le triceps sural court... Là encore une chaussure à semelle dure, à talon trop haut ou à forte pente talonnière surcharge le métatarse. Dans notre pays, la dureté des sols artificiels justifie le port de chaussure à semelle légèrement amortissante (caoutchouc naturel ou synthétique de faible épaisseur).

CONCLUSION

Devant toute pathologie du pied, le premier réflexe du médecin devrait être la mesure de la pointure réelle en longueur et en largeur, à l'aide d'un simple mètre ruban souple. Un pied de largeur supérieure à la 6^e pour une femme et la 7^e pour un homme doit bénéficier, comme traitement de première intention, d'une bonne information calcéologique. Cette précaution, devrait être imposée avant tout acte agressif sur un pied (infiltration, chirurgie) ; en cas de pied large préconiser le port de chaussures adaptées pendant quelques mois en lui donnant sa pointure réelle (exemple 40-8^e) et des marques ou orthésistes compétents.

Pour un pied ayant une seule largeur de trop par rapport aux standards, il faut conseiller des modèles de chaussure avec des tiges adaptables par bride (salomé, charles IX), par élastique (bottine, duc de guise), par laçage (balmoral, lamballe) si possible prolongé vers les orteils (derby cycliste) ou par bandes autoadhésives. Par sécurité, il est souhaitable de choisir ces modèles dans des marques dites de confort. Pour obtenir ce label, les chaussures ont une semelle en caoutchouc naturel (gomme, hévéa, latex, etc.) et une largeur supplémentaire d'un point. En chaussure d'été, la tong représente le meilleur modèle, sans aucune compression au niveau des articulations métatarsophalangiennes.

Pour un pied ayant une largeur entre la 8^e et la 11^e, il existe des chaussures dites thérapeutiques (CHTS), à usage temporaire (CHUT) ou permanent (CHUP),

revendues par des professionnels agréés (pharmacien orthopédiste, podo-orthésiste, orthopédiste-orthésiste-pododologiste) [8]. Les CHTS, considérées comme petit appareillage orthopédique, bénéficient d'une prise en charge forfaitaire par les organismes sociaux, à 65 % ou 100 % en fonction de la pathologie causale, le prix de vente restant libre.

Pour un pied au-delà de la 12^e largeur, seule la chaussure sur mesure doit être recommandée. Elle bénéficie d'une prise en charge comme les CHTS mais s'agissant de grand appareillage, le tarif de vente est imposé par les caisses et publié au Journal Officiel de la République.

A notre avis, il existe plusieurs moyens de prévention pour éviter un traitement chirurgical inadapté ou des lésions par conflit pied/chaussure :

- obliger le praticien à noter dans le dossier du patient la pointure réelle des pieds, en particulier avant une intervention chirurgicale ; la noter à nouveau lors de la consultation finale post-chirurgicale.
- en cas d'intervention pour hallux valgus, ramener le métatarsus varus à un angle intermétatarsien inférieur à 8 degrés pour diminuer la largeur globale de l'avant-pied ; la réaxation de la phalange proximale ne suffit pas !
- améliorer l'information pré opératoire d'un patient ayant une largeur de plus de trois points par rapport aux standards. Dans ce cas, la douleur n'est pas un bon critère d'indication, si le patient porte des chaussures trop étroites. De plus, même bien opéré, son pied nécessitera le port de chaussure thérapeutique à vie car l'expérience montre que la chirurgie ne permet pas de gagner plus de deux largeurs. Certaines patientes douloureuses après une intervention bien réalisée et sans séquelle conservent en fait un pied de largeur supérieure aux standards industriels, d'où la persistance de douleurs à la marche pied chaussé ! Eviter l'intervention à visée essentiellement esthétique ou de chaussage.
- imposer aux fabricants dont les chaussures thérapeutiques de série bénéficient d'une prise en charge par les organismes sociaux, qu'ils indiquent clairement la pointure réelle (longueur et largeur) par un marquage obligatoire, sur la semelle ou à l'intérieure de la tige, et une notice précisant les effets d'un chaussage trop étroit.

La chaussure étant un élément vestimentaire ET une orthèse du pied, l'Académie nationale de médecine, de par sa fonction, peut jouer un rôle déterminant pour améliorer le confort du pied à la marche, éviter de nombreuses pathologies douloureuses et/ou invalidantes et le recours à des traitements inutiles, parfois iatrogènes, et coûteux pour les organismes sociaux.

RÉFÉRENCES

- [1] Braun Simon. Écoutez bien... mesdames ! In : Le chaussage, Monographie de podologie 9, sous la direction de J. Claustre et L. Simon, éditions Masson, Paris, 1988, pages 85-91.

- [2] Brun Simon. La douleur, le pied et la chaussure. *Revue de l'Institut de calcéologie*, n° 3, 1986, pages 18-24.
- [3] Goldcher A. Métatarsalgies statiques et chaussage, *Les Entretiens de Bichat*, 15 septembre 2012.
- [4] Goldcher A. Pied chaussé. In : *Abrégé de podologie*, éditions Elsevier Masson, Paris, 2012, pages 249-255.
- [5] Thomas G., Claustre J., Latour P. Anatomie de la chaussure. In : *Le chaussage*, Monographie de podologie 9, sous la direction de J. Claustre et L. Simon, éditions Masson, Paris, 1988, pages 9-18.
- [6] Barouk L.S. La femme et sa chaussure. In : *Le chaussage*, Monographie de podologie 9, sous la direction de J. Claustre et L. Simon, éditions Masson, Paris, 1988, pages 91-106.
- [7] Goldcher A. Traitement médical de l'hallux valgus. *EMC Paris, Elsevier-Masson. Podologie*, 2011; 27-065-B-10.
- [8] Goldcher A. Initiation à la calcéologie. In : *Abrégé de podologie*, éditions Elsevier Masson, Paris, 2012; pages 27-42.
- [9] Goldcher A. Comment choisir une chaussure. In : « *Le Pied et la Cheville, de la clinique aux examens complémentaires* » de M. Bouysset, M. Delmi, G. Morvan, Sauramps médical, avril 2014; pages 503-511.
- [10] Ekoe JM et Assal JP. Tableau sur l'origine des plaies du pied chez le diabétique. *Rev Prat* 1986;36:658.
- [11] Goldcher A. Syndrome capitométatarsien ; la plus fréquente des métatarsalgies. In : *Podologie* 2004, *Entretiens de Bichat, Expansion scientifique française*, 54-61.

COMMUNICATION

Approches génomiques prénatales pour la détection des mutations géniques associées à des maladies génétiques liées à des anomalies échographiques

MOTS-CLÉS : SÉQUENÇAGE DU GÉNOME. SÉQUENÇAGE CIBLÉ DES EXOMES. DIAGNOSTIC PRÉNATAL. MUTATIONS GÉNIQUES. ANOMALIES ÉCHOGRAPHIQUES.

Genomic approaches for the detection of gene mutations associated with genetic disorders presenting with fetal ultrasonographic abnormalities

KEY-WORDS: WHOLE EXOME SEQUENCING. TARGETED EXOME SEQUENCING. PRENATAL DIAGNOSIS. GENE MUTATIONS. ULTRASOUND ABNORMALITIES.

Constantin PANGALOS *

L'auteur déclare être directeur de l'équipe scientifique et membre du conseil d'administration de InterGenetics.

RÉSUMÉ

La cause génétique sous-jacente des malformations fœtales et autres anomalies structurelles fœtales est souvent insaisissable, conduisant à une incapacité à fournir un diagnostic précis et une évaluation détaillée des risques pesant sur le fœtus ou la future reproduction du couple parental. A cette fin, des nouvelles approches génomiques, basées sur le séquençage massif en parallèle, conduisant au séquençage de l'exome entier (WES), ont été très récemment appliquées, dans une tentative de donner un aperçu de diagnostic dans ce domaine très sensible. Les avantages et les limites de ces études sont présentés, ainsi que les conclusions basées sur un test concernant le séquençage ciblé de l'exome, couplé à un algorithme de priorisation axé sur la bio-informatique, en mettant l'accent sur les troubles génétiques présentant des résultats de l'échographie prénatale anormaux. Les premiers résultats de

* Professeur de Génétique Médicale, directeur scientifique d'InterGenetics, 120 Vas. Sophias Ave 115 26 Athènes.

Tirés à part : Professeur Constantin PANGALOS, même adresse
Article reçu le 4 avril 2016, accepté le 23 mai 2016

cette approche basée sur le séquençage ciblé de l'exome fournissent des preuves solides suggérant une nette augmentation de nos capacités de diagnostic dans le cadre prénatal des fœtus présentant des anomalies échographiques troublantes, bien que chromosomiquement équilibrés. En outre, la stratégie proposée, surmonte un grand nombre des problèmes et limitations associés aux tests WES à grande échelle dans un cadre clinique prénatal.

SUMMARY

The underlying genetic cause of fetal malformations and other fetal structural abnormalities is often elusive, leading to an inability to provide a precise diagnosis and accurate reproductive and fetal risk assessment. To this end, new genomic approaches based on massive parallel sequencing and whole exome sequencing (WES) have been very recently applied, in an attempt to provide diagnostic insights in this highly sensitive field. The merits and limitations of these studies are presented, together with the findings of a novel expanded targeted exome sequencing-based test, coupled to a bioinformatics-driven prioritization algorithm, focusing on gene disorders presenting with abnormal prenatal ultrasound findings. The initial findings from this targeted exome sequencing-based approach provide strong evidence suggesting a definite and beneficial increase in our diagnostic capabilities in prenatal diagnosis of chromosomally balanced fetuses with troubling ultrasound abnormalities. Furthermore, the proposed strategy, overcomes many of the problems and limitations associated with clinical wide-scale WES testing in a prenatal setting.

INTRODUCTION

Approches génomiques en diagnostic prénatal

Il est avéré que les anomalies fœtales détectées au cours d'échographies (US) sont observées dans environ 3 à 5 % des grossesses, tandis que 20-25 % des décès périnataux seraient attribuables à des anomalies congénitales [1, 2]. Dans la pratique clinique quotidienne, si la détection prénatale et la prévention des troubles congénitaux graves sont généralement atteints à travers différents niveaux d'exams échographiques du fœtus au cours de toute la grossesse, le diagnostic précis de l'anomalie génétique sous-jacente reste cependant souvent difficile et insuffisant en raison d'une hétérogénéité clinique et génétique considérable [3,4,5], tandis que dans la plupart des cas, un historique des antécédents familiaux ou d'autres risques identifiables de prédisposition à la maladie font cruellement défaut [6].

Dans ces cas, les progrès de la génétique moléculaire offrent aujourd'hui une enquête génétique prénatale plus approfondie, principalement pour des anomalies chromosomiques révélées par hybridation génomique comparative (aCGH), bien que le rendement de diagnostic à partir de ces études ne dépasse généralement pas environ 10 à 15 % [7, 8], ce qui laisse un risque résiduel considérable pour une maladie génétique potentiellement invalidante. En outre, les tests concernant des mutations géniques associées aux anomalies échographiques observées sont limités

à des contrôles ciblés de très peu de gènes distincts soupçonnés d'être impliqués dans ces cas particuliers, ce qui explique que les tests complets pour l'identification des troubles génétiques au cours de la grossesse restent très sélectifs et donc largement inefficaces [9].

À titre d'exemple, des malformations du squelette, souvent détectées lors d'examens échographiques prénatals de routine, constituent des signes phénotypiques communs dans plus de 300 troubles syndromiques et non syndromiques et leur étiologie génétique peut être due à une grande variété d'aberrations géniques, allant du nombre de copies variantes à des mutations d'un seul gène. De même, des malformations des membres du fœtus, tels que des anomalies structurelles des doigts et des orteils (clinodactylie, polydactylie, etc.), sont fréquemment observées lors d'échographies et sont également associées à une variété de troubles génétiques syndromiques et non syndromiques [10, 11].

Ces phénotypes peuvent avoir tous les modes de transmission génétique, à savoir dominante, récessive, ou liée à l'X, ou bien être le résultat de mutations *de novo* spontanées. Notons cependant que de nombreuses formes présentent une expression phénotypique variable et sont plus difficiles à diagnostiquer par rapport à des formes létales. Par conséquent, il est plus qu'évident que les malformations fœtales structurelles et autres anomalies fœtales révélées par échographie prénatale, sont caractérisées par une importante hétérogénéité phénotypique et génétique. Ainsi, un seul gène tel que le DHCR7, peut être associé à une série de signes échographiques, pouvant inclure des malformations osseuses et / ou des anomalies génito-urinaires (par exemple d'hypospadias), généralement associées au syndrome de Smith-Lemli-Opitz. De même, d'autres gènes impliqués avec le DHCR7 dans la voie de biosynthèse du cholestérol, sont également associés à un certain nombre de troubles génétiques / syndromes (par exemple le syndrome Antley-Bixler-gène POR) présentant plusieurs manifestations prénatales phénotypiques communes [11].

Très récemment, un nombre plutôt limité d'études rétrospectives ont fait l'objet de publications, présentant les résultats du séquençage de l'ensemble du génome (WGS) [12], ou du séquençage de l'exome entier (WES) concernant de petites cohortes de nouveau-nés ou bien de fœtus avortés, pour lesquels on avait décelé des anomalies structurelles, soit par échographie, soit post-mortem. [13,14,15,16]. Les résultats de ces études ont fait l'objet de récents examens et de débats [17, 18], quant aux mérites ainsi qu'aux limites des applications WES chez les fœtus malformés. Signalons en parallèle qu'il semble que la majorité des couples aient une attitude positive à l'égard des tests WES prénatals, en particulier lorsqu'ils sont confrontés à des résultats de l'échographie fœtale inquiétants [19].

LE TEST *FETALIS*

Une approche de séquençage de l'exome ciblée pour le diagnostic des troubles génétiques associés à des résultats anormaux de l'échographie fœtale.

Afin de régler les importants problèmes de diagnostic mentionnés ci-dessus dans le diagnostic prénatal, notre groupe a développé une stratégie ciblée de séquençage de l'exome, appelée test *Fetalis*, basée sur un large série de 758 gènes associés à des maladies génétiques, qui peuvent présenter des anomalies structurelles fœtales détectables dans tous les trimestres de la grossesse par échographie de routine et/ou par d'autres techniques de surveillance fœtale (par exemple, échocardiogramme, IRM, etc.) [20].

La liste de ces gènes et de ces troubles a fait l'objet d'une soigneuse compilation en utilisant des données provenant de diverses sources cliniques [21-31]. Les 758 gènes du test *Fetalis* et de l'algorithme variante de priorisation (Konialis C et Agioutantis Z, données non publiées), ont été spécialement conçus pour l'évaluation hiérarchisée des variantes génétiques, basée sur un maximum de trois principaux résultats cliniques échographiques, sélectionnables par l'utilisateur, en utilisant la terminologie importée du Human Phénotype Ontology (HPO) [30] et des données de Phenomizer [31, <http://compbio.charite.de/phenomizer/>]. Dans plusieurs cas, où les termes HPO et / ou Phenomizer et les associations de gènes n'étaient pas disponibles, elles ont été élaborées et incorporées dans la base de données de pipeline EMA-fœto-placentaire. Le pipeline bio-informatique *Fetalis* est couplé à d'autres fonctions de filtrage des variantes du WES dans le pipeline de l'EMA, telles que le taux des mutations pathogènes, les variantes de la fréquence dans la population (1000 GP, NHLBI Exome Variant Server — EVS, ExAC consortium, basées sur des données des variantes locales grecque), etc.

Cette approche génomique a été cliniquement appliquée à 15 cas de fœtus chromosomiquement euploïdes (déterminés par analyse préalable aCGH), impliquant 3 produits d'avortement et 12 grossesses en cours, présentant tous diverses anomalies échographiques [20]. La stratégie de séquençage ciblée de l'exome *Fetalis* a globalement permis un diagnostic clinique dans 6 des 15 cas (40 %, tableau 1, cas 1-6), impliquant 3 produits d'avortement (cohorte 1, cas 1-3) et 3 grossesses en cours (cohorte 2, cas 4-6).

Il est intéressant de noter que dans une autre grossesse en cours (tableau 1, cas 7), une nouvelle variation/mutation *missense*, probablement pathogène, a été détectée dans le gène *ZIC1*, qui, hérité de la mère, a été à l'époque, signalé comme une variante de signification clinique inconnue (VOUS). Le couple a décidé d'interrompre cette grossesse. Le couple et leur obstétricien traitant nous ont récemment informés qu'une nouvelle (troisième) grossesse se trouvant actuellement à la 23^e semaine de gestation, présentait des anomalies fœtales échographiques IRM du cerveau identiques aux deux grossesses précédentes et ont demandé une évaluation

génétique clinique. Soupçonnant une éventuelle implication de la variante maternelle du gène *ZIC1*, nous avons procédé à une première évaluation génétique clinique de la mère, où des signes phénotypiques plus légers, avec une forme de la tête irrégulière, ressemblant à ceux du syndrome Crouzon ont été observés. Nous avons ensuite proposé un examen IRM du cerveau de la mère, lequel a révélé qu'elle présentait les mêmes malformations cérébrales structurales que celles détectées chez les trois fœtus.

Au moment de l'évaluation initiale des résultats du test *Fetalis* concernant le cas 7, il n'existait pas de rapports publiés reliant directement les variations/mutations du gène *ZIC1* à un phénotype de maladie spécifique et donc, conformément à nos tests et aux lignes directrices des rapports, la variante du gène de *ZIC1* hérité de la mère a été rapportée comme VOUS. Cependant, depuis lors, une publication récente [32] a désormais établi un lien entre les mutations du gène *ZIC1* et la craniosténose coronale accompagnée de malformations structurales du cerveau, très semblables à celles observées pour les trois fœtus et la mère du cas 7. Suite à ce récent rapport, nous procédons actuellement à une évaluation clinique plus détaillée de la mère et de la grossesse en cours.

Dans un autre cas de grossesse en cours (tableau 1, cas 8), une mutation *PROKR2* de transmission autosomique dominante, liée au syndrome de Kallmann a été établie, impliquant une mutation pathogène connue, entraînant fréquemment des malformations cardiaques septales [33]. Enfin, dans les 7 grossesses en cours restantes (tableau 1, cas 9-15), le test *Fetalis* n'a pas révélé, chez les fœtus, de mutations pathogènes connues ou « obligatoires », susceptibles d'être associées aux anomalies échographiques rapportées [20].

DISCUSSION

Dévoiler la cause génétique sous-jacente des anomalies échographiques des fœtus est une tâche difficile et le diagnostic génétique prénatal est généralement limité à la recherche de possibles déséquilibres chromosomiques. Cependant, alors que même aCGH ne révélera la cause génétique sous-jacente d'une pathologie que dans <15 % de ces cas [7, 8], on aboutit rarement à un diagnostic précis et les conseils nécessaires concernant les risques précis associés à la grossesse en cours, ainsi que le risque de récurrence pour les grossesses ultérieures, sont insuffisants, lacunaires et reposent sur des connaissances empiriques.

Dans notre rapport [20], nous décrivons la première application du test *Fetalis*, une approche ciblée de séquençage de 758 gènes de l'exome chez des fœtus présentant divers signes échographiques anormaux et troublants, mais pas forcément extrêmes, souvent rencontrés dans le dépistage échographique de routine. Un diagnostic fiable ou définitif a pu être émis pour les 3 fœtus avortés et pour au moins 3 des 12 grossesses en cours, ce qui entraîne un taux de diagnostic global oscillant

entre 40 et 53 %. Bien que les chiffres présentés constituent une évaluation préliminaire d'un nombre limité de cas, ils fournissent néanmoins une preuve de principe initiale, convaincante en ce qui concerne le bien-fondé de cette approche. Plus important encore, les données du suivi des nouveau-nés apparemment en bonne santé, nés des cas de grossesse où des tests *Fetalis* ont été réalisés dans le cadre de l'évaluation des risques prénataux, ont confirmé le degré élevé de réassurance fourni par les résultats négatifs du test.

Plusieurs questions importantes méritent d'être abordées et examinées. Bien qu'il n'y ait aucun doute sur le fait que, sous réserve de certaines mises en garde [18], la pratique de WES chez les fœtus présentant des anomalies échographiques devrait contribuer à une augmentation considérable de nos actuelles capacités de diagnostic prénatal, les données limitées issues de quelques études récentes [13,14,15,16] et les efforts initiaux de notre groupe fournissent des indications précieuses sur les limites importantes concernant son utilité clinique dans le cadre d'un dépistage prénatal.

Tout d'abord, l'interprétation des résultats après le test WES ou WGS à grande échelle est entravée par la complexité de l'analyse des données, ainsi que par les difficultés concomitantes et le temps requis pour la priorisation des variantes et l'évaluation clinique finale. Dans un second temps, l'analyse des données WES va inévitablement conduire à la découverte d'un grand nombre de résultats fortuits, sans rapport avec les résultats échographiques signalés, soulevant des problèmes de conseil génétique et d'épineuses questions éthiques. Le troisième et le plus important des points est lié à l'évaluation clinique de nombreuses variantes WES de signification inconnue, un phénomène très courant dans ces types d'études.

Notre approche ciblée de l'analyse de l'exome surmonte un grand nombre de ces limitations et préoccupations. Le nombre de variantes correspondant aux 758 gènes inclus dans le test *Fetalis* est d'un ordre de grandeur inférieur aux données issues d'un WES et ce fait, combiné à la rapidité du protocole de laboratoire et au pipeline de priorisation EMA-fœto-placentaire, nous offre un très bon rapport coût-efficacité, un diagnostic simplifié en un temps opportun, souvent inférieur à une semaine, au cours de la grossesse. En parallèle, la décision de se limiter, dans le cadre d'une grossesse en cours, à l'évaluation clinique et au rapport des variantes pathogènes connues ou des variantes pathogènes 'obligatoires', réduit considérablement le nombre de découvertes fortuites et la notification des variantes de signification inconnue (VOUS), ce qui simplifie le conseil génétique précédant et suivant les tests.

Tout ce qui précède devient encore plus important, sinon primordial, lors de la pratique d'analyses sur les fœtus présentant des anomalies échographiques couramment rencontrées dans le cadre du diagnostic prénatal de routine. Bien que l'on puisse faire valoir que le but principal et l'utilité du séquençage prénatal de l'exome résident probablement dans la recherche d'anomalies échographiques à caractère hautement pathologiques [17], il s'avère que, dans la pratique clinique quotidienne, la réalité est

tout à fait différente. En effet, l'obstétricien et les parents souhaitent s'assurer qu'une information échographique d'importance mineure (par exemple des organes génitaux ambigus) ne constitue pas 'la pointe de l'iceberg', dissimulant d'autres caractéristiques phénotypiques, beaucoup plus graves, non apparentes ou identifiables lors de l'examen échographique du fœtus en développement. Dans un tel cas, grâce à la connaissance précise des maladies exclues au moyen de l'approche ciblée de tests, un résultat de test négatif fournit une réassurance hautement précieuse.

Pour illustrer davantage les points mentionnés ci-dessus, on pourrait peut-être comparer l'approche ciblée à l'application d'un aCGH ciblé, par opposition à une aCGH de haute résolution, dans le diagnostic prénatal [7,34,35,36]. Le test *Fetalis*, stratégie ciblée de séquençage de l'exome, pourrait être considéré comme une aCGH ciblée, qui se concentre sur les régions de pathogénicité connue, similaire à la mise en œuvre focalisée d'aCGH prénatal de résolution inférieure [37]. Bien qu'il puisse ne pas détecter certaines des anomalies, qui pourraient être captées par une analyse WES plus approfondie, il a l'avantage d'éviter: (a) les VOUS, (b) les analyses approfondies de la famille ou d'onéreuses analyses WES-trio, (c) un conseil génétique complexe. Il est indubitable que ces inconvénients ne peuvent pas être compensés par un taux de détection plus élevé.

Par ailleurs, la stratégie du test *Fetalis* est flexible et son rendement diagnostic va certainement augmenter, sans compromettre sa clarté. Bien que le pipeline *Fetalis* vise et évalue actuellement des variantes détectées seulement dans les 758 gènes, la première étape de l'analyse comprend l'élaboration d'une bibliothèque de l'ensemble de l'exome (WES) et ainsi des données concernant l'ensemble des variantes de l'exome sont facilement disponibles. Au fur et à mesure que nous acquérons des connaissances plus détaillées, le pipeline peut continuellement incorporer de nouveaux gènes et variantes pathogènes identifiés au moyen d'enquêtes de WES post-natales à partir d'études faites chez des nouveau-nés et des enfants gravement atteints.

Il semble donc que cette approche puisse offrir un diagnostic en temps opportun au cours de la grossesse, tout en surmontant les nombreux pièges liés aux NGS prénatals à grande échelle, et en illustrant les avantages potentiels, les défis et les développements futurs de cette stratégie de test, par l'intermédiaire d'une volonté générale de ses concepteurs de maintenir un équilibre judicieux et souhaitable entre une augmentation du potentiel de diagnostic et les indésirables 'zones grises' dans le diagnostic prénatal.

TABLEAU 1. — Test *Fetalis* : signes échographiques fœtales, résultats du séquençage de l'exome, diagnostic de la maladie et issue de la grossesse

Cas ^a	Semaine de gestation	Signes échographiques	Anté-cédents *	Variants de gènes détectés	Diagnostic - syndrome	Confirmation et/ou issue de la grossesse
1	Abortus, 27 sem	Malformations multiples des membres	No	<i>EV2</i> c.2776G>A (p.E926K) & c.707T>C (p.V236A), double hétérozygote	Syndrome d'Ellis-van Creveld (AR)	Parents porteurs
2	Abortus, 22 sem	RCIU, contractures articulaires, hydrocéphalie légère, diminution des mouvements fœtaux	Oui	<i>NEB</i> c.11060C>T (p.A3687V) & c.11333T>C (p.I3778T), double hétérozygote	Myopathie nemaline (AR)	Parents porteurs, les deux mutations présentes dans le fœtus précédemment atteint
3	Abortus, 18 sem	Hypoplasie de la main droite de l'antébrachium, de la poignet et des phalanges	No	<i>COL3A1</i> c.811C>T (p.R271X), hétérozygote	Syndrome d'Ehlers-Danlos IV (AD)	Hérité du côté paternelle, mutation présente dans oncle affecté
4	12 sem	NT 4.8 mm et hygroma kystique 1 ^{er} trimestre	No	<i>PTPN11</i> c.181G>A (p.D61N), hétérozygote	Syndrome de Noonan (AD)	Mutation <i>de novo</i> , connu pathogène, interruption de la grossesse
5	23 sem	Anomalies IRM du cerveau	Oui	<i>ASS1</i> c.725C>T (p.T242I) & c.971G>T (p.G324V), double hétérozygote	Citrullinémie (AR)	Parents porteurs, interruption de grossesse, résultats similaires dans la grossesse précédente
6	24 sem	Fœtus mâle avec arthrogrypose et micrognathie	Oui	<i>VMAA21</i> c.94_96delTTC (p.Phe32del) Lié à l'X, homozygote	Myopathie congénitale avec autophagie excessive, liée à l'X	La grossesse précédente terminée, fœtus de sexe masculin avec des résultats identiques. Mère porteuse de la mutation.
7	27 sem	Rotation du vermis cérébelleux, élargissement de la cisterna magna	Oui	<i>ZIC1</i> c.1208C>A (p.S403Y), hétérozygote	Association Dandy-Walker, VOUS	Hérité du côté maternelle, grossesse précédente terminée avec des résultats identiques, grossesse terminée
8	22 sem	Défaut du septum interventriculaire	No	<i>PROKR2</i> c.518T>G (p. L173R), hétérozygote §	Syndrome de Kallmann à PROKR2 (AD)	Né vivant, 5 mois correction chirurgicale de la malformation cardiaque, aucune autre anomalie
9	22 sem	RCIU, court os nasal, courts os longs, hypospadias possible	No	Pas de mutation pathogène	-	Né vivant, à 9 mois, aucune anomalie signalée
10	22 sem	Clinodactylie unilatérale	No	Pas de mutation pathogène	-	Né vivant, à 6 mois, aucune anomalie signalée
11	18 sem	Polydactylie de la main droite	No	Pas de mutation pathogène	-	Né vivant, à 5 mois, légère déformation pseudo-dactylie corrigée chirurgicalement, aucune autre anomalie
12	21 sem	Hydronéphrose, intestin échogène, brachymélie	No	Pas de mutation pathogène	-	Né vivant, à 5 mois, aucune anomalie signalée
13	24 sem +	Hydronéphrose	No	Pas de mutation pathogène	-	Né vivant, à 4 mois, aucune anomalie signalée
14	24 sem +	Humerus court, fémur court, intestin échogène	No	Pas de mutation pathogène	-	Né vivant, à 4 mois, aucune anomalie signalée
15	23 sem	NT 4.2 mm 1 ^{er} trimestre, hygroma kystique au 2 ^e trimestre	No	Pas de mutation pathogène	-	Né vivant, à 3 mois, aucune anomalie signalée

^a Cohorte 1 — produits de avortement: cas 1-3. Cohorte 2 — grossesses en cours: cas 4-14.

* Grossesses antérieures avec des résultats de l'échographie similaires.

+ Grossesse gémellaire.

§ Parents non disponibles pour effectuer des tests.

CONCLUSION

Force est de constater que le séquençage prénatal de l'exome a vocation à devenir rapidement un outil de diagnostic de routine. Cependant, comme il est appliqué dans un cadre très sensible et vulnérable, il nous appartient de l'utiliser avec précaution et de prendre toutes les mesures nécessaires afin de ne pas étendre son champ d'application au-delà d'un point où il deviendrait plus problématique et moins pertinent que les questions qu'il était censé résoudre.

Ce premier rapport rend compte du potentiel de diagnostic d'une nouvelle stratégie ciblée et bien définie de séquençage de l'exome qui peut être appliquée rapidement dans un cadre clinique prénatal et en particulier au cours de la grossesse, avec un minimum de résultats ambigus et de découvertes fortuites. Bien que le nombre de cas présenté soit trop petit pour nous permettre de chiffrer précisément le rendement diagnostique, il serait extrêmement utile de procéder à une étude de collaboration étendue dans le but de résoudre les questions relatives au potentiel diagnostique de cette approche dans les différentes catégories d'anomalies échographiques, telles que des malformations cardiaques, les dysplasies squelettiques, etc.

Il est évident que des études génomiques, en exploitant l'énorme potentiel offert par les puissantes technologies de séquençages parallèles massifs, ont déjà contribué à une meilleure compréhension des causes sous-jacentes des maladies humaines, tandis qu'elles offrent parallèlement un outil cliniquement indispensable pour résoudre les énigmes complexes de diagnostic dans la pratique clinique quotidienne.

RÉFÉRENCES

- [1] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on overall prevalence of major birth defects — Atlanta, Georgia 1978-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:1. Romosan G, Henriksson E, Rylander A, Valentin L. Diagnostic performance of routine ultrasound screening for fetal abnormalities in an unselected Swedish population in 2000-2005. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:526.
- [2] Rice KJ, Ballas J, Lai E, Hartney C, Jones MC, Pretorius DH. Diagnosis of fetal limb abnormalities before 15 weeks: cause for concern. *J Ultrasound Med.* 2011;30:1009.
- [3] Ermito S, Dinatale A, Carrara S, Cavaliere A, Imbruglia L, Recupero S. Prenatal diagnosis of limb abnormalities: role of fetal ultrasonography. *J Prenat Med.* 2009;3:18.
- [4] Schramm T, Gloning KP, Minderer S, Daumer-Haas C, Hörtnagel K, Nerlich A, et al. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34: 160.
- [5] Long G, Sprigg A. A comparative study of routine versus selective fetal anomaly ultrasound scanning. *J Med Screen.* 1998;5:6.
- [6] Konialis C, Pangalos C. Dilemmas in prenatal chromosomal diagnosis revealed through a single center's 30 years' experience and 90,000 cases. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38:218.

- [7] Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, James N, Maher EJ, *et al.* Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:610.
- [8] Milunsky A, Milunsky JM. *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment.* Wiley-Blackwell. 2015.
- [9] Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A.* 2011; 155A:943.
- [10] Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *J Lipid Res.* 2011;52:6.
- [11] Talkowski ME, Ordule Z, Pillalamarri V, Benson CB, Blumenthal I, Connolly S, *et al.* Clinical diagnosis by whole-genome sequencing of a prenatal sample. *N Engl J Med.* 2012;367:2226.
- [12] Carss KJ, Hillman SC, Parthiban V, McMullan DJ, Maher ER, Kilby MD, *et al.* Exome sequencing improves genetic diagnosis of structural fetal abnormalities revealed by ultrasound. *Hum Mol Genet.* 2014;23:3269.
- [13] Drury S, Williams H, Trump N, Boustred C ; GOSGene, Lench N, Scott RH, Chitty LS. Exome sequencing for prenatal diagnosis of fetuses with sonographic abnormalities. *Prenat Diagn.* 2015;35:1010.
- [14] Alamillo CL, Powis Z, Farwell K, Shahmirzadi L, Weltmer EC, Turocy J, *et al.* Exome sequencing positively identified relevant alterations in more than half of cases with an indication of prenatal ultrasound anomalies. *Prenat Diagn.* 2015;35:1073.
- [15] Westerfield LE, Stover SR, Mathur VS, Nassef SA, Carter TG, Yang Y, *et al.* Reproductive genetic counseling challenges associated with diagnostic exome sequencing in a large academic private reproductive genetic counseling practice. *Prenat Diagn.* 2015;35:1022.
- [16] Filges I, Friedman JM. Exome sequencing for gene discovery in lethal fetal disorders-harnessing the value of extreme phenotypes. *Prenat Diagn.* 2015;35:1005.
- [17] Chitty LS, Friedman JM, Langlois S. Current controversies in prenatal diagnosis 2: should a fetal exome be used in the assessment of a dysmorphic or malformed fetus? *Prenat Diagn.* 2016; 36:15.
- [18] Kalynchuk EJ, Althouse A, Parker LS, Saller DN Jr, Rajkovic A. Prenatal whole-exome sequencing: parental attitudes. *Prenat Diagn.* 2015;35:1030.
- [19] Pangalos C, Hagnefelt B, Lilakos K, Konialis C. First applications of a targeted exome sequencing approach in fetuses with ultrasound abnormalities reveals an important fraction of cases with associated gene defects. *Peer J.* 2015;12:8276.
- [20] OMIM Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). 2016. [En ligne] Disponible sur: <http://omim.org/>.
- [21] Borrelli AL, Arduini D, Cardone A, Ventruto V. *Medicina dell'età prenatale.* Springer-Verlag Mailand. 2008.
- [22] Stenson PD, Mort M, Ball EV, Howells K, Phillips AD, Thomas NS, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database: 2008 update. *Genome Med.* 2009;1:13.
- [23] Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA, Hateley SL, Ganusova EE, Mudge J, *et al.* Carrier Testing for Severe Childhood Recessive Diseases by Next-Generation Sequencing. *Sci Transl Med.* 2011;3:65ra4.
- [24] Saunders CJ, Miller NA, Soden SE, Dinwiddie DL, Noll A, Alnadi NA, *et al.* Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units. *Sci Transl Med.* 2012;4:154ra135.

- [25] Köhler S, Doelken SC, Mungall CJ, Bauer S, Firth HV, Bailleul-Forestier I, et al. The Human Phenotype Ontology project: linking molecular biology and disease through phenotype data. *Nucleic Acids Res.* 2014 ; 42(Database issue):D966.
- [26] GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). University of Washington, Seattle. 1993-2010. [En ligne] Disponible sur : <http://www.genetests.org>.
- [27] Milunsky A, Milunsky JM. *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment.* Wiley-Blackwell. 2015.
- [28] Sabbagha R, Tamura R, Sabbagha E. Ultrasound Diagnosis of Fetal Anomalies. In: *Glob. libr. women's med.* 2015 ; DOI 10.3843/ GLOWM.10205.
- [29] Köhler S, Doelken SC, Mungall CJ, Bauer S, Firth HV, Bailleul-Forestier I, et al. The Human Phenotype Ontology project: linking molecular biology and disease through phenotype data. *Nucleic Acids Res.* 2014 ; 42(Database issue):D966.
- [30] Köhler S, Schulz MH, Krawitz P, Bauer S, Dölken S, Ott CE, et al. Clinical diagnostics in human genetics with semantic similarity searches in ontologies. *Am J Hum Genet.* 2009;85:457.
- [31] Twigg SR, Forecki J, Goos JA, Richardson IC, Hoogeboom AJ, van den Ouweland AM, WGS500 Consortium, et al. Gain-of-Function Mutations in ZIC1 Are Associated with Coronal Craniosynostosis and Learning Disability. *Am J Hum Genet.* 2015;97:378.
- [32] Sarfati J, Guiochon-Mantel A, Rondard P, Arnulf I, Garcia-Piñero A, Wolczynski S, et al. A comparative phenotypic study of kallmann syndrome patients carrying monoallelic and biallelic mutations in the prokineticin 2 or prokineticin receptor 2 genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:659.
- [33] Ganesamoorthy D, Bruno DL, McGillivray G, Norris F, White SM, Adroub S, et al. Meeting the challenge of interpreting high-resolution single nucleotide polymorphism array data in prenatal diagnosis: does increased diagnostic power outweigh the dilemma of rare variants? *BJOG.* 2013;120:594.
- [34] Ahn JW, Bint S, Irving MD, Kyle PM, Akolekar R, Mohammed SN, Mackie Ogilvie C. A new direction for prenatal chromosome microarray testing: software-targeting for detection of clinically significant chromosome imbalance without equivocal findings. *Peer J.* 2014;Apr 22; 2:e354.
- [35] Oneda B, Baldinger R, Reissmann R, Reshetnikova I, Krejci P, Masood R, et al. High resolution chromosomal microarrays in prenatal diagnosis significantly increase diagnostic power. *Prenat Diagn.* 2014;34:525.
- [36] Ahn JW, Bint S, Irving MD, Kyle PM, Akolekar R, Mohammed SN, Mackie Ogilvie C. A new direction for prenatal chromosome microarray testing: software-targeting for detection of clinically significant chromosome imbalance without equivocal findings. *Peer J.* 2014;Apr 22; 2:e354.

COMMUNICATION

Narcolepsie : Lien avec l'infection et la vaccination antigrippale H1N1 ?

MOTS-CLÉS : NARCOLEPSIE. GÈNES. SYSTÈME IMMUNITAIRE. SOUS-TYPE H1N1 DU VIRUS DE LA GRIPPE A

Narcolepsy: Role of H1N1 vaccination and infection

KEY-WORDS: NARCOLEPSY. GENES. IMMUNE SYSTEM. INFLUENZA A VIRUS, H1N1 SUBTYPE

Yves DAUVILLIERS *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

*La narcolepsie de type 1 est une hypersomnie rare caractérisée cliniquement par une somnolence diurne excessive, des cataplexies et souvent d'autres symptômes associés telles les hallucinations hypnagogiques, les paralysies de sommeil, et le mauvais sommeil de nuit. La narcolepsie de type 1 est biologiquement caractérisée par la destruction des neurones à hypocrétine de mécanisme vraisemblablement auto-immun. Le rôle de la génétique est important avec plus de 92 % des patients narcoleptiques positifs pour le typage HLA-DQB1*06:02 contre 20-25 % dans la population générale, avec d'autres gènes impliqués dans la réponse immune et l'activation des lymphocytes T CD4+ (par exemple celui codant pour les récepteurs alpha aux lymphocytes T). Plus récemment d'importants facteurs de l'environnement ont pu être associés à la narcolepsie : les infections à streptocoques, à virus influenza de type A, et à l'utilisation en Europe du Pandemrix[®], un vaccin adjuvé (AS03) anti-H1N1. Les mécanismes pathogéniques les plus probables à ce jour reposent sur un mimétisme moléculaire entre le système hypocrétinergique et certaines protéines du virus influenza à l'origine d'une activation dysimmunitaire centrale ciblée, de la destruction des neurones à hypocrétine, et ainsi de la genèse de la narcolepsie de type 1.*

* Centre de Référence National Maladie Rare — Narcolepsie et Hypersomnie Idiopathique, Service Neurologie, Hôpital Gui-de-Chauliac, INSERM U1061, Montpellier, France

Tirés à part : Professeur Yves DAUVILLIERS, Service de Neurologie, Hôpital Gui-de-Chauliac, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

Article reçu le 2 février 2016, accepté le 12 mai 2016

SUMMARY

*Narcolepsy type 1 is an orphan hypersomnia disorder characterized by excessive daytime sleepiness and cataplexy, frequent hypnagogic hallucinations, sleep paralysis and nocturnal sleep disturbances. Narcolepsy type 1 is an immune system-associated disease linked with the destruction of hypocretin neurons. More than 92 % of narcoleptic patients are positive for HLA-DQB1*06:02, against 20-25 % in general population. Other genes involved in CD4+ T cells and immune system activation as T-cell receptor α are also associated with narcolepsy. The development of the disease is linked with environmental factors such as streptococcal and influenza (A/H1N1) infections, and the use of a 2009 H1N1 AS03-adjuvanted vaccine named Pandemrix®. The hypothesis of autoimmune destruction of hypocretin-producing neurons may be driven by molecular mimicry between an H1N1 virus-derived antigen and a neuronal autoantigen within hypocretin neurons.*

INTRODUCTION

La narcolepsie de type 1, anciennement appelée narcolepsie avec cataplexie, est caractérisée par une somnolence diurne excessive, des cataplexies (perte brusque du tonus musculaire déclenchée par des émotions), des paralysies du sommeil, des hallucinations hypnagogiques, une altération du sommeil nocturne, ainsi qu'un surpoids [1]. La plupart des symptômes de cette maladie s'apparentent au sommeil paradoxal pendant lequel des sujets normaux rêvent tout en étant paralysés. Toutefois seule la cataplexie est spécifique de la narcolepsie. Par définition, les patients narcoleptiques de type 1 doivent présenter une somnolence diurne excessive ainsi que, soit :

1. des cataplexies typiques, une latence moyenne d'endormissement diurne de moins de huit minutes ainsi qu'au moins deux endormissements en sommeil paradoxal aux tests itératifs de latence d'endormissement (TILE). Le TILE mesure la latence d'endormissement des sujets lors de siestes répétées (5 siestes espacées de 2 heures) et l'apparition du sommeil paradoxal pendant ces siestes. Un sujet est considéré comme narcoleptique lorsque le temps moyen d'endormissement sur cinq siestes est inférieur à huit minutes et que le sommeil paradoxal est atteint en moins de quinze minutes pour au moins deux siestes ou une sieste et un endormissement nocturne en sommeil paradoxal [2]. Ou ;
2. des taux d'hypocrétine-1/Orexine-A bas (<110 pg/ml) dans le LCR [2].

La narcolepsie apparaît généralement au moment de la puberté ou pendant l'adolescence avec un délai au diagnostic encore de 8-10 ans en Europe [1]. La prévalence de la narcolepsie de type 1 est estimée à 2,6 p. 10 000 avec quelques hétérogénéités entre les populations. La narcolepsie de type 1 est liée à la perte de 70-90 000 neurones à hypocrétine, qui représente plus de 90 % de cette population

neuronale [3]. Les neurones à hypocretine sont situés au niveau de l'hypothalamus postérolatéral et synthétisent l'hypocretine (aussi appelée orexine), neurotransmetteur impliqué dans la régulation de l'éveil, du métabolisme et de l'excitation. La pré-prohypocretine est un précurseur qui se clive en deux peptides biologiquement actifs, les hypocretines 1 et 2. Récemment, la détection du taux de l'hypocretine-1 dans le LCR a été développée comme outil diagnostique de la narcolepsie de type 1 [2].

La révision récente de l'*International Sleep Disorder Classification (ICSD3)* a individualisé la narcolepsie de type 2 caractérisée par des taux normaux d'hypocretine [2]. Les critères cliniques (hormis la présence de cataplexie) et neurophysiologiques (avec une dysrégulation du sommeil paradoxal) sont similaires entre la narcolepsie de type 1 et 2. Toutefois la physiopathologie, la chronicité de l'affection et la prévalence de la narcolepsie de type 2 sont moins bien établies que dans le type 1 [4].

Narcolepsie de type 1 : une maladie multifactorielle

Le premier argument en faveur d'un lien entre la narcolepsie et le système hypocretinergique vient des modèles canins (labradors et dobermans) mutés pour le récepteur 2 de l'hypocretine. Plusieurs modèles murins mutés pour les gènes codant la pré-prohypocretine ou ses récepteurs 1 et 2 développent aussi un phénotype narcoleptique. Chez l'homme, la narcolepsie de type 1 est liée à la perte quasi complète des neurones à hypocretine induisant une dérégulation du sommeil et du métabolisme. La perte de ces neurones serait liée à une activation ciblée du système immunitaire détruisant sélectivement les neurones à hypocretine.

Le lien entre la narcolepsie et le système immunitaire est connu depuis la découverte de l'association génétique de la maladie avec le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) et particulièrement avec HLA-DQB1*06:02, un allèle HLA de classe II [5]. Plus de 92 % des patients narcoleptiques de type 1, quelle que soit leur origine ethnique, sont porteurs de cet allèle contre 20-25 % de la population générale, conférant ainsi un fort risque de développer la maladie (risque relatif de 251). D'autres allèles (HLA-DRB1*15:01 et DQA1*01:02), mais aussi sur le HLA de classe I (B*5101, B*3503, B*1801 et A*1101) sont associés à la narcolepsie [6, 7]. À l'inverse, certains allèles, comme le HLA-DQB1*0603, sont protecteurs de la narcolepsie [5]. Plus récemment, d'autres associations avec des gènes impliqués dans l'activation de la réponse immune des lymphocytes T ont été rapportées : récepteur alpha aux lymphocytes T, cathepsine H, TCR β , OX40L, P2RY11 et DNMT1 [8]. Toutefois l'impact de ces polymorphismes sur la réponse immune reste hypothétique dans la narcolepsie de type 1 et ces associations restent faibles en comparaison au HLA-DQB1*06:02.

La narcolepsie chez l'homme n'est pas une maladie purement génétique. Seulement 30 % des paires de jumeaux monozygotes sont concordantes pour le diagnostic et les formes familiales sont retrouvées dans seulement 1-2 % des cas [1]. L'environnement joue ainsi un rôle clef dans le développement de la narcolepsie de type 1.

Rôle des infections

La narcolepsie de type 1 est parfois associée aux infections à streptocoques, au virus influenza de type A ainsi qu'à la vaccination contre la grippe H1N1 pandémique de 2009.

Les anticorps anti-streptolysine O et anti Dnase B, marqueurs spécifiques de *Streptococcus pyogenes* sont significativement plus élevés chez les patients narcoleptiques que chez les témoins, principalement quand le diagnostic de narcolepsie est récent [9]. Du fait de la fréquence de ces infections, et de la rareté de la narcolepsie de type 1, il est probable que cet agent infectieux ne soit qu'un simple co-infectant d'autres pathogènes associés au développement de la narcolepsie.

Une étude chinoise conduite sur 629 patients (principalement des enfants) a suggéré une forte association entre le développement de la narcolepsie et les infections de type grippal [10]. Cette étude rapporte une incidence augmentée de la maladie entre avril et juillet chaque année. La même publication rapporte une association temporelle entre la survenue de la grippe H1N1 pandémique de 2009 et une multiplication par 3 du taux d'incidence de la narcolepsie. Cette augmentation a été transitoire et l'incidence est revenue à la période antérieure, deux ans après l'épisode grippal de 2009. L'hypothèse probable de cette association entre narcolepsie et virus H1N1 repose sur une certaine homologie de séquence avec les protéines exprimées dans les neurones à hypocretine et certaines protéines de ce virus comme les nucléoprotéines [11]. Ces protéines conduiraient à l'activation des lymphocytes B et T autoréactifs chez des sujets prédisposés génétiquement: présence du HLA-DQB1*06:02 et potentiellement des autres polymorphismes décrits. Les virus influenza de type A sont déjà connus pour être associés à des maladies autoimmunes comme notamment l'« encephalitis lethargica » décrite par Von Economo après la grippe espagnole de 1918 et le syndrome de Guillain-Barré observé après la vaccination contre la grippe porcine de 1977. Néanmoins, cette association entre la narcolepsie et la grippe en Chine n'a pas été retrouvée en France où une étude (NarcoFlu-VF) incluant 85 patients narcoleptiques a été menée [12]. Après avoir couplé 59 de ces patients narcoleptiques de type 1 à 135 individus témoins (sur la base de l'âge, du sexe, d'antécédents médicaux etc), le nombre d'épisodes infectieux et le nombre de vaccinations depuis le 1^{er} janvier 2005 ont été comparés mais sans différence retrouvée. Toutefois les infections grippales sont parfois totalement asymptomatiques chez l'homme et aucune mesure sérologique confirmant l'exposition à ce virus n'a été réalisé dans ces deux études. Outre les différences de nombre de patients inclus dans les deux études, l'absence de groupe témoin dans l'étude chinoise, il est probable que les populations française et chinoise ne soient pas identiques en terme de susceptibilité vis-à-vis de la narcolepsie, le développement de la maladie étant observé significativement plus tôt en Chine.

Une étude récente a étudié le rôle direct de l'infection influenza dans la genèse de la narcolepsie chez des souris Rag-1 déficientes sur le système immunitaire car dépour-

vues de lymphocytes B et T [13]. Les souris infectées expérimentalement par une souche H1N1 du virus Influenza A développent une fragmentation excessive du sommeil et des phénomènes cataleptiques similaires à ceux retrouvés chez les souris narcoleptiques mutés pour les gènes codant la pré-prohypocrétine ou ses récepteurs 1 et 2. L'infection distillée en intranasale induit par voie rétrograde l'atteinte du bulbe olfactif puis une perte des neurones à hypocrétine, ainsi que d'autres populations de neurones de l'hypothalamus et du tronc cérébral, régions très impliquées dans la régulation de la veille et du sommeil. Ces données très originales objectivent une neuro-invasion virale directe impliquée dans la mort neuronale de régions cibles chez des souris dépourvues de réponse immune adaptative. Ainsi, le rôle de l'infection virale notamment de type H1N1 reste possible bien qu'encore incertain dans le déclenchement de la narcolepsie humaine. Une possible intrication de mécanismes infectieux directs et auto-immuns indirects pourrait être suspectée dans la cause de la mort des neurones à hypocrétine.

Rôle de la vaccination H1N1

À côté de la possible association entre une infection virale de type H1N1 et la narcolepsie de type 1, l'association avec la vaccination H1N1 est solide et confirmée. Le premier signal d'alerte a été donné au début de l'été 2010 par le Pr Markku Partinen en Finlande, signalant une augmentation anormale de l'incidence de la narcolepsie infantile chez des enfants vaccinés par le Pandemrix[®], puis la Suède. Cette alerte auprès des autorités de santé nationales a conduit l'Agence Médicale Européenne à signaler cette observation inquiétante le 26/08/2010 (regulator probes swine flu vaccine over narcolepsy fears. PhysOrg. 2010-08-27. 2010-08-28) et à déconseiller l'utilisation de l'adjuvant en attente d'informations complémentaires. Plus tard, 14 cas de narcolepsie post vaccination grippale H1N1 en Europe, au Canada et aux États-Unis ont été signalés [14]. L'augmentation de l'incidence de la narcolepsie a été ensuite largement confirmée en Suède et en Finlande après le début de la vaccination contre la grippe pandémique de 2009 [15]. Plusieurs vaccins ont été administrés après le début de la pandémie : Pandemrix[®] (GlaxoSmithKline, Allemagne), Panenza[®] (Aventis, France), Focetria[®] (Novartis, Italie), et Celvapan[®] (Baxter, États-Unis). Le Pandemrix[®] a conduit à une augmentation de 17 du risque de développer la maladie chez les enfants dans les mois suivant son utilisation en Finlande [15, 16]. Cette association a été confirmée dans d'autres pays comme l'Irlande, la Norvège, le Royaume-Uni et la France où ce vaccin a été également utilisé. L'étude réalisée en Norvège confirme l'augmentation de l'incidence de la narcolepsie chez les enfants de 4 à 19 ans dans l'année suivant la vaccination par le Pandemrix[®] [17]. Une importante étude réalisée dans les centres du sommeil et les départements de Pédiatrie en Angleterre rapporte un risque relatif de 14.4 d'être narcoleptique suivant la vaccination par le Pandemrix[®] [18]. Nous avons publié les résultats d'une étude française « Narcoflu » rapportant une augmentation du risque de narcolepsie de 6,5 chez les enfants/adolescents et de 4,7 chez les adultes après la vaccination par le Pandemrix[®] [12]. Le délai médian entre la vaccination et le début

de la somnolence diurne excessive était de 2,5 mois, et de 4,5 mois pour les cataplexies. Une étude cas-témoins non publiée englobant les données de plusieurs pays européens ayant utilisés différents vaccins contre la pandémie grippale A/H1N1 n'a pas retrouvé d'association entre la narcolepsie et le vaccin Pandemrix® [19]. La date index utilisée dans cette étude était le diagnostic positif de narcolepsie réalisé en laboratoire du sommeil entre Avril 2009 et Juin 2010. Toutefois, en prenant une évaluation moins restrictive avec une date index retenue sur le début des symptômes dans cette même période, une augmentation du risque de narcolepsie de 4,6 était à nouveau objectivée [19].

Le Pandemrix® est un vaccin monovalent contenant du virion inactivé de la souche recombinante H1N1 A/California/07/2009, un adjuvant très puissant AS03 pour activer la réponse lymphocytaire T, du squalène, de l'alpha-tocophérol et du polysorbate. Curieusement, une telle augmentation de l'incidence de la narcolepsie n'a pas été observée ensuite aux États-Unis avec toutefois une utilisation d'autres vaccins [20]. Au Canada, l'Arepanrix®, un vaccin très similaire au Pandemrix® issu de la même souche virale, NYMC X-179A, avec une combinaison de AS03, diffère cependant de celui-ci par un changement de l'acide aminé 129 de l'hémagglutinine et pour son protocole d'obtention un peu différent (procédé Fluarix vs Flulaval). L'Arepanrix® a été utilisé sans augmentation claire d'incidence de la narcolepsie au Québec-Canada [21]. Les populations vaccinées en Europe et en Amérique du Nord sont toutefois différentes en termes de susceptibilité immunologique et d'exposition antérieure à des facteurs environnementaux, pouvant aussi expliquer ces résultats apparemment discordants.

Modèle physiopathologique

Depuis cette forte association décrite entre la narcolepsie de type 1 et le Pandemrix®, de nombreuses études se sont intéressées à rechercher des marqueurs sensibles et spécifiques d'une réponse auto-immune [22]. Il n'a pas été retrouvé d'auto-anticorps pathogènes anti-hypocrétine 1 ou 2 dans la narcolepsie. Plusieurs anticorps anti-récepteur 2 de l'hypocrétine, antiganglioside GM3, anti-Tribbles 2, ainsi que d'autres se fixant sur la région hypothalamique sont parfois retrouvés chez ces patients mais aussi chez les sujets sains [23-27]. En effet, plusieurs travaux d'immuno-histochimie de fixation de sérum ou de LCR de patients narcoleptiques post-Pandemrix® ou non sur des coupes de cerveaux de rats incluant la région hypothalamique ont objectivé une immuno-réactivité dans 20-30 % des cas en faveur de la présence d'auto-anticorps chez ces sujets [24, 27]. Toutefois, à ce jour aucun auto-anticorps spécifiques n'a pu être individualisé dans la narcolepsie de type 1. A titre d'exemples, les anticorps anti-Tribbles 2 ou anti-GM3 sont parfois bien que rarement retrouvés dans la narcolepsie dans le contexte post vaccination Pandemrix® [25, 26]. A l'inverse, les patients narcoleptiques exposés au Pandemrix® auraient des taux élevés d'anticorps anti-récepteur 2 de l'hypocrétine (partageant une certaine homologie de séquence avec les nucléoprotéines du virus H1N1) en

comparaison aux témoins exposés ou non à d'autres vaccins, sans spécificité majeure de cette association ni de mécanisme pathogénique sous-jacent individualisé [11]. Plusieurs de ces auto-anticorps seraient ainsi non pathogènes, exprimés secondairement à la destruction cellulaire et n'auraient qu'une contribution mineure dans la pathologie. Toutefois, un mimétisme moléculaire entre le système hypocrétinergique et certaines protéines du virus influenza à l'origine d'une activation dysimmunitaire centrale reste possible [11, 28]. Ainsi, certains auto-anticorps et/ou lymphocytes T cross-réactifs pourraient être activés en périphérie et devenir pathogènes au niveau central (Figure 1). Un épisode infectieux viral ou une vaccination H1N1 activerait ainsi les lymphocytes CD4+ qui activeraient eux-mêmes les lymphocytes CD8+. Ces populations cellulaires spécifiques d'un antigène donné migreraient dans le cerveau via la barrière hémato-encéphalique, reconnaîtraient puis détruiraient les neurones à hypocrétine, exprimant une protéine partageant une certaine homologie avec un antigène viral. Néanmoins, ce modèle reste encore hypothétique à ce jour.

La genèse de la narcolepsie de type 1 suite à ces facteurs déclenchants ne survient que chez des sujets prédisposés génétiquement (HLA DQB1*06:02 notamment). L'apparition des symptômes de la narcolepsie, les cataplexies notamment, pourrait être corrélées à l'intensité de la perte des neurones à hypocrétine comme présentée dans le modèle simplifié (Figure 2) [29]. En effet la pente de destruction des neurones à hypocrétine est très variable d'un sujet à l'autre, fonction certainement de l'âge de survenue de la maladie (souvent abrupte chez les enfants et plus progressif chez les adultes) [30], des facteurs déclenchants et aggravants potentiels (infections à streptocoques), et de la prédisposition génétique sous-jacente (Figure 2). Les signes cliniques, leur moment d'apparition, leur sévérité, ainsi que leur fluctuation avec l'évolution naturelle de la maladie (pour exemple la baisse classique de la fréquence et de l'intensité des cataplexies avec les années) varient aussi largement d'un sujet à l'autre. Enfin, parallèlement à la destruction des neurones à hypocrétine, une augmentation des neurones à histamine a pu être mise en évidence dans la même région cérébrale uniquement dans la narcolepsie humaine (absent dans les modèles animaux génétiquement modifiés de narcolepsie) en faveur de leur implication dans le processus dysimmunitaire hypothalamique [31].

Sur le plan biologique les patients n'ont que peu et rarement d'anomalie dans le liquide céphalo-rachidien outre la carence en hypocrétine. Il n'y a pas de pléiocytose, pas de bandes oligoclonales, et peu d'anomalie dans la production de cytokines/chémokines. Toutefois, les prélèvements sont souvent réalisés à distance du début de la maladie, l'inflammation suspectée est focale dans l'hypothalamus et ainsi peu objectivable dans le liquide céphalo-rachidien avec les techniques de détection actuelle. Nous avons pu cependant mettre en évidence une augmentation de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interféron gamma et d'autres cytokines reliés en réseau (CXCL9-MIG, CXCL10-IP-10, et RANTES-CCL5), dans le sérum des patients narcoleptiques en comparaison aux sujets témoins, mais aussi chez les patients vaccinés par le Pandemrix® en comparaison aux patients narcoleptiques non vaccinés [32].

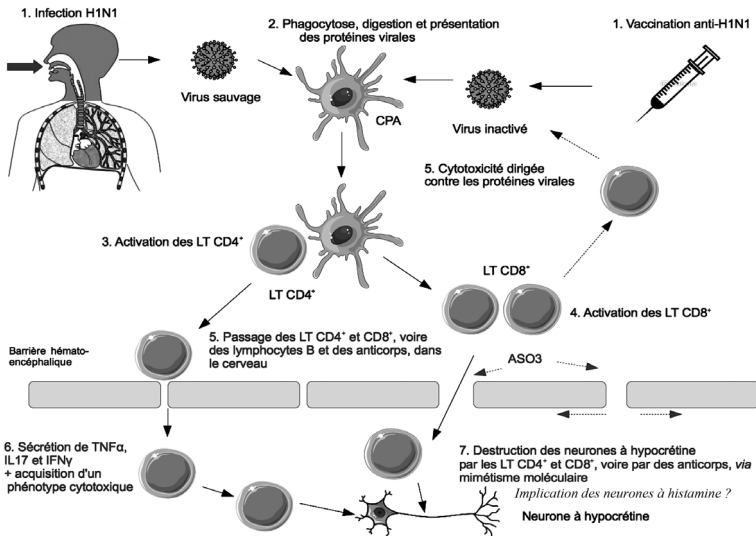


FIGURE 1. — Destruction des neurones à hypocrétine par le système immunitaire après infection ou vaccination H1N1.

CPA : cellule présentatrice d'antigène ; LT : lymphocyte T ; ASO3 : molécule augmentant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et contenue dans l'adjuvant de Pandemrix[®].

Figure reproduite de Référence 23. Jacob L, Dauvilliers Y. Narcolepsy with cataplexy: an autoimmune disease? Med Sci (Paris). 2014 ; 30(12):1136-43

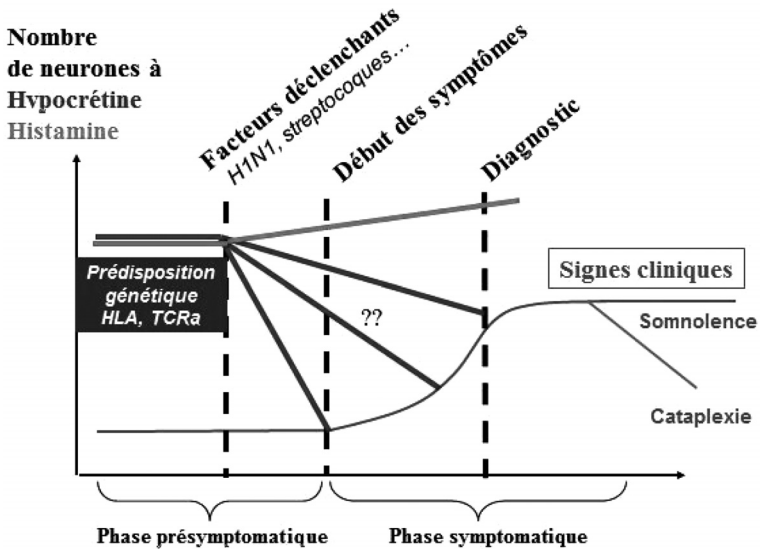


FIGURE 2. — Modèle physiopathologique de la narcolepsie de type 1

CONCLUSION

La narcolepsie de type 1 est une hypersomnie rare caractérisée par la destruction des neurones à hypocréatine dans un contexte génétique particulier avec la présence de l'allèle HLA-DQB1*06:02 ainsi que d'autres polymorphismes retrouvés dans des gènes impliqués dans la réponse immunitaire. La narcolepsie n'est toutefois pas une maladie purement génétique ; elle fait intervenir l'environnement notamment avec les infections à influenza, saisonnières ou pandémiques, et la vaccination antigrippale de 2009. Plusieurs études indépendantes ont objectivé ce lien qu'entretient la narcolepsie avec le virus H1N1 et la vaccination associée, et soulèvent la question de l'étiologie de cette intrication, et plus globalement de la pathogénie multifactorielle de la narcolepsie elle-même. L'hypothèse la plus probable repose sur le fait que certaines protéines du virus partageraient une homologie de séquence avec les protéines exprimées dans les neurones à hypocréatine, ce qui engendrerait la destruction des neurones à hypocréatine via l'activation du système immunitaire sur un terrain génétique prédisposé. Une meilleure connaissance de ces mécanismes permettra à l'avenir de tester des traitements immunomodulateurs ciblés au début de l'affection afin de stopper la mort des neurones en souffrance [33].

RÉFÉRENCES

- [1] Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet*. 2007; 369:499-511.
- [2] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders-third edition (ICSD-3). Darien, Illinois: 2014.
- [3] Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat. Med.* 2000;6(9):991-997.
- [4] Baumann CR, Mignot E, Lammers GJ, et al. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement. *Sleep* 2014;37(6):1035-1042.
- [5] Hor, H., Kotalik, Z., Dauvilliers, Y., et al. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet*, 2010;42:786-9.
- [6] Tafti M, Lammers GJ, Dauvilliers Y, et al. Narcolepsy-Associated HLA Class I Alleles Implicate Cell-Mediated Cytotoxicity. *Sleep*. 2015 Oct 22.
- [7] Ollila HM, Ravel J-M, Han F, et al. HLA-DPB1 and HLA class I confer risk of and protection from narcolepsy. *Am J Hum Genet*. 2015;96:136-46.
- [8] Faraco J, Lin L, Kornum BR, et al. ImmunoChip Study Implicates Antigen Presentation to T Cells in Narcolepsy. *PLoS Genet*. 2013;9.
- [9] Aran A, Lin L, Nevsimalova S, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep* 2009;32:979-983.
- [10] Han F, Lin L, Warby SC, et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in china. *Ann. Neurol*. 2011;70:410-417.

- [11] Ahmed SS, Volkmut W, Duca J, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci Transl Med.* 2015 Jul 1;7(294):294ra105.
- [12] Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, et al. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. *Brain.* 2013;136:2486-2496.
- [13] Tesoriero C, Codita A, Zhang MD, et al. H1N1 influenza virus induces narcolepsy-like sleep disruption and targets sleep-wake regulatory neurons in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016; 19;113(3):E368-77.
- [14] Dauvilliers Y, Montplaisir J, Cochen V, et al. Post-H1N1 Narcolepsy-Cataplexy. *Sleep.* 2010; 33:1428-1430.
- [15] Partinen M, Saarenpaa-Heikkila O, Ilveskoski I et al. Increased Incidence and Clinical Picture of Childhood Narcolepsy following the 2009 H1N1 Pandemic Vaccination Campaign in Finland. *PLoS ONE* 2012;7(3):e33723.
- [16] Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One* 2012;7:e33536.
- [17] Heier MS, Gautvik KM, Wannag E, et al. Incidence of narcolepsy in Norwegian children and adolescents after vaccination against H1N1 influenza A. *Sleep Med.* 2013;14:867-71.
- [18] Miller E, Andrews N, Stellitano L, et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ.* 2013;26:346:f794.
- [19] ECDC Technical Report Narcolepsy in association with pandemic influenza vaccination. A multi-country European epidemiological investigation. http://vaesco.net/vaesco/results/main/04/text_files/file/ECDC%202012%20VAESCO%20Narco%20report%20FULL.pdf
- [20] Duffy J, Weintraub E, Vellozzi C, DeStefano F ; Vaccine Safety Datalink. Narcolepsy and influenza A(H1N1) pandemic 2009 vaccination in the United States. *Neurology.* 2014; 83(20):1823-30.
- [21] Montplaisir J, Petit D, Quinn M-J, et al. Risk of Narcolepsy Associated with Inactivated Adjuvanted (AS03) A/H1N1 (2009) Pandemic Influenza Vaccine in Quebec. *PloS One* 2014; 9:e108489.
- [22] Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol.* 2014 Jun; 13(6):600-13.
- [23] Cvetkovic-Lopes, V., Bayer, L., Dorsaz, S, et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest,* 2010;120:713-9.
- [24] Bergman, P., Adori, C., Vas, S., et al. Narcolepsy patients have antibodies that stain distinct cell populations in rat brain and influence sleep patterns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111:E3735-44.
- [25] Saariaho AH, Vuorela A, Freitag TL, et al. Autoantibodies against ganglioside GM3 are associated with narcolepsy-cataplexy developing after Pandemrix vaccination against 2009 pandemic H1N1 type influenza virus. *J Autoimmun.* 2015;63:68-75.
- [26] Lind A, Ramelius A, Olsson T et al. A/H1N1 antibodies and TRIB2 autoantibodies in narcolepsy patients diagnosed in conjunction with the Pandemrix vaccination campaign in Sweden 2009-2010. *J Autoimmun.* 2014;50:99-106.
- [27] Thebault S, Waters P, Snape MD et al. Neuronal Antibodies in Children with or without Narcolepsy following H1N1-AS03 Vaccination. *PLoS One.* 2015;10:e0129555.
- [28] Jacob L, Dauvilliers Y. Narcolepsy with cataplexy: an autoimmune disease? *Med Sci (Paris).* 2014;30(12):1136-43.

- [29] Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, Torontali ZA, Peever JH. Cataplexy-clinical aspects, pathophysiology and management strategy. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:386-95.
- [30] Pizza F, Franceschini C, Peltola H, et al. Clinical and polysomnographic course of childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain.* 2013;136:3787-3795.
- [31] Shan L, Dauvilliers Y, Siegel JM. Interactions of the histamine and hypocretin systems in CNS disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2015;11(7):401-413.
- [32] Lecendreux M, Libri V, Jausent I, et al. Impact of cytokine in type 1 narcolepsy: Role of pandemic H1N1 vaccination ? *J Autoimmun.* 2015;60:20-31.
- [33] Dauvilliers Y, Abril B, Mas E, Michel F, Tafti M. Normalization of hypocretin-1 in narcolepsy after intravenous immunoglobulin treatment. *Neurology.* 2009;73(16):1333-4;

COMMUNICATION

Intérêts de l'étude des interactions précoces mère-bébé par des méthodes automatisées de traitement du signal social : applications à la psychopathologie

MOTS-CLÉS : RELATIONS MÈRE-ENFANT. OXYTOCINE. SYSTÈMES D'INFORMATION

Synchrony, early interaction and psychopathology: relevance for clinical practice and research

KEY-WORDS : MOTHER-CHILD RELATIONS. OXYTOCIN. INFORMATION SYSTEMS

David COHEN *, Sylvie VIAUX, Catherine SAINT-GEORGES, Chloé LECLÈRE, Mohamed CHÉTOUANI, Jean XAVIER

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Dans le champ de la biologie et des sciences de l'évolution, l'étude des liens d'attachement s'est vue renouvelée par la découverte de la transmission non-génétique de modes de comportements spécifiques au cours des interactions précoces mères/bébés et du rôle de l'ocytocine. Pour autant, l'étude des interactions précoces est complexe. Nous proposons d'illustrer comment l'utilisation de méthodes computationnelles pour l'analyse et le traitement de signaux sociaux a permis un changement de paradigme. À partir de sources variées (films familiaux ; expériences en laboratoire), nous montrerons comment ces méthodes ont été utilisées (1) pour évaluer la synchronie entre partenaires (bébé, enfant, parent, agent ou robot) en contexte pathologique (autisme, mère négligente) ou non ; (2) pour caractériser les échanges interpersonnels et les signaux sociaux échangés (prosodie émotionnelle, mouvements, vocalisation, tour de parole) ; (3) pour introduire de nouvelles approches comme celle de la robotique développementale.

* Institut des Systèmes Intelligents et de Robotique, Université Pierre et Marie Curie.
Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital de la Salpêtrière, 47-83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France ; e-mail : david.cohen@aphp.fr

Tirés à part : Professeur David COHEN, même adresse
Article reçu le 18 février 2016, accepté le 12 mai 2016

SUMMARY

In the field of biology, the study of bonding has been renewed by the discovery of non-genetic transmission of behavioral traits through early mother-infant interaction and the role of oxytocin. Despite maintenance of oxytocin regulation during evolution, social signals that mediate early interaction have evolved dramatically to reach a high level of complexity in human early interaction. Our aim is to show how computational methods and Social Signal Processing (SSP) can help in addressing some issues. Using data from diverse sources (e.g. experiments, home movies) we will show how SSP applied to early interaction was used: (1) to address synchrony between partners (e.g. infant, child, care giver, agent, robot) in pathological context (e.g. autism, maternal neglect) or not ; (2) to measure social signal characteristics that participates to interpersonal exchanges (e.g. motherese, emotional prosody or faces, speech turn taking, motionese) ; (3) to introduce a paradigm shift such as developmental robotics.

INTRODUCTION

L'étude des interactions précoces parents-bébés est contemporaine des premières réflexions sur le développement de l'humain. Les premiers à s'y être intéressés sont les analystes de l'enfant lorsqu'ils ont étudié les effets des séparations précoces [1, 2] ou lorsqu'ils ont intégré dans leur réflexion les travaux de l'éthologie animale et formulé la théorie de l'attachement [3]. L'éthologie animale a montré le besoin d'attachement grâce aux travaux d'Harlow [4] chez le singe et également le phénomène d'empreinte¹ à partir du travail de Lorenz chez l'oiseau [5]. Cette perspective éthologique a validé les méthodes d'observation des interactions précoces. Avec l'avènement des enregistrements vidéo, l'observation s'est affinée via des techniques de cotation vidéo adoptées par la psychologie développementale. Ceci a aussi contribué à découvrir des corrélats pertinents entre activité cérébrale ou physiologique et comportement du bébé ou du parent en situation d'interaction [6, 7]. Pourtant, la part interactive est restée un peu négligée par rapport à l'aspect développemental alors que dans un autre contexte, celui des systémiciens de l'école de Palo Alto, ceux-ci ont montré que les interactions en tant que telles étaient un signal social qui ne pouvait se résumer à l'addition des comportements individuels et à leur dynamique. Dans le champ de la psychologie du développement, des travaux plus récents sur la temporalité et la synchronie [7-10] ont permis de réintégrer la dimension dyadique dans l'étude des interactions précoces.

Au plan des transformations sociétales, notre époque contemporaine est aussi marquée par la révolution des technologies de l'information et de la communication. De nouveaux concepts voient le jour : génération Y, monde et espace virtuel,

¹ L'empreinte peut être définie comme la capacité d'acquisition rapide de façon permanente par un juvénile des caractéristiques d'une forme spécifique qui orientera les conduites ultérieures (lien affectif, choix du partenaire sexuel...). Elle permet la mise en place, définitive, d'un lien entre un déclencheur extérieur et un comportement instinctif.

avatars, interactions homme-machine. Dans ce contexte d'ingénierie, de très nombreux outils se sont développés dans l'étude des signaux sociaux qui ont permis de complètement renouveler l'étude des interactions précoces qui est l'objet de cette présentation [9, 11, 12]. Après un rappel introductif sur l'installation des liens précoces dans une perspective évolutionniste, nous présenterons plusieurs travaux utilisant des méthodes automatisées pour extraire les signaux sociaux (vocalisation, regard, sourire...) pendant les interactions précoces, dans des dyades au développement ordinaire ou pathologique, à partir de films familiaux ou de dispositifs plus expérimentaux ; mais aussi dans des dyades en situation de développement pathologique ou d'interactions problématiques en contexte expérimental alors qu'une réflexion pour l'extraction du signal a été proposée pour potentialiser l'utilisation de ces méthodes automatisées. Enfin, nous terminerons en présentant les principes de la robotique développementale c'est-à-dire l'utilisation des robots en interaction avec l'environnement pour tester des hypothèses développementales en proposant un exemple issu de nos travaux sur la reconnaissance de l'autre à partir de l'imitation interactive.

Place de l'espèce humaine dans l'ordre des mammifères

Il paraît important de rappeler quelques-unes des caractéristiques de l'espèce humaine dans l'ordre des mammifères, dont l'évolution a favorisé l'émergence. Physiquement la morphologie de l'humain par rapport au singe présente de nombreuses distinctions. Outre la station debout qui a favorisé la libération de l'activité bi-manuelle et la morphologie des mains, on note également la disparition de la pilosité faciale et corporelle qui favorise probablement la prise d'informations au plan de l'expression du visage. Egalement, la taille du cerveau est notablement augmentée, ce qui a certainement favorisé les capacités cognitives de l'humain, tout comme l'apparition du langage et des formes les plus évoluées de communication. La contrepartie de cette station debout et de ce fantastique accroissement de la taille cérébrale, a rendu impossible à un moment donné l'accouchement de bébés au cerveau trop mature du fait des limites physiques de la constitution osseuse du bassin [13]. Ainsi si on devait inférer à partir de la taille de cerveau adulte l'âge du bébé pour une maturité équivalente, l'accouchement devrait avoir lieu vers 21 mois et non pas à 9 mois comme c'est le cas dans l'espèce humaine. Du coup, le cerveau est particulièrement immature à la naissance et continue à avoir des caractéristiques de cerveau fœtal qui poursuit son développement après la naissance. Le bébé humain est donc dans une position de grande dépendance, il se développe lentement, il ne peut pas se déplacer par ses propres moyens, il ne peut pas non plus s'accrocher à sa mère comme ses lointains cousins primates. Certains auteurs font d'ailleurs l'hypothèse que cette nécessaire séparation motrice entre le bébé et sa mère chez les premiers hommes a pu favoriser l'apparition d'un canal audio pour communiquer la détresse du bébé, et donc par là même favoriser l'apparition du langage [13]. Parallèlement, on voit apparaître l'importance des groupes avec un foyer à base communautaire, un partage de l'alimentation et toute une série de techniques pour

obtenir des nutriments qui probablement favorisent à la fois les apprentissages et la mobilité. Par ailleurs, contrairement aux primates, les écarts gestationnels vont se raccourcir alors que la durée de vie s'allonge, ce qui va favoriser, malgré l'augmentation de la dépendance de l'enfant, les familles nombreuses, les entraides entre frères et sœurs ou proches et donc au final, favoriser les apprentissages par proximité, imitation, comportement, et également les héritages culturels [14].

Plus généralement, alors que dans la plupart des espèces mammifères le rôle du mâle est limité à la période de la sexualité et du don de gamètes, l'espèce humaine fait partie des quelques espèces de mammifères où il a un rôle dès les premières années dans la formation du groupe et de la cellule familiale [15]. Enfin, l'humain se caractérise également par sa fantastique capacité de représentation qui trouve son aboutissement dans le développement du langage et des métalangages, soulignant par là même l'importance de la communication et des interactions entre individus de l'espèce humaine. Cette question des interactions entre individus se retrouve dans les notions de liens précoces ² (« pair bonding » des anglo-saxons ³) et également dans la diversité des pratiques sexuelles de l'espèce humaine et des conduites amoureuses. Ce bref rappel souligne que d'un point de vue de l'évolution, l'espèce humaine se trouve dans un positionnement évolutif qui rend compte de l'importance du développement précoce d'une part, et des interactions avec ses proches, et son environnement d'autre part.

Caractéristiques des liens d'attachement mère-bébé chez les mammifères

Si l'on reprend dans une perspective évolutionniste comment les relations d'affiliation et la construction des comportements d'attachement s'organisent, on peut retenir les évolutions significatives décrites dans la figure 1 [d'après 14]. A partir des 3 principales caractéristiques des soins parentaux chez les mammifères — à savoir la formation rapide de lien d'attachement, la synchronie comportementale et le lien privilégié d'attachement mère/bébé — Feldman propose d'isoler ce qui distingue l'humain des autres mammifères et comment au cours de l'évolution on passe de conditions d'attachement fondé sur la promiscuité, l'olfaction et le nid chez le rongeur à des conditions d'attachement fondé sur l'exclusivité, la multisensorialité, le partenariat et la culture chez l'humain. Les soins peuvent être définis comme un processus de type trophallaxie — les échanges multisensoriels concourent à l'orientation d'approche et permettent la collaboration en congénères de même espèce — et ils incluent pour l'humain une évolution des comportements parentaux qui ont permis aux phénomènes de synchronie de s'affranchir de l'olfactif et du toucher, donc d'agrandir la distance tout en gardant le lien possible.

² On peut définir les liens précoces comme l'ensemble des liens constitués pendant les 2 premières années de vie par un juvénile lors des interactions précoces entre lui-même et ses parents.

³ Les anglo-saxons ont choisi la notion de « pair bonding » qui rend compte tout autant de la constitution des liens précoces que de la faculté pour un adulte de faire lien avec un autre (par exemple dans les échanges amoureux).





	RONGEURS 	PRIMATES NON-HUMAINS 	HUMAINS 
Contexte	Nid et portée	Groupes sociaux	Maternage, paternage et famille
Temporalité	Immédiate, brève, nécessitant la présence online de stimuli provenant du bébé	Relations fondées sur les prédictions associées aux attentes sociales	Informé du passé et concerné par le futur. Intergénérationnel
Sensorialité	Olfactive	Visuelle, multisensorielle	Visuelle, auditive, multisensorielle, intermodale et associative
Comportement	Centré sur le toucher	Centré sur le toucher et la vision	Le touché devient la synchronie face à face. Le canal audio permet le développement d'un dialogue.
Emotion	Emotion négative indicateur de danger	Mimique faciale investie positivement	Importance de la valence émotionnelle positive (en audio et visuel)
Hormones	Préparation via les hormones pendant la grossesse, puis provoqué par les hormones autour de la naissance. Attachement sous contrôle hormonal	Préparation et mise en place hormonale. Attachement non hormonaux dépendant	Préparation et mise en place hormonale. Attachement non hormonaux dépendant et non grossesse dépendant
Cerveau	Réseau limbique	Réseau limbique connecté avec le néocortex	Réseau limbique connecté via projections bidirectionnelles aux réseaux pour l'empathie, les neurones miroirs, la mentalisation, et la régulation émotionnelle
	Attachement fondé sur la promiscuité, l'olfaction et le nid 		Attachement fondé sur l'exclusivité, la multisensorialité, le partenariat et la culture

FIG. 1. — Caractéristiques des liens d'attachement mère/bébé chez le rongeur, le primate et l'humain (modifiée d'après Feldman, 2015 [14])

Nous avons ajouté dans cette proposition de Feldman, l'importance à notre sens qu'a pris au cours de l'évolution l'investissement émotionnel positif dans les liens d'affiliation et dans la construction d'un attachement sécurisé⁴. Chez le rongeur, la valence émotionnelle négative est prévalente et constitue un élément d'alarme déterminant pour le partage du danger et la réponse au stress. Chez l'humain le répertoire des émotions dites négatives est beaucoup plus subtil mais celles-ci restent associées à la peur et au danger. Pourtant on voit chez le singe, que les mimiques faciales existent et peuvent être investies dans un mode de communication non verbale entre congénères et même avec des significations différentes en fonction de la culture du groupe au sein d'une même espèce [16]. Chez l'humain, le fait de pouvoir augmenter la distance des liens précoces est contemporaine de l'apparition d'un canal verbal/audio qui va devenir dès le début des relations précoces mères bébés un mode de communication déjà intentionnelle [9, 17]. Cela permet également à la mère « de poser le bébé » tout en gardant un « œil » auditif sur lui et le signal de détresse devient les pleurs du bébé [13]. Dans le même temps, la mère va développer un mode de parler au bébé dit mammanais qui est une modalité universelle présente dans toutes les cultures et qui est très riche en valence émotionnelle [18]. Nous pensons que cette valence émotionnelle positive joue le rôle d'un amplificateur positif pour la

⁴ Le besoin d'attachement d'un bébé s'incarne au cours des interactions précoces entre lui et ses parents. La résultante de ce processus est la constitution d'une confiance de base ou sentiment de soi. Lorsque celle-ci est suffisamment solide, le bébé peut rester seul sans trop s'inquiéter, chercher son parent et le retrouver avec plaisir. On parle alors d'attachement sécurisé. Dans les cas plus défavorables, la confiance de base est instable et le bébé manifeste détresse, inquiétude, désarroi quand il est laissé seul. On parle d'attachement insécuré.

constitution des liens précoces, mais aussi des liens amoureux renforçant par là même les liens intergénérationnels. D'ailleurs, le caractère incarné dans le corps (embodiment au sens anglo-saxon) des émotions et l'apparition de la valence positive au cours de l'évolution dont nous faisons l'hypothèse, est bien rendue par l'opposition peur/stress/agitation et détente/béatitude/relaxation. Côté émotions faciales, on voit au cours de l'évolution comment la perte des poils chez l'homme par rapport au singe va rendre beaucoup plus visibles les expressions faciales dont le paradigme chez le bébé (en opposition aux pleurs) est le sourire. Les échanges précoces sont donc non seulement multi-sensoriels mais également émotionnellement incarnés positivement et/ou négativement.

Rôle de l'ocytocine dans la mise en place des liens d'attachement

La figure 1 montre clairement qu'en fonction des espèces, les signaux sociaux qui vont être échangés par le bébé et le parent au cours des soins précoces, sont extraordinairement variés. Pourtant, l'un des mécanismes de régulation les plus importants dans l'instauration de la parentalité et des interactions précoces, est par contre lui tout à fait bien conservé au cours de l'évolution. Il s'agit des régulations hormonales liées au couple ocytocine/vasopressine [6]. Ainsi, au cours de l'évolution, la modification des signaux sociaux via les stimuli olfactifs est très bien rendue par la dégénérescence des récepteurs à l'ocytocine dans le bulbe olfactif en parallèle du désinvestissement de cette modalité entre insectes et mammifères, et même à l'intérieur de l'ordre des mammifères entre petits mammifères et primates [15].

Malgré les travaux pionniers de Victor Denenberg qui a été le premier à montrer la transmission non génomique de traits comportementaux chez l'animal dans les années 60 [19-20], il faut attendre la fin des années 90 pour voir reprendre ces études à travers les travaux de Michael Meaney et Frances Champagne pour comprendre les effets du stress et des séparations précoces sur le développement précoce. En utilisant des modèles de rongeurs, ces équipes ont montré que les séparations précoces et les soins maternels affectaient le développement des générations futures de rongeurs à travers des effets hormonaux et des modifications épigénétiques. Ces modifications s'avéraient transmises de génération en génération, étaient indépendantes du patrimoine génétique de l'animal lui-même, puisque ces expériences ont été réalisées chez des souris génétiquement clonées. On peut résumer brièvement les points les plus importants que ces expériences ont permis de mettre à jour : 1) les expériences de vie précoces ont un effet à long terme sur le comportement et les systèmes biologiques, en particulier lorsque les mères et leur bébé sont séparés ou quand la qualité des soins maternels varie de manière dramatique [20, 21] ; 2) Certaines expériences précoces peuvent affecter les générations futures, nous proposant un mécanisme non génomique pour la transmission de traits comportementaux [19, 22] ; 3) les comportements peu maternants qui influencent grandement l'épigénèse et les générations futures, peuvent être en partie réversibles si dès la naissance des bébés des générations suivantes on le remet dans des contextes

de lignées de mères maternantes ou si on bloque les mécanismes de marquage épigénétique de l'ADN en utilisant des bloqueurs de l'acétylation des histones juste après la naissance [23] ; 4) les variations naturelles des comportements de maternage (ex. augmentation des léchages du bébé) sont associées avec des différences dans l'expression des récepteurs centraux à l'ocytocine dont on sait qu'ils sont impliqués dans les comportements pro-sociaux [24].

On comprend donc l'importance de l'ocytocine dans l'instauration des liens précoces et des conduites de maternage [25]. L'ocytocine (ou les signaux régulés ou régulant ses variations) intervient à plusieurs niveaux. D'une part, elle prépare les modifications cérébrales et physiologiques liées à la délivrance et aux conduites de maternage. La sécrétion centrale d'ocytocine peut résulter de très nombreux stimuli sensoriels, physiques et physiologiques en partie en fonction de l'espèce (voir plus haut). D'autre part, elle participe à des régulations des comportements interactifs et prosociaux (comportements de maternage, liens d'affiliation, confiance) mais aussi de certains autres grands systèmes comme celui de la douleur et du stress qu'elle tend à diminuer [25].

Le concept de synchronie dans les systèmes interactifs

Les phénomènes de synchronie font le bonheur des photographes animaliers puisque oiseaux ou poissons sont capables de chorégraphie en groupe stupéfiante. Plusieurs définitions de la synchronie entre partenaires ont été proposées dans la littérature sous le registre des concepts de rythme, tour de rôle, réciprocité, affects partagés et interactions harmonieuses [10]. Pour notre part, nous retiendrons la définition proposée par Bernieri et reprise par Feldman dans le champ des interactions précoces. La synchronie est une adaptation dynamique et réciproque des comportements et états émotionnels des partenaires interactifs, d'un point de vue temporel et dyadique [7]. Appliqué aux interactions précoces, plusieurs tentatives de quantification et mesures ont été proposées sous forme de 3 types d'outils : (1) des échelles globales ; (2) des échelles spécifiques à la synchronie ; (3) des micro-annotations associées à des méthodes statistiques spécifiques (corrélations, analyses de récurrence...) [10]. Les études basées sur les annotations ou échelles ont montré que la synchronie est un signal social en soi. Ainsi, une plus grande synchronie interactive entre un bébé et un adulte est associée à une plus grande familiarité (par opposition à un partenaire inconnu), une mère bien portante (par opposition à une mère souffrante), à un développement normal (par opposition à un bébé au développement précoce pathologique) et de manière générale à un développement plus abouti à distance [10]. Les enjeux pour l'application de méthodes d'ingénierie sont (1) la prise en compte au plan computationnel de la dimension dyadique ; (2) la possibilité de tenir compte de la nature multimodale des échanges ; (3) le développement d'outils spécifiques pour extraire de manière précise et automatisée les signaux du bébé et de la mère ; (4) enfin la nécessité de rester inscrits dans la clinique en jeu. Les exemples suivants en sont une illustration.

COMMENT ÉTUDIER LES INTERACTIONS PRÉCOCES AVEC DES MÉTHODES AUTOMATISÉES DE TRAITEMENT DU SIGNAL SOCIAL

L'exemple des films familiaux de bébés ayant développé un autisme

Depuis l'étude princeps de Massie [26] et les travaux pionniers de l'équipe de Tours [27, 28], plusieurs groupes se sont intéressés à l'étude des signes précoces d'autisme à partir du recueil des films familiaux. Bien que rétrospectives et par essence sans procédure permettant des protocoles expérimentaux, ces études ont l'avantage de montrer le bébé dans son milieu naturel et en condition de vie ordinaire (bain, anniversaire, tétée, jeux et parc d'activité, Noël...). Au total, on constate très peu de signes avant l'âge de un an. De plus, ils sont souvent non spécifiques de la pathologie lorsque les études comprennent un groupe contrôle de bébés présentant une déficience intellectuelle [29]. On peut retenir néanmoins comme possibles signes précurseurs les troubles du regard social, l'absence de réponse à son prénom, les troubles de l'imitation, l'absence de réactivité, d'intérêt social, de sourire, et une moindre expression d'affects positifs, mais aussi les problèmes de langage, de motricité, de jeu et de développement cognitif [30]. Ils sont pour la plupart, peu sensibles et spécifiques et trop subtils pour la pratique courante [31].

En collaborant avec l'équipe de Pise, nous avons extrait l'ensemble des comportements des bébés mais aussi des parents en tenant compte des interactions réussies ou synchrones dans les films familiaux d'enfants autistes (N=15) appariés à des enfants typiques (N=15) et des enfants ayant une déficience intellectuelle (N=12) [32]. Pour ce faire, nous avons considéré la dynamique interactive en extrayant dans la base tout comportement du parent couplé à un comportement synchrone du bébé dans une fenêtre de 3 secondes. À travers la chronologie des comportements dans cette fenêtre synchrone, nous avons déterminé le sens de l'interaction [du parent vers le bébé] mais aussi [du bébé vers le parent]. On peut retenir qu'au premier semestre, les stimulations des parents sont essentiellement des vocalisations, mais aussi du toucher, et les réponses du bébé des vocalisations, des regards et des sourires. Les choses changent au deuxième et au troisième semestre, puisque les vocalisations des parents sont encore très majoritaires, mais le toucher est bien moins utilisé ; chez le bébé normal apparaissent beaucoup plus des comportements vers l'objet et des comportements intersubjectifs.

Lorsque les parents de bébé à devenir autistique répondent au bébé, on constate qu'ils ne diffèrent aucunement des parents d'enfants normaux, ce qui veut dire que leur parentalité est strictement normale. Par contre, lorsque le parent débute l'interaction avec son bébé à devenir autistique, on voit qu'il continue à utiliser le toucher jusqu'au troisième semestre, qu'il cherche à hyper-stimuler son enfant avec des vocalisations riches en prosodie émotionnelle (ou mamanais) et enfin que les pères sont significativement plus présents dans les interactions au 3^e semestre comparés aux pères d'enfants normaux [33]. En d'autres termes, ils sentent que leur bébé n'est pas

tout à fait comme les autres. Du côté du bébé à devenir autistique, on voit très nettement l'absence d'explosion des comportements intersubjectifs, même s'ils progressent d'un semestre à l'autre. Les principaux résultats sont résumés dans la figure 2.

Enfin, lorsqu'on explore la dynamique des comportements interactifs des 2 partenaires (le bébé et le parents) en utilisant des méthodes de factorisation en matrices non négatives et que l'on compare ces matrices via le calcul de l'information mutuelle normalisée (score de ressemblance), on voit que plus le semestre avance, plus les autistes perdent en ressemblance avec les typiques (au contraire des déficients intellectuels dont l'information mutuelle normalisée reste stable dans le temps vis-à-vis des typiques), montrant par là un développement déviant qui va s'accroître au fil des 3 premiers semestres de la vie [32].

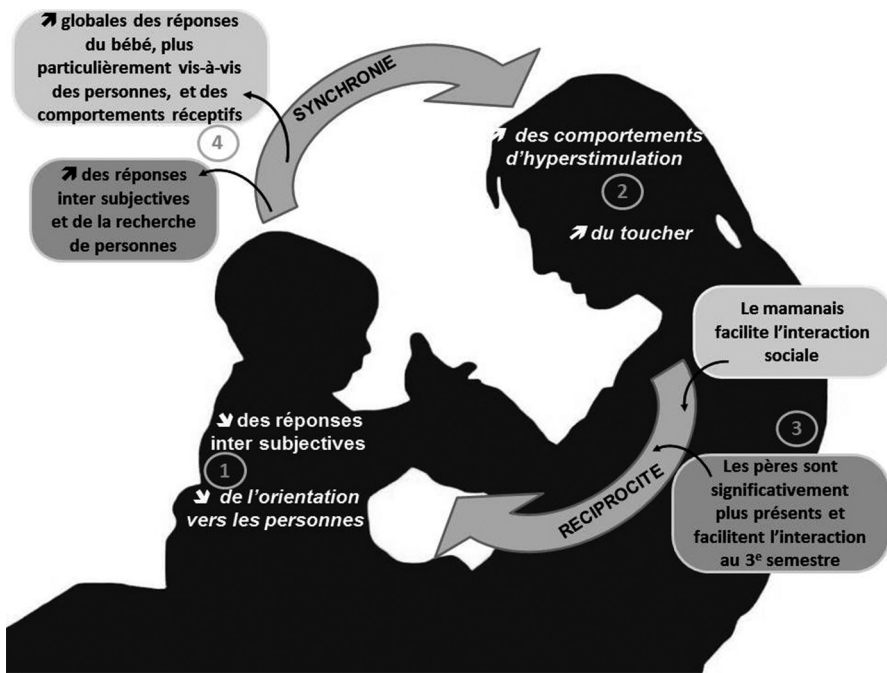


FIG. 2. — Bébés développant un tableau autistique à partir de l'étude des films familiaux : trajectoires pathologiques des comportements du bébé et changements dans les stimulations des parents pour s'adapter à leur enfant.

Dans cette figure, nous résumons les interactions précoces entre parents et bébés développant un tableau autistique à partir de l'étude des films familiaux. Les bébés montrent moins de comportements intersubjectifs et d'orientation vers les personnes¹. Les parents s'adaptent en utilisant plus de comportements d'hyperstimulation² et de toucher² (Saint-Georges et al., 2011). Les comportements

d'hyperstimulation et les comportements calmants sont définis à partir de vocalisations parentales qui cherchent à moduler et réguler le niveau d'engagement et l'humeur du bébé en cherchant à l'exciter ou au contraire le calmer. Les comportements d'hyperstimulation sont plein de prosodie émotionnelle (ou mamananais)^③, et cette prosodie est significativement associée à plus de réponses côté du bébé après une vocalisation parentale, plus particulièrement vis-à-vis des personnes, et plus de comportements réceptifs^④. Au troisième semestre, comparés aux pères de bébés connaissant un développement normal, les pères d'enfant développant plus tard un autisme vont être significativement plus présents dans les interactions^⑤. Les vocalisations paternelles vont être associées à plus de réponses intersubjectives et plus de recherche de personne chez les bébés à devenir autistique^④ (Cohen et *al.*, 2013 [33]).

Dans le cadre des études prospectives évaluant le devenir de bébés à haut risque d'autisme (par exemple frères et sœurs d'enfants autistes), la perspective du consortium de l'étude BASIS (British Autism Study of Infant Siblings) est particulièrement intéressante. A l'âge de 6 à 10 mois, 45 bébés à risque et 47 bébés sans risque, puis 43 bébés à risque et 48 bébés sans risque âgés de 12 à 15 mois ont été enregistrés en laboratoire pour 6-min d'interaction libre et cotés en aveugle selon une grille d'interaction. L'interaction semblait affectée par le statut à risque quel que soit d'ailleurs le devenir réel de l'enfant au plan clinique [34], mais toute chose égale par ailleurs, la réciprocité dyadique, la qualité émotionnelle du bébé et l'attention du bébé au parent à 12 mois pouvait prédire le devenir autistique du bébé à risque, alors que les atypicités développementales liées à l'autisme ne le permettaient pas [35]. Dans un autre groupe à risque d'autisme, à savoir les bébés souffrant d'un syndrome de West, la qualité des interactions précoces vers 12 mois s'est avérée aussi prédictive d'une évolution neuro-développementale défavorable [36]. On voit donc que la qualité de la relation au plan de la réciprocité et de l'engagement émotionnel positif du bébé s'avère très importante.

Dynamique motrice et ocytocine

L'équipe de Ruth Feldman a été l'une des premières à montrer de manière formelle le rôle de l'ocytocine dans les interactions précoces mère-bébé avec des phénomènes de mimétisme biologique liés à des modifications de la qualité des interactions [37]. Dans un essai en cross-over où des pères de bébés âgés de 6 mois en moyenne venaient participer à une interaction libre avec leur bambin après avoir reçu en inhalation de l'ocytocine ou du placebo, elle a montré que : 1) lorsque les pères recevaient en inhalation de l'ocytocine, il y avait bien un pic d'ocytocine salivaire mesurable ; 2) pendant l'interaction libre avec leur bébé, celle-ci s'avérait de meilleure qualité avec plus de toucher, de réciprocité sociale, de regards sociaux et de manipulations d'objets lorsque le papa recevait de l'ocytocine ; 3) par ailleurs, alors que le bébé ne recevait aucune molécule, il produisait un pic d'ocytocine salivaire lorsque le père avait reçu de l'ocytocine [38]. Pour explorer par quels mécanismes comportementaux et interactifs était médiée cette augmentation d'ocytocine chez le bébé, nous avons extrait

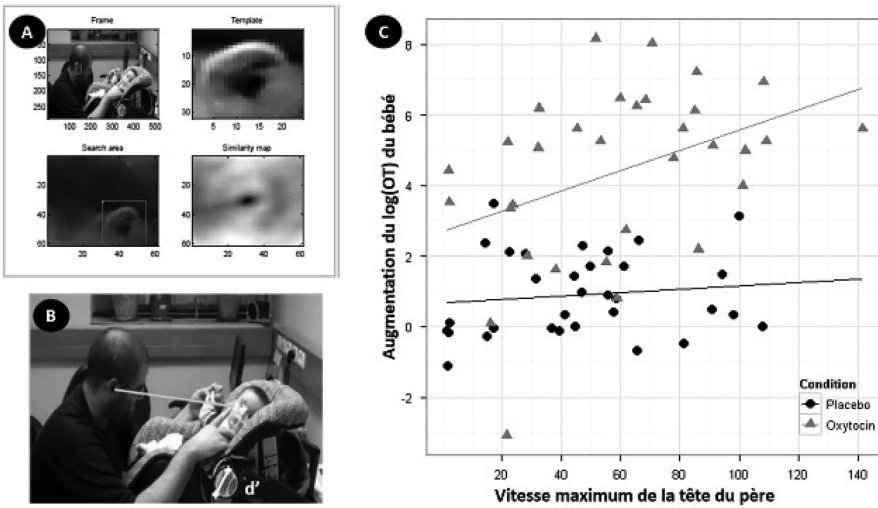


FIG. 3. — Effet d'une inhalation paternelle d'ocytocine (OT) sur les interactions pères-bébés et rôle de la vitesse de déplacement de la tête du père sur l'augmentation d'ocytocine chez le bébé.

Dans cette figure, nous expliquons en A comment nous avons suivi le déplacement de la tête du père en réalisant un suivi automatisé de l'oreille. En B, la distance d entre le père et le bébé pendant l'interaction a été estimée en mesurant la distance entre l'oreille du père et l'entre 2 yeux du bébé, normalisée sur la distance d' de la vis pour stabiliser le transat (la normalisation permet de tenir compte des biais de zoom et d'angle entre les différentes sessions filmées). En C, l'augmentation du log (ocytocine salivaire) du bébé est corrélée au maximum d'accélération de d qui équivaut à la vitesse de déplacement de la tête du père car à 6 mois le bébé se déplace très peu d'avant en arrière (Weisman et al, 2013 [40]).

deux types de signaux sociaux lors des interactions filmées, à savoir les vocalisations et tours de parole des partenaires ainsi que la distance relative entre le père et le bébé et ses dérivés, à savoir la vitesse et l'accélération. Si les vocalisations et les tours de parole ne semblaient pas modulés par l'inhalation d'ocytocine chez le père [39], par contre les paramètres de proxémie, et en particulier l'accélération relative qui dans cette expérience peut être estimée comme la vitesse de déplacement de la tête du père (puisque le bébé assis dans un transat bouge très peu d'avant en arrière), sont tout à fait modulés par l'ocytocine. En outre, l'amplitude de cette vitesse pendant l'interaction est extrêmement corrélée à l'augmentation d'ocytocine chez le bébé (figure 2) [40]. Outre le fait que nous savions que les paramètres de proxémie pouvaient être modulés par l'ocytocine, en particulier chez les couples adultes amoureux [41], ces résultats nous ont également permis de faire un lien avec les travaux sur le phénomène d'empreinte chez l'oiseau et nous avons émis l'hypothèse que l'humain gardait trace au plan phylogénétique de cette sensibilité au mouvement (ou motionese) qui pouvait être régulée par les variations d'ocytocine [40].

ÉTUDES DES DYADES PATHOLOGIQUES EN ANTICIPANT LA CAPTURE DU SIGNAL : LE CAS DES NÉGLIGENCE MATERNELLES SÉVÈRES

La négligence maternelle précoce est une des situations de maltraitance les plus complexes à aborder au plan clinique car les intervenants oscillent entre deux positions potentiellement contradictoires : d'une part soutenir la maman pour l'aider à ne plus négliger son enfant et répondre à ses besoins physiques et affectifs ; d'autre part, protéger l'enfant, répondre aux services sociaux et juridiques de protection de l'enfance et anticiper les séquelles sur le développement de l'enfant en recommandant un placement [42, 43]. En parallèle d'une étude clinique longitudinale centrée sur cette problématique de négligence, nous avons tenté d'encore plus complexifier notre niveau d'analyse automatisée des interactions précoces en proposant une capture d'information en 2D et 3D. En effet, les méthodes computationnelles offrent en théorie la possibilité d'étudier des signaux sociaux et comportementaux entre plusieurs partenaires de manière simultanée et dynamique ou continue [44, 45]. Nous avons d'abord créé un dispositif couplant dans le temps et dans l'espace des caméras 2D et 3D pour permettre la reconstruction en 3D des interactions mères bébés [46]. Dans une seconde étude, nous avons enregistré, en utilisant ce dispositif, 20 dyades mère — bébé (âgés de 13 à 36 mois) pendant 4 mn d'interaction libre. 10 dyades étaient considérées à très haut risque psychosocial du fait d'une négligence maternelle alors que les 10 autres n'avaient pas de risque spécifique (contrôles). À partir des données d'image 2D et 3D et de la reconstruction 3D de l'espace d'interaction, nous avons extrait des paramètres individuels (quantité de mouvement et ratio d'activité motrice pour chaque partenaire) et des paramètres dyadiques liés à la dynamique de la distance entre les têtes (contribution à la distance des têtes), au focus d'engagement (% de temps passé face à face ou orienté vers la tâche) et à la dynamique des tours de motricité (Ratio de synchronie, Ratio de recouvrement, et Ratio de pauses motrices). Une illustration vidéo est disponible sur le lien suivant [47]. Ces paramètres extraits automatiquement ont été comparés à une cotation experte de l'interaction à l'aide du CIB (Coding Interactive Behavior). Les résultats montrent que les paramètres individuels et dyadiques extraits corrélaient parfaitement aux scores du CIB. D'autre part, une classification par apprentissage statistique (Support Vector Machine) n'utilisant que les paramètres moteurs extraits à partir des enregistrements vidéo 2D et 3D permet de classer 100 % des dyades. Ces données motrices de bas niveaux sont donc suffisantes pour distinguer dyades pathologiques des dyades contrôles [48].

Cette méthode originale semble donc très prometteuse. Elle pourrait permettre, à bas coût, en utilisant des techniques computationnelles et des nouvelles technologies, d'étudier des interactions dans des contextes de psychopathologie même si la définition de paramètres d'interaction pertinents est un préalable. D'autre part, le couplage de méthode automatisée et de méthode par cotation externe experte autoriserait deux niveaux d'analyse temporelle distincts : dynamique pour la pre-

mière et intégrative pour la seconde qui pourrait permettre d'étudier des corrélats physiologiques contemporains aux interactions [49].

VERS UNE NOUVELLE APPROCHE : LA ROBOTIQUE DÉVELOPPEMENTALE

La robotique développementale propose d'associer la psychologie du développement et la robotique dans des programmes de recherche interdisciplinaires qui intègrent deux directions complémentaires de pensée [50]. D'un côté, la robotique développementale cherche à affiner notre compréhension des fonctions cognitives humaines les plus complexes en utilisant une approche synthétique et intégrée [51]. D'un autre côté, elle cherche à créer des architectures d'apprentissage pour des robots qui soient capables de reproduire des activités à l'œuvre au cours du développement cognitif de l'enfant. Celles-ci doivent apparaître pendant des interactions entre le robot et un environnement stimulant sensé modéliser le développement d'un enfant ou ses apprentissages [52-54]. C'est dans cette deuxième perspective que nous nous sommes placés pour étudier l'imitation néonatale. Avant même l'apparition du langage, le bébé humain est un fabuleux imitateur. La psychologie du développement inscrit d'ailleurs l'imitation néonatale dans les bases neurales des actions motrices et a souligné l'utilisation de l'imitation par le bébé comme outil précoce de développement en interaction avec l'environnement [55]. Certains auteurs pensent même que l'imitation constitue les fondements de la cognition sociale et les prémices du développement du moi puisqu'ils impliquent une forme très préliminaire de reconnaissance de l'autre au sens du « pareil à moi-même » dès le début de la vie [56].

À partir d'une architecture informatique permettant à des robots en interaction avec un partenaire d'apprendre par imitation [57], nous avons implémenté une plateforme robotique humanoïde pour interagir au plan moteur avec des partenaires. Le dispositif robotique produisait aléatoirement des mouvements qui devaient être imités par le partenaire. Après quelques minutes d'interaction, le robot comprend qu'il était imité, a appris la correspondance entre ce qu'il fait et ce qu'il voit et les rôles peuvent être inversés, ce qui nous garantissait le fait que le système avait appris par imitation. Dans une première expérience, nous avons utilisé trois groupes de partenaires et étudié comment le système apprenait par imitation avec chacun. Nous avons montré que le robot était capable de détecter la signature sociale de son partenaire puisque certains paramètres d'apprentissage permettaient de distinguer les enfants typiques, les adultes, mais également les enfants autistes [58]. Dans une seconde expérience, nous avons voulu tester l'hypothèse de Meltzoff qui propose que l'imitation néonatale serait les prémices de la reconnaissance de l'autre. Pour ce faire nous avons modifié l'architecture d'apprentissage par imitation en couplant un détecteur de nouveauté dont le réseau de neurones informatiques de sortie était un neurone étiquette pour chacun des partenaires d'interaction.

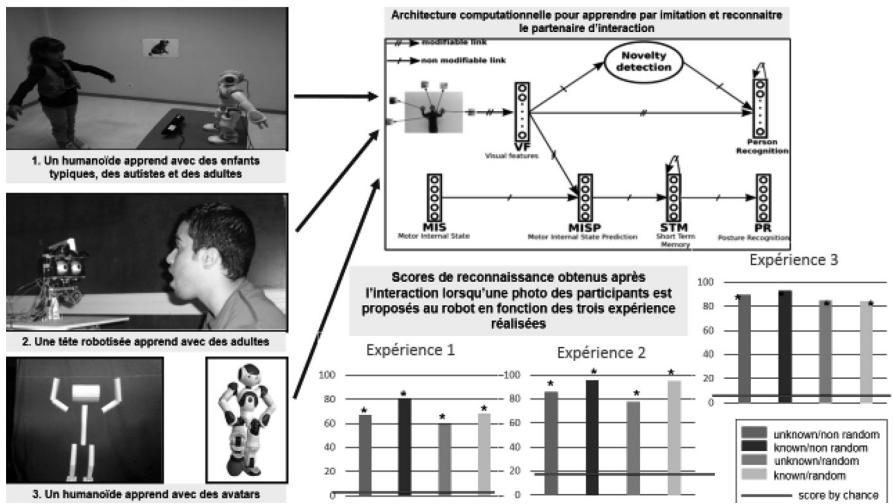


FIG. 4. — Aperçu schématique des expériences montrant l'apprentissage par imitation d'un robot et l'acquisition de la reconnaissance de l'autre pendant cet apprentissage.

Dans cette figure, nous présentons à gauche les 3 expériences d'interaction par imitation réalisées entre 2 plateformes robotiques (humanoïde pour les expériences 1 et 3 ; tête robotique pour l'expérience 2) et des partenaires (enfants typiques et autistes pour l'expérience 1 ; adultes pour les expériences 1 et 2 ; avatars pour l'expérience 3). En haut à droite, l'architecture computationnelle est présentée avec ses différents réseaux de neurones computationnels et leurs fonctions. En couleur, en bas à droite, nous présentons les scores de reconnaissance obtenus dans chaque expérience dans 4 conditions de tests. Tous les résultats sont très significativement au-dessus du hasard (d'après Boucenna et al., 2016 [59]).

Au total, l'architecture informatique comprenait une combinaison de plusieurs réseaux de neurones artificiels dédiés à l'extraction des indices externes visuels, l'état interne moteur du robot, la reconnaissance de posture, et le détecteur de nouveautés. L'apprentissage par imitation restait possible mais une nouvelle propriété est apparue pendant cet apprentissage à savoir la possibilité pour le robot de reconnaître son partenaire interactif s'il se présentait une seconde fois, par exemple sous forme de photo [59]. Afin de généraliser notre expérience qui avait utilisé la même procédure qu'en [58] nous avons également fait une expérience équivalente en utilisant une tête robotique et des mouvements faciaux, et également la même plateforme robotique humanoïde interagissant avec des avatars sans aucune caractéristique visuelle saillante. Dans tous les cas la reconnaissance de l'autre est apparue comme une propriété nouvelle du système [59].

Nous pensons que l'utilisation de robots comme outils pour modéliser le développement cognitif humain, basée sur des hypothèses théoriques issues de la psychologie du développement, confirme l'avenir de la robotique développementale. Par ailleurs, ces résultats illustrent comment la reconnaissance de l'autre pourrait

émerger de l'expérience imitative précoce, du mapping intercorporel, et de l'apprentissage statistique, puisque ces deux autres conditions étaient nécessaires dans l'architecture computationnelle mise en œuvre.

CONCLUSION

L'étude des interactions précoces reste un domaine complexe tant les signaux sociaux sont nombreux, diversifiés et multimodaux. S'il semble que certains mécanismes biologiques soient bien conservés au cours de l'évolution, les comportements d'affiliation sont eux bien différents d'une espèce à l'autre et doivent être étudiés pour chaque partenaire de l'interaction, dans deux directions (du bébé vers le parent ; et inversement) et de manière dyadique comme nous l'avons montré dans plusieurs études. Nous proposons dans le tableau 1 un bref rappel de ce parcours tenant compte des avancées que les méthodes d'ingénierie et d'études des comportements et signaux sociaux nous ont permis (indiqué en italique dans le tableau). Nous pensons que ces méthodes pourraient définir de nouvelles modalités d'investigation des comportements humains que nous proposons de décrire sous l'étiquette « imagerie comportementale » lorsque l'on étudie isolément un sujet ou « imagerie de l'interaction » quand deux ou plusieurs sujets sont étudiés simultanément.

TABLEAU 1. — Signaux sociaux impliqués dans les liens d'attachement et d'affiliation pendant les interactions précoces parents/bébés

Modalité	Type de signal	Espèce
<i>DU BÉBÉ AU PARENT</i>		
Auditive	Vocalisation par ultrason Pleurs Vocalisation	Souris Humain <i>Humain</i>
Olfactice	Odeur du bébé	Souris
Visuelle	Regard et contact oculaire	Primate
Physique	Caresse, stimuli au niveau du sein	Primate
<i>DU PARENT AU BÉBÉ</i>		
Auditive	Mamanais	<i>Humain</i>
Olfactive	Nipple odor	Tous les mammifères
Visuelle	“ Motionese ” Imiter	Oiseau, <i>Humain</i> Humain, <i>Robot</i>
Physique	Distance Portage Toucher affectueux	Oiseau Primate <i>Humain</i>
Sociale	Synchronie Parentalité partagée	<i>Humain</i> <i>Humain</i>

Modifié d'après Weisman et *al.*, 2015

RÉFÉRENCES

- [1] Freud A, Burlingham DT. Infants without families: Reports on the Hampstead Nurseries, 1939-1945. International Universities Press, NY, 1973.
- [2] Spitz RA. Anaclitic depression. *The Psycho-analytic Study of the Child*. 1946;2:313-342.
- [3] Bowlby J. L'attachement. Presse Universitaire de France, Paris, 1978.
- [4] Harlow HF, Zimmerman RR. Affectional responses in the infant monkey. *Science* 1959;130:421-432.
- [5] Lorenz K. Der Kumpan in der Umwelt des Vogels ; der Artgenosse als auslösendes Moment sozialer Verhaltensweisen. *J Ornithol*. 1935;83(2-3):137-215.
- [6] Insel, T.R. The challenge of translation in social neuroscience: A review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron*. 2010;65:768-779.
- [7] Feldman R. Parent-infant synchrony and the construction of shared timing ; physiological precursors, developmental outcomes, and risk conditions. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007; 48:329-54.
- [8] Tronick EZ, Cohn JF. Infant-Mother Face-to-Face Interaction: Age and Gender Differences in Coordination and the Occurrence of Miscoordination. *Child Dev*. 1989;60(1):85.
- [9] Jaffe J, Beebe B, Feldstein S, Crown CL, Jasnow MD. Rhythms of dialogue in infancy: coordinated timing in development. *Monogr Soc Res Child Dev*. 2001;66(2):1-132.
- [10] Leclère C, Viaux S, Avril M, Achard C, Chetouani M, Missonnier S, Cohen D. Why synchrony matters during mother-child interactions: a systematic review. *PlosONE* 2014;9(12):e113571.
- [11] Messinger DS, Mahoor MH, Chow SM, Cohn JF. Automated measurement of facial expression in infant-mother interaction: A pilot study. *Infancy*. 2009;14(3):285-305.
- [12] Hammal Z, Cohn JF, Messinger DS. Head movement dynamics during play and perturbed mother-infant interaction. *IEEE Trans Aff Comp* (in press)
- [13] Falk D. Prelinguistic evolution in early hominins: whence motherese? *Behav Brain Sci*. 2004; 27:491-503.
- [14] Feldman R. The neurobiology of mammalian parenting and the biosocial context of human caregiving. *Horm Behav*. 2016;77:3-17.
- [15] Broad KD, Curley JP, Keverne EB. Mother-infant bonding and the evolution of mammalian social relationships. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci*. 2006;361:2199-214.
- [16] Thierry B. Identifying constraints in the evolution of primate societies. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2013;368:20120342.
- [17] Hauser MD, Chomsky N, Fitch WT. The faculty of language: what is it, who has it, and how did it evolve? *Science*. 2002;298(5598):1569-79.
- [18] Saint-Georges C, Chetouani M, Cassel RS, Apicella F, Mahdhaoui A, Muratori P, Laznik MC, Cohen D. Motherese, an emotion- and interaction-based process, affects infants' cognitive development. *PlosOne* 2013;8:e78103.
- [19] Denenberg VH, Whimby AE. Behavior of Adult Rats Is Modified by the Experiences Their Mothers Had as Infants. *Science*. 1963;142:1192-3.
- [20] Denenberg VH, Rosenberg KM. Nongenetic transmission of information. *Nature*. 1967; 216:549-50.
- [21] Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, Sharma S, Pearson D, Plotsky PM, Meaney MJ. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*. 1997;277:1659-62.

- [22] Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*. 1999;286:1155-8.
- [23] Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. 2004;7:847-54.
- [24] Champagne F, Diorio J, Sharma S, Meaney MJ. Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:12736-41.
- [25] Nagasawa M, Okabe S, Mogi K, Kikusui T. Oxytocin and mutual communication in mother-infant bonding *Front Hum Neurosci*. 2012;6:e31.
- [26] Massie HN. Blind ratings of mother-infant interaction in home movies of prepsychotic and normal infants. *Am J Psychiatry*. 1978;135(11):1371-74.
- [27] Adrien JL, Faure M, Perrot A, Hameury L, Garreau B, Barthelemy C, et al. Autism and family home movies: preliminary findings. *J Autism Dev Disord*. 1991;21(1):43-9.
- [28] Adrien JL, Lenoir P, Martineau J, Perrot A, Hameury L, Larmande C, et al. Blind ratings of early symptoms of autism based upon family home movies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(3):617-26.
- [29] Saint-Georges C, Cassel R, Cohen D, Chetouani M, Laznik MC, Maestro S, et al. What studies of family home movies can teach us about autistic infants: A literature review. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2010;4(3):355-66.
- [30] Zwaigenbaum L. Advances in the early detection of autism. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(2):97-102.
- [31] Rogers SJ. What are infant siblings teaching us about autism in infancy? *Autism Res*. 2009; 2(3):125-37.
- [32] Saint-Georges C, Mahdhaoui A, Chetouani M, Cassel R, Laznik MC, Apicella F, et al. Do parents recognize autistic deviant behavior long before diagnosis? Taking into account interaction using computational methods. *Plos One*. 2011;6(7):e22393.
- [33] Cohen D, Cassel R, Saint-Georges C, Mahdhaoui A, Laznik MC, Apicella F, et al. Parentese prosody and fathers' commitment facilitate social interaction in infants who will later develop autism. *Plos One*. 2013;8(5):e61402.
- [34] Wan MW, Green J, Elsabbagh M, Johnson M, Charman T, Plummer F. Parent-infant interaction in infant siblings at risk of autism. *Research in Developmental Disabilities*. 2012; 33(3):924-32.
- [35] Wan MW, Green J, Elsabbagh M, Johnson M, Charman T, Plummer F, et al. Quality of interaction between at-risk infants and caregiver at 12–15 months is associated with 3-year autism outcome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013;54(7):763-71.
- [36] Ouss L, Saint-Georges C, Robel L, Bodeau N, Laznik MC, Crespín GC, Chetouani M, Bursztejn C, Golse B, Nabbout R, Desguerres I, Cohen D. Taking into account infant's engagement and emotion during early interactions may help to determine the risk of autism or intellectual disability in infants with West syndrome. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2014;23(3):143-9.
- [37] Feldman R, Gordon I, Zagoory-Sharon O. Maternal and paternal plasma, salivary, and urinary oxytocin and parent-infant synchrony: considering stress and affiliation components of human bonding. *Dev. Sci*. 2011;14(4):752-761.
- [38] Weisman O, Zagoory-Sharon O, Feldman R. Oxytocin Administration to Parent Enhances Infant Physiological and Behavioral Readiness for Social Engagement. *Biological Psychiatry*. 2012;72(12):982-9.
- [39] Weisman O, Chetouani M, Saint-Georges C, Bourvis N, Zagoory-Sharon O, Delaherche E, Cohen D, Feldman R. Dynamics of Non-verbal Vocalizations and Hormones during Father-Infant Interaction. *IEEE Transactions on Affective Computing*. 2015; DOI:10.1109/TAFFC.2015.2478468.

- [40] Weisman O, Delaherche E, Rondeau M, Chetouani M, Cohen D, Feldman R. Oxytocin Shapes Parental Motion Characteristics during Parent-Infant Interaction. *Biology Letters*. 2013; 9:e20130828.
- [41] Scheele, D, Striepens, N, Güntürkün O, Deutschländer S., Maier W, Kendrick KM, Hurlemann R. Oxytocin modulates social distance between males and females. *J Neuroscience*. 2012; 32:16074-9.
- [42] Dubowitz H, Bennett S. Physical abuse and neglect of children. *Lancet*. 2007; 369(9576):1891-99.
- [43] Keren M, Feldman R, Tyano S. Diagnoses and Interactive Patterns of Infants Referred to a Community-Based Infant Mental Health Clinic. *J Am Acad Child Adoles Psychiatry*. 2001; 40(1):27-35.
- [44] Vinciarelli A, Pantic M, Bourlard H. Social Signal Processing: Survey of an Emerging Domain. *Image Vision Computing*. 2009;27(12):1743-59.
- [45] Delaherche E, Chetouani M, Mahdhaoui A, Saint-Georges C, Viaux S, Cohen D. Interpersonal Synchrony: A Survey of Evaluation Methods across Disciplines. *IEEE Trans Aff Comp*. 2012; 3(3):349-65.
- [46] Avril M, Leclère C, Viaux S, Michelet S, Achard C, Missonnier S, Keren M, Cohen D, Chétouani M. Social signal processing for studying parent-infant interaction. *Frontiers in Psychology* 2014;5:e1437.
- [47] <https://cloud.isir.upmc.fr/owncloud/public.php?service=files&t=73c96bd42f7c6052a53dd096f3b627b0>
- [48] Leclère C, Avril M, Viaux-Savelon S, Bodeau N, Achard C, Missonnier S, Keren M, Feldman R, Chetouani M, Cohen D. Interaction and behaviour imaging: a novel method to measure mother-infant interaction using video 3D reconstruction. *Translational Psychiatry* (in press)
- [49] Meltzoff AN, Kuhl PK, Movellan J, Sejnowski TJ. Foundations for a New Science of Learning. *Science*. 2009;325(5938):284-88.
- [50] Cangelosi A, Schlesinger M. *Developmental robotics: from babies to robots*. The MIT Press, Cambridge MA ; 2015.
- [51] Pfeifer R, Lungarella M, Lida F. Self-organization, embodiment, and biologically inspired robotics. *Science*. 2007;318:1088-93.
- [52] Lungarella M, Metta G, Pfeifer R, Sandini G. *Developmental robotics: a survey*. *Connect. Sci*. 2003; 15:151-90.
- [53] Asada, M. et al. *Cognitive developmental robotics: a survey*. *IEEE Trans. Aut. Mental Dev*. 2009; 1:12-34.
- [54] Asada M. Towards artificial empathy: how can artificial empathy follow the developmental pathway of natural empathy? *Int. J. Soc. Robotics*. 2015;7(1):19-33.
- [55] Nadel J. *How imitation boosts development in infancy and autism spectrum disorder*. Oxford University Press, London. 2014.
- [56] Meltzoff AN. 'Like me': a foundation for social cognition. *Dev. Science*. 2007;10:126-134.
- [57] Gaussier P, Moga S, Banquet JP, Quoy M. From perception-action loops to imitation processes: A bottom-up approach of learning by imitation. *Appl. Artif. Intell*. 1998;12:701-27.
- [58] Boucenna S, Anzalone S, Tilmont E, Cohen D, Chetouani M and the Michelangelo Study Group. Extraction of social signatures through imitation learning between a robot and a human partner. *IEEE Transactions on Autonomous Mental Development*. 2014; 99:DOI: 10.1109/TAMD.2014.2319861.
- [59] Boucenna S, Cohen D, Meltzoff A, Gaussier P, Chetouani M. Cognitive developmental robotics: How robots learn to recognize individuals from imitating children with autism and other agents. *Scientific Report*. 2016;6:e19908. doi: 10.1038/srep19908.

INFORMATION

Zika, une arbovirose et des moustiques : quels risques pour la métropole ?

Zika: arbovirus and mosquitoes: what risks for a metropolis?

François BRICAIRE *, Pierre BÉGUÉ *, *au nom de la commission « maladies infectieuses et tropicales »*

Les faits

Une épidémie due au virus Zika sévit depuis plusieurs mois en Amérique du Sud et centrale, et notamment dans les Antilles françaises.

Le virus Zika, Arbovirus de la famille des Flaviviridae, est transmis par des moustiques et notamment des *Aedes*, dont *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, de plus en plus répandus dans le monde. Reconnu en Afrique en 1947, ce virus a provoqué une épidémie en 2013-2014 en Polynésie française et il a gagné depuis 2015 le Brésil, la Guyane, l'Amérique Centrale et les Antilles.

La maladie

Maladie essentiellement bénigne, ne donnant aucun symptôme dans 80 % des cas, elle provoque pour les 20 % restant après une période d'incubation de 3 à 12 jours, de la fièvre, des maux de tête, des douleurs articulaires, une hyperhémie conjonctivale, une éruption cutanée souvent prurigineuse, le tout régressant en quelques jours, sans séquelle.

Il existe deux réserves importantes à cette « bénignité » dues au neurotropisme du virus Zika :

— D'abord et avant tout un risque d'atteinte embryo-fœtale chez les femmes enceintes, certaines pouvant donner naissance à des enfants microcéphales. La relation causale entre infection virale Zika et microcéphalie semble à ce jour bien établie. Même si des discussions ont pu exister sur une responsabilité de subs-

* Membre de l'Académie nationale de médecine

tances anti moustique, anti larvaires susceptibles d'être toxiques, les analyses épidémiologiques, les constatations observées, la présence du virus dans le système nerveux chez les fœtus vient démontrer la réalité de ce risque. C'est semble-t-il au cours du premier trimestre de la grossesse que le risque est maximum. Le risque est d'autant plus important que les formes asymptomatiques chez la mère, n'empêchent pas le risque d'atteinte fœtale.

En dehors des microcéphalies, d'autres malformations sont possibles : agénésie du corps calleux, hypoplasie cérébrale, asymétrie ventriculaire, rétinopathies. [1].

- Ensuite, le risque de voir, dans quelques cas, l'apparition d'un syndrome de Guillain-Barré, atteinte neurologique provoquant des paralysies des membres, parfois respiratoires, justifiant une hospitalisation en réanimation, paralysie habituellement lentement régressive.

La transmission du virus

Pour qu'une arbovirose puisse se développer dans une zone géographique déterminée, il faut :

- la présence du moustique vecteur : *Aedes albopictus* notamment, ce qui suppose des conditions climatiques favorables à son développement (température — humidité),
- l'arrivée dans la zone d'un sujet porteur du virus, qui sera piqué par le moustique qui le transmettra à une population n'ayant jamais rencontré le virus jusqu'alors.

Des cas de transmission sexuelle, rares, ont été signalés. Cette transmission paraît accessoire mais pourrait persister jusqu'à six mois dans l'immédiat, il apparaît raisonnable d'utiliser des préservatifs pour une durée d'au moins 1 mois en cas de rapport sexuel avec un homme revenant d'une zone d'épidémie et pendant la durée de la grossesse pour une femme enceinte. Les hommes sont exclus de dons de sperme pendant cette période.

La transmission par le sang est possible justifiant des restrictions temporaires pour des dons de sang. Une exclusion de 28 jours est également instaurée pour ceux revenant d'une zone contaminée.

Quel est le risque en France métropolitaine ?

- Le moustique *Aedes albopictus*, présent en France depuis plusieurs années d'abord dans les Alpes Maritimes puis le Var, les Bouches du Rhône, s'étend progressivement vers le nord, suivant globalement l'autoroute A6.
- Il est présent maintenant dans un peu plus d'une vingtaine de départements allant jusqu'aux abords de l'Ile de France.
- Ceci constitue donc un risque potentiel mais seulement dans la période où les moustiques peuvent proliférer, donc pendant les mois d'été (mai à octobre).

En pratique au retour d'une zone où le virus Zika circule

- 1) Un dépistage de la maladie est proposé :
 - aux sujets symptomatiques présentant des symptômes compatibles avec une infection à virus Zika;
 - pour les femmes enceintes asymptomatiques de retour de zone atteinte ; on peut, en outre, leur proposer une échographie et un bilan biologique.
- 2) Le diagnostic de certitude repose sur la détection du génome viral par RT-PCR, dans le sang et les urines et ce dans les dix jours suivant l'apparition des premiers symptômes.
Un test sérologique pour détection d'anticorps est possible au CNR de Marseille à partir du 4^e jour suivant l'apparition des signes cliniques.
- 3) Pendant la grossesse, une amniocentèse peut être proposée si l'infection à Zika est confirmée chez la mère et que des anomalies échographiques sont constatés chez le fœtus et ce en accord avec l'équipe obstétricale du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

Toute femme enceinte suspecte d'infection à virus Zika doit être vue en consultation de gynécologie ou obstétrique. Une échographie montrant des anomalies biométriques céphaliques fœtales inférieures au cinquième percentile justifie un avis du CPDPN. En dessous du troisième percentile, une IRM systématique après 26 SA est demandé avec avis spécialisé en centre CPDPN. Si l'échographie est normale chez une femme infectée, une surveillance échographique « rapprochée » est nécessaire. [2]

Pour les femmes enceintes devant voyager et partir d'une zone indemne vers une zone où sévit l'épidémie à virus zika :

une consultation médicale est nécessaire pour les informer des risques d'embryo-fœtopathies, connaître les précautions à prendre dans ces zones, voire de décider de l'opportunité du voyage.

Comment lutter ?

Il n'existe à ce jour ni traitement antiviral spécifique, ni vaccin. Le traitement est symptomatique (paracétamol) ; les anti-inflammatoires sont contre-indiqués et l'acide salicylique est à éviter en raison de la coexistence de la Dengue dans les zones où circule le virus Zika.

Au-delà de la protection individuelle contre les piqûres des moustiques par des répulsifs appliqués sur la peau découverte (les *Aedes* piquent le jour) lorsque l'on se rend dans une zone infectée, ***il faut surtout lutter contre la multiplication des moustiques.***

- Pour les autorités, par la lutte antimoustique et antilarvaire (attention à la toxicité des produits).

- Individuellement, en éliminant attentivement autour de la maison tous les petits réservoirs d'eau pouvant héberger des œufs et permettre le développement de larves de moustiques : soucoupes sous une plante, sur un balcon, dans un cimetière, vieux pneus, etc.

L'infection à virus Zika est à déclarer à l'ARS si :

- RTPCR Zika positive
- Ou sérologie positive en IgM
- Ou séroconversion avec taux multiplié par 4 des IgG.

RÉFÉRENCES

- [1] Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, et *al.* Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *EuroSurveill.* 2016;21(13). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.13.30181.
- [2] Haut conseil de santé publique. Avis relatif à l'actualisation de l'avis du HCSP du 28 juillet 2015 relatif à la prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika. 20 janvier 2016. [En ligne] Disponible sur : <www.hcsp.fr>

RAPPORT 16-07

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie saisie dans sa séance du mardi 21 juin 2016, a adopté le texte de ce rapport avec 54 voix pour, 9 voix contre et 17 abstentions.

Prise en charge des maladies chroniques : redéfinir et valoriser le rôle du médecin généraliste

MOTS CLÉS : MALADIE CHRONIQUE. MÉDECINE GÉNÉRALE. OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE. ÉDUCATION DU PATIENT COMME SUJET. PRÉVENTION PRIMAIRE. TÉLÉMÉDECINE

Improving management of chronic diseases by generalist practitioner

KEY WORDS : CHRONIC DISEASE. GENERAL PRACTICE. PATIENT COMPLIANCE. PATIENT EDUCATION AS TOPIC. PRIMARY PREVENTION. TELEMEDICINE

Claude JAFFIOL *, Pierre GODEAU *, Bernard GROSBOIS * (Rapporteurs)

Au nom de la commission XVI (Parcours de soins et organisation de soins)

Les rapporteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de ce rapport.

RÉSUMÉ

Les maladies chroniques sont la première cause de décès et la source principale des dépenses de santé. Leur dépistage précoce permet de limiter leur gravité évolutive et de réduire sensiblement leur coût. Mais, leur suivi thérapeutique se heurte à deux obstacles : le défaut fréquent d'observance du traitement par le patient et aussi, plus rarement, l'inadaptation thérapeutique à l'évolution clinique par le médecin. C'est pourquoi, il faut revoir fondamentalement la prise en charge du patient chronique pour le rendre autonome dans la gestion de sa maladie tout en donnant au praticien les moyens de gérer et de coordonner les diverses étapes de son parcours de soin. Cela exige de changer les mentalités de part et d'autre, mais aussi de donner au praticien les moyens financiers lui permettant de consacrer à

* Membre de l'Académie nationale de médecine

ses patients plus de temps, au centre d'une nouvelle organisation interprofessionnelle. La prévention et l'éducation thérapeutique du patient (ETP) sont les clés de cette révolution thérapeutique, fondée aussi sur l'éducation à la santé, une meilleure formation des professionnels de santé, un accès accru au numérique, mais aussi et surtout la reconnaissance, par des mesures concrètes, de la place du médecin généraliste dans un nouveau parcours de soins où il doit avoir un rôle central de coordination.

SUMMARY

Chronic diseases lead to most of deaths and health expenses in developed countries. Early diagnosis prevents these diseases from complications and decreases their cost.

Two factors may affect the quality of therapeutic control during the follow up: poor compliance in drug use by the patient and clinical inertia by the general practitioner, both leading to a reduced efficiency of therapy, increased complications and health expenses. Therapeutic education of the patients is the best response to improve the management of chronic diseases.

However, most practitioners are unable to assume all the steps of health's path including early diagnosis, prevention of chronic diseases, control and therapeutic education.

The reasons are the lack of formation, lack of time and financial difficulties.

To improve this situation we suggest:

- to include psychological, social and therapeutic education in the course of medical studies with a practical formation in urban and rural areas with a particular attention for deprived populations.*
- to develop therapeutic education and the use of e-health for general practitioners.*
- to improve the links between private and hospital practices.*
- to increase the number of medical centers including medical and paramedical practitioners participating to a global health network coordinated by the general practitioner.*

Les maladies chroniques sont la première cause de mortalité dans le monde, responsables de 63 % des décès. En France, elles affectent environ 15 millions de personnes, soit 20 % de la population, parmi lesquelles 9 millions sont déclarées en affections de longue durée (ALD). Les populations précaires sont particulièrement concernées. Les maladies chroniques sont en expansion du fait de l'allongement de la durée de vie mais aussi à cause de nouveaux modes d'existence et de multiples facteurs environnementaux pathogènes.

Elles engendrent des incapacités, altèrent la qualité de vie et nécessitent des traitements de plus en plus coûteux qui les placent largement en tête des dépenses de santé, soit 65 milliards d'euros par an dans notre pays.

La prise en charge des maladies chroniques bénéficie du régime ALD qui assure un remboursement de l'ordre de 100 % pour 30 affections comportant un traitement prolongé. En fait, les malades doivent supporter un reste à charge correspondant à des soins exclus du forfait, source d'aggravation des inégalités sociales.

La prévention, le parcours de soins, l'éducation thérapeutique des patients et la responsabilité de chaque acteur dans la prise en charge des maladies chroniques ont déjà fait l'objet de nombreuses publications et propositions de la part d'institutions privées ou publiques.

Il ne s'agit donc pas de revenir sur ces questions bien étudiées [1-3], mais de se focaliser sur les :

- obstacles que le médecin généraliste rencontre dans son rôle de coordonnateur, afin de proposer des ;
- solutions concrètes, économiquement réalisables et bénéfiques, à la fois, pour les patients, les praticiens de premier recours et l'assurance maladie.

A. MALADIES CHRONIQUES : QUELLE DÉFINITION ?

De plus en plus fréquentes, évolutives, complexes et recouvrant de multiples affections, les maladies chroniques ne répondent que très partiellement aux définitions officielles.

Les approches par pathologie, couramment utilisées, sont de moins en moins adaptées aux considérations de santé publique où prédomine la prise en compte des coûts liés à des complications communes à des affections de nature différente. La définition de l'OMS, selon laquelle « *une maladie chronique est une affection de longue durée qui, en règle générale, évolue lentement* », ne prend pas en compte tous les facteurs qui conditionnent la notion de chronicité.

En effet, la durée ne peut être considérée comme le seul critère sans tenir compte des conséquences très différentes de maladies prolongées toute la vie mais peu handicapantes qui s'opposent à des pathologies d'évolution plus rapide qui hypothèquent lourdement la qualité de vie et la durée de la survie.

Les *Centers for Disease control and Prevention* (CDC) américains [4] les définissent comme des affections non transmissibles, de longue durée, qui ne guérissent pas spontanément et sont rarement curables. Or, certaines pathologies transmissibles ont, actuellement, une évolution très prolongée en raison

de l'efficacité de traitements de plus en plus performants devenant, de ce fait, des maladies chroniques. On peut citer, à titre d'exemples, l'infection par le VIH et l'hépatite C.

Quatre pathologies occupent une place prioritaire en raison de leur prévalence et de leur forte implication dans les dépenses de santé :

- *de nombreux cancers d'évolution prolongée grâce à l'efficacité des méthodes diagnostiques et le développement de traitements performants,*
- *le diabète dont la prévalence et le coût ne cessent d'augmenter,*
- *les maladies cardiovasculaires,*
- *les affections neurologiques et psychiatriques.*

S'y ajoutent :

- *les maladies respiratoires chroniques (asthme et broncho-pneumopathie obstructive),*
- *les maladies rares nombreuses et souvent méconnues,*
- *les pathologies dermatologiques, hépato-gastro-entérologiques et rhumatologiques,*
- *l'insuffisance rénale terminale dialysée.*

B. LES PARCOURS D'OBSTACLES DANS LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES CHRONIQUES PAR LE MEDECIN GENERALISTE.

Ces obstacles sont à l'origine de retards diagnostiques et de difficultés rencontrées par le médecin généraliste à toutes les étapes du parcours de soins.

Si les praticiens de premier recours doivent avoir un rôle prépondérant dans le suivi des maladies chroniques, il faut reconnaître que, du fait de leur complexité, ces pathologies ne peuvent plus, aujourd'hui, être efficacement prévenues, diagnostiquées et correctement traitées, en dehors d'un contexte pluri-professionnel.

Comment concevoir cette organisation en y intégrant à sa juste place le médecin généraliste ?

Peut-on le situer au cœur de ce nouveau parcours de soins, sans avoir redéfini les contours de sa mission et surtout les moyens qui doivent y être alloués ?

1 — Les obstacles au dépistage et au diagnostic

Trois situations peuvent se présenter :

- *la plus facile*, en apparence, concerne des pathologies qui se présentent avec des symptômes caricaturaux (crises angineuses, insuffisance respiratoire majeure, etc...) paraissant inauguraux mais, en réalité, révélateurs d'une maladie chronique longtemps méconnue.

- *la plus fréquente* se réfère à des affections de diagnostic difficile en raison de leur symptomatologie atypique conduisant à des errances diagnostiques et des retards thérapeutiques préjudiciables pour le patient et coûteux pour l'Assurance Maladie ;
- *la plus trompeuse* concerne des maladies chroniques asymptomatiques. Longtemps ignorées, elles se révéleront à un stade où, devenues irréversibles, apparaîtront des complications qui grèveront le pronostic fonctionnel et vital. Cette situation concerne de nombreuses affections que rencontrera souvent le médecin généraliste. Citons, à titre d'exemple, le diabète de type 2, les cardiopathies ischémiques silencieuses, les bronchopathies chroniques obstructives à leurs débuts, les apnées du sommeil. Leur dépistage précoce nécessite, de la part des praticiens de premier recours, un intérêt soutenu et une grande disponibilité pour engager de façon durable une politique efficace de prévention.

Face à ces difficultés diagnostiques, les principaux obstacles rencontrés par le généraliste sont l'isolement, le manque de temps et de moyens alors que l'approche de pathologies complexes exige suffisamment de disponibilité et un recours à des compétences multiples au sein d'un réseau de soins coordonné.

2. — Les difficultés dans le choix thérapeutique initial

Si ce choix peut être facile lorsqu'il s'agit d'une affection où existent des schémas thérapeutiques validés, les décisions s'avèrent plus difficiles en cas de pathologies complexes, en particulier chez le sujet âgé. Toute prescription thérapeutique devra évaluer les risques liés à ses effets indésirables et éviter les poly-médications sources fréquentes d'inobservance. Les traitements engagés devront être personnalisés et contextualisés, ce qui suppose une parfaite connaissance du patient dans toutes ses composantes, économiques, psychologiques, familiales, professionnelles et sociales.

De nombreuses pathologies chroniques (cancer, diabète de type 1, asthme sévère, pied diabétique, insuffisance cardiaque), nécessiteront un avis spécialisé de même que le recours à de nouveaux médicaments de plus en plus coûteux et de manipulation difficile pour un médecin isolé..

À ce stade, seule une nouvelle organisation fondée sur l'inter-professionnalité et la mise en place de réseaux interdisciplinaires, permettra au médecin généraliste de rester le coordonnateur indispensable du parcours de soins. Il jouera un rôle essentiel pour assurer un choix équilibré entre les multiples prescriptions spécialisées qui s'ignorent souvent au risque de créer de fâcheuses interférences.

Il pourra rester connecté avec divers spécialistes au sein d'un réseau local, régional ou à distance, bénéficiant, grâce à ces contacts, d'une

actualisation de ses connaissances sur l'évolution exponentielle des progrès thérapeutiques.

3. — Les difficultés du suivi thérapeutique

La régularité du suivi des maladies chroniques est essentielle et doit souvent se poursuivre sur une très longue durée. Une grave erreur serait de considérer que le traitement initial sera maintenu sans adaptation tout au long du parcours de soins.

À ce niveau, deux difficultés essentielles peuvent se présenter :

— La non observance thérapeutique

Elle a des conséquences néfastes pour le patient, préjudiciables pour la santé publique et inflationnistes pour l'Assurance Maladie.

L'observance [5] est le degré d'application d'une prescription médicale par le malade (posologie, nombre et horaire des prises médicamenteuses, durée du traitement, recommandations associées). Un patient est considéré comme observant s'il prend au moins 80 % de son traitement. Dans les maladies chroniques, de multiples études confirment des taux d'observance insatisfaisants : 40 à 70 % dans l'hypertension artérielle, 60 % en moyenne dans le diabète de type 2, 50 % dans l'hypercholestérolémie, 30 à 67 % dans la polyarthrite rhumatoïde [5]. Selon les estimations de l'OMS, l'observance globale des traitements est en moyenne de 50 % dans les pays développés, et assurément moindre encore parmi les populations précaires.

Le degré d'observance dépend à la fois du système de soins, du patient, de la maladie, du traitement et du médecin traitant...

Le système de soins conditionne les possibilités d'accès aux soins et d'achat des médicaments.

Le patient réagit différemment selon son âge, la lassitude liée à la prise au long cours de médicaments trop nombreux ou comportant des effets secondaires. Le manque de conviction dans les effets positifs du traitement, en particulier lorsque la maladie est asymptomatique ou pauci-symptomatique, et le désir d'autonomie considéré comme une expression du « libre arbitre » sont également des freins à une bonne observance.

Les modalités d'administration du traitement, le nombre et l'horaire des prises, la forme galénique, les difficultés de conservation peuvent aussi être ressenties comme des contraintes.

En France, la non-observance est responsable d'un accroissement de la mortalité (8 000 décès par an lui seraient imputables) ; elle est, également, à l'origine d'une augmentation des complications, des rechutes de cancers, des

rejets de greffes et favorise la survenue de résistances bactériennes et virales. Les ré-hospitalisations liées au défaut d'observance représentent un million de journées par an. Ce qui induit des coûts directs estimés à 9 milliards d'Euros par an en France, comprenant les complications, les ré-hospitalisations et le fait que 25 à 50 % des médicaments prescrits ne sont jamais pris par les patients.

Le médecin généraliste associé au réseau pluridisciplinaire de prise en charge des malades (incluant les paramédicaux, les pharmaciens, les aidants professionnels médico-sociaux et familiaux) est la clé d'une meilleure observance.

La première piste est l'amélioration de la prescription. Elle passe par l'information initiale du patient sur sa maladie et ses conséquences ainsi que sur le rapport bénéfice risque du traitement. À ce niveau, la qualité de la relation médecin- malade est un élément déterminant. Chez les patients poly-pathologiques, le rôle du médecin généraliste est essentiel dans la coordination des prescriptions faites par différents spécialistes, d'où l'importance de créer et de renforcer les liens entre le praticien de proximité et les autres professionnels de santé.

— **Le retard et les erreurs dans l'adaptation thérapeutique [6-7]**

Cette situation s'observe lorsque le praticien ne recourt pas ou tarde à recourir à des thérapeutiques efficaces en vue d'empêcher la survenue d'événements ou de complications indésirables. Il peut s'agir de prescriptions de médicaments, d'examens complémentaires, de recommandations hygiéno-diététiques etc...

En fait, il faut distinguer deux situations :

- *Dans la première*, le médecin n'applique pas des règles bien établies qu'il connaît parfaitement et qui ne comportent aucune contre-indication, par exemple, s'il n'intensifie pas le traitement d'un sujet diabétique mal équilibré, au risque de favoriser la survenue des complications spécifiques. Pour paradoxale qu'elle soit, cette attitude s'explique lorsque le médecin surestime la qualité des soins dispensés, ou se cantonne à l'application routinière d'une stratégie thérapeutique. Mais, il faut aussi incriminer le système de soins où le praticien se retrouve isolé, débordé, sans formation continue et insuffisamment informé du fait de l'absence de registre des patients et d'aide à la décision.
- *Dans la seconde*, c'est volontairement que le médecin n'applique pas les règles de bonne pratique, parce qu'il estime que l'état de son patient justifie ses choix thérapeutiques même s'ils contreviennent aux recommandations officielles. C'est le cas du diabète multi-complicqué des personnes âgées ayant une hémoglobine glyquée élevée : alors que les règles de bonne pratique recommanderaient d'intensifier le traitement hypoglycémiant, les

données de l'étude ACCORD [8] et l'expérience clinique vont au contraire inciter le praticien à ne pas risquer de provoquer un accident cardiovasculaire en majorant le risque hypoglycémique.

Soulignons encore le risque que représente la multiplication inopportune de médicaments n'obéissant pas toujours aux règles de bonnes pratiques.

La non observance, comme l'inadaptation thérapeutique, est essentiellement due à une inadéquation de la place du médecin généraliste dans le parcours de soins :

- en amont avec les médecins spécialistes ou l'hôpital ;
- en aval avec le patient suivi en ambulatoire ;
- la solution existe, l'éducation thérapeutique du patient.

Encore faut-il la faire passer du stade abstrait où elle est bien établie à une mise en œuvre généralisée qui tarde faute de moyens logistiques et financiers.

4. — Les obstacles à l'éducation thérapeutique du patient (ETP) [9-12]

L'objectif de l'ETP est de rendre le malade plus autonome dans la gestion de son traitement en le responsabilisant.

Depuis 2009, la loi « Hôpitaux, Patients, Santé, Territoires » (HPST) a institutionnalisé l'éducation thérapeutique du patient et en a précisé, par décret, les modalités de mise en œuvre dans la prise en charge des maladies chroniques. Dans un rapport récent [9], l'Académie nationale de médecine a montré que le principal obstacle au développement en France de l'ETP vient des difficultés rencontrées par les médecins de premier recours à intégrer dans leur pratique, faute de temps, de formation et surtout d'un financement adapté à la prise en charge des patients chroniques.

C'est encore à l'hôpital qu'on trouve la plupart des structures d'ETP, alors que le besoin le plus important se situe en milieu libéral.

Mais, sur le terrain, les freins s'accumulent avec la lourdeur des démarches administratives, la complexité à former une équipe soudée et surtout les problèmes financiers dus, pour les médecins, au principe du paiement à l'acte et, pour les infirmières et diététiciennes, à l'absence de prise en charge financière.

Or, quelle que soit sa bonne volonté, le médecin généraliste ne peut pas pratiquer seul de vraies séances d'ETP qui demandent de longs échanges personnalisés avec le patient.

Plusieurs solutions sont envisageables :

- *Une ETP de proximité*, où le médecin joue le rôle de prescripteur et de coordonnateur d'une équipe pluri-professionnelle dont la composition peut

varier en fonction des possibilités locales (infirmière, diététicienne, pharmacien, patient expert etc...).

- *Une ETP au sein d'une structure plus importante* regroupant généralistes, spécialistes, paramédicaux, psychologues, etc., dans une maison médicale, un centre de santé, un hôpital, une maison de retraite..., conformément aux projets financés dans certaines conditions bien définies par les Agences Régionales de Santé (ARS).
- Mais, pour être efficace, il faut disposer à la fois d'un maillage territorial suffisant et de la possibilité de répéter les séances d'ETP tout au long du parcours de santé, ce qui exige des moyens financiers difficiles à débloquer dans le contexte de crise que nous connaissons.
- *Une ETP ambulatoire ou en ligne* peut être envisagée dans les régions défavorisées où la population isolée souvent âgée a des difficultés de déplacement.

C. — DONNER DU TEMPS ET DES MOYENS AUX MÉDECINS POUR EXERCER UNE MÉDECINE AU SERVICE DES PATIENTS : DES PISTES D'AMÉLIORATION

1 — Priorité : repenser la formation des étudiants en médecine.

Aucune réforme ne sera efficace et durable sans un changement profond de la pensée médicale et une nouvelle ouverture vers une médecine moderne et technologique, mais restant humaine, personnalisée et profondément hippocratique.

- La formation des étudiants en médecine essentiellement axée, en milieu hospitalier, sur le diagnostic et le traitement de pathologies organiques évoluant sur une courte durée n'est plus adaptée à une pratique où prédominera de plus en plus la prise en charge de maladies chroniques suivies en ambulatoire. L'abord de ces affections nécessite une connaissance du patient dans toute sa complexité bio-psychologique et son contexte socio-économique.
- La prévention des maladies chroniques, rôle essentiel du médecin généraliste, doit être introduite dans le cursus des études qui ne doivent plus être orientées exclusivement vers le diagnostic et la thérapeutique.
- Il conviendra d'assurer une part plus importante, dès le deuxième cycle, aux sciences humaines et socio économiques, à l'éducation thérapeutique et à la télé médecine en recourant à de nouvelles méthodes pédagogiques.
- Il serait souhaitable d'instituer un contrôle rigoureux des connaissances cliniques, théoriques et pratiques, à la fin du deuxième cycle, autorisant l'inscription à l'examen classant national qui devrait être organisé en tenant compte des besoins territoriaux en santé. L'internat des étudiants en

médecine générale devrait être porté à quatre ans avec des stages chez les praticiens et dans les consultations hospitalières réservées aux sujets en état de précarité (PASS). Ces deux mesures devraient améliorer les compétences cliniques des futurs praticiens et leur aptitude à pratiquer une médecine de la personne.

C'est donc au prix d'une transformation radicale de l'enseignement médical, fondée sur une formation humaniste faisant une part importante à la prévention et aux problèmes socio-économiques de la santé, assortie de stages chez les praticiens de ville (généralistes et spécialistes), complétée par une lecture critique des travaux scientifiques et un apprentissage de l'éducation thérapeutique des patients, que l'on peut espérer former utilement les médecins de demain.

2 — Réorganiser la pratique médicale [13-14]

Changer les modes d'exercice : la santé des patients [16], mais aussi l'avenir de notre système de protection sociale sont en jeu.

L'avenir est à l'inter-professionnalité qui suppose des structures adaptées pour une meilleure coordination entre tous les acteurs de santé, médicaux, paramédicaux, pharmaciens et associations de patients. L'exercice en groupe a la faveur des jeunes générations qui se rassemblent de plus en plus dans des maisons ou centres de santé ou encore sous la forme de pôles de santé. À ce jour, on recense 778 maisons de santé pluridisciplinaires, chacune comportant en moyenne cinq médecins et neuf paramédicaux dont un secrétariat. Il convient de souligner les avantages d'une telle organisation qui permettra d'accroître « *le temps médical* » de chaque praticien en le déchargeant des lourdes tâches administratives qu'il assume en acteur solitaire. Toutefois, cette nouvelle organisation devra tenir compte des contingences locales et du nombre de praticiens disponibles. Il convient, en outre, de casser les cloisonnements entre l'hôpital et la médecine de ville.

Mais ces nouveaux modes d'exercice ne se développeront que si les responsables publics via les ARS leur assurent un accompagnement suffisant : formation, aides techniques, secrétariat performant, incitations financières garanties dans le temps, tout en respectant la liberté d'exercice et l'indépendance des praticiens ainsi que le libre choix des patients, en évitant toute dérive bureaucratique.

L'exercice médical, encore majoritairement conçu en cabinet individuel n'est plus en phase avec la prise en charge des maladies chroniques qui exige des consultations de longue durée dans le cadre d'un travail d'équipe pluridisciplinaire, en réseau, à visée de prévention et de suivi thérapeutique. De nouveaux modes de rémunération en complément du paiement à l'acte devront être proposés.

Les bons résultats obtenus, dans le domaine du diabète, par la rémunération sur objectifs (ROSP) constituent une expérience intéressante qui méritera une adaptation et une mise à jour régulière par les professionnels de santé en fonction de l'évolution des pratiques médicales. Elle pourrait être étendue à d'autres pathologies

3. — Promouvoir la santé « connectée » ou « numérique » [15-16]

S'appuyer sur le développement exponentiel des outils numériques et du WEB pour mieux surveiller les maladies chroniques et faciliter les échanges entre praticiens au sein d'un réseau de santé dédié apparait comme une composante importante de leur prise en charge.

— *La télémédecine*, cette « forme de pratique médicale à distance utilisant des techniques de l'information et de la communication » est aujourd'hui encouragée par le législateur et déjà expérimentée dans plusieurs régions françaises dans de nombreux domaines médicaux (Loi HPST –2009). Il peut s'agir de procédures de télé-expertise, de télé-surveillance médicale, de télé-assistance médicale, de télé-consultation, de télé-chirurgie, etc., pour donner les meilleures réponses à distance.

- Dans le cadre de la régulation médicale, l'expérience en a été faite avec succès entre une maison de santé à Langogne (Lozère) et un service de médecine interne du CHU de Nîmes, permettant de résoudre des situations médicales complexes, tout en évitant aux patients des déplacements longs et coûteux.
- De même, le système DIABEO [17] paraît avoir amélioré le suivi et l'équilibre glycémique des diabétiques de type 1 qui en bénéficient.

La télémédecine intégrée dans le parcours de soins devrait pouvoir être inscrite dans la nomenclature pour la rémunération encadrée du suivi des pathologies au long cours ou de la durabilité de certains dispositifs médicaux connectés (pacemakers, prothèses).

— *Les progrès de la santé connectée* sont susceptibles de favoriser une meilleure observance, car les malades peuvent plus facilement récupérer leurs données de santé et les transmettre à leur médecin dans le cadre de leur suivi médical. Le développement de la télésanté (objets connectés, applications sur les téléphones mobiles) témoigne de l'intérêt que le grand public et les patients leur accordent, mais il faut rester vigilant car, à la différence de la télémédecine, ils n'ont encore donné lieu à aucune véritable régulation ni à aucune validation de la part des instances officielles.

— Soulignons enfin l'importance de généraliser le haut débit à toutes les régions françaises pour faire assurer l'égalité de tous les territoires de santé à ces services indispensables.

Le développement de la « santé connectée » sera de plus en plus incontournable, mais quels que soient les services rendus, à la fois aux médecins et aux patients, il convient de rester vigilant du point de vue éthique et déontologique.

Le Conseil National de l'Ordre s'est ainsi prononcé pour l'encadrement strict des offres numériques en santé afin d'éviter « l'ubérisation » des prestations médicales et de certaines dérives commerciales (Rapport du CNOM de Janvier 2015) [18].

Il est effectivement indispensable de recueillir le consentement libre et éclairé de la personne malade, après l'avoir informée sur le procédé utilisé. Le dossier du patient doit contenir des informations précises sur les actes recourant à la télémédecine. La circulation des données doit se faire en garantissant la plus grande confidentialité, dans le respect de la législation sur l'informatique et les libertés.

C'est encore ici l'occasion d'insister sur la nécessaire médiation entre le patient et les outils numériques par un professionnel de santé et plus particulièrement par son médecin généraliste coordonnateur.

4. — Revaloriser la médecine générale [19-20]

Les médecins généralistes représentaient 45 % des 198 144 praticiens en activité en France en Janvier 2016, mais la médecine générale ne se sent pas reconnue chez nous à la hauteur de ses effectifs et du rôle qu'elle est censée jouer dans notre système de santé.

— L'individualisation de la médecine générale au sein des instances universitaires ne s'est pas accompagnée de la même reconnaissance de la discipline dans l'exercice quotidien : le malaise des médecins généralistes est d'autant plus paradoxal qu'ils sont unanimement considérés comme devant être au cœur du parcours de soins des patients, notamment dans les maladies chroniques.

— Il ne suffit pas de déplorer la désaffection des étudiants pour cette discipline [21]. Au-delà du constat montrant que, sur 19 625 postes offerts en médecine générale à l'ECN entre 2004 et 2010, seuls 15 603 ont été pourvus, et que, sur les 15 391 étudiants ayant choisi la médecine générale, 6 281 ont finalement renoncé. La question est donc posée de trouver d'urgence le moyen de rendre cette filière plus attractive.

Il est largement temps de rendre à la médecine générale sa juste place indispensable dans le parcours de soins pour les maladies chroniques. On parle beaucoup des déserts médicaux parce que le monde politique est directement concerné ; les maladies chroniques mériteraient plus d'attention de la part des autorités parce que les patients et les conditions d'exercice ne sont plus ce qu'ils étaient...

Considérant que, face à l'épidémie de maladies chroniques constatée dans tous les pays développés, les systèmes de soins centrés sur les hôpitaux et les soins aigus ne sont plus adaptés et que la solution passe par des systèmes de santé centrés sur les bassins de vie, les soins primaires et la prévention ;

Considérant que les choix en matière de politique de santé doivent se fonder en priorité sur la prise en charge des maladies chroniques ;

Considérant que les médecins de premier recours sont les mieux placés pour piloter et coordonner cette prise en charge dans la mesure où ils peuvent organiser autour d'eux une équipe paramédicale et médico-sociale pour gérer la santé de la population sur leurs bassins de vie (éducation à la santé, prévention, dépistage, soins de premier recours aigus et chroniques) et gérer les soins d'aval de l'hôpital (sortie d'hôpital, éducation thérapeutique et suivi au long cours) ;

Considérant que les médecins généralistes se sont déjà investis, malgré de nombreuses difficultés, dans la maîtrise des outils informatiques, la formation continue et que les jeunes générations plébiscitent le travail en équipe pluridisciplinaire ;

Considérant que les bonnes intentions de la loi HPST ne se sont toujours pas traduites dans les faits, pour permettre aux médecins généralistes de disposer des moyens humains et financiers indispensables à cette prise en charge des maladies chroniques ;

L'Académie nationale de médecine recommande :

I. d'adapter la formation médicale initiale :

- 1. — augmenter la place des sciences humaines** dans l'enseignement des facultés de médecine, dès le deuxième cycle, en veillant, dans leur déclinaison pratique, à l'attention portée au contexte psychosocial et économique des pathologies chroniques, à leur prévention et à l'art de la relation médecin-patient.
- 2. — développer l'apprentissage théorique et pratique** de toutes les facettes de la santé connectée et de l'éducation thérapeutique des patients.
- 3. — porter à 4 ans la durée de l'internat en médecine générale**, en privilégiant les stages urbains et ruraux chez le praticien et éventuellement dans les Permanences d'Accès aux Soins de Santé (PASS) pour familiariser les futurs médecins à la prise en charge des populations précaires en constante augmentation.
- 4. — instituer, à la fin du deuxième cycle, un contrôle des compétences cliniques** autorisant l'inscription à l'examen classant actuellement natio-

nal qu'il serait souhaitable d'organiser sur la base des besoins territoriaux en santé.

II. de cibler la formation continue :

Développer la formation des médecins généralistes en exercice dans les domaines de l'éducation thérapeutique des patients et des techniques numériques.

Ces formations complémentaires devant être intégrées aux programmes proposés par la future Agence Nationale pour le Développement Professionnel Continu (DPC) des professionnels de la santé.

III. de favoriser de meilleures conditions d'exercice :

- 1. — mieux coordonner les liens entre généralistes et spécialistes** en favorisant le développement de réseaux de soins entre la médecine de ville et l'hôpital.
- 2. — favoriser l'implication** des professions paramédicales, des pharmaciens et des associations de patients au sein de ces réseaux.
- 3. — créer de nouveaux modes de rémunération**, en complément de ceux déjà existant, pour l'éducation thérapeutique des patients et les actes de longue durée, en allégeant au maximum les charges administratives.
- 4. — poursuivre la création de maisons et de centres de santé pluridisciplinaires** en tenant compte des besoins territoriaux.
- 5. — réduire les déserts médicaux** par des incitations financières et un large développement de la télémédecine et de la télésanté.

PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES

Prs Michel Aubier *, Bernard Bauduceau **, Albert Claude Benhamou *****, Jacques Bringer *, Alain Cordier (HAS), Bernard Devulder (Faculté de médecine de Lille), Pierre Louis Druais ***, Pierre Fontaine**, Samy Hajadj**, Jean Pierre Michel*, Alexis Normand (Société Withings), Pierre François Plouin*, M. Gérard Raymond **** Daniel Séréni (Hôpital St Louis), Denis Vincent (CHU de Nimes).¹

* Académie nationale de médecine
** Société francophone du diabète
*** Collège de médecine générale
**** Association française des diabétiques
***** Académie nationale de chirurgie

RÉFÉRENCES

- [1] Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011.
- [2] Ministère de la Santé et des Solidarités. Avril 2007.
- [3] Actualités et dossier en santé publique. No 72. Les maladies chroniques. La revue ADSP Septembre 2010.
- [4] HAS. Guides pour le parcours personnalisé des maladies chroniques. [En ligne] Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>. Maladies chroniques : le grand défi. Le Concours médical, 2016;suppl., 138:2-7.
- [5] Center for disease control and prevention. Chronic diseases. The power to prevent. The call to control. At a glance 2009.. [En ligne] Disponible sur : <http://www.cdc.gov/nccdphp/publications/AAg/chronic.htm>
- [6] Barrier Ph. L'observance. In Simon D. et al. Éducation thérapeutique Elsevier Masson edt 2007;pp 62-71.
- [7] Reach G. L'inertie clinique. Une critique de la raison médicale. Paris: Springer, 2013.
- [8] L'inertie clinique en pratique : du constat à la recherche de solutions. Médecine des maladies métaboliques. Numéro spécial, 2011;Suppl 2, Vol. 5.
- [9] Gerstein HC, Miller MC, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes *N Engl J Med*. 2008;358:2549-59.
- [10] Jaffiol C, Corvol P, Reach G, Basdevant A, Bertin E. L'éducation thérapeutique du patient, une pièce maîtresse pour répondre aux nouveaux besoins de la médecine. *Bull Acad Natl Med*. 2013;197:1747-81.
- [11] Traynard PY, Gagnayre R. Education thérapeutique du patient en ville et sur le territoire. Paris: Maloine, 2013.
- [12] Golay A, Lagger G, Giordan A. Comment motiver le patient à changer ? Paris : Maloine ; 2011.
- [13] D'Ivernois JF, Gagnayre R. membres du groupe de travail de l'IPCEM. Compétences d'adaptation à la maladie du patient : une proposition. in *Educat. Thérap. Patient/Therap. Patient Educ*. 2011;3:S201-S205.
- [14] de Chambine S. Protocolisation et qualité du parcours de soins dans le dispositif des affections de longue durée. *La revue ADSP*. 2010;72,25-9.
- [15] Martin D. Les différentes composantes du dispositif de prise en charge des maladies chroniques. *La revue ADSP*. 2010;72:30-2.
- [16] Le Goffic C. Consentement et confidentialité à l'épreuve de la télémédecine. *RDSS*. 2011; 6:987-9.
- [17] Grynbaum L. La responsabilité des acteurs de la télémédecine. *RDSS*. 2011;6:996-1013.
- [18] Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D et al. The diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled diabetic patients. A sixth month randomized, open label, parallel group, multicenter trial (Telediab 1 study). *Diabetes Care*. 2011;34:1-7.
- [19] De la e-santé à la santé connectée. Le Livre Blanc du Conseil national de l'Ordre des médecins ; 2015. [En ligne] Disponible sur : <https://www.conseil-national.medecin.fr/node/1558> (consulté le 21 juin 2016).

- [20] Ambroise-Thomas P (au nom de la commission XVI). La situation de la médecine générale en France. Réflexions et propositions de l'Académie nationale de médecine. *Bull Acad Natle Méd.* 2011;195:1133-42.
- [21] Huguier M, Romestaing P. Numerus clausus et démographie médicale en France. *Bull Acad Natle Med.* 2014;198:1367-78.
- [22] Nicodème R. Étude sur la répartition des médecins généralistes. Ordre National des Médecins. Avril 2012.

RAPPORT 16-08

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie saisie dans sa séance du mardi 28 juin 2016, a adopté le texte de ce rapport avec 62 voix pour, 2 voix contre et 7 abstentions.

L'avenir de l'immunologie clinique et l'allergologie (À la demande du Secrétariat d'état à l'Enseignement supérieur et à la recherche)

MOTS-CLÉS : ALLERGIE ET IMMUNOLOGIE, ENSEIGNEMENT ET ÉDUCATION, ORGANISATION ET ADMINISTRATION

The future of allergology and clinical immunology

KEY-WORDS: ALLERGY AND IMMUNOLOGY, EDUCATION, ORGANIZATION & ADMINISTRATION.

Yvon LEBRANCHU * (Rapporteur)

Au nom d'un groupe de travail de la Commission XV (Enseignement, Recherche — Parcours de formation)

Membres du groupe de travail : Martine Bagot, Bernard Charpentier, Pascal Demoly, Christian Géraud, Loïc Guillevin, Yvon Lebranchu (Coordonnateur), Claude Molina, Rissane Ourabah.

Les membres du groupe de travail déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de ce rapport.

INTRODUCTION

L'Académie nationale de médecine a été saisie par le Secrétariat d'état à l'enseignement supérieur et à la Recherche d'une mission d'information sur l'enseignement de l'Immunologie Clinique et de l'Allergologie dans le cadre de la réforme du troisième cycle des études médicales.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

L'Immunologie Clinique et l'Allergologie sont actuellement deux disciplines endogamiques universitaires et non des spécialités d'exercice sanctionnées par un DES (Diplôme d'enseignement spécialisé).

Il existe deux diplômes universitaires, le DESC (Diplôme d'enseignement spécialisé complémentaire) d'Allergologie et d'Immunologie Clinique et la Capacité d'Allergologie.

Le DESC d'Allergologie et d'Immunologie Clinique a été créé en 2000 par modification du DESC d'Immunologie et Immunopathologie créé dans les années quatre-vingt (JO du 10 février 2000 et BOEN du 2 mars 2000). Il a été mis en place dès la rentrée universitaire 2000, selon un principe de parité entre des enseignants d'immunologie (rattachés à la sous-section 47-03 du CNU) et des enseignants participant à la capacité d'allergologie rassemblés en collège (quelle que soit leur discipline de CNU). Cette parité a été effective au niveau national pour définir les grandes lignes de l'enseignement théorique et les critères d'accréditation des services validant l'allergologie et/ou l'immunopathologie non allergologique dans chaque inter région et pour la constitution de comités pédagogiques responsables de la validation des enseignements théoriques et pratiques. L'enseignement théorique de la première année est commun à l'Immunologie Clinique et l'Allergologie, sous forme de trois séminaires nationaux. La seconde année est différenciée en deux options : une option Immunologie Clinique et une option Allergologie. Chaque année entre 30 et 40 étudiants, moitié en Immunologie clinique, moitié en Allergologie, valident ce DESC.

En parallèle, **la Capacité d'Allergologie**, qui existe depuis plus de 30 ans, forme en deux ans une cinquantaine d'étudiants, pour la plupart généralistes ou médecins à diplôme étranger.

Cette dualité de formation résulte aussi de la dualité des modes d'exercice, formation complémentaire pour des médecins à vocation hospitalo-universitaire, formation de médecins libéraux prenant en charge les maladies allergiques, dans le cadre d'une spécialité d'organes (notamment Pneumologie, Dermatologie, Pédiatrie, ORL) ou en tant que généraliste.

La suppression du DESC et probablement de la Capacité, dans le cadre de la réforme du troisième cycle des études médicales, amène donc une réflexion sur les modalités de formation, tant en Immunologie Clinique qu'en Allergologie.

Un projet de DES d'Immunologie Clinique et d'Allergologie prenant en compte l'équilibre entre les connaissances en physiologie immunitaire, et celles relevant des maladies allergiques et des maladies immunologiques non allergiques a été élaboré de façon collective par le Collège d'enseignants d'Immunologie (ASSIM), la sous section 47-03 Immunologie du Conseil National des Universités (CNU), le Collège des Enseignants d'Allergologie (CEA), la Fédération Française d'Allergologie (FFA) et le Conseil National Professionnel d'Allergologie et Immunologie (CNPAl)

Ce projet n'a pas été retenu par le Ministère. L'Académie Nationale de Médecine a été saisie d'une mission de réflexion sur ce sujet.

Un groupe de travail prenant en compte les différentes composantes impliquées dans ce projet a été mis en place. Il a auditionné différentes personnalités, (annexe 1) en particulier le Doyen Benoit Schlemmer, chargé de mission de la réforme du troisième cycle des études médicales. Le groupe de travail a élaboré les propositions suivantes :

Création d'un DES de médecine interne et immunologie clinique

L'immunologie est une discipline mixte, clinique et biologique, prenant en charge et explorant les maladies liées à un dysfonctionnement du système immunitaire. Les enseignants de cette discipline relèvent de la sous section 47-03 du CNU.

L'Immunologie Clinique est une discipline transversale et ses champs d'application relèvent de contextes cliniques très divers. Des cliniciens d'origine variée prennent en charge des maladies dont l'origine est immunologique mais qui concernent leur spécialité. Ces praticiens doivent pouvoir bénéficier de formations prodiguées par des immunologistes, comme c'était le cas avec le DESC d'Immunologie Clinique et d'Allergologie.

Néanmoins les maladies immunologiques dépassent souvent le cadre d'un seul organe et nécessitent une vision transversale. L'Immunologie Clinique unit ces spécialités à travers une démarche physiologique et thérapeutique appliquant les données de l'immunologie fondamentale à la pratique médicale.

La forte progression des pathologies immunologiques [1], leur potentielle gravité, la forte morbidité engendrée et le coût croissant des traitements ont d'importantes répercussions sur la société. Leur prise en charge nécessite la maîtrise des mécanismes physiopathologiques sous-jacents, conduisant à une médecine personnalisée en fonction des mécanismes immunologiques, comme beaucoup de biothérapies innovantes et coûteuses.

C'est pourquoi, même si les pathologies immunologiques sont prises en charge de façon satisfaisante par les spécialités d'organe, il est nécessaire d'individualiser l'Immunologie Clinique d'une part dans la formation initiale de tout interne en médecine et d'autre part au sein d'un DES :

- pour maintenir une formation transversale dispensée dans l'actuel DESC d'Allergologie et d'Immunologie Clinique ;
- pour améliorer le parcours de soins de pathologies transversales complexes ;
- pour renforcer la formation aux thérapeutiques innovantes immunologiques ;
- pour maintenir la forte visibilité académique et universitaire de la discipline ;
- pour promouvoir la recherche translationnelle nécessaire à la pérennité et au développement de l'industrie pharmaceutique française par une participation active aux grands essais multicentriques internationaux.

— enfin en contribuant à l'émergence de nouveaux bio-médicaments, la France serait en mesure de combler son retard dans ce domaine.

Dans la mesure où le projet du DES d'Immunologie Clinique et d'Allergologie n'a pas été retenu, l'Immunologie Clinique doit se rapprocher d'une autre discipline transversale, **la Médecine Interne, pour créer un DES de Médecine Interne et Immunologie Clinique**. Cette proposition est validée par l'Immunologie Clinique et la Médecine Interne. Dans la mesure où la Médecine Interne avait déjà réfléchi à un rapprochement avec une autre discipline transversale, les Maladies Infectieuses et Tropicales, ce DES pourrait s'inscrire dans le cadre d'un co-DES.

Création d'un DES d'allergologie dans le cadre d'un co-DES à trois branches

Les maladies allergiques, qui ont une base physiopathologique immunologique, méritent d'être individualisées comme une spécialité en raison de leur extrême fréquence (25 % de la population) et de leur forte progression (l'OMS considère qu'il s'agit du 4^e rang des maladies les plus fréquentes et prévoit qu'elles toucheront 50 % de la population en 2050).

Leur prise en charge répond à un besoin majeur de santé publique car, outre la gravité de certaines formes, la morbidité qu'elles engendrent impacte fortement la société.

Depuis plus de 20 ans, la formation en Allergologie est restée la même alors que les maladies ont profondément changé. De plus, les moyens diagnostiques et thérapeutiques ont été bouleversés.

La création d'un DES d'Allergologie apporterait une reconnaissance à la discipline et au parcours de soins des patients atteints de ces maladies complexes interdisciplinaires. En effet, la prise en charge éclatée entre différentes spécialités peut parfois entraîner un parcours de soins inadapté, un retard au diagnostic et à la prise en charge optimale.

Il permettrait aussi de construire une formation universitaire et de favoriser la recherche translationnelle. Là encore, l'émergence de nouveaux bio-médicaments permettrait à la France de combler son retard dans la mise sur le marché de thérapeutiques innovantes et coûteuses.

La France rejoindrait ainsi les 15 pays européens (et les très nombreux autres pays dans le monde, USA, Canada, Australie, Chine, Russie...) où la spécialité existe, le plus souvent sous la dénomination d'Allergologie et Immunologie Clinique.

Enfin, il existe un vrai « référentiel métier ». Le DES permettant d'assurer le remplacement progressif des allergologues libéraux à exercice exclusif (environ 600 praticiens dont la moyenne d'âge est 58 ans). Ces allergologues,

actuellement formés en grande majorité par la capacité, sont des médecins « généralistes » (regroupés parmi les « médecins à exercice particulier » ou MEP) et ils ne sont pas considérés comme des « spécialistes ».

Le DES permettrait aussi de réguler les flux nécessaires, évalués actuellement à 40 à 50 par an.

Le projet de DES a été validé par les allergologues, les internistes, les infectiologues, les immunologistes mais aussi les dermatologues, les pneumologues et les pédiatres.

C'est pourquoi le groupe de travail soutient la proposition d'un DES d'Allergologie. Néanmoins, plusieurs membres du groupe, dont deux anciens Présidents de l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) regrettent que ce DES soit intitulé Allergologie et non Immuno-Allergologie que justifieraient les liens très imbriqués tant sur le plan physiopathologique que sur le plan thérapeutique entre les maladies allergiques et les maladies immunologiques non allergiques. Cette terminologie aurait le mérite d'apporter une meilleure visibilité auprès des organismes de recherche européens.

Le DES d'Allergologie pourrait s'inscrire dans le cadre d'un Co-DES à 3 branches : Médecine Interne et Immunologie Clinique — Maladies infectieuses et Tropicales — Allergologie.

Création d'une formation complémentaire en allergologie pour les spécialistes d'organe

À côté du DES formant des allergologues « de compétences larges », il est nécessaire d'envisager une formation complémentaire pour les spécialistes d'organe, comme les pneumologues, dermatologues ou ORL, mais aussi les pédiatres ou les internistes qui sont amenés à prendre en charge les maladies allergiques de leur spécialité, qu'ils continuent bien sûr à exercer.

Cette formation complémentaire, organisée en coopération avec les disciplines concernées, mais aussi avec l'immunologie, pourrait se faire sous forme d'un niveau 1 socle intégré dans le DES permettant aux praticiens d'une spécialité de prendre en charge les maladies de leur spécialité et un niveau 2 approfondi sous forme d'une FST (Formation de spécialité transversale) d'un an, complémentaire au DES d'origine et conférant des compétences spécifiques. Ce projet est validé par les disciplines concernées.

Aussi le groupe de travail est favorable à la création d'une FST « maladies allergiques ».

Formation complémentaire en immunologie clinique pour les spécialistes d'organe

En raison de leur transversalité les maladies immunologiques et inflammatoires touchent la majorité, sinon la totalité des organes. La création d'un DES

Médecine Interne et Immunologie Clinique ne remet pas en cause la prise en charge par les praticiens d'une spécialité d'organe des maladies immunologiques de leur spécialité, comme elle est pratiquée actuellement.

Néanmoins, ce projet a suscité un certain nombre de craintes entraînant des demandes, parfois contradictoires, venant en particulier par la Dermatologie, la Néphrologie, la Rhumatologie et l'Hépatogastroentérologie :

1. Reconnaître leur activité d'Immunologie Clinique afin de ne pas laisser à la Médecine Interne ce seul affichage. Il existe en effet, actuellement, des services de Néphrologie et Immunologie Clinique, Rhumatologie et Immunologie Clinique, etc.
2. Continuer à pouvoir nommer et héberger des enseignants d'Immunologie Clinique issus de ces disciplines.
3. Garder dans la spécialité la maîtrise du suivi et du traitement, en particulier par immunothérapie, des maladies immunologiques et inflammatoires de sa spécialité.

Pour satisfaire ces 3 objectifs, il serait nécessaire de prévoir un enseignement de l'immunologie similaire à celui mis en place pour l'allergologie, à savoir un niveau 1 socle pour tous les étudiants de la spécialité, intégré dans le DES et donnant la compétence pour suivre et traiter les maladies immunologiques et inflammatoires de leur spécialité, y compris bien sûr en pratique libérale et un niveau 2 complémentaire, approfondi conférant des compétences spécifiques à un nombre contingenté de spécialistes.

Cet enseignement remplaçant le DESC d'Immunologie Clinique pourrait s'appeler FST d'Immunopathologie. Cette proposition se heurte à l'opposition de certains collègues de ces disciplines qui craignent que seuls les titulaires de cette FST puissent un jour prescrire les biothérapies de leur discipline en conférant à cette FST un caractère opposable.

Pour ces raisons, le groupe de travail recommande à ce jour la création d'une formation complémentaire d'Immunopathologie approfondie pour les spécialités d'organe qui le demanderont, formation dont la terminologie reste à définir : FST ? Option ? Enseignements transversaux partagés ?, apportant plutôt une compétence qu'une qualification.

Au total le groupe de travail, à l'unanimité, recommande la mise en place :

1. d'un un Co-DES à 3 branches : Médecine Interne et Immunologie Clinique, Maladies Infectieuses et Tropicales, Allergologie ;
2. d'une FST Maladies Allergiques pour un certain nombre de spécialités qui en feront la demande, en particulier la Pneumologie, la Dermatologie et la Pédiatrie ;

3. d'une Formation complémentaire approfondie en Immunopathologie pour certaines spécialités conférant des compétences spécifiques aux praticiens de ces spécialités.

RÉFÉRENCES

- [1] J.F Bach. *New. England J Med*, 2002, 347, 911-20 The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases.

ANNEXE 1 Personnalités auditionnées ou contactées

Ont été auditionnés par le groupe de travail :

- Professeur Jean Daniel LELIEVRE — Président du collège des enseignants d'Immunologie et membre du CNU d'Immunologie.
- Professeur Jocelyne JUST — Présidente de la Société Française d'Allergologie
- Professeur Benoît SCHLEMMER — Chargé de mission de la réforme du 3^e cycle par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et le Ministère de la Santé.
- Professeur Marie BEYLOT-BARRY — Présidente du collège des enseignants de Dermatologie.
- Professeur Annick BARBAUX — Membre du CNU de Dermatologie
- Professeur Luc MOUTHON — Président du collège des enseignants de Médecine Interne.

Ont été contactés par téléphone et/ou par email :

- Professeur Daniel VERVLOET — Ancien Président de la Fédération d'Allergologie.
- Professeur Brigitte DRENO — Présidente du CNU de Dermatologie.
- Professeur Alain CANTAGREL — Président du CNU de Rhumatologie.
- Professeur Michel DAPOIGNY — Président du CNU d'Hépatogastro-entérologie.
- Professeur Eric RONDEAU — Président du CNU de Néphrologie.
- Professeur Thomas SIMILOWSKI — Président du CNU de Pneumologie.
- Professeur Jean François NICOLAS — Président du CNU d'Immunologie.
- Professeur Bertrand GODEAU — Président du CNU de Médecine Interne.

CHRONIQUE HISTORIQUE

L'Hôpital Boucicaut : 100 ans de médecine

Michel A. GERMAIN *, Jacques TROTOUX

Cet article comporte des extraits publiés dans : Trotoux J, Germain M. Tout un siècle à l'hôpital Boucicaut. La lettre de l'Adamap, n° 12, 20 décembre 2008 : 3-12

RÉSUMÉ

L'hôpital Boucicaut ouvrit ses portes le 22 novembre 1897. Toute l'histoire de cet hôpital est dominée par madame Boucicaut. La préoccupation d'éviter la transmission des maladies à l'époque pasteurienne détermine la disposition pavillonnaire des bâtiments. Il y avait une ambiance familiale, amicale, née des rencontres des personnels qui se croisaient dans les jardins. L'activité de l'hôpital se concentra au début sur la tuberculose, grand défi de l'époque. Puis les pôles d'intérêt se diversifièrent. Certains noms se détachèrent : Maurice Letulle anatomopathologiste, Jean Lenègre, cardiologue réputé s'occupa des cathétérismes et des montées de sonde. Jean Leroux Robert fut l'inventeur d'interventions laryngées. Raymond Vilain créa en 1972 SOS main. Jacques Lissac fonda le service de réanimation. L'hôpital n'étant plus adapté, dut faire son transfert à l'Hôpital Européen Georges Pompidou en 2000. C'était la fin d'un siècle d'histoire et de médecine.

SUMMARY

The hospital Boucicaut opened on November 22, 1897. This hospital is dominated by madam Boucicaut. The main activity at the beginning was tuberculosis. Many doctors were famous: Maurice Letulle for the histopathology, Jean Lenègre for cardiology, Jean Leroux Robert, pioneer of laryngeal operations. Raymond Vilain who founded SOS mains in 1972. Jacques Lissac was the chief of reanimation. The hospital was old and must be transferred in the new European Hospital Georges Pompidou in 2000. This marks the end of a medical era.

La famille Boucicaut : des initiatives inédites

L'Hôpital Boucicaut ouvrit ses portes le 22 novembre 1897, et fut inauguré en décembre de la même année, trois ans après le début des travaux, délai qui peut paraître bien court.

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

Sa construction fut initiée, dirigée, et réalisée par l'Assistance Publique de Paris. Madame Boucicaut, lui avait légué par testament le reste de son immense fortune (8 millions de francs de l'époque). Elle avait expressément assorti ce legs de l'obligation de construire un Hôpital proche des grands Magasins du Bon Marché, situé dans le septième arrondissement de Paris. Il semble que l'on ne trouva pas de terrain suffisant plus proche, et que l'on en retint un, entre les rues de la Convention, des Cévennes et de Lourmel dans le quinzième arrondissement, et que cela était conforme avec la volonté exprimée par la « Bonne Dame du Bon Marché » (comme on l'appelait). Volonté qui comportait bien d'autres contraintes et souhaits...

Et c'est bien de Madame Boucicaut dont il faut parler si l'on veut comprendre cet hôpital. Née en Bourgogne, de père inconnu en 1816, Marguerite Guérin sera placée (comme on disait à l'époque), encore tout enfant, à quatre ans paraît-il, comme gardeuse d'oie.

Elle « monte » à Paris en 1828 (elle a 12 ans), accueillie par un oncle, et travaille d'abord dans une blanchisserie avant de devenir crémère. C'est là qu'elle rencontrera Aristide Boucicaut, alors commis au « petit Saint Thomas », magasin de la rue du Bac, où l'on vend des tissus, des boutons et autre passementerie.

Les deux jeunes gens sont amoureux, et veulent se marier. La famille de monsieur Boucicaut s'y oppose. Les origines et le statut social de Marguerite Guérin ne correspondent pas au minimum exigible pour célébrer l'union ! Qu'à cela ne tienne : on se mettra en ménage. C'est une pratique osée, du moins dans un certain milieu, car elle est assez courante chez les moins favorisés. Marguerite est enceinte, et comme il faut éviter le scandale, le mariage est célébré, sans doute plus ou moins furtivement le 5 octobre 1848. Louis-Philippe a quitté la France pour l'Angleterre ; Guizot n'est plus là pour recommander aux bourgeois « enrichissez-vous », mais les Boucicaut n'ont pas besoin d'encouragements ; leur union sera un modèle d'ascension sociale, à l'origine d'idées commerciales révolutionnaires pour l'époque, d'initiatives sociales en faveur de leur personnel, totalement inédites et d'une modernité incroyable en ce temps.

Mais il faut réunir les moyens de l'action. Ce sera d'abord en association avec les frères Videau, propriétaires d'une mercerie, déjà dénommée « le Bon Marché » à l'angle de la rue de Sèvres et de la rue du Bac, dans le septième arrondissement de Paris, où vont se rôder les pratiques commerciales qui feront la fortune de ses concepteurs : l'entrée est libre, on accepte les échanges, les prix sont affichés, on livre à domicile, on vend par correspondance, et surtout on réduit considérablement les marges bénéficiaires pour vendre beaucoup, et vite. Le chiffre d'affaires explose. Ce sera pour Zola, avec les grands Magasins du Louvre un peu plus tardifs, le modèle du « bonheur des Dames ». Puis Monsieur Boucicaut devient seul propriétaire du magasin, qui est complété en 1869 par une nouvelle construction formant avec l'autre le premier Grand Magasin en Europe.

Parallèlement, les Boucicaut, désormais associés, mettent en pratique leurs idées sociales : le repos du dimanche, la cantine, les soins gratuits, les congés payés, avec

une formation continue, et des cours du soir. En 1876 est créée une caisse de prévoyance. A cette époque on croit rêver, même si cela correspond aussi à l'émergence d'un socialisme chrétien, porté depuis plus de trente ans par Félicité de Lamennais, Lacordaire et Montalembert, qui n'ont guère trouvé de soutien dans la hiérarchie catholique, qu'elle soit hexagonale ou Vaticane.

En tout cas la réalisation des Boucicaut est une réussite commerciale et sociale. Mais voilà, monsieur Boucicaut meurt en 1877, et le fils unique disparaît lui aussi deux ans plus tard. Madame Boucicaut (figure 1) reste seule, à la tête d'une immense fortune qu'elle continue à faire fructifier à travers une société et surtout qu'elle va utiliser pour ses bonnes œuvres : construction d'écoles, aide à la construction de l'Institut Pasteur, etc. Et c'est là, par le biais d'un testament qui institue l'Assistance



FIG. 1. — Madame Boucicaut : buste en bronze

Publique légataire universelle pour ce qui restera de sa fortune à sa mort, que se situe la création de l'hôpital Boucicaut, le testament prévoyant expressément certaines obligations telles que l'interdiction de construire des bâtiments de plus de deux étages (on dirait aujourd'hui préoccupation de préserver l'environnement), et toujours bien sûr initiatives sociales : le personnel du Bon Marché devra y être soigné gratuitement et bénéficier de lits, voire d'un bâtiment réservés. Il s'y ajoute (mais ce n'est pas étonnant pour l'époque) que le service infirmier devra être assuré par des religieuses, avec présence d'un aumônier logé dans le bâtiment et la construction d'une chapelle. Les religieuses seront présentes jusqu'en 1975, de même que l'aumô-

nier, dont l'appartement prolongeait l'étage du service ORL. La chapelle sera probablement avec le bâtiment d'entrée de l'hôpital sur la rue de la Convention tout ce qui persistera de cette construction.

L'hôpital Boucicaut est une structure pasteurienne

Au moment de la construction, l'ère pasteurienne est à son apogée, et tout naturellement on adopte une disposition en pavillons éclatés, avec des bâtiments très séparés les uns des autres, afin d'éviter la contagion par la transmission directe des germes. Cette disposition se retrouvera aussi à Claude Bernard, hôpital plus précisément dévolu à la prise en charge des maladies infectieuses, dont la construction fut plus tardive (1905). Du fait de ses orientations pédiatriques, à travers l'hospitalisation des rougeoles, varicelles, coqueluches, et dans le louable souci de permettre aux parents et aux enfants de se voir, et de se parler sans contact direct, il s'ajoutait, pour certains pavillons, des balustrades extérieures. La disposition des bâtiments les uns par rapport aux autres, donnait à l'ensemble une image de tristesse, si ce n'est d'inquiétude, du moins au début novembre où aucun parterre de fleurs, aucun massif coloré, ne venait égayer l'ensemble. Ils formaient un grand carré, entièrement fermé, dans lequel s'inscrivaient quatre bâtiments tout en long, parallèles les uns par rapport aux autres. Une immense cheminée, destinée à évacuer le produit des déchets incinérés, barrait l'horizon.

Au printemps et en été tout changeait. La magie des jardiniers de l'Assistance Publique avait fait son œuvre donnant à l'ensemble un air coquet, voire guilleret par l'éclosion des couleurs et de la vie. On ne dira jamais assez l'importance de ces jardiniers, presque toujours passionnés par leur travail et leur art, qui apportent aux patients une formidable bouffée de bonheur et leur font, peut-être oublier un peu ce sentiment très fort de la solitude dans la maladie. Il n'est pas douteux qu'ils ont une influence sur le moral, et contribuent à leur manière à la recherche de la guérison ; et que dire du bonheur des soignants dont le cadre de vie professionnelle s'en trouve transformé.

Depuis sa création, et tout au long de son existence, Boucicaut fut un hôpital général (figure 2), dans lequel on ne pouvait reconnaître aucune activité véritablement dominante. À Boucicaut on ne faisait pas tout, mais les activités étaient diverses et de poids comparable, d'un service à l'autre. On y trouvait de la cardiologie, de la médecine interne orientée plutôt vers la pneumologie un temps, plutôt vers la gastro-entérologie dans une autre période, en fonction des spécificités des chefs de service de l'instant, de la chirurgie générale, de l'orthopédie et de la chirurgie réparatrice, de l'ORL et de la chirurgie cervico-faciale, un service de gynécologie et d'obstétrique, avec bien entendu les services techniques et les laboratoires nécessaires au fonctionnement de l'ensemble : radiologie, anatomo-pathologie, physiologie, et pharmacie.



FIG. 2. — Frontispice de l'hôpital Boucicaut

Pendant longtemps, jusqu' à l'apparition et au développement des prestataires de service externe, l'hôpital avait sa propre cuisine qui préparait tous les repas des malades et les collations du personnel, ainsi que sa blanchisserie qui assurait le lavage et une partie de la stérilisation, celle du linge. La stérilisation des instruments était assurée au sein même des services, à l'aide de Poupinels, et plus tard d'autoclaves. Il y avait, comme partout, un service technique pour la prise en charge des pannes et des dysfonctionnements ainsi que pour l'entretien des bâtiments, désigné collectivement sous le nom curieux « d'usine ». Quand quelque chose n'allait pas, il fallait appeler « l'usine », qui dépêchait un réparateur. Un seul était de garde le soir, la nuit et le week-end, et le spécialiste demandé n'était pas toujours celui que l'on voyait débarquer. Un malade ayant été enfermé dans sa chambre, dont la porte était bloquée, nous vîmes arriver au lieu du serrurier attendu, un ouvrier manifestement non qualifié qui rendit cependant la liberté au patient en faisant sauter la porte de la chambre à la barre à mine. Il se trouve que ce patient était un monsieur très important de Cannes, qui vivait la-bas dans une superbe villa, et qui était venu à Paris pour se faire opérer. Il ne fut pas déçu du voyage, et toute la Croisette en parle encore. C'était ça aussi Boucicaut.

Mais un hôpital, c'est d'abord la réunion ou la succession dans le temps des leaders, chefs de service, et autres collaborateurs qui font la réputation de l'établissement, orientent et attirent.

Nous avons choisi d'honorer le souvenir de plusieurs maîtres précurseurs.

Maurice Letulle, père de l'anatomopathologie, est répertorié dans la monographie publiée en 1999 « Boucicaud *un siècle de vie Hospitalière* » comme chef du service de médecine de 1897 à 1919. Il s'intéressa, et ce n'est pas un hasard à cette époque, à la tuberculose qui était alors la préoccupation dominante des médecins et des familles. En réalité, il y avait alors une certaine confusion des genres, et des activités : c'est bien au Laboratoire d'Anatomie Pathologique que son nom est attaché, à travers de multiples publications, mais surtout par son livre « La pratique des autopsies », et par une collection exceptionnelle qui fut à l'origine du « Musée-laboratoire d'anatomie pathologique générale », inauguré en juillet 1926. Ce musée, financé par le docteur Henri de Rothschild, fut localisé dans un pavillon édifié pour ce faire dans l'enceinte de Boucicaud. Il regroupait 800 000 pièces macro et microscopiques, 2000 dessins et surtout 7000 photographies, sur plaques autochromes (invention des frères Lumière), de nombreux livres et divers instruments et mobiliers. Après transformation, ce pavillon devint une partie du service d'anatomo-pathologie, ce qui fut probablement la cause de sa fermeture au public. La mémoire de Maurice Letulle fut jusqu'à la fermeture de Boucicaud exaltée par un buste de bronze érigé devant l'entrée du service, et par un tableau le représentant à sa paillasse, dans le service même. L'un et l'autre sont probablement allés rejoindre les collections de l'Assistance Publique, tandis que les pièces anatomiques et photographiques auraient pris le chemin de Bicêtre.

Jean Lenègre (figure 3) prit la direction du service de cardiologie de Boucicaud en 1949 et y fonda son école. En 1952 il est élu professeur de pathologie expérimentale, et devient professeur de clinique cardiologique en 1965. Ses travaux et ceux de son équipe sont considérables et universellement reconnus. Il en sortira plus de 600 publications. Il fut avec Pierre Maurice un des créateurs de l'hémodynamique par cathétérisme veineux chez l'homme, et rapporta en 1944 les premières recherches sur la pression ventriculaire droite, ignorant tout alors des travaux analogues de Cournand aux Etats-Unis, qui valurent à ce dernier le prix Nobel. L'électrocardiographie fut son autre pôle d'intérêt, avec le recueil des premiers potentiels électriques endo-cavitaires droits, et la publication en 1954 d'un traité d'Électrocardiographie Clinique qui reçut un accueil enthousiaste, et connut un succès éclatant. Mais s'il ne fallait retenir qu'un aspect de son œuvre, force serait sans doute de choisir ses travaux personnels sur l'étude histologique des voies de conduction intracardiaque, par lesquels il démontra que le bloc auriculo-ventriculaire succédait souvent à un bloc de branche bilatéral dégénératif, connu aujourd'hui dans le monde entier sous le nom de « Maladie de Lenègre ». Enfin il faut au moins citer les travaux effectués, avec Jean Imbert, sur les cardiopathies ischémiques. On sait la fin tragique de Jean Imbert assassiné à Skhirat, par des militaires en folie. Jean Lenègre en fut affecté, ou plutôt bouleversé, pour le reste de sa vie.



FIG. 3. — Professeur Jean Lenègre

Jean Leroux Robert dirigea le service d'ORL de 1953 à 1972, date à laquelle Jacques Pinel, puis Jacques Trotoux lui succédèrent. C'était à l'époque le plus grand, en tout cas le plus connu des cancérologues français, surtout à l'étranger, car sa réputation avait largement dépassé les frontières de l'hexagone. Il était le gendre de Hautant qui, à Tenon, avait montré que l'on pouvait enlever la moitié verticale du larynx, conserver une voix acceptable, sociologiquement utilisable, et guérir de son cancer. Leroux Robert, probablement porté par la saga familiale, conçut et réalisa des interventions encore plus conservatrices, enlevant une corde vocale et tout ou partie de l'autre. Et ça fonctionnait ! Surtout il fit connaître en France une intervention d'une ingéniosité inouïe, inventée en Amérique du Sud par Alonso. Elle consiste à n'enlever que le tiers supérieur du larynx, en conservant les cordes vocales pour peu que l'extension du cancer le permette. Il modifia la technique initiale, la rendit plus simple, et adaptable si l'indication initiale se révélait inappropriée. Ce n'était pas seulement un brillant chirurgien, c'était un Monsieur. À l'exception de l'ablation isolée de la corde vocale, la cordectomie inventée par l'Anglais Saint Clair Thomson, on peut dire que presque toute la chirurgie partielle, c'est-à-dire fonctionnelle, du larynx et du pharynx, celle qui conserve la voix, a été imaginée par des Français, et particulièrement par des chirurgiens ORL de l'Assistance Publique. Jean Leroux Robert fut un de ceux-ci et sans doute un des pères de cette chirurgie.

Raymond Vilain dirigea le service d'orthopédie de 1969 à 1985. Il était d'ailleurs avant tout plasticien, et son nom est pour toujours associé aux premières tentatives

de réimplantation d'organes. Il sût avec son équipe se limiter aux doigts et à la main, et créa le premier SOS Mains (« jeux de mains, jeux de Vilain », comme il aimait le répéter). Cela ne posait aucun problème éthique ou immunologique, puisqu'il s'agissait d'autogreffes. Si on le pouvait, on ramenait le doigt sectionné ou arraché, dans un mouchoir (surtout pas directement dans la glace), et on tentait les micro-anastomoses des vaisseaux, les sutures nerveuses, avec en supplément les réfections osseuses et cutanées. Nous étions en 1972. Il fallait pour ces interventions disposer d'un microscope. Le service d'orthopédie de Boucicaud n'en avait pas et le seul microscope de l'hôpital se trouvait en ORL, ce qui demandait quelques aménagements. L'originalité percutante des aphorismes de Raymond Vilain assurera un grand retentissement à ses idées.

Marcel Thalheimer dirigea le service de chirurgie de 1947 à 1958. Il ne fut jamais considéré comme un technicien chirurgical hors pair. Ceux qui l'ont connu, disent qu'il était un organisateur de toute première qualité et un visionnaire. Il le montra dans une conception alors révolutionnaire de l'éclairage du champ opératoire par une voûte des salles d'opération. Elle était faite ou ponctuée de multiples origines de lumière, sorte de voûte céleste galactique. Les scialytiques de l'époque ne protégeaient pas de l'ombre portée : la tête, les mains faisaient obstacle à la lumière. Tout d'un coup, celle-ci surgissait d'un plafond entier, chaque origine suppléant aux insuffisances de sa voisine. Le concepteur en était un certain monsieur Blin. Il trouvait à Boucicaud, par la grâce d'un patron original, l'opportunité de faire connaître son idée, qui fit l'objet de publications, et de démonstrations au XIV^e congrès de chirurgie de Paris, en septembre 1951, et d'une présentation à Bruxelles. Il y avait eu à Boucicaud d'autres chirurgiens prestigieux. Sylvain Blondin ne resta que trois ans. C'était un opérateur de talent de la chirurgie thyroïdienne, en particulier.

Parmi ceux qui ont marqué de leur empreinte cet hôpital, il faut certainement citer encore Jacques Lissac. C'était un pur produit de l'hôpital Claude Bernard, et le quatrième homme de ceux que l'on a appelé les Mousquetaires de la réanimation respiratoire, avec les professeurs Maurice Goulon, Maurice Rapin, et Jean-Jacques Pocard. Jacques Lissac trouva auprès d'André Meyer qui dirigeait le service de médecine interne (ou plutôt de pneumologie), l'accueil et le soutien nécessaire pour créer une unité de réanimation dans une partie des bâtiments du service de médecine. Cette unité devint bientôt un service à part entière, qui fut désormais désigné sous le nom de « réanimation polyvalente », accueillant des patients de toutes les spécialités, y compris nos patients chirurgicaux, et en particulier nos transplants microchirurgicaux que nous n'osions pas garder dans notre structure, après des interventions lourdes, qui duraient plusieurs heures.

Le départ annoncé : l'hôpital du XV^e (Hôpital Européen Georges Pompidou).

En 1975, il était devenu nécessaire, soit de moderniser profondément l'hôpital qui n'était plus adapté aux critères d'accueil que l'on attend de nos jours d'un établissement de soins, soit de déménager. Les sanitaires étaient le plus souvent collectifs,

et communs à l'ensemble d'un service ou d'une partie de celui-ci. Il y avait eu très peu de travaux, si ce n'est quelques coups de peinture, dont les sous-sols, en particulier, avaient bénéficié. Certes le service de chirurgie générale avait été en partie refait. L'ORL avait bénéficié de la construction d'un nouveau bloc opératoire dans un bâtiment « ajouté », au service ancien, et ceci avait permis de mettre en place des secrétariats corrects et d'ajouter quelques bureaux médicaux en dégageant des espaces, mais tout cela restait bien limité. Il n'était pas possible de surélever les bâtiments : la clause testamentaire de madame Boucicaut était toujours applicable et le legs serait devenu caduque. Il courait pour 99 ans.

La solution d'une transformation efficace sur place apparaissait donc peu réaliste et peu compatible avec la poursuite de l'activité pendant les travaux, même si l'Assistance Publique dispose parfois de structures d'accueil provisoires intermédiaires. Mais ce n'était sans doute pas la meilleure façon de procéder, d'autant qu'elle avait fait l'acquisition d'une partie des terrains libérés par le transfert des usines Citroën, et pouvait en disposer immédiatement. Et puis, il fallait aussi régler le problème de l'hôpital Laennec, beaucoup plus ancien et beaucoup plus vétuste. Il fut donc décidé de construire un nouvel hôpital, que l'on désigna dès lors sous le nom d'hôpital du xv^e (pour quinzième arrondissement), appelé Hôpital Européen Georges Pompidou. Les vieux hôpitaux seraient démolis, sauf pour les parties classées. Les terrains de haute valeur marchande du fait de leur situation géographique seraient vendus à des promoteurs.

Il arriva que l'heure de la migration sonne enfin. Au fur et à mesure de l'approche du déménagement, on vit se cristalliser un phénomène collectif de nostalgie du passé de l'établissement, et une angoisse par rapport aux adaptations à venir. Soudain cet hôpital dont on avait brocardé à l'envie la fonctionnalité obsolète et la vétusté, apparaissait pour ses occupants comme un havre de paix, d'amitié et de bonheur. On réalisait tout d'un coup son côté familial, la force des liens tissés au cours du temps, et une action dont on revivait le souvenir. Le grand bâtiment là-bas, dans sa fonctionnalité et sa froide modernité, faisait peur... Il allait falloir remettre en question tous les modes de fonctionnement, s'approprier des lieux nouveaux, immenses par rapport à l'existant, en sachant que la communauté allait être éclatée, que l'infirmière de cardiologie ne croiserait plus dans le jardin la panseuse de chirurgie ou le brancardier d'ORL. La fin d'un monde en somme, la fin d'une histoire commune et partagée, la fin d'une époque, la fin d'un siècle.

Le dernier service clinique de Boucicaut, le service d'urgences, que l'on avait laissé jusqu'au bout pour permettre la mise en place des structures d'accueil d'aval, quitta Boucicaut quelques jours avant Noël 2000. C'était la fin d'un siècle d'histoire. Une page était tournée.

RÉFÉRENCES

- [1] Trotoux J, Germain M. Tout un siècle à l'hôpital Boucicaut. *La lettre de l'Adama*, n° 12, 20 décembre 2008:3-12.
- [2] Goulet B. *Boucicaut un siècle de vie hospitalière*. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 2000.

PRÉSENTATIONS D'OUVRAGE

Séance du 14 juin 2016

Guy VALLANCIEN. La médecine sans médecin ? Le numérique au service du malade. Paris: Gallimard collection le débat, 2015, 304 p.

Le titre du livre de Guy Vallancien est provocateur ; il ne l'est que partiellement.

Ce livre se lit d'une traite comme un roman tant sa lecture est agréable pleine d'humour, de culture, de citations, d'anecdotes. Cela peut amener aussi à des redondances, comme pour mieux insister sur la mutation que vit la médecine avec l'informatique. Chaque chapitre mérite ensuite une lecture critique. Il donne matière à réflexion sur tout ce que nous appelons la médecine à la lumière de l'informatique pour le XXI^e siècle

Il passe en revue générale toute la médecine d'aujourd'hui abordant aussi bien le numérique comme le langage d'aujourd'hui que les questions qu'il pose à la médecine tant sur le plan de l'exercice que sociétal.

Commençant d'où l'on vient, sans peur de l'innovation il va se projeter, tel qu'il imagine la médecine, dans 10 ans, en 2026, demain.

Pour atteindre ce demain il propose 12 objectifs, véritable programme politique d'un candidat à la présidence de la République, qu'il qualifie de travaux d'Hippocrate comme s'il se rendait compte qu'il faudrait une force herculéenne pour les mener à bien, encore que son message est plus d'espoir pour une médecine qui ne peut être qu'humaniste.

Mais il pense que les taches mécaniques routinières diagnostiques et thérapeutiques pourraient être assurées par des infirmier(e)s, assistants médicaux, ou ingénieurs techniciens, spécialisés en sciences médicales et donc formés en université de santé.

Quelle est la place du médecin ? Par son expérience et sa culture, il a l'entretien avec le malade car dès que le malade demande « et si c'était vous docteur ? » Il sent bien que la réponse n'est plus celle de l'algorithme, mais celle de l'empathie qui comprend l'homme dans toute sa dimension : c'est cela la médecine.

Au-delà, ce livre traduit une ambiguïté vécue chez son auteur entre une médecine humaine, immatérielle, et les progrès qui l'enthousiasment mais qui industrialisent la médecine.

Ce qui pourrait porter à confusion c'est que l'informatique s'imisce dans tout, et de ce fait ce livre s'imisce dans tout ce qui touche de près ou de loin la médecine et pas seulement dans la relation médecin malade.

En définitive, ce livre est un magnifique plaidoyer : « ne subissons pas, maîtrisons l'outil informatique... ce n'est qu'un outil ! »

Vincent DELMAS

Séance du mardi 21 juin 2016

François RODHAIN. Le parasite, le moustique, l'homme... et les autres. Essai sur l'éco-épidémiologie des maladies à vecteurs. Paris : Éditions Docis ; 2015.

Membre de l'Académie des sciences d'Outre-mer, de l'Académie vétérinaire de France et membre correspondant de notre Compagnie, François Rodhain a effectué la plus grande partie de sa carrière à l'Institut Pasteur de Paris où il a dirigé une unité de recherche consacrée à l'Écologie des systèmes vectoriels.

À la veille de la tenue à Paris de la grande réunion internationale dite COP21, il a publié avec à propos, cet ouvrage. Celui-ci analyse un domaine de l'actualité sanitaire mondiale, résultante des interfaces homme-animal-environnement, qui englobe la quasi-totalité des maladies infectieuses et parasitaires dites émergentes.

Trop modestement qualifié d'essai, ce livre est à la fois une somme d'informations factuelles, d'analyses nourries par la longue expérience de l'auteur et de propositions pertinentes visant à orienter des actions propres à prévoir et à maîtriser l'émergence de ces dangers. Adressé aux communautés médicale, vétérinaire et gestionnaire de l'environnement, il enrichit la bibliothèque consacrée au concept « *un seul monde, une seule santé* ».

Sa première partie, intitulée « les Arthropodes, les agents infectieux et l'Homme, leurs inter-relations dans la biosphère » permet la présentation, indispensable, des principaux acteurs. D'une lecture inévitablement un peu aride, elle passe successivement en revue les « vecteurs », essentiellement des Arthropodes et les microbes, ainsi que leurs relations. Elle nous révèle l'extrême banalité de l'état de parasitisme qui permet à un organisme, durant au moins une partie de son cycle vital et généralement de manière obligatoire, de vivre aux dépens d'un autre organisme — hôte. Selon les propres termes de l'auteur, la notion même de parasite (qui concernerait environ 50 % des espèces animales) est un concept d'ordre écologique.

La deuxième partie, consacrée à « l'Entomologie médico-vétérinaire et à l'Epidémiologie des maladies à vecteurs » nous fait entrer dans ces systèmes, souvent plus complexes qu'on ne l'aurait cru, que sont les relations entre couples vertébrés-vecteurs, parasites-vecteurs et parasites-vertébrés. Leur structure et leur fonction-

nement y sont minutieusement analysés. Étonnamment évolutives, leur plasticité, sous la dépendance de nombreuses interventions extérieures qui commandent au degré de co-adaptation entre l'agent infectieux et le vecteur, accentue encore la complexité de ce que l'auteur nomme la compétence vectorielle. « *A l'évidence, écrit-il, un vecteur n'a rien à voir avec une seringue* ».

Comme on pouvait s'y attendre, la génétique occupe une large place dans la plasticité de ces systèmes. La facilité des déplacements des espèces parasites et de leurs vecteurs, les changements climatiques et leurs conséquences, sont autant de paramètres qui commandent à leur bio-géographie et aux mouvances de la biosologie.

Cette deuxième partie se conclut avec le chapitre essentiel de la « prévention des maladies à vecteurs et du concept de lutte anti-vectorielle ». Prévention, surveillance épidémiologique, contrôle de la transmission vectorielle: leurs méthodes et les difficultés rencontrées dans leur mise en œuvre, notamment dans certaines régions exposées et mal armées, sont analysées avec compétence et clairvoyance. L'éternelle distance entre chercheurs et opérateurs de terrain, tout comme l'éloignement des décideurs publics, sont autant de risques de retard dans la mise en œuvre des mesures de contrôle, voire de leur absence totale.

Cette problématique débouche logiquement sur la troisième et dernière partie consacrée à « L'entomologie médico-vétérinaire aujourd'hui et demain ».

Tout au long de l'ouvrage, santé de l'Homme et santé des Animaux sont étroitement associées. Les maladies à vecteurs sont en effet, très généralement, des « zoonoses » (raccourci commode mais incomplet du terme anthroozoonose créé par Virchow et de son symétrique zooanthroponose). Leur complexité est faite de « *systèmes inextricables d'inter-relations mettant en jeu le milieu physique, les climats, l'accès à l'eau et sa qualité, ...* ». Elle doit prendre en compte les modes de vie des populations, l'habitat, la proximité avec le bétail mais aussi avec les biotopes, la faune sauvage et ses comportements. Et aussi, bien entendu, « *le développement économique des populations exposées, leur niveau culturel, les modes de pensée et l'état sanitaire des individus qui, face à ces maladies, offrent le plus souvent un terrain déjà miné par la malnutrition et le manque d'hygiène* ».

Aux actions de prévention classiques et souvent complexes, diligentées généralement par les grands organismes internationaux (OMS, OIE, FAO), doivent nécessairement être associées la recherche et ses structures : systèmes d'alertes précoces, détection et évaluation des risques sanitaires, bio-écologie génétique des vecteurs, taxinomie bien sûr, qui revêt une importance capitale à toutes les étapes de la recherche entomologique (et qui, longtemps négligée, doit renaître sur les bases nouvelles de la génétique) ; indispensable transdisciplinarité enfin, portant notamment sur une recherche dans le domaine des systèmes biologiques complexes.

Face à une situation de crises sanitaires sans cesse renouvelées, les recherches doivent mêler étroitement le travail de laboratoire aux expériences de terrain, renforcer considérablement les liens entre santé humaine, santé animale et gestion

de l'environnement, accentuer plus classiquement leurs efforts dans les domaines de la génétique, de la chimiothérapie et des vaccins.

La très vaste expérience de l'auteur apparaît enfin à travers les 33 annexes qui vont de l'austère classification des Hexapodes à « Quelques exemples des difficultés rencontrées dans les relations avec les populations », en passant par « Bio-écologie des primates non-humains et circulation du virus de la fièvre jaune ».

Ouvrage de chercheur, d'enseignant et de praticien de terrain, ouvrage d'érudition et de réflexion, le livre de François Rodhain vient à point pour servir de référence à une des grandes questions de l'actualité sanitaire.

André-Laurent PARODI

VIE DE L'ACADÉMIE

CONFÉRENCE

Avis n° 124 du CCNE sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit

Jean-François MATTEI *

Le Comité Consultatif Nationale d'Éthique vient de livrer, en janvier dernier, ses réflexions sur les tests génétiques liés au séquençage de l'ADN à très haut débit ¹.

C'est un avis, il met donc l'accent sur les problèmes éthiques soulevés par cette technique, mais il ne comporte aucune proposition précise contrairement aux objectifs d'une recommandation.

Cet avis s'inscrit dans une logique de suivi de l'évolution des tests génétiques depuis 1995. Le dernier avis sur le sujet date de 2013 (n° 120) et portait sur les tests génétiques fœtaux sur sang maternel. Il anticipait les progrès fulgurants de cette nouvelle technique et soulignait la nécessité de rester vigilant.

Cet avis comporte 83 pages dont 23 pages d'annexes. Sur les 55 pages de texte utile, seules les 13 dernières abordent vraiment les questions éthiques. Les autres pages rappellent les contextes scientifique, juridique, économique avant de se livrer à quelques considérations entre science et philosophie, sans entrer véritablement dans le fond des problèmes, ce qui n'est d'ailleurs pas le lieu.

Enfin, cet avis est bienvenu en raison des trois éléments principaux qui résument les perspectives préoccupantes qu'il détaille :

1. Le séquençage de l'ADN à très haut débit, sachant que cette méthode permet de séquencer le génome entier rapidement et pour des coûts de plus en plus abordables,
2. Les quantités considérables (pour ne pas dire gigantesques !) de données (les fameuses *big data*) qui en résultent avec la question majeure de leur stockage,
3. Les nouvelles possibilités qu'il offre (diagnostic, traitement, prévention, etc.).

* Membre de l'Académie nationale de médecine

¹ Avis rendu public le 14 janvier 2016, disponible en ligne sur : <http://www.ccne-ethique.fr/fr/publications/reflexion-ethique-sur-levolution-des-tests-genetiques-liee-au-sequençage-de-ladn-humain> (consulté le 9 mai 2017)

Au total

Cet avis souligne que l'important est davantage le changement d'échelle plutôt que l'inédit des questions posées. Ce changement d'échelle démultiplie les problématiques d'usages et souligne la nécessité de l'interrogation éthique afin de vérifier si ces techniques bénéficient au plus grand nombre sans entrer en contradiction avec les droits de chacun.

Il rappelle opportunément, en guise d'avertissement, que nous ne disposons aujourd'hui, ni des moyens humains, ni des moyens financiers, ni des moyens matériels pour généraliser le séquençage du génome entier, même s'il est admis que le génome entier d'une personne sera, à l'avenir et peut-être même sans trop tarder, un des éléments de base du dossier médical.

La première vertu de cet avis est de rappeler les limites de la génétique et de mettre en garde contre la mythologie, sinon la théologie, du gène.

L'ADN n'est pas porteur d'un message irréductible, contrairement à ce qu'énonçait Jacques Monod (« Un gène, une protéine ; une protéine, une fonction »). Autrement dit, le génome n'est pas le livre de la vie qu'on évoquait dans lequel notre destin serait écrit. En somme, nos gènes ne font pas tout et le séquençage ne peut donc apporter les réponses à tout.

Le fonctionnement des gènes est loin d'être élucidé en raison de la complexité du génome. Il ouvre le champ à une nouvelle science, la « *génomique* ». D'ores et déjà il faut dire que le génome normal n'existe pas. On observe, en effet, de très nombreuses séquences variantes (ce qu'on appelle les « variants » génétiques) mais leur rôle doit être vérifié par l'étude de cohortes de plusieurs milliers d'individus sachant que l'abondance d'informations issues du séquençage fait que la connaissance des variants génétiques précède nécessairement la découverte de leur signification. En clair, ils sont identifiés avant qu'on ne sache à quoi ils servent.

D'avantage encore, l'expression du génome est soumise à l'influence de son environnement, du plus proche au plus lointain, par des mécanismes complexes constituant « *l'épigénétique* ». Cette influence extérieure est par nature dynamique et réversible selon l'environnement et le temps. Certaines de ces modifications épigénétiques semblent même se transmettre ce qui remet en discussion l'hérédité des caractères acquis proposée par Lamarck. En outre, génome et épigénome fonctionnent ensemble et on ne peut donc se contenter de l'analyse du seul génome. Le séquençage de l'épigénome en est à ses balbutiements et apparaît, aujourd'hui, hors de portée.

Enfin, la détermination d'une séquence d'ADN donne des informations souvent empreintes d'incertitudes, tout à la fois les informations désirées, des informations pertinentes mais non sollicitées et aussi des informations disponibles dont la pertinence et l'utilité clinique ne sont pas encore établies mais pourront l'être à terme. En somme, « que faire de toutes ces données ? »

Autrement dit, si les progrès sont réels, il ne faut pas (encore) prendre nos rêves pour des réalités. En dehors des maladies monogéniques (celles qui sont liées à un seul gène, soit environ 3.000 connues à ce jour), le seul séquençage du génome s'avère peu informatif pour prédire les risques des maladies complexes. Il faut redire que les déterminants majeurs de santé ressortent davantage des conditions socio-économiques que de la génétique.

La deuxième vertu de cet avis est de pointer les questions éthiques autour de trois problématiques.

D'abord la problématique de la pratique médicale.

Notamment le **diagnostic**.

Que faire lorsqu'un gène provoquant une maladie à un âge plus ou moins avancé de la vie est identifié très tôt, y compris par le diagnostic prénatal ; le paradigme étant le gène de la chorée de Huntington ?

Pour le praticien, sorte de voyant des temps modernes en l'occurrence, que dire ou ne pas dire, sachant qu'il peut y avoir des conséquences pour la parentèle ? Le génome vient souligner la frontière entre l'intimité de la personne et le patrimoine, sorte de bien commun. Autrement dit, sommes-nous propriétaires de l'information contenue dans notre génome ?

Pour le patient, que savoir ou ne pas savoir, surtout s'il n'y a rien à faire ?

Que faire encore lorsque le gène identifié correspond à un risque bien connu comme le gène BRCA1 pour le cancer du sein alors qu'il y a, dans ce cas précis une prévention possible?

De fait, dans quelle situation est-il légitime d'entrer dans la maladie avant d'être malade ? Ce qui pose sous un jour nouveau la question de la définition de la maladie, ou pour le dire autrement de la transition entre le normal et le pathologique pour reprendre la pensée de Canguilhem. D'autant que le plus souvent les données obtenues correspondent à un simple risque statistique et qu'on peut s'interroger sur la signification pratique d'une augmentation de 17 % du risque de tel ou tel cancer. On pourrait, certes, évoquer l'intérêt pour une prévention ciblée, mais on peut douter de son efficacité dans un pays où la consommation de tabac faiblit peu malgré les risques mortels avérés. Sans doute, notre pays craint-il le risque d'atteinte à sa liberté par la santé publique, possiblement interventionniste.

L'avis du CCNE rappelle que ce type de problématique n'est pas tout à fait nouveau si l'on évoque le dépistage de l'HTA et de l'hypercholestérolémie, par exemple. S'agissant néanmoins d'un enjeu d'une gravité particulière, il souligne la nécessité d'une formation adaptée des praticiens tout comme celle d'un accompagnement psychologique des patients, ce qui n'est pas encore le cas.

La question de la **thérapie** est peu évoquée.

L'avis aurait pu aborder davantage les questions de la médecine de précision et des traitements personnalisés s'appliquant notamment aux tumeurs cancéreuses en fonction de leur profil génétique spécifique, tout comme les possibilités ouvertes par la technique dite CRISPR-Cas9 en thérapie somatique, voire germinale.

Il évoque néanmoins deux questions. D'une part la remise en cause de l'idée des médicaments « blockbuster » par des produits individuels dont le coût pourrait être pharamineux.

D'autre part, il souligne le risque accru de dépersonnalisation de la médecine dès lors qu'il s'agirait de traiter un « profil génétique » plutôt qu'une personne.

Mais ces aspects sont actuellement en évolution rapide et mériteront certainement un avis spécifique ultérieur, tout comme les questions liées aux méthodes de *gene editing* embryonnaire. Ces dernières viennent d'être l'objet d'un rapport de notre compagnie coordonné par Pierre Jouannet.

En réalité, le séquençage à haut débit du génome humain illustre parfaitement la voie qui se dessine pour une nouvelle évolution de la médecine. En effet, que peut faire un médecin seul devant les données brutes du séquençage des quelques 23.000 gènes d'un patient ? Rien, bien sûr ! De plus en plus, ce sont des machines qui viendront analyser, interpréter, proposer un diagnostic et suggérer une thérapie.

Sans développer plus avant, c'est bien ce qui attend le médecin de demain de s'en remettre aux machines pour analyser les innombrables données issues de ce que l'on appelle « la santé connectée ». Il y a là un champ de réflexion éthique majeur qui pourrait, paradoxalement, nous permettre de renouer avec l'essence de la médecine centrée sur le colloque singulier. À cet égard, il est intéressant de mettre en perspective l'évolution de la pratique médicale depuis une vingtaine d'années. Avec la loi du 4 mars 2002 sur les droits des patients, le médecin a commencé de prendre en compte le savoir — ou prétendu tel — des patients après leur propre quête informatique et il s'est coulé davantage dans un rôle d'explications. Aujourd'hui, avec l'évolution numérique, son savoir dépendra plus encore des données et analyses issues de l'informatique et il interviendra comme un médiateur entre les chiffres et son patient. Or le rôle du médecin n'est-il pas d'être un médiateur entre le patient et sa souffrance ?

La deuxième problématique éthique est liée au risque majeur du stockage des données.

Elle est longuement développée car le problème réside au moins autant dans l'informatique que dans la biologie. Ce sujet a été abordé pour la première fois par la loi de 1978 « Informatique, fichiers et liberté » qui a créé la CNIL. Cette loi a été révisée avec les lois dites de bioéthique de 1994 pour l'adapter aux besoins de l'épidémiologie et de la santé publique. Elle devrait bénéficier d'une nouvelle révision devant l'accumulation de questions inédites :

Quelles données conserver ?

- Combien de temps ?
- Pourquoi faire ?
- Comment protéger la confidentialité des données personnelles, notamment lors des croisements de fichiers ?
- Comment faire face à l'illusion d'un stockage « anonymisé » des données personnelles et génomiques confiées à des banques privées ?
- Quelle attitude adoptée vis-à-vis des personnes prélevées face à des informations nouvelles les concernant obtenues au fil du temps alors qu'elles ne les ont jamais sollicitées ?
- Comment satisfaire les besoins de la recherche dans le cadre de l'analyse des données de cohortes comptant des milliers d'individus ?

En somme, il s'agit, aux frontières de la recherche et de la médecine, de construire un savoir sur des incertitudes. On pourrait, c'est moi qui l'ajoute, regretter l'obstacle que représente trop souvent le sacro-saint principe de précaution.

L'avis insiste aussi sur le fait que la quantité de données obtenues par le séquençage à très haut débit est incompatible avec les données classiques de stockage informatique. Il faut des puissances inédites et des logiciels nouveaux. Comment donc éviter le monopole hégémonique, d'un très petit nombre de géants informatiques tels que les GAFAs (Google, Amazon, Facebook et Apple) ? Ceux-ci n'ont, initialement, aucune culture médicale mais s'engagent fortement dans un domaine riche de promesses financières avec les big data et la santé connectée, éventuellement par le biais « attractif » de la « génétique récréative » proposant de retrouver ses origines et sa parentèle ou de répondre à la question métaphysique « Qui êtes-vous ? ». Toutes interrogations du même ordre, aujourd'hui, que le projet d'aller passer des vacances sur la Lune. Nous sommes bien allés sur la Lune, mais après des décennies nous ne savons toujours pas comment nous y installer et encore moins pour quoi faire...

Comment éviter les pressions commerciales dans un domaine où les profits s'évaluent en milliards de dollars et où le corps médical est le plus souvent court-circuité ? Pour exemple, l'entreprise américaine « *23andme* » financée par Google a vendu à Genentech pour quelques millions de dollars les informations personnelles et les prélèvements de 14.000 personnes impliquées dans une étude sur le Parkinson. Ethique contre argent, la partie est difficile !

Enfin, la troisième problématique concerne le consentement et l'information des personnes.

En effet, de nouvelles règles doivent prévaloir pour le consentement des personnes. À quoi doivent-elles consentir précisément ? À une analyse spécifique sur un gène concernant une maladie ? À une analyse dont le périmètre demeure imprécis et extensif dans le temps selon les techniques ? Certes, là encore, la problématique n'est pas nouvelle (Cf la biologie classique et l'imagerie médicale qui révèlent parfois des éléments inattendus) mais elle prend une importance cruciale avec le séquençage à très haut débit.

De nouvelles règles semblent aussi nécessaires pour définir la nature des informations à communiquer : les données attendues ? Les données pertinentes mais inattendues ? Les données à venir dans un temps incertain ?). Il s'agit aussi de mieux cerner les responsabilités des différents acteurs et de respecter l'impératif de protéger l'intimité des données personnelles s'impose.

Des dispositions juridiques existent déjà. À commencer, les lois de bioéthiques de 1994 puis la Convention d'Oviedo du Conseil de l'Europe en 1997 qui en est largement inspirée. Cette dernière « *fixe des normes générales communes pour la protection de la personne humaine dans le contexte du développement des sciences biomédicales* ». De son côté la Charte des Droits fondamentaux de l'Union Européenne a été intégrée dans le Traité de Lisbonne. Mais ces mesures devraient être sérieusement renforcées au plan international avec les moyens de contrôle indispensables ce qui relève d'un défi considérable.

En guise de conclusion très provisoire, retenons qu'une révolution dont le rythme s'accélère régulièrement est en cours. Il est nécessaire de la suivre pour retenir ce qui peut être utile. Récemment, notre compagnie a, d'ailleurs, avec le rapport de Francis Galibert et Marc Delpech, appeler la France à développer le séquençage de nouvelle génération car nous sommes en retard. Mais il faut aussi faire la part des choses et refuser de valider ce qui relève d'anticipations utopiques pouvant alimenter les mouvements d'idées autour du transhumanisme et du posthumanisme. En fait, il faut garder à l'esprit que l'essentiel demeure de veiller à toujours respecter les grands principes d'une médecine qui se doit, d'abord et avant tout, de rester humaniste.

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 7 juin 2016

Présidence de M. Pierre BÉGUÉ, président

ORDRE DU JOUR

Information

Zika — Une Arbovirose et des moustiques : quels risques pour la métropole ? par François BRICAIRE et Pierre BÉGUÉ

Conférence

Analyse de l'avis n° 124 du CCNE sur l'évolution des tests génétiques liée au séquençage de l'ADN humain à très haut débit par Jean-François MATTEI

Séance dédiée : « Le syndrome de Guillain-Barré »

Organisateur : Jean-Marc LÉGER

Rappel historique par Jacques PHILIPPON

Communications

Les formes axonales du syndrome de Guillain-Barré en Asie par Jean-Michel VALLAT (Centre de référence national « neuropathies périphériques rares », département de neurologie, CHU, Limoges)

L'hallucination liée à l'hospitalisation par Francis BOLGERT (Neurologie, APHP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière)

Syndrome de Guillain-Barré, une complication de l'infection par le virus Zika : les leçons de l'épidémie en Polynésie française par Arnaud FONTANET (Institut Pasteur et Conservatoire national des arts et métiers)

Prise en charge thérapeutique par Jean-Marc LÉGER (Centre de Référence Maladies Neuromusculaires rares Paris Est. IHU de Neurosciences. CHU Pitié-Salpêtrière et Université Pierre et Marie Curie Paris VI)

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès survenu à Lyon le 25 mai 2016 du Professeur Jules TRAEGER, membre correspondant dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

Le professeur Jules Traeger, correspondant dans la première division de l'Académie de médecine, est décédé à Lyon le 25 mai 2016.

Il a été l'un des pionniers de la néphrologie française.

Né en 1920, il fut interne des hôpitaux de Lyon en 1946. Licencié en sciences en 1950 et diplômé d'études nucléaires de Saclay en 1952 il avait acquis une vaste culture scientifique. Il était chargé de cours de biochimie en 1952. Il fut chef du service de néphrologie de 1965 à 1986 à Lyon, d'abord à l'Antiquaille puis à Edouard Herriot. Professeur de néphrologie en 1967, il dirigea l'unité INSERM U80 de 1968 à 1984. Il fut l'un des premiers à développer l'hémodialyse chronique, en créant le premier centre de dialyse d'Europe. En 1974 il mit en place l'hémodialyse à domicile à Lyon. Dès 1963 il entreprit des recherches sur le traitement antirejet de la greffe rénale par le sérum antilymphocytaire. Il s'intéressa aussi aux greffes multi-organes et en 1976 il réalisa une double greffe rein et pancréas avec Jean Michel Dubernard. Il fut Vice-président de France Transplant.

Il contribua à la création de la Société internationale de néphrologie à partir de 1960 et il reçut la médaille Hamburger de la Société de néphrologie en même temps que Gabriel Richet en 2004. Il forma de nombreux néphrologues à l'étranger — Moyen-Orient, Amérique du Sud, Japon —, grâce à son cours international de transplantation et d'immunologie clinique pendant 35 années consécutives.

Tous ceux qui l'ont connu témoignent de sa curiosité toujours en éveil, de son exigence dans la qualité des travaux mais aussi de sa fidélité qui explique l'attachement de ses nombreux élèves.

Il fut élu correspondant national de l'Académie de médecine en 1978. Il était membre *honoris causa* de nombreuses universités étrangères. Il était commandeur dans l'Ordre national de la Légion d'Honneur.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

La ministre de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche, remercie, par lettre du 1^{er} juin 2016 sous la signature de sa cheffe de cabinet Eléonore Slama, pour l'envoi du communiqué intitulé « Le cancer du col utérin : insuffisance de dépistage et de vaccination contre l'agent responsable ».

Le Dr Jean-François RAULT, Président de la Section santé publique et démographie médicale du Conseil national de l'Ordre des médecins, remercie pour l'envoi du rapport intitulé « Thérapeutique fœtale ».

Le Pr Benoît VALLET, Directeur général de la santé, demande à l'Académie de proposer deux de ses membres (un titulaire, un suppléant) pour siéger au Conseil d'administration de l'Agence nationale de santé publique (ANSP).

Alfred SPIRA et Élisabeth ELEFANT représenteront l'Académie.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Sylvain THÉNAUD-GUÉRIN demande si l'Académie est toujours intéressée pour organiser une avant-première du documentaire « Camille Guérin et le B.C.G. » pour les académiciens et la presse médicale en présence des réalisateurs.

Le Conseil d'administration donne un avis favorable.

Le Dr Jacques CATON (Lyon) pose sa candidature à un siège de membre correspondant dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Docteur Philippe FROGUEL (Lille) pose sa candidature à un siège de membre correspondant dans la 3^e division section des sciences biologiques.

Séance du mardi 14 juin 2016

Présidence de M. Pierre BÉGUÉ, président

ORDRE DU JOUR

Éloge

Éloge de M. Jean FLAHAUT (1922-2015) par Claude DREUX

Communications

Le facteur de transcription FOXL2 : un acteur clé de la différenciation de l'ovaire, de son maintien et de la fertilité par Reiner A. VEITIA (Institut Jacques Monod ; Université Paris Diderot, Paris 7. Lauréat du prix Jacques Salat-Baroux 2010)

La plaque de Randall : à l'origine des calculs rénaux par Emmanuel LETAVERNIER (Service des Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris. Unité INSERM UMRS 1155, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI-Sorbonne Universités. Lauréat du prix Nestlé Waters 2014)

L'éradication de la tuberculose : progrès et obstacles par Christian PERRONNE (Infectiologie, Hôpitaux universitaires Paris — Ile de France — Ouest ; AP-HP, Université de Versailles Saint Quentin ; Garches ; Haut Conseil de la santé publique)

Présentation d'ouvrage

La médecine sans médecin ? Le numérique au service du malade par Guy VALLANCIEN. Éditions Gallimard 2015. *Présentation par Vincent DELMAS*

Séance du mardi 21 juin 2016

Présidence de M. Pierre BÉGUÉ, président

ORDRE DU JOUR

Élections

Dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales

- **d'un membre titulaire (résidant)** (place créée).
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Jean-Marc LEGER, Loïc GUILLEVIN, M^{me} Catherine BUFFET
- **d'un membre correspondant (résidant)** en remplacement de M. Michel KOMAJDA, élu membre titulaire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Gabriel PERLEMUTER, Bernard BAUDUCEAU
- **d'un membre correspondant (non résidant)** en remplacement de M. Jean-François CORDIER, élu membre titulaire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Olivier CLARIS (Lyon), Pierre BRISSOT (Rennes)
- **d'un membre associé étranger** (place créée)
Candidature retenue par le Conseil d'administration sur proposition de la division : M. André LACROIX (Montréal — Canada)
- **d'un membre correspondant étranger**, en remplacement de M. Luc EYCKMANS, décédé.
Candidature retenue par le Conseil d'administration sur proposition de la division : M. Mohammad GURITNO SURYOKUSUMO (Jakarta — Indonésie)

Dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales

- **d'un membre titulaire (résidant)** en remplacement de M. Jean NATALI, décédé.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. François RICHARD, Richard VILLET, Alain PAVIE

- **d'un membre titulaire (non résidant)** (place créée).
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Jean-Louis PEIX (Lyon), Georges MANTON (Besançon), Yves TROPET (Besançon)
- **d'un membre correspondant (non résidant)** en remplacement de M. Christian MEYER, nommé membre correspondant honoraire.
Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : MM. Jean-Baptiste RICCO (Poitiers), René-Charles RUDIGOZ (Lyon)

Dans la 4^e division, santé publique

- **d'un membre associé étranger** en remplacement de M. Paul-Pierre PASTORET, décédé.
Candidature retenue par le Conseil d'administration sur proposition de la division : M. HONG Sun Huot (Phnom-Penh — Cambodge)
- **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. Jules DERIVAUX, décédé.
Candidature retenue par le Conseil d'administration sur proposition de la division : M. Antonio ARTIGAS (Sabadell — Espagne)
- **d'un membre correspondant étranger** en remplacement de M. Apolinario VAZ PORTUGAL, décédé.
Candidature retenue par le Conseil d'administration sur proposition de la division : M. Jean-Pierre VAILLANCOURT (Montréal — Canada)

Présentation et vote du rapport

Prise en charge des maladies chroniques. Redéfinir et valoriser le rôle du médecin généraliste par Claude JAFFIOL, Pierre GODEAU et Bernard GROSBOIS, au nom de la commission XVI (Médecine générale et exercice médical libéral)

Conférence invitée

Le développement des pacemakers cardiaques par Jorge REYNOLDS (Colombie)

Communications

Usage et mésusage des médicaments psychotropes : les antipsychotiques, nouvelle panacée pour les troubles psychiatriques ? par Hélène VERDOUX (Université de Bordeaux, INSERM 1219, équipe Pharmaco-épidémiologie et impact des médicaments sur les populations, Bordeaux)

Pied et chaussure : un couple à risque médical méconnu par Alain GOLDCHER (Rhumatologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris)

Présentation d'ouvrage

Le parasite, le moustique, l'homme... et les autres. Essai sur l'éco-épidémiologie des maladies à vecteurs par François RODHAIN. Éditions Docis, 2015. *Présentation par André-Laurent PARODI*

DÉCLARATION DE VACANCES

Le Président déclare vacantes :

- une place de membre titulaire dans la 3^e division, section des sciences biologiques, à la suite du passage à l'éméritat de M. Jacques Caen ;
- deux places de membre correspondant dans la 2^e division à la suite de l'élection au titre de membre titulaire de MM. Jacques Belghiti et Jean-Pierre Triboulet ;
- une place de membre correspondant dans la 4^e division, section médecine et société, à la suite de l'élection au titre de membre titulaire de M. Martin Danis.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

La ministre de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche, remercie, par lettre du 14 juin 2016, pour l'envoi : 1) du rapport sur la thérapeutique fœtale, 2) des communiqués portant l'un sur la suppression du DESC Douleur et l'autre sur l'enseignement de la pédiatrie.

La ministre des affaires sociales et de la santé remercie, par lettre du 16 juin 2016 sous la signature de son chef de cabinet Grégory Guillaume, pour l'envoi : 1) du rapport sur la thérapeutique fœtale, 2) des communiqués portant l'un sur la suppression du DESC Douleur et l'autre sur l'enseignement de la pédiatrie.

M. Antoine DURRLEMAN, Président de Sixième Chambre de la Cour des Comptes, a sollicité les remarques de l'Académie sur des extraits d'un relevé d'observations provisoires établi à l'issue d'une enquête sur la maîtrise des prescriptions à l'hôpital réalisée par la Cour des Comptes.

Après avoir sollicité les avis de Gilles Bouvenot et Laurent Degos, le président Pierre Bégué, par une lettre du 20 juin 2016, a apporté les précisions demandées par la Cour.

M^{me} Nathalie FRANQUES informe d'un projet de saisine de la Direction Générale de la Santé concernant les boues thermales.

Patrice Queneau, président de la commission XII, a demandé à Christian-François Roques d'établir le protocole nécessaire pour fournir une réponse à la demande du ministère.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M^{me} Jessica TIBERTI sollicite le parrainage de l'Académie pour le 6^e Monaco Age Oncologie qui se déroulera au Sea Club de l'hôtel le Méridien Beach Plaza, les jeudi 9 et vendredi 10 mars 2017.

Le parrainage est refusé.

Le Pr Jean-Paul TILLEMENT adresse le compte rendu de la septième réunion franco-québécoise de l'Académie qui s'est tenue les 30 et 31 mai 2016 à Montréal.

Le Pr Laurence ZITVOGEL (Paris), membre correspondant dans la 3^e division, section des sciences biologiques, pose sa candidature à un siège de membre titulaire dans cette même section.

Le Pr Henry COUDANE (Nancy) pose sa candidature à un siège de membre correspondant dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Pr Christine ROUZIUX (Paris) pose sa candidature à un siège de membre correspondant dans la 3^e division, section des sciences pharmaceutiques

Le Pr Pierre MIOSSEC (Lyon) pose sa candidature à un siège de membre correspondant dans la 3^e division, section des sciences biologiques.

Le Pr Philippe RYVLIN (Suisse) pose sa candidature à un siège de membre correspondant étranger dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

Le Dr Lotfi HENDAOUI (La Marsa — Tunisie) renouvelle sa candidature à un siège de membre correspondant étranger dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle

— **l'élection d'un membre titulaire (résidant) dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales** (place créée).

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

- M. Jean-Marc LEGER
- M. Loïc GUILLEVIN
- M^{me} Catherine BUFFET

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	82
suffrages exprimés :	82
majorité (absolue) :	42

ont obtenu : M. Jean-Marc LEGER	51
M. Loïc GUILLEVIN	20
M ^{me} Catherine BUFFET	11
Bulletin blanc marqué d'une croix	0
Bulletin nul	<u>0</u>
	82

M. Jean-Marc LEGER, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **P'élection d'un membre correspondant (résidant) dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. Michel KOMALDA, élu membre titulaire.

M. Gabriel PERLEMUTER est élu.

— **P'élection d'un membre correspondant (non résidant) dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. Jean-François CORDIER, élu membre titulaire.

M. Olivier CLARIS (Lyon) est élu.

— **P'élection d'un membre associé étranger dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales** (place créée).

M. André LACROIX (Montréal — Québec) est élu.

— **P'élection d'un membre correspondant étranger dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales** (place créée).

M. Mohammad GURITNO SURYOKUSUMO (Jakarta — Indonésie) est élu.

— **P'élection d'un membre titulaire (résidant) dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales**, en remplacement de M. Jean NATALI, décédé.

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

- M. François RICHARD
- M. Richard VILLET
- M. Alain PAVIE

Il est procédé à un *premier tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	82
suffrages exprimés :	79
majorité (absolue) :	40

ont obtenu : M. François RIGARD	37
M. Richard VILLET	33
M. Alain PAVIE	9
Bulletin blanc marqué d'une croix	0
Bulletins nuls	<u>3</u>
	82

Deuxième tour

nombre de votants :	89
suffrages exprimés :	88
majorité (absolue) :	45
ont obtenu : M. François RICHARD	42
M. Richard VILLET	40
M. Alain PAVIE	6
Bulletin blanc marqué d'une croix	0
Bulletin nul	<u>1</u>
	89

Troisième tour

nombre de votants :	84
suffrages exprimés :	82
majorité (relative)	
ont obtenu : M. François RICHARD	36
M. Richard ILLET	43
M. Alain PAVIE	3
Bulletin blanc marqué d'une croix	0
Bulletin nul	<u>2</u>
	84

M. Richard VILLET, ayant obtenu la majorité relative des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **l'élection d'un membre titulaire (non résidant) dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales** (place créée).

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

- M. Jean-Louis PEIX (Lyon)
- M. Georges MANTION (Besançon)
- M. Yves TROPET (Besançon)

Il est procédé à *un tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	84
suffrages exprimés :	80
majorité (absolue) :	41
ont obtenu :	
M. Jean-Louis PEIX	53
M. Georges MANTION	25
M. Yves TROPET	2
Bulletin blanc marqué d'une croix	0
Bulletins nuls	<u>4</u>
	84

M. Jean-Louis PEIX, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **P'élection d'un membre correspondant (non résidant) dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales**, en remplacement de M. Christian MEYER, nommé membre correspondant honoraire.

M. Jean-Baptiste RICCO (Poitiers) est élu.

— **P'élection d'un membre associé étranger dans la 4^e division, santé publique**, en remplacement de M. Paul-Pierre PASTORET, décédé.

M. HONG Sun Huot (Phnom-Penh — Cambodge) est élu.

— **P'élection d'un membre correspondant étranger dans la 4^e division, santé publique**, en remplacement de M. Jules DERIVAUX, décédé.

M. Antonio ARTIGAS (Sabadell — Espagne) est élu.

— **P'élection d'un membre correspondant étranger dans la 4^e division, santé publique**, en remplacement de M. Apolinario VAZ PORTUGAL, décédé.

M. Jean-Pierre VAILLANCOURT (Montréal — Québec) est élu.

Séance du mardi 28 juin 2016

Présidence de M. Pierre BÉGUÉ, président

ORDRE DU JOUR

Comité secret

Présentation et vote des modifications du règlement intérieur (propositions du Comité de suivi de la démographie et du règlement) par Daniel COUTURIER.

Attribution des prix et médailles de l'Académie de médecine 2016 par Jean-François ALLILAIRE.

Présentation et vote du rapport

L'avenir de l'immunologie clinique et l'allergologie par Yvon LEBRANCHU, au nom d'un groupe de travail

Communications

Approches génomiques prénatales pour la détection des mutations géniques associées à des maladies génétiques liées à des anomalies échographiques par Constantinos PANGALOS (Professeur de Génétique Médicale, directeur scientifique d'InterGenetics, Athènes)

Narcolepsie : Lien avec l'infection et la vaccination antigrippale H1N1 ? par Yves DAUVILLIERS (Service de Neurologie, Hôpital Gui-de-Chauliac, Montpellier)

Intérêts de l'étude des interactions précoces mère-bébé par des méthodes automatisées de traitement du signal social : applications à la psychopathologie par David COHEN (Institut des Systèmes Intelligents et de Robotique, Université Pierre et Marie Curie, Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital de la Salpêtrière, Paris)

Chronique historique

Boucicaut : 100 ans de médecine par Michel A. GERMAIN

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Dr Jean-Marc LEGER remercie pour son élection au titre de membre titulaire dans la 1^{ère} division, médecine et spécialités médicales.

Le Dr Richard VILLET remercie pour son élection au titre de membre titulaire dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Pr Jean-Basptiste RICCO remercie pour son élection au titre de membre correspondant dans la 2^e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

La **longueur des textes** ne doit pas dépasser 10 pages dactylographiées en Times New Roman, taille des caractères 12, interligne simple (figures, tableaux, références inclus).

Le bulletin s'adressant à des lecteurs qui, pour la plupart, ne sont pas des spécialistes du thème retenu, **l'introduction** doit : donner les informations nécessaires et suffisantes à la compréhension de la suite de l'article ; exposer l'intérêt spécifique du travail.

Les **références** doivent répondre aux normes internationales (dites « Convention de Vancouver »), c'est-à-dire être appelées suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

En assurant le respect des consignes aux auteurs, le questionnaire disponible dans les « consignes détaillées » sur le site internet de l'Académie permettra de réduire les délais de publication de votre travail.

Nous vous remercions d'avance de suivre scrupuleusement ces recommandations.

Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités à se procurer les « Consignes détaillées », sur le site internet de l'Académie :

<http://www.academie-medecine.fr/articles-du-bulletin/>

ou à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine

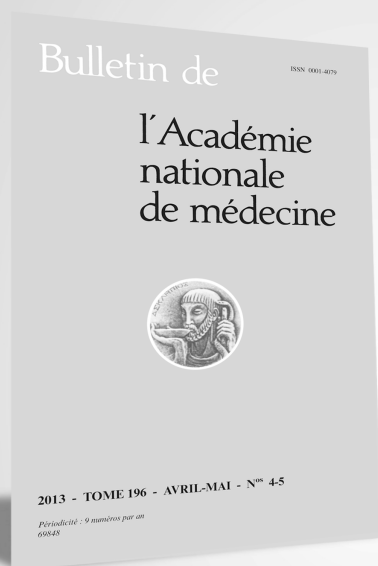
16, rue Bonaparte

75272 Paris Cedex 06

Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55

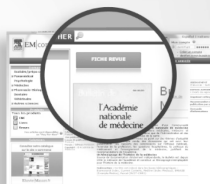
Email : s.duchaffaut@academie-medecine.fr

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) dans ses versions française et anglaise.
- 3 **Bénéficiez d'un accès illimité à votre revue 24h/24 où que vous soyez.**



- Accédez aux archives et aux dossiers thématiques de votre revue depuis 2010.
- Recevez directement sur votre messagerie le sommaire du dernier N° paru.
- Découvrez, en avant première, les articles qui seront publiés dans les prochains numéros de votre revue.
- Faites des recherches grâce à un moteur de recherche pertinent.

- 4 **Restez en contact avec Elsevier Masson.** Une équipe dédiée se tient à votre disposition par téléphone (01 71 16 55 99) ou par e-mail (infos@elsevier-masson.fr).

Suivez au mieux les évolutions et avancées scientifiques sur l'éthique médicale, et améliorez sans cesse la qualité des soins apportés à vos patients.

Rédacteur en chef : J. Cambier

Indexations : Bioresearch Index, Current Contents, Medline (Index Medicus), EMBASE (Excerpta Medica), Pascal (INIST-CNRS).

Publication officielle de l'Académie Nationale de Médecine.

Abonnez-vous en ligne sur : www.elsevier-masson.fr/revue/BANM

* L'accès à la version numérique de votre revue sur www.em-consulte.com est réservé aux particuliers et aux étudiants pendant toute la durée de l'abonnement. Pour les institutions, un abonnement spécifique est prévu. Pour plus de renseignements, contacter le service commercial. Email : abo-institutions@elsevier-masson.fr
Elsevier Masson SAS – Société par actions simplifiée au capital de 675 376 euros - RCS Nanterre B 542 037 031 - Locataire gérant de la Société d'édition de l'Association d'enseignement médical des hôpitaux de Paris SA.

Printed in France

Le Directeur de la publication M. Daniel COUTURIER.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 PARIS), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1^{er} juillet 1992-art. L 122-4 et L 122-5 et Code Pénal art. 425).

© 2016, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 2^e trimestre 2017 — N° 0190.

