Tome 188 — N° 2 2004

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par

MM. Jacques-Louis Binet, Secrétaire perpétuel
et Raymond Ardaillou, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier

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

2004 — Tome 188 — N° 2

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par MM.

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

Rédacteur en chef : Professeur Jean CAMBIER

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

sommaire

Communication

219 La cryoablation endocardiaque percutanée dans le traitement des arythmies supraventriculaires
Catheter cryoablation for the treatment of supraventricular arrhythmias
Louis Guize, Thomas Lavergne, Claude Sebag, Anne Messali, Mina Ait Said, Olivier Paziaud, Jean-Yves Le Heuzey

233 De la maladie de Morvan aux canalopathies potassiques
From Morvan's disease to potassium channelopathies
Georges Serratrice, Jean-Philippe Azulay, Jacques Serratrice, Sharam Attarian

247 Génétique des surcharges martiales primitives
Genetics of hereditary iron overload
Jean-Yves Le Gall, Anne-Marie Jouanolle, Patricia Fergelot, Jean Mosser, et Véronique David

265 Faut-il promouvoir le dépistage systématique de l'hémochromatose génétique en France ?
Should we support large-scale screening for genetic haemochromatosis in France ?
Yves Deugnier et Jean-Yves Le Gall

275 150ème anniversaire de la Folie Circulaire
Circular insanity, 150 years on
Pierre Pichot

285 De la Folie Circulaire (à double forme) au spectre bipolaire : la tendance chronique à la récidive dépressive
From circular insanity (in double form) to the bipolar spectrum : the chronic tendency for depressive recurrence
Hagop Souren Akiskal

297 Bipolarité : de la maladie maniaco-dépressive au trouble bipolaire
Bipolarity : from manic-depressive disease to bipolar disorder
Jean-François Allilaire

Rapports

309 Le dépistage biologique du cancer colorectal
Biological screening for colorectal cancer (CRC)
Claude Dreux

317 Contenu en sel de l'alimentation et hypertension artérielle
Salt intake and blood pressure
Michel Bourel et Raymond Ardaillou

331 Sur la demande de classement de la Commune de Lectoure (Gers) en station hydrominérale
Eugène Neuzil

339 Sur l'évaluation de l'efficacité de la crénothérapie utilisant l'eau de la source « Ophélia » à Digne les Bains (Alpes de Haute-Provence) dans les rhinites et sinusites chroniques
Eugène Neuzil

343 Sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle telle qu'elle se présente à l'émergence, après mélange sous le nom d'« Aligre » et après transport à distance, l'eau des captages « Lymbe », « Piatot », Sévigné » (ex « Reine ») et « Marquise » situés sur la Commune de Bourbon-Lancy (Saône et Loire)
Étienne Fournier

347 Sur la demande d'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle, après transport à distance, l'eau du captage « Catherine de Bourbon » situé sur la commune de Salies de Béarn (Pyrénées Atlantiques)
Henri Leclerc

Communiqués

351 L'animal et les progrès des connaissances médicales
François Dubois

353 A propos des procédures d'évaluation des compétences
René Mornex

355 A propos du projet de Loi pour l'égalité des droits des personnes handicapées
Denis Pellerin

Vie de l'Académie

359 Actes

Recommandations aux auteurs

Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 219-232, séance du 3 février 2004

La cryoablation endocardiaque percutanée dans le traitement des arythmies supraventriculaires

Catheter cryoablation for the treatment of supraventricular arrhythmias

Louis GUIZE *, Thomas LAVERGNE, Claude SEBAG, Anne MESSALI, Mina AIT SAID, Olivier PAZIAUD, Jean-Yves LE HEUZEY

RÉSUMÉ

L'ablation endocavitaire percutanée constitue un traitement radical de divers types d'arythmies à risque ou réfractaires au traitement pharmacologique. La radiofréquence est aujourd'hui la méthode de référence, mais elle comporte quelques limites. La cryothermie qui agit par refroidissement tissulaire présente l'avantage d'avoir des effets plus progressifs, permettant de prédire les conséquences de la lésion avant de la produire. Par ailleurs, les lésions induites sont mieux circonscrites et moins thrombogènes que celles obtenues par radiofréquence. Vingt-deux patients (12 femmes), âgés de 20 à 79 ans, ayant des arythmies supraventriculaires résistantes aux antiarythmiques ont été traités par cette technique. L'ablation a été réalisée au moyen d'un cathéter dont l'électrode distale est refroidie par la détente d'un gaz sous pression (N_2O). A –30° C se produit une perte des propriétés électrophysiologiques du tissu, mais réversible ce qui permet de réaliser une cryocartographie (« cryomapping »). Si le site de la lésion tissulaire apparaît efficace et non délétère, le refroidissement est accentué à –70° C provoquant la cryoablation, indolore. Chez 12 patients qui avaient des tachycardies par réentrée atrio-nodale, un succès immédiat a été obtenu dans la totalité des cas, en règle après une ou deux séquences. Il y a eu toutefois 3 récidives dans les 8 mois de suivi, mais sous forme de tachycardies plus lentes et spontanément résolutives ; en revanche aucun bloc auriculo-ventriculaire (complication redoutée avec la radiofréquence) n'a été observé. Chez 2 patients qui avaient une voie de conduction accessoire (faisceau de Kent), la cryoablation a été un succès radical sans complication. Chez 8 autres patients qui avaient une fibrillation atriale avec tachyarythmie très rapide des ventricules non contrôlée, un ralentissement de la conduction nodale a été recherché : un succès immédiat a été obtenu dans 7 cas (3 modulations de la conduction et 4 blocs auriculo-ventriculaires complets), mais seuls 4 patients ont conservé un effet durable, ce qui incite à augmenter les séquences ou à modifier les sites de cryoablation pour tenter

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, Service de Cardiologie A, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc — 75908 Paris cedex 15. Tél : 01 56 09 37 31 Fax : 01 56 09 37 29 E-mail : louis.guize@hop.egp.ap-hop-paris.fr

Tirés-à-part : Professeur Louis GUIZE, à l'adresse ci-dessus.
Article reçu le 24 septembre 2003 accepté le 1er décembre 2003

d'améliorer les résultats. L'efficacité et la sécurité apportées par la cryoablation pourraient lui donner une indication sélective pour des substrats de faible volume proches de la voie de conduction nodo-hisienne (réentrées atrio-nodales et faisceaux accessoires). En revanche, la cryoablation du nœud auriculo-ventriculaire, bien qu'efficace en aigu, nécessite la recherche de critères d'efficacité à long terme.

Mots-clés : Ablation percutanée. Cryochirurgie. Cryoablation. Tachycardie supraventriculaire.

SUMMARY

Catheter ablation is a radical treatment for various severe and drug-refractory arrhythmias. Radiofrequency is the reference energy for ablation, but has some limitations. Cryoenergy gradually freezes myocardial tissue, allowing the consequences to be predicted before inducing the lesion. Furthermore, the lesions are better-circumscribed and less thrombogenic than those induced by radiofrequency. Twenty-two patients (12 women) aged from 20 to 79 years with drug-refractory supraventricular arrhythmias underwent cryoablation. The ablation catheter was cooled by nitrous oxide expansion. The electrophysiological properties of the tissue are reversibly lost at a temperature of –30° C, allowing cryomapping. When the appropriate target has been located, the temperature is reduced to –70° C. The cryoablation is painless. The procedure was initially successful in all 12 patients with atrionodal reentrant tachycardias, usually after one or two applications. However, during the 8-month follow-up period, slower, transient tachycardia recurred in 3 patients. We observed no cases of atrioventricular (AV) block, a possible complication of radiofrequency. Cryoablation was successful and safe in two patients with an accessory pathway (Kent). In eight patients with atrial fibrillation and uncontrolled ventricular tachycardia, cryoablation was used with the aim of slowing nodal conduction. Initial success was obtained in 7 cases (3 modulations and 4 complete AV blocks) but only persisted in four cases, suggesting that more applications should be used or different sites targeted. The efficacy and safety of cryoablation make it an attractive option for the ablation of small substrates close to the nodo-Hisian tissue (atrionodal reentries and accessory pathways). New criteria must be developed to define long-term success of cryoablation of the AV node, which is successful in the acute setting.

Key-words (Index Medicus) : Catheter ablation. Cryosurgery. Cryoablation. Supraventicular tachycardia.

INTRODUCTION

Succédant à la fulguration [1, 2], l'ablation endocavitaire percutanée par courants de radiofréquence constitue actuellement la méthode de référence pour le traitement de certains troubles du rythme cardiaques à risque ou réfractaires aux antiarythmiques [3, 4]. Les indications les mieux validées sont les flutters auriculaires, les tachy-arythmies atriales focales, les tachycardies jonctionnelles par réentrée atrionodale ou impliquant une voie de conduction accessoire auriculo-ventriculaire, les tachycardies ventriculaires monomorphes multirécidivantes. Dans la fibrillation atriale, les résultats s'améliorent avec les avancées techniques ; les formes réfractai-

res avec cadence ventriculaire élevée bénéficient de l'ablation nodo-hisienne. La radiofréquence qui agit par brûlure tissulaire expose toutefois à certaines complications, notamment au bloc auriculo-ventriculaire (BAV) non volontaire lorsqu'elle est appliquée près de la voie de conduction. D'autres agents qui utilisent l'échauffement tissulaire (laser, micro-ondes, ultrasons) ne l'ont pas supplantée.

Cela justifie l'évaluation de nouveaux agents physiques telle la cryothermie, déjà utilisée en chirurgie, dont les effets liés au froid sont plus progressifs, mieux délimités que ceux des courants de radiofréquence et initialement réversibles [5]. En effet, pour un refroidissement modéré on peut obtenir une perte transitoire des propriétés électrophysiologiques du tissu cardiaque, myocardique ou nodal, et connaître les conséquences de la lésion que l'on cherche à provoquer avant de décider de la rendre définitive. Ces caractéristiques laissent espérer une localisation plus précise du substrat à éliminer (cryocartographie ou *« cryomapping »*) et une plus grande sécurité vis-à-vis des structures à préserver. Par ailleurs, les lésions induites sont moins thrombogènes que celles obtenues par radiofréquence [6]. Afin d'apprécier l'efficacité et la tolérance de cette nouvelle méthode, une série initiale de 22 cryoablations d'arythmies supraventriculaires résistant au traitement médical a été réalisée.

MÉTHODE

Patients

Vingt-deux patients, 12 femmes et 10 hommes, âgés de 20 à 79 ans (moyenne : 49 ± 17 ans), ayant des arythmies supraventriculaires réfractaires ont été sélectionnés.

Quatorze patients avaient des accès récidivants de tachycardies jonctionnelles paroxystiques. Dans 12 cas (8 femmes et 4 hommes, 46 ± 13 ans), il s'agissait de tachycardies par réentrée atrio-nodale avec dualité de conduction, activation antérograde par la voie lente et rétrograde par la voie rapide. Deux autres patients avaient des accès de rythme réciproque auriculo-ventriculaire lié à un faisceau de Kent, l'un latéral droit avec aspect de Wolff-Parkinson-White en rythme sinusal (faisceau de Kent perméable dans le sens antérograde, et rétrograde en tachycardie chez une femme âgée de 20 ans), l'autre avec faisceau de Kent antéro-septal caché à conduction exclusivement rétrograde (homme âgé de 31 ans). Ces caractéristiques électrophysiologiques ont été démontrées par stimulation trans-oesophagienne et confirmées lors de l'exploration endocavitaire effectuée dans le même temps que l'ablation.

Les 8 autres patients, 3 femmes et 5 hommes (65 ± 13 ans), avaient une fibrillation atriale, permanente dans 7 cas, avec réponse ventriculaire rapide, non contrôlée par les médicaments, avec cardiopathie dilatée à fonction systolique altérée (fraction

d'éjection ventriculaire gauche = 26 ± 3 %). La cadence ventriculaire a été évaluée par un enregistrement Holter-ECG de 24 heures, déterminant la fréquence ventriculaire moyenne et maximale au repos, ainsi que par une épreuve d'effort avec mesure de la fréquence maximale à l'effort.

Procédure de la cryoablation

L'ablation est réalisée à l'aide d'un cryocathéter 7F *(deflectable Freezor Cryocath@)*, avec une électrode distale de 4 ou 6 mm, relié à une console *Cryocath@* contenant du protoxyde d'azote (N_2O). La détente brutale de ce gaz dans l'extrémité distale fermée du cathéter produit un abaissement contrôlé de la température, pendant une durée programmée. A partir de –20° C, la formation d'un glaçon à l'interface cathéter-endocarde provoque l'adhérence du cathéter et facilite la stimulation endocavitaire utilisée lors du « *cryomapping* ». Celui-ci vérifie le bon positionnement du cathéter en objectivant la suppression transitoire des propriétés rythmiques du substrat à éliminer. Il s'effectue à –30° C, pendant un maximum de 60 secondes. Si le *cryomapping* ne montre pas d'effet rythmique ou entraîne un effet indésirable (tel un BAV non souhaité), le cathéter est repositionné après réchauffement. Si l'effet recherché est atteint, le refroidissement à –70° C pendant 2 à 5 minutes produira la lésion définitive (cryoapplication).

Les sondes d'électrophysiologie et le cathéter d'ablation sont introduits par voie veineuse fémorale. Une sonde quadripolaire est placée en regard du tronc du faisceau de His et une autre dans le sinus coronaire pour les tachycardies jonctionnelles. Les signaux endocavitaires sont enregistrés sur une baie d'électrophysiologie *(Prucka)*.

Critères de succès de l'ablation

Les objectifs des ablations étaient définis selon les mêmes critères qu'en radiofréquence :

— non-inductibilité de tachycardie par réentrée, au maximum un écho sur la voie lente, pour les tachycardies atrio-nodales [7]
— non-inductibilité de rythme réciproque, avec perte de la conduction sur la voie accessoire, rétrograde et antérograde avec disparition de la préexcitation pour les syndromes de Wolff-Parkinson-White [8]
— ralentissement de la fréquence ventriculaire en fin de séance, inférieure à 70/minute et cycle R-R maximal inférieur à 600 ms, pour la fibrillation atriale, soit par modification de la voie atrio-nodale postérieure (modulation de la conduction nodale), soit (en cas d'impossibilité) par création d'un BAV complet.

Suivi des patients

Tous les patients ont eu une surveillance électrocardiographique monitorisée de 48 heures puis un Holter-ECG de 24 heures ainsi qu'une échographie cardiaque de

contrôle. Un écho-doppler de la voie d'abord a été effectué en cas de signes cliniques. Les patients qui avaient des tachycardies jonctionnelles ont eu au 4ème jour une stimulation trans-oesophagienne vérifiant la non-inductibilité du rythme réciproque. Les patients avec fibrillation atriale ont eu une épreuve d'effort au 4ème jour. Le suivi, de 3 à 16 mois (moyenne 8,8 ± 4,1 mois), était ensuite assuré par des consultations cardiologiques avec ECG et Holter.

RÉSULTATS

Tachycardies jonctionnelles

Le taux de succès immédiat des cryo-ablations pour réentrées atrio-nodales a été de 100 %. Cependant l'inductibilité d'un rythme réciproque bref et peu rapide a été observée chez 3 patients au 4ème jour. Ces 3 patients ont eu une récidive de tachycardie, dont deux en cours d'hospitalisation et une plus tardive, mais sous forme de tachycardie plus lente et brève (spontanément résolutive en moins d'une minute). Lors du suivi, aucune autre récidive n'a été observée.

Le nombre d'applications de –70° C durant 4 mn a été de 2,1 ± 1,7. Une seule séquence a été utilisée chez la moitié des patients. Le *cryomapping* a localisé la voie lente chez 11 patients. Le blocage de la voie lente a été montré soit par stimulation atriale à fréquence croissante ou extra-stimulus (figure 1), soit par interruption du rythme réciproque lors du refroidissement. Un autre test utilisé a été la perte de l'inductibilité du rythme réciproque, sans survenue nécessaire de bloc complet sur la voie lente. Au cours du *cryomapping*, quatre épisodes de BAV de quelques secondes ont été observés : deux allongements de la durée atrio-hisienne de plus de 50 %, un BAV 2/1, un BAV de haut degré. Ils ont été rapidement réversibles au réchauffement. Aucun BAV permanent n'est survenu. Un seul accès de rythme jonctionnel actif a été noté au cours des ablations.

Une complication de la voie d'abord a été observée (thrombus veineux fémoral, compliqué d'une embolie pulmonaire segmentaire sans séquelle).

Les faisceaux de Kent ont été éliminés en 1 et 3 séquences, sans récidive à 5 et 9 mois de suivi. Le *cryomapping* utilisé pour le Kent antéro-septal caché a montré la perte de sa conduction rétrograde (figure 2).

Tachy-arythmies par fibrillation atriale

La modification du nœud auriculo-ventriculaire (modulation de la conduction avec ralentissement de la fréquence ventriculaire entre 55 et 70 par minute) a été efficace chez 3 patients, avec une moyenne de 20,6 ± 14,3 applications et en 2 séances chez un des patients.

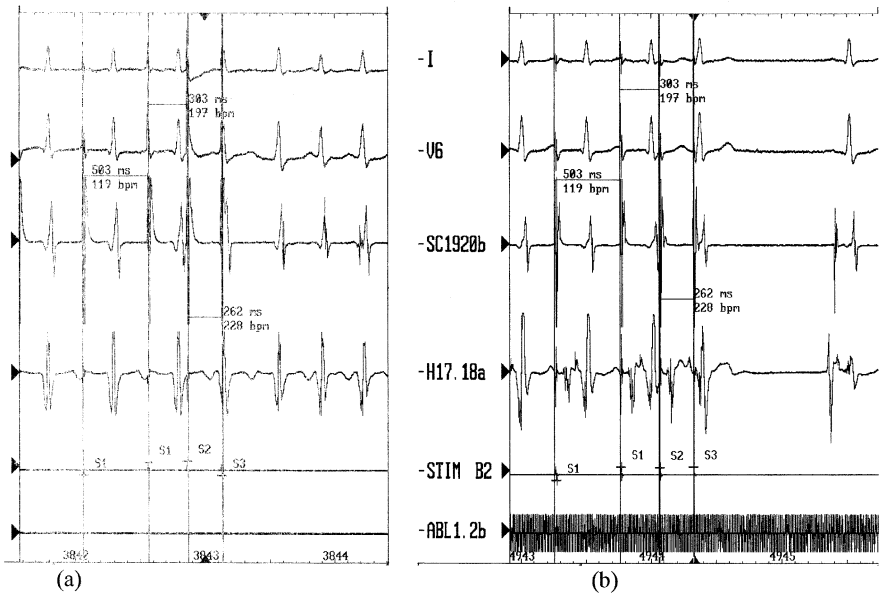


FIG. 1. — Exemple de *cryomapping* : l'extrastimulus (quatrième complexe) qui déclenche le rythme réciproque par réentrée nodale (tracé a) est bloqué sur la voie lente au cours du refroidissement (tracé b).

Un BAV complet a été obtenu chez 4 autres patients, avec en moyenne 8,8 ± 4,1 applications à –70° C. La cadence ventriculaire de ces 4 BAV a été de 40, 45, 55 et 59 par minute.

Le seul échec a été dû à l'impossibilité de provoquer un BAV persistant au-delà de quelques minutes. Le taux de succès global immédiat a donc été de 88 %.

A long terme, les 3 modulations de la conduction se sont maintenues, tandis qu'un seul BAV complet a persisté avec un an de suivi, les autres patients ayant dû être traités par une nouvelle séance de cryoablation (1 cas, au 2ème mois) ou par radiofréquence (2 cas, aux 10ème et 45ème jours).

DISCUSSION

Le taux de succès des réentrées nodales est très satisfaisant et comparable, sur des populations encore restreintes, aux résultats de la radiofréquence [9-13]. La série de cryoablations de Skanes en 2000 [11] montrait un succès de 94 % (17/18 patients), en 8,2 ± 8,8 applications de 4 minutes. La série récente de Riccardi [12] rapporte 96 % de succès (31 sur 32 patients) en 2,6 ± 1,0 applications.

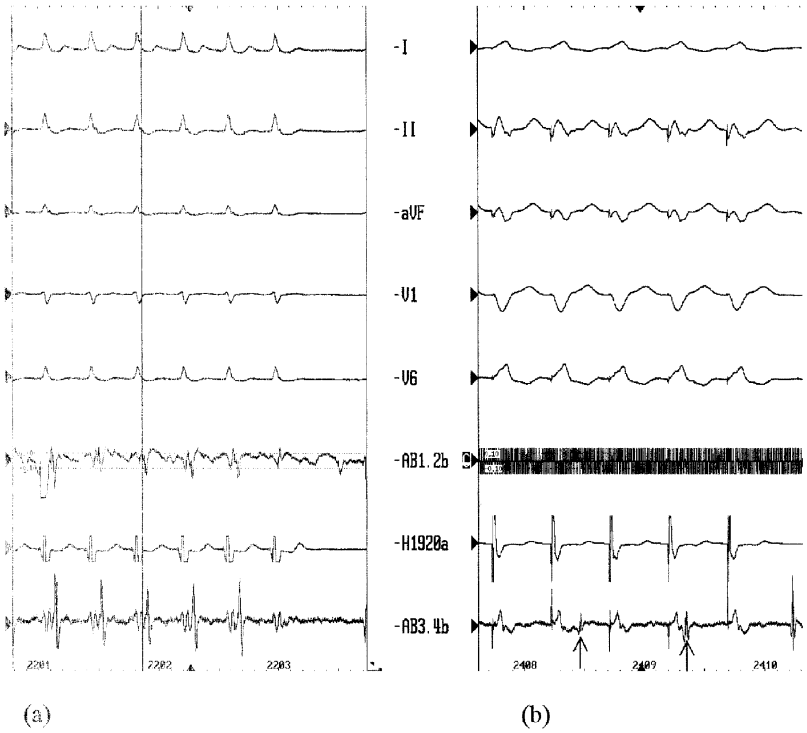


FIG. 2. — (tracé a) arrêt du rythme réciproque auriculo-ventriculaire en cours de *cryomapping* témoignant du bon positionnement du cathéter d'ablation ; (tracé b) disparition de la conduction rétrograde sur la voie accessoire, vérifiée pendant la cryoapplication au même site.

Dans la série de Skanes, le nombre d'applications, supérieur au nôtre, peut s'expliquer en partie par la délivrance systématique d'une deuxième application à –70° C au site d'efficacité de l'ablation. Chez l'animal le renouvellement du cycle gel/dégel au site de l'ablation permet en effet d'augmenter la taille des lésions [14]. Cette application supplémentaire a pu participer à l'absence de récidive dans leur série, sur un suivi de 4,9 ± 1,8 mois, alors que nous avons observé trois récidives chez nos patients, sous une forme mineure toutefois, n'empêchant pas l'amélioration clinique. Nous avons par ailleurs constaté, comme Skanes, que si la survenue d'un rythme jonctionnel actif transitoire durant l'ablation est un critère de réussite avec la radiofréquence [15-17], il ne semble pas s'appliquer obligatoirement à la cryoablation. Un tel rythme jonctionnel n'a en effet été observé qu'une seule fois dans notre série, et à deux reprises dans la série de Skanes, mais après induction d'un BAV transitoire du 1er ou 2ème degré au cours du *cryomapping*.

Le *cryomapping* a aidé à localiser la voie lente atrio-nodale chez 11 patients. En plus des critères anatomiques et électrophysiologiques habituels approchant la voie lente [7,18,19], le *cryomapping* démontre que celle-ci sera touchée par la future lésion, puisqu'elle perd ses propriétés conductives et arythmogènes pendant le refroidisse-

ment temporaire à –30 %. Il permet donc d'éviter ou de limiter des lésions inutiles voire délétères : aucun BAV persistant n'a été constaté, en dépit de la survenue de BAV accidentels lors du *cryomapping*, et cela grâce aux effets transitoires du froid (-30 %). La radiofréquence accuse quant à elle, encore 1 % de BAV complets [9,10 ,20]. Les réentrées atrio-nodales semblent ainsi pouvoir être traitées avec plus de sécurité par la cryoablation que par la radiofréquence. Le *cryomapping* pourrait aussi faire reconsidérer le site optimal pour l'ablation.

Dans cette expérience clinique initiale, notre série n'a inclus que deux patients ayant une voie de conduction accessoire (faisceau de Kent) : l'un pour la proximité de celui-ci avec la voie hisienne, l'autre pour intolérance (douleur) et échec d'une tentative d'ablation précédente par radiofréquence. La cryoablation est actuellement surtout évaluée pour les faisceaux de Kent septaux proches de la voie de conduction normale [21-23]. En effet, dans ces localisations, l'ablation par courants de radiofréquence, bien qu'associée à un taux de succès initial élevé, s'accompagne de récidives plus fréquentes et d'un risque de BAV plus important [24-27]. La cryoablation permet des succès en peu d'applications (une à trois), avec *cryomapping* localisant la voie accessoire en objectivant la disparition de la préexcitation ventriculaire lorsqu'elle existe et la perte de la conduction (rétrograde et antérograde) dans le faisceau accessoire [21-23]. L'adhérence du cathéter par le froid diminue le risque de son déplacement accidentel lors des changements de rythme (arrêt d'un rythme réciproque), ou d'une stimulation endocavitaire appliquée pour vérifier la bonne conduction nodale et hisienne lors du refroidissement. Elle apparaît être particulièrement utile pour des situations anatomiques rendant le cathéter instable. En raison de la faible profondeur des lésions créées avec les cathéters utilisés actuellement, la localisation épicardique des faisceaux accessoires se prête peu à la cryoablation, mais la mise au point de nouveaux cathéters pourrait venir à bout de cette difficulté [28, 29].

La modification de la conduction nodale par cryoablation pour ralentir la cadence ventriculaire est moins convaincante, du moins dans le suivi. Seuls 3 patients sur 8 ont eu une modulation satisfaisante de la réponse ventriculaire à la fibrillation atriale, avec un nombre d'applications important. Un BAV complet a été obtenu chez 4 autres patients. En per-ablation, nous avons observé que les BAV persistant après réchauffement étaient ceux qui étaient apparus précocement après le début de l'application (moins de 30 secondes). Leur évolution a ensuite été variable entre le maintien d'une conduction nodale ralentie et la récupération d'une conduction aussi rapide qu'initialement. Dubuc a obtenu dans sa série de cryoablations du nœud auriculo-ventriculaire un BAV complet chez 10 patients sur 12 [30], avec 2 récidives sur 6 mois de suivi. La modification du nœud auriculo-ventriculaire semble donc être une procédure malaisée, et son ablation mériterait la recherche de critères prédictifs de maintien à long terme. La radiofréquence obtient en effet 100 % de succès pour l'ablation du nœud auriculo-ventriculaire, avec 2 à 5 % de récidives [9,10]. L'apport de la cryothermie par rapport à la radiofréquence pouvait être l'obtention d'un BAV avec rythme de relais jonctionnel plus rapide (>40/min) que

celui observé à la fin des ablations [31, 32]. Cependant les patients qui ont récupéré une conduction rapide et subi une 2ème procédure n'avaient pas d'échappement ventriculaire après la 2ème séance, ce qui limite le bénéfice de cette technique dans cette indication.

Parmi les avantages de la cryoablation, il est important de souligner le caractère totalement indolore de l'application de cette énergie, ce qui peut ainsi la faire préférer à la radiofréquence, particulièrement dans une population éventuellement pédiatrique comme celle du syndrome de Wolff-Parkinson-White. Un autre avantage est l'absence d'interférence avec les stimulateurs cardiaques, à l'inverse de ce qui est parfois observé avec la radiofréquence [33, 34].

CONCLUSION

L'efficacité de la cryothermie apparaît démontrée pour l'ablation des substrats de faible volume, comme les réentrées atrio-nodales ou les voies accessoires. Les propriétés localisatrices du *cryomapping* ainsi que la sécurité apportée par ses effets réversibles constituent une supériorité par rapport à la radiofréquence, faisant de la cryoablation une alternative préférentielle pour l'élimination de substrats arythmogènes proches de la voie de conduction nodo-hisienne. La cryoablation du nœud auriculo-ventriculaire destinée à la modulation ou le blocage de la conduction, efficace en aigu, est en revanche associée à un taux de récupération de la conduction important, et semble nécessiter pour se développer l'élaboration de critères prédictifs de maintien à long terme.

Cette nouvelle technique d'ablation endocavitaire représente ainsi une avancée intéressante en raison de sa plus grande sécurité qu'avec la radiofréquence (lésions progressives, initialement réversibles, mieux limitées et moins thrombogènes) et de son caractère totalement indolore. Toutefois, son efficacité aujourd'hui moindre pour l'ablation de substrats importants, ainsi que son coût supérieur n'incitent pas à l'utiliser systématiquement. Les indications de la cryoablation sont actuellement les tachycardies jonctionnelles par réentrée atrio-nodale et celles impliquant une voie de conduction auriculo-ventriculaire accessoire proche de la voie de conduction normale, cela afin de réduire le risque de bloc auriculo-ventriculaire involontaire. Les progrès technologiques permettront sans doute d'en élargir grandement les indications, y compris dans la fibrillation atriale où les évaluations sont en cours.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Vedel J., Frank R., Fontaine G., Fournial J.F., Grosgogeat Y. — Bloc auriculo-ventriculaire intra-hissien définitif induit au cours d'une exploration endocavitaire droite. *Arch. Mal. Cœur*, 1979, *72*, 107-112.

[2] Fontaine G., Cansell A., Tonet J.L., Frank R. et *al*. – Techniques and methods for catheter endocardial fulguration. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1988, *11*, 592-602.

[3] Lavergne T., Guize L., Le Heuzey J.Y., Carcone P., Geslin J., Cousin M.T. — Closed chest atrio-ventricular junction ablation by high frequency energy transcatheter dessication. *Lancet*, 1986, *ii*, 858-859.

[4] Zipes D.P., DiMarco J.P., Gilette P.C. et *al*. — Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Intracardiac Electrophysiologic and Catheter Ablation Procedures), developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J. Am. Coll. Cardiol*., 1995, *26*, 555-573.

[5] Cauchemez B., Lavergne T., Extramiana F., Siliste C., Leenhardt A., Coumel P. — Ablation endocavitaire des arythmies. Nouvelles modalités d'application de la radiofréquence. Nouvelles énergies. *Arch. Mal. Cœur*, 2002, *95(V)*, 31-39.

[6] Kairy P., Chauvet P., Lehmann J. et *al*. — Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation,* 2003, *107*, 2045-2050.

[7] Jackman W.M., Beckman K.J., McClelland J.H. et *al*. — Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry by a radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *N. Engl. J. Med.,* 1991, *327*, 313-318.

[8] Jackman W.M., Wang X.Z., Friday K.J. et *al*. — Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N. Engl. J. Med*., 1991, *324*, 1605-11.

[9] Calkins H., Yong P., Miller J.M., et *al*. The Atakr Muticenter investigators group. — Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the AV junction (Final results of a prospective multicenter clinical trial). *Circulation,* 1999, *99*, 262-70.

[10] Scheinman M.M., Huang S. — The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin. Electrophysiol.,* 2000, *23*, 1020-1028.

[11] Skanes A., Dubuc M., Klein G. et *al*. — Cryothermal ablation of the slow pathway for the elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation,* 2000 ; *102* : 2856-2860.

[12] Riccardi R., Gaita F., Caponi D. et *al*. — Percutaneous catheter cryothermal ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia : efficacy and safety of a new ablation technique. *Ital. Heart J.,* 2003, *4*, 35-43.

[13] Lowe M.D., Meara M., Mason J., Grace A.A., Murgatroyd F.D. – Catheter cryoablation of supraventricular arrhythmias : a painless alternative to radiofrequency energy. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2003, *26*, 500-503.

[14] Dubuc M., Roy D., Thibault B. et *al*. — Transvenous catheter ice mapping and cryoablation of the atrioventricular node in dogs. *Pacing Clin. Electrophysiol.,* 1999, *22*, 1488-98.

[15] Jentzer J.H., Goyal R.,Williamson B.D. et *al*. — Analysis of junctional ectopy during radiofrequency ablation of the slow pathway in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation*, 1994, *90*, 2820-6.

[16] Baker J.H., Plumb V.J., Epstein A.E., Kay G.N. — Predictors of recurrent atrioventricular nodal reentry after selective slow pathway ablation. *Am. J. Cardiol.,* 1994, *73*, 765-9.

[17] Thakur R.K., Klein G.J., Yee R., Stites H.W. — Junctional tachycardia : a useful marker during radiofrequency ablation for atrioventricular node reentrant tachycardia. *J. Am. Coll. Cardiol.,* 1993, *22*, 1706-10.

[18] Haissaguerre M., Gaita F., Fischer B. et *al*. Elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia using discrete slow potentials to guide application of radiofrequency energy. *Circulation*, 1992, *85*, 2162-75.

[19] Wathen M., Natale A., Wolfe K., Yee R., Newman D., Klein G. — An anatomically guided approach to atrioventricular node slow pathway ablation. *Am. J. Cardiol.,* 1992, *70*, 886-9.

[20] Hindrinks G., on behalf of the Multicenter European Radiofrequency Survey (MERFS). — Incidence of complete atrioventricular block following attempted radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in 880 patients. Results of the Multicenter European Radiofrequency Survey(MERFS). *Eur. Heart J*., 1996, *17*, 82-88.

[21] Kimman G.J., Szili-Torok T., Theuns D.A., Jordaens L.J. — Transvenous cryothermal catheter ablation of a right anteroseptal accessory pathway. *J. Cardiovasc. Electrophysiology,* 2001, *12*, 1415-1417.

[22] Lanzotti M., De Ponti R., Tritto M., Spadacini G., Salerno-Uriarte J.A. — Successful treatment of anteroseptal accessory pathways by transvenous cryomapping and cryoablation. *Ital. Heart J*., 2002, *3*, 128-132.

[23] Gaita F., Riccardi R., Hocini M et *al.* — Safety and efficacy of cryoablation of accessory pathways adjacent to the normal conduction system. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.,* 2003, *14*, 825-829.

[24] Lesh M.D., Van Hare G.F., Schamp D.J. et *al*. — Curative percutaneous catheter ablation using radiofrequency energy for accessory pathway in all locations : results in 100 consecutive patients. *J. Am. Coll . Cardiol.,* 1992, *19*, 1303-1309.

[25] Schulter M., Kuck K.H. — Catheter ablation from the right atrium of anteroseptal accessory pathways using radiofrequency current. *J. Am. Coll. Cardiol.,* 1992, *19*, 663-70.

[26] Langberg J.J., Calkins H., Kim Y.N. et *al*. — Recurrence of conduction in accessory atrioventricular connections after initially successful radiofrequency catheter ablation. *J. Am. Coll. Cardiol.,* 1992, *19*, 1588-92.

[27] Haïssaguerre M., Gaita F., Marcus F.I., Clémenty J. — Radiofrequency catheter ablation of accessory pathways : a contemporary review. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.,* 1994, *5*, 532-552.

[28] Rodriguez L.M., Geller J.C., Tse H.F. et *al*. — Acute results of transvenous cryoablation of supraventricular tachycardia (atrial fibrillation, atrial flutter, Wolff-Parkinson-White syndrome, atrioventricular nodal reentry tachycardia). *J. Cardiovasc. Electrophysiol.,* 2002, *13*, 1082-1089.

[29] Gaita F., Paperini L., Riccardi R., Ferraro A. — Cryothermic ablation within the coronary sinus of an epicardial posterolateral pathway. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.,* 2002, *13*, 1160-63.

[30] Dubuc M., Khairy P., Rodriguez-Santiago A. et *al*. — Catheter cryoablation of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation : a novel technology for ablation of cardiac arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysio*l., 2001, *12*, 439-44.

[31] Curtis A., Kutalek S.P., Prior M., Newhouse T.T. — Prevalence and characteristics of escape rhythms after radiofrequency ablation of the atrioventricular junction : results from the registry for AV junction ablation and pacing in atrial fibrillation. Ablate and pacing in atrial fibrillation. Ablate and PACE trial investigators. *Am. Heart J.,* 2000, *139(1 Pt1)*, 122-125.

[32] Piot O., Sebag C., Lavergne T. et *al*. — Initial and long-term evaluation of escape rhythm after radiofrequency of the AV junction in 50 patients. *Pacing Clin. Electrophysiol*., 1996, *19*, 1988-1992.

[33] Chang A.C., McAreavey D., Tripodi D., Fananapazir L. — Radiofrequency catheter atrioventricular node ablation in patients with permanent cardiac pacing systems. *Pacing Clin. Electrophysiol.,* 1994, *17*, 65-69.

[34] Newby K.H., Zimerman L., Wharton J.M. et *al*. — Radiofrequency ablation of atrial flutter and atrial tachycardias in patients with permanent indwelling catheters. *Pacing Clin. Electrophysiol.,* 1996, *19*, 1612-1617.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 219-232, séance du 3 février 2004

DISCUSSION

M. Yves GROSGOGEAT

Quel est le matériel précisément responsable de la multiplication par deux du coût de la technique ? A-t-on expérimenté la cryoablation pour la prévention de la fibrillation auriculaire en visant la terminaison des veines pulmonaires ?

C'est essentiellement le cathéter, car ce matériel à usage unique est sophistiqué, résistant et sécurisé. Orientable dans sa partie terminale au moyen d'un câble interne, il contient un micro tube pour l'admission du protoxyde d'azote liquéfié sous forte pression, une chambre d'expansion située dans l'électrode distale, un conduit pour la récupération et l'évacuation des vapeurs gazeuses. En outre il y a des fils conducteurs et quatre électrodes destinés aux études électrophysiologiques. Oui, plusieurs études concernant la prévention de la fibrillation atriale ont été présentées, notamment par F. Gaïta, M. Arruda, J. Vogt et d'autres, avec des résultats très encourageants. L'utilisation de nouvelles sondes-lasso apparaît efficace.

M. Jean-Paul BOUNHOURE

Cette technique a-t-elle un avenir dans le traitement des tachycardies ventriculaires, dans les zones d'anévrysmes ventriculaires ou de plaques cicatricielles akinétiques ? Quelques chirurgiens semblent l'utiliser à thorax ouvert.

Contrairement aux techniques utilisées par les chirurgiens, qui peuvent créer des ablations assez profondes, par voie endocardique ou épicardique, la cryoablation par cathéter provoque des lésions sous-endocardiques limitées souvent insuffisantes pour ce type d'arythmies ventriculaires. La radiofréquence endocardiaque peut elle-même être en échec et l'on doit recourir à la fulguration à basse énergie mise au point par G. Fontaine et coll.

M. Pierre MAURICE

Quel traitement doit-on appliquer à une crise de tachycardie régulière survenue dans les heures précédentes ? Que reste-t-il des techniques vagales, respiratoires ou de compression ?

Les méthodes de stimulation vagale restent prioritaires, mais on préfère la manœuvre de Valsalva ou le massage du sinus carotidien à la compression oculaire qui est douloureuse et peut provoquer des lésions locales. Si elles échouent, la striadyne en milieu hospitalier, l'amiodarone, les bêtabloquants et les antiarythmiques de classe 1 peuvent être utilisés. Il est rare d'avoir besoin de recourir à la stimulation atriale ou au choc électrique. Ces crises de tachycardies jonctionnelles peuvent être gênantes voire invalidantes, mais elles sont habituellement bénignes. C'est pourquoi l'ablation doit faire appel à une technique sûre, comme l'est la cryothérapie.

M. André VACHERON

Dans les 4 cas d'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire en cours de procédure, quel a été le délai de disparition du bloc ? La cryoablation sera-t-elle préférée à la radiofréquence pour la destruction des faisceaux de Kent quand son coût diminuera ? Donnera t-elle des résultats aussi définitifs ?

Ce délai a été très bref après le réchauffement, de quelques secondes, qu'il y ait eu bloc du 1er, du 2ème ou du 3ème degré. Il est possible que la plupart des faisceaux de conduction accessoires soient dans le futur éliminés préférentiellement par cryoablation, avec des résultats aussi définitifs qu'avec la radiofréquence et plus de sécurité. La voie transveineuse coronaire a été testée avec succès. Cependant, pour espérer obtenir des résultats identiques à ceux de la radiofréquence, il faudra pouvoir utiliser des cathéters permettant de réaliser des lésions plus étendues et plus profondes qu'actuellement. Certains faisceaux de Kent distants résistent même à la radiofréquence, parfois aussi malgré l'utilisation de cathéters irrigués.

M. Jean-Daniel SRAER

Dans les récidives après cryoablation, existe t-il une réparation des lésions et, si tel est le cas, par quel type de cellules ? (cellules souches !)

Les récidives après cryoabation sont en règle précoces, dans les jours ou les semaines qui suivent. Elles apparaissent liées à l'évolution cicatricielle d'une lésion provoquée insuffisante. Ce délai semble plutôt correspondre à une récupération électrophysiologique des cellules existantes qu'à une réparation à partir de cellules souches, mais cela demande à être étudié.

M. Daniel LOISANCE

Quelle est l'évolution de la fonction mécanique des oreillettes après cryoablation dans la fibrillation auriculaire ?

Cela ne semble pas avoir été analysé lors des études qui ont évalué la cryoablation endocardiaque par cathéter. En revanche des travaux se sont intéressés à ce problème après cryothérapie chirurgicale ou après ablation par radiofréquence. L'altération mécanique est fonction de l'étendue des zones auriculaires exclues ou désynchronisées.

M. Jacques BATTIN

L'équipe bordelaise a essayé, puis abandonné la cryothérapie au profit de l'ablation par radiofréquence qui a été perfectionnée au point de réduire les sténoses et thromboses des veines pulmonaires. Que pensez-vous donc de l'avenir de la cryothérapie dans la fibrillation auriculaire ?

Les Bordelais sous l'impulsion de M. Haïssaguerre ont été novateurs dans le traitement de la fibrillation atriale et ont une expérience renouvelée considérable. Aussi ne

saurait-on trop la discuter. La cryoablation endocardiaque est une technique actuellement plus longue que la radiofréquence, y compris avec les nouveaux cathéters disponibles, mais on peut espérer des progrès technologiques. Sans risque de sténose veineuse et comportant une incidence moindre de thrombose (on se situe dans l'oreillette gauche avec la crainte d'embolie cérébrale), la cryoablation pourrait devenir la technique de référence.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 233-245, séance du 3 février 2004

De la maladie de Morvan aux canalopathies potassiques

From Morvan's disease to potassium channelopathies

Georges SERRATRICE *, Jean-Philippe AZULAY, Jacques SERRATRICE, Sharam ATTARIAN

RÉSUMÉ

La maladie décrite par Morvan en 1890 n'a pas perdu son actualité, encore que le terme – criticable – de neuromyotonie lui soit de plus en plus souvent substitué. La sémiologie comporte plusieurs degrés : fasciculations bénignes douloureuses, sémiologie pseudomyotonique avec doublets et multiplets sur l'électromyogramme, formes rigides, formes avec manifestations centrales correspondant au cas princeps de Morvan, associant à l'activité neuromusculaire continue, agitation, délire, confusion, hallucinations, insomnie, hyperidrose, troubles du rythme cardiaque. Le point de départ de l'activité spontanée siège sur les ramifications distales intramusculaires du nerf moteur. Divers arguments ont progressivement amené à établir une pathogénie autoimmune, donc susceptible d'être traitée. Plus récemment le mécanisme moléculaire a été déterminé, en relation avec un blocage des canaux potassium voltage dépendant par les anticorps sériques à l'origine de l'hyperactivité continue. Parmi les formes non immunologiques les plus intéressantes à considérer sont les formes génétiques en liaison possible avec l'ataxie périodique familiale de type 1 souvent associée à une hyperexcitabilité nerveuse et due à la mutation du gène d'une sous-unité du canal potassique De nombreuses dénominations s'appliquent aux syndromes d'hyperexcitabilité nerveuse continue, souvent inappropiées et non spécifiques. Le terme de syndrome d'Isaacs est une reconnaissance du premier cas publié et bien interprêté de forme périphérique. Celui de canalopathie potassium s'applique aux formes modérées ou sévères. Quant à celui de maladie de Morvan il doit être conservé en fonction de sa spécificité clinique, périphérique et centrale, son origine autoimmune paraissant possible.

Mots-clés : Maladie de Morvan. Neuromyotonie. Crampe musculaire. Fasciculation.

* *Membre de l'Académie nationale de médecine*
Institut Muscle et Nerf – CHU Timone – 13385 Marseille cedex 05

Tirés à part : Professeur Georges Serratrice à l'adresse ci dessus
Article reçu le 4 novembre 2003, accepté le 8 décembre 2003

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 233-245, séance du 3 février 2004

SUMMARY

The term Morvan's disease, first coined in 1890, is still in use, although the generic term neuromyotonia – which is not exempt from criticism —— has largely superseded it. Symptoms and signs are variable, ranging from benign painful fasciculations, pseudomyotonic cases, rigid forms, cases in which central nervous system features are also present (with, in addition to nerve hyperexcitability, agitation, confusion, delirium, insomnia, hyperhidrosis and tachycardia). A distal peripheral motor nerve is the origin of nerve hyperexcitability. There is growing evidence that autoimmunity is involved in the pathogenesis of many cases. Antibodies to voltage-gated potassium channels are detected in the serum of many patients with peripheral nerve hyperexcitability. Other cases are probably genetic. Inherited disorders are related to episodic dominant ataxia type 1, with the same mutation of a gene coding for potassium channel subunit Kv 1-1. Many inappropriate or non specific names are used to refer to peripheral nerve hyperexcitability. Isaacs syndrome, voltage-gated potassium channelopathy, or Morvan's syndrome are suggested.

Keywords (Index Medicus) : Morvan disease. Neuromyotonia. Muscle cramp. Fasciculation.

INTRODUCTION

Le Dr Morvan de Lannilis était sans nul doute un clinicien de qualité mais aussi un littérateur doué [1]. Il n'est, pour s'en convaincre, que de consulter la Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie, dans son n° 5 du 12 avril 1890 à la page 173. Le lecteur y trouve — entre autres — une description quasi flaubertienne des tressaillements dénommés alors contractions fibrillaires et qu'on qualifierait à l'heure actuelle de fasciculations : « L'irrégularité et la multiplicité des tressaillements sont telles qu'il est impossible d'en apprécier la fréquence dans un moment donné. Il faudrait avoir l'œil partout à la fois... Ces contractions s'éteignent sur place, c'est un travail sans effet utile. Le malade peut exécuter tous les mouvements... Il y a mieux : les tressaillements cessent ou du moins diminuent quand un muscle entre en contraction volontaire. Par ailleurs les tressaillements tendent à se généraliser. Mais il s'en produit manifestement aux deltoïdes, aux sus et sous-épineux dont on voit les faisceaux s'élever et s'abaisser alternativement comme les touches d'un piano sous la main du pianiste ». La rédaction de ce cas princeps par Morvan est d'un bout à l'autre vivante, légère, précise et imagée. Le patient qui était un cultivateur de Plabennec avait donc constaté récemment ces tressaillements et se plaignait de lassitude. Bientôt apparurent des myalgies insomniantes. « On dort mal depuis trois jours. On souffre aussi des reins quand on est au repos. Mais dès qu'on marche la douleur se déplace et se porte aux mollets... » Puis le patient s'est aggravé probablement en raison de manifestations centrales. Il ne dormait pas, n'avait plus d'appétit. La transpiration était excessive. « On est en nage, la chemise est trempée comme si elle sortait de l'eau, et même le fond de la culotte ». Suit une longue description de l'aggravation et de la survenue d'une sorte de congestion des mains,

rouges, gonflées avec de petits abcès. La maladie, fatale, évolue rapidement. Elle avait débuté le 18 juillet 1885. La mort survient dans le coma le 6 août Cette description achevée faisait parfaitement apparaître les signes cardinaux de la maladie : contractions fibrillaires disséminées ; douleurs profondes et superficielles ; troubles psychiques faits d'angoisse, de dépression, parfois de délire et surtout d'insomnie rebelle ; crises sudorales abondantes. A cette observation détaillée d'évolution fatale s'ajoutait la rédaction plus brève de 4 cas, tous d'évolution bénigne chez des sujets jeunes, caractérisés uniquement par des contractions « fibrillaires ».

De la description initiale à la physiopathologie

Ainsi était individualisée de façon saisissante, une maladie nouvelle dont il n'existait aucun cas décrit jusqu'alors [2]. Pendant une cinquantaine d'années cette entité paraît totalement oubliée. Ce n'est qu'à partir de 1930 que le nom de maladie de Morvan apparaît. En 1953 une série de 70 observations est publiée [3]. Le tableau clinique est d'intensité variable avec des formes rapidement mortelles mais surtout des formes d'allure bénigne évoluant pendant plusieurs mois. L'origine pourraît être [3] une encéphalite végétative prenant son origine dans le diencéphale. Par la suite des syndromes de fasciculations avec hypertonie musculaire et hypersudation sont décrits sous des dénominations très diverses souvent peu spécifiques. Les plus souvent citées sont celles de myotonie, myokimie, hyperidrose [4] et surtout de neuromyotonie [5]. Ce terme de neuromyotonie tend à être unanimement adopté, bien que criticable comme cela est indiqué plus loin. Il recouvre des formes de sémiologie variée : simples fasciculations avec douleurs, contractures pseudomyotoniques, rigidité musculaires diffuse, manifestations cen trales, ces dernières correspondant au cas princeps de Morvan.

La physiopathologie de la maladie reste imprécise jusqu'à ce qu'Isaacs [6] montre que le point de départ de l'hyperactivité spontanée siège dans les ramifications distales du nerf moteur périphérique. En outre divers arguments sont en faveur d'une origine autoimmune et amènent à proposer une thérapeutique immunosuppressive [7]. Des dépôts d'anticorps sur les canaux potassium voltage-dépendant, favorisant une dépolarisation prolongée sont prouvés par diverses preuves expérimentales. L'origine dysimmunitaire d'un certain nombre de syndromes d'hyperactivité nerveuse continue est ainsi établie. Dans les autres cas aucun facteur immunologique n'est détecté mais une origine génétique due à une mutation du gène de certaines sous unités du canal potassium voltage dépendant apparaît possible [8, 9].

Bien que ces travaux soient le plus souvent publiés sous l'appellation de neuromyotonie, le terme, ancien, de chorée fibrillaire de Morvan n'a pas perdu son actualité [10, 11, 12, 13] et mérite sans doute d'être conservé au moins pour les formes avec atteinte centrale. L'appellation de neuromyotonie prête à confusion et doit être critiquée. En effet une définition exacte de la neuromyotonie est essentiellement une

activité continue de la fibre musculaire (caractérisée par des fasciculations et des myokimies permanentes mais non par une myotonie) elle même déterminée par une activité du nerf périphérique, isolée ou associée à des manifestations centrales, d'évolution tantôt sévère et même mortelle, tantôt bénigne, relevant d'une cause autoimmune le plus souvent, plus rarement toxique, mécanique ou héréditaire.

Manifestations cliniques.

La description de Morvan comportait deux extrêmes, une forme gravissime associant des manifestations centrales, une forme bénigne évoluant quasi spontanément vers la guérison. Les descriptions ultérieures – de maladie de Morvan ou de neuromyotonie – confirment et illustrent les degrés de sévérité croissante de la maladie.

Les fasciculations bénignes douloureuses [14, 15, 16, 17] se limitent à des douleurs des membres inférieurs, souvent accompagnées de crampes, exacerbées par l'exercice. Des fasciculations des membres s'accompagnent de myokimies. L'hyperexcitabilité nerveuse « modérée » s'accompagne d'after discharges (décharges suivant la stimulation nerveuse) sur l'électromyogramme mais sans activité véritablement continue des unités motrices. La prescription de carbamazépine améliore partiellement les symptômes. Ces formes sont à séparer des fasciculations le plus souvent isolées avec électromyogramme normal, évoluant sur un terrain anxieux, le plus souvent chez l'homme adulte [18] 11 fois sur 12 chez l'homme à un âge moyen de 46,3 ans dans une série personnelle.

Une sémiologie pseudo-myotonique caractérise une forme plus marquée [6]. Des contractures distales paroxystiques sont à l'origine de spasmes carpopédieux, parfois étiquetés « tétanie normocalcémique » et même de spasmes laryngés [19]. La sudation est excessive. L'électromyographie montre des fibrillations, des décharges myokimiques, des décharges prolongées d'unités motrices. La carbamazépine améliore considérablement les symptômes. A un degré de plus s'observent des **formes rigides** dénommées de façon imagée (syndrome du tatou, chevalier en armure). La posture est enraidie avec contracture permanente à prédominance distale, flexion des poignets, extension des mains [20]. Les réflexes ne sont pas obtenus du fait de la contracture. Une hypertrophie musculaire, conséquence de l'hyperactivité, s'installe dans ¼ des cas. L'hyperidrose est très importante.

Enfin des cas, comparables à la première observation de Morvan, comportent d'importantes **manifestations centrales** [3] : insomnie majeure, hallucinations, confusion, délire, troubles de la mémoire récente, dysautonomie (transpiration excessive, incontinence urinaire, constipation, arythmie cardiaque) ayant pu faire considérer ces formes comme proches de l'encéphalite limbique. La mort se produit en quelques semaines.

Electromyographie

L'hyperactivité nerveuse périphérique se traduit sur les tracés électromyographiques par des activités spontanées [21] : fibrillations (contraction de fibres musculaires isolées non visibles cliniquement exprimées par des potentiels brefs de moins de 5 millisecondes), fasciculations (potentiels spontanés d'unité motrice isolés ou groupés, visibles cliniquement), myokimies (décharges brèves et répétées d'unités motrices à un rythme uniforme interrompu par une période de silence, visibles sous la peau sous forme d'ondulations intermittentes). Les doublets sont des doubles décharges de potentiels d'unités motrices de même taille. Ils deviennent parfois triplets ou multiplets. L'hyperactivité neuromusculaire est faite de bouffées de potentiels d'action nés dans l'axone moteur pulsant à un rythme élevé (150 à 300 Herz) pendant quelques secondes, à début et fin souvent brusques. Ajoutée aux activités spontanées, la stimulation d'un tronc nerveux est à l'origine de post-décharges de potentiels en nombre variable. Les modifications électromyographiques sont de degré divers selon les cas. Le point de départ de l'hyperactivité spontanée a été considéré depuis Isaacs [6,22] comme siégeant dans les ramifications distales du nerf moteur périphérique sur trois arguments d'ordre topographique : l'hyperactivité est déclenchée par la contraction volontaire ou la percussion nerveuse, elle se poursuit durant le sommeil, l'anesthésie générale, ou après un bloc nerveux proximal (ce qui élimine une origine haute), elle est abolie par le curare (ce qui est en faveur d'un point de départ dans la jonction neuromusculaire). Dans de rares cas [23, 24] l'abolition de l'activité par bloc nerveux proximal avait fait suspecter une origine plus haute mais cette dernière est peu probable.

Arguments en faveur d'une origine autoimmune

Une physiopathologie autoimmune est progressivement apparue compatible avec beaucoup de tableaux d'hyperexcitabilité neuromusculaire, basée sur plusieurs ordres d'arguments cliniques. L'association à des maladies dysimmunes diverses est loin d'être rare. Les plus fréquemment notées sont les thymomes [25, 26, 27, 28] les thymomes eux même compliqués de myasthénie autoimmune [29], les syndromes paranéoplasiques des cancers bronchiques à petites cellules [30, 31], les syndromes myasthéniques induits par la pénicillamine [32], la présence de bandes oligoclonales dans le liquide céphalo-rachidien [7].Les effets favorables des thérapeutiques immunosuppressives sont un argument d'importance qu'il s'agisse de plasmaphérèses [33, 34], d'immunoglobulines par voie veineuse, des traitements à long terme par prednisolone ou azathioprine. Enfin des rémissions spontanées, souvent observées dans l'évolution des maladies autoimmunes, sont connues [35].

Bloc des canaux potassium voltage-dépendant

Le mécanisme éventuel par lequel un facteur autoimmun pourrait entraîner une activité neuromusculaire continue a été suggéré par divers auteurs [11, 13, 12]

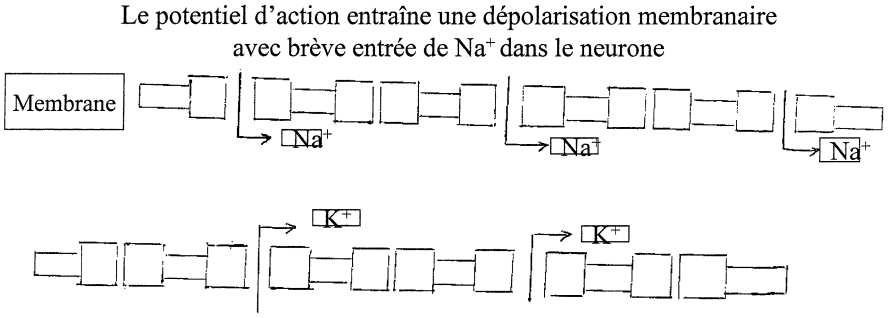


FIG. 1.

soupçonnant un blocage des canaux potassium voltage dépendant par des dépôts d'anticorps.

A l'état normal la prolongation de potentiel d'action génère une dépolarisation qui entraîne l'ouverture des canaux sodium voltage-dépendant avec brève entrée de Na+ dans le neurone puis leur inactivation, enfin l'ouverture des canaux potassium voltage dépendant avec sortie rapide du K+ conduit à une repolarisation membranaire (Figure 1).

On pouvait donc imaginer que des anticorps inactivant les canaux potassium voltage dépendant (et favorisant l'entrée de calcium voltage dépendant) empêcheraient la repolarisation et entraîneraient une dépolarisation prolongée expliquant l'hyperactivité continue. Plusieurs preuves d'un tel mécanisme ont été progressivement apportées par l'expérimentation. La présence d'anticorps anti-canal potassium chez des patients et leurs transfert passif à la souris [36] provoque une augmentation des quanta d'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire. Cet effet est analogue à celui des substances bloquant les canaux potassium voltage dépendant (4.aminopyridine et 3-4 Diaminopyridine ou encore alphadendrotoxine marquée à l'Iode^{125}). L'activité spontanée serait ainsi générée dans le nœud de Ranvier en raison de la diminution de nombre des canaux potassium voltage-dépendant, plutôt que de leur disparition totale. En outre l'application d'immunoglobuline G des patients sur le ganglion de la racine dorsale du rat, de même que l'application d'aminopyridine bloqueur des canaux potassium, entraîne une activité continue [36].

La preuve directe de suppression des courants issus des canaux potassium est apportée par la technique du patch-clamp [37] analysant l'effet du sérum des patients sur une lignée cellulaire particulière (modèle neuronal des cellules PC12).

Les techniques de Western Blot et d'immunomarquage [38] confirme que le sérum des patients réagit avec les terminaisons nerveuses intramusculaires et non avec la plaque motrice ou la fibre musculaire. Une précision complémentaire utilisant la technique de patchclamp sur une autre lignée cellulaire : chinese Hamster Ovary (Cho K_1 cells), montre que le sérum des patients réduit électivement le courant potassique sans altérer la cinétique des canaux et n'a aucun effet sur les courants sodiques [39]. Ainsi l'origine dysimmunitaire de beaucoup de syndromes d'hyperactivité nerveuse continue apparaît établie. Une série de 60 patients tous porteurs de fasciculations et de crampes [40] est séparée en 2 groupes selon la présence (42 cas) ou non (18 cas) de décharges myokimiques (doublets, triplets, multiplets) sur le tracé électromyographique. L'immunoprécipitation avec l'alphadendrotoxine marquée par iode^{125} détecte des anticorps anticanal potassium voltage dépendant dans 38 % des cas du premier groupe et dans 28 % des cas du second groupe, ce qui autorise à considérer les 2 groupes comme de pathogénie autoimmune [40].

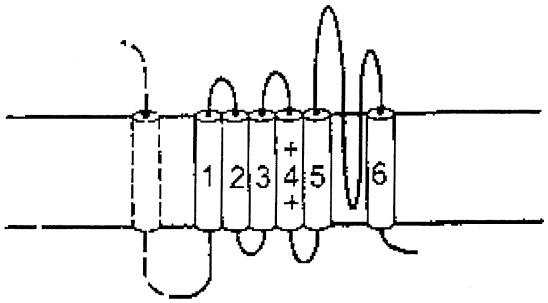
Canalopathies potassiques voltage-dépendant d'origine génétique, non immunologique

Les syndromes d'hyperactivité nerveuse non rattachables à une origine autoimmune sont plus rares : d'origine toxique (venins de serpent, insecticides, aurothérapie, mercure) ou mécanique (myokimies post-radiques, syndrome du petit palmaire [41]. Parmi ces syndromes sans anomalie immunologique décelable mais cliniquement identiques sont les syndromes d'origine génétique : maladie de Charcot Marie [42] et surtout ataxie périodique de type 1, de transmission autosomique dominante. On connaît deux variétés d'ataxie périodique dominantes. Le type 1 est marqué par des épisodes d'ataxie cérébelleuse soudaine durant quelques secondes à quelques minutes. Entre les accès persistent des myokimies à type d'hyperactivité nerveuse continue et parfois à une épilepsie partielle. Le type 2 est en fait d'accès ataxiques prolongés, durant plusieurs heures. Entre les épisodes persiste un syndrome cérébelleux d'évolution régressive. Si ce type 2 est du à une mutation du gène du canal calcium (chromosome 19 p. 13), le type 1 qui comporte une hyperexcitabilité nerveuse permanente dépend d'une mutation du gène d'une sous-unité des canaux potassiques voltage-dépendant (sous-unité Kv 1.1.). La sémiologie de l'hyperexcitabilité continue a une certaine ressemblance aux mouvements spontanés de la drosophile « agitée » (Shaker Drosophila) qui est porteuse d'un gène mutant pour les canaux potassiques voltage-dépendant [43].

Dans ce groupe dit « Shaker », les mutations ponctuelles du gène de la sous-unité Kv 1-1 des canaux potassiques [figure 2] sont à l'origine aussi bien d'ataxie périodique dominante de type 1 isolée, que d'ataxie périodique associée à des myokimies persistantes ou même de myokimies isolées persistantes sans ataxie périodique [8].

Parmi les nombreuses familles de canaux potassiques voltage dépendant trois types de mutation sont connues (tableau 1) : KCNA, correspondant au type Shaker

Structure du canal potassium voltage dépendant



Les sous-unités alpha voltage dépendant sont composées de 4 domaines transmembranaires regroupés en rosette pour former un pore
Chaque domaine comporte 6 segments (le 4è étant un détecteur électrique)
La sous unité Kv 1.1 joue un rôle important dans la repolarisation.

FIG. 2.

TABLEAU 1. — Parmi les nombreuses familles de canaux potassium voltage-dépendant, trois types de mutations sont connus.

« Shaker » type : $KCNA_1$
(Shaker drosophila)
Ataxie épisodique dominante type 1
- isolée
- avec myokimie (et épilepsie)
- myokimies permanentes

Mutations du gène de la sous-unité Kv 1-1
(chromosome 12 p 13)

$KCNQ_1$: Troubles de la repolarisation myocardique
« Long QT », arythmie, torsade de pointes, mort subite
(chromosome 11 p 15-5)

$KCNQ_2$ et $_3$: Convulsions néonatales bénignes
autosomiques dominantes, transitoires
(chromosome 20 q 13.3 – chr 8 q 24)

(Ataxie épisodique type 1), $KCNQ_1$ correspondant au syndrome d'allongement de l'espace QT, $KCNQ_2$ et Q_3 correspondant aux convulsions néonatales bénignes de transmission dominante.

Dans le type Shaker, la sous-unité des canaux potassiques voltage dépendant KV 1.1 joue un rôle important dans la repolarisation de la terminaison nerveuse motrice. Une mutation ponctuelle du gène de cette sous-unité (sur le chromosome 12 p. 13) peut être à l'origine [8, 9] d'ataxie périodique, d'hyperactivité nerveuse continue ou de crise d'épilepsie. La sous-unité Kv1-1 mutée a un effet négatif sur la fonction du canal potassium et empêche la repolarisation neuronale. Ainsi une analyse de ce gène apparaît nécessaire dans les hyperexcitabilités non immunologiques.

A la recherche d'un nom

La pléthore des dénominations et des éponymes caractérisant le syndrome d'hyperactivité nerveuse continue est source de confusion nosologique [44, 40]. Certains termes paraissent à éviter, car cliniquement inappropriés, par exemple ceux qui comportent le mot de myotonie (myotonie, myokimie, hyperidrose de Gamstorp, neuromyotonie de Mertens), d'autres par ce qu'ils sont peu spécifiques (syndrome du tatou, gaspillage de quanta, pseudomyotonie, tétanie normocalcémique ou myokimies idiopathiques généralisées [45]).

Trois appellations pourraient être préférées :

Le syndrome d'Isaacs rendant hommage à la description princeps de la forme rigide, à son rattachement à un point de départ dans les ramifications nerveuses distales et à son traitement par les anti-épileptiques.

La canalopathie potassique autoimmune dont la démonstration progressive a été en grande partie le mérite du groupe de J. Newson-Davis, d'Angela Vincent et de leurs collaborateurs. Cette forme a une expression clinique et électromyographique tantôt modérée (syndrome de crampes et de fasciculations douloureuses bénignes sans activité continue véritable) tantôt plus sévère (forme avec contractures distales et décharges myokimiques sur le tracé électromyographique).

La maladie de Morvan enfin associant des manifestations centrales à la sémiologie précédente. Sa place nosologique n'est cependant pas définitivement établie. Si naguère ses relations avec l'acrodymie ont été évoquées du fait de l'importance des troubles vasomoteurs des doigts [46, 47], ses relations avec l'encéphalite limbique d'origine paranéoplasique ou non [50] sont suggérées [13], le lien commun étant la présence d'anticorps anticanaux potassiques voltage dépendant au cours de la maladie de Morvan [27, 13, 12] comme au cours de l'encéphalite limbique [48] malgré des différences cliniques importantes – notamment l'absence d'activité nerveuse continue dans la seconde – entre ces deux affections.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Morvan A. De la chorée fibrillaire. — *Gazette Hebdomadaire de Mèdicine et de Chirurgie* 1890 ; *27* : 173-200.

[2] Serratrice G., Azulay J.-P. — Que reste-t-il de la chorée fibrillaire de Morvan ? *Rev. Neurol.*, Paris 1994 ; *150* : 257-65.

[3] Roger H., Alliez J., Roger J. — La chorée fibrillaire de Morvan. Bilan de 70 observations dont 30 personnelles. *Rev. Neur.,* 1953 ; *88* : 164-173.

[4] Gamstorp J., Wohlfahrt G.A. — A syndrome characterized by myokymia, myotonia, muscular wasting and increased perspiration. *Acta Psychiatr. Neurol. Scand.,* 1959 ; *34* : 181-194.

[5] Mertens H.G., Zschocke S. — Neuromyotonie. *Klin Wochenschr.,* 1965 ; *43* : 917-25.

[6] Isaacs H. A syndrome of continuous muscle-fibre activity. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry,* 1961 ; *24* : 319-25.

[7] Newsom-Davis J., Mills K.R. — Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain,* 1993 ; *116* : 453-69.

[8] Zuberi S., Eunson L., Spauschus R. et *al.*— A novel mutation in the human voltage gated potassium channel gene (Kv1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain,* 1999 ; *122* : 817-825.

[9] Eunson L.H., Rea R., Zuberi M. et *al.* Clinical, genetic, and expression studies of mutations in the potassium channel gene $KCNA_1$ reveal new phenotypic variability. *Ann. Neurol.,* 2000, *48* : 647-656.

[10] Madrid A., Gil-Peralta A., Gil-Neciga, Gonzalez J.R., Jarrin S. — Morvan's fibrillary chorea : remission after plasmapheresis. *J. Neurol.,* 1996 ; *243* : 350-353.

[11] Hart I.K., Waters C., Vincent A., Newland C., Beeson D., Pongs O. et *al.* — Autoantibodies detected to expressed K channels are implicated in neuromyotonia. *Ann. Neurol*. 1997 ; *41* : 238-46.

[12] Liguori R., Vincent A., Clover L., Avoni P., Plazzi G., Cortelli P., et al. Morvan's syndrome : peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain,* 2001 ; *124 :* 2417-26.

[13] Barber P.A., Anderson N.E., Vincent A. — Morvan's syndrome associated with voltage-gated K+ channel antibodies. *Neurology,* 2000 ; *54* : 771-2.

[14] Denny-Brown D., Foley D.M. — Myokymia and the benign fasciculation of muscular cramps. *Trans. Assoc. Am. Physicians,* 1948 ; *61* : 88-96.

[15] Recordier A.M., Serratrice G. — Algies des membres inférieurs associées à des contractions fibrillaires. *Marseille. Méd.,* 1964.

[16] Hudson A.J., Brown W.F., Gilbert J.J. — The muscular pain-fasciculation syndrome. *Neurology,* 1978 ; *28* : 1105-9.

[17] Tahmoush A.J., Alonso R.J., Tahmoush G.P., Heiman-Patterson TD. — Cramp-fasciculation syndrome : a treatable hyperexcitable peripheral nerve disorder. *Neurology,* 1991 ; *41* : 1021-4.

[18] Serratrice G., Rowland L.P. — Les contractures musculaires. Essai d'approche physiopathologique pour une clarification de la nomenclature. *Presse Med.,* 1999 ; *28* : 1519-1521.

[19] Jackson D.L., Satya-Murti S., Davis L., Drachman D.B. — Isaacs syndrome with laryngeal involvement : an unusual presentation of myokymia. *Neurology,* 1979 ; *29* : 1612-5.

[20] Sigwald J., Raverdy P., Fardeau M., Gremy F., Mace de Lépinay A., Bouttier D., Danic M. — Pseudomyotonie : forme particulière d'hypertonie musculaire à prédominance distale comportant des renforcements d'allure myotonique à l'effort volontaire et associée à des myokimies : absence de myotonie mécanique et électrique : action suspensive remarquable de la carbamazépine. *Rev. Neur.,* 1966 ; *115* : 1003-1014.

[21] Auger R.G., Daube J.R., Gomez M.R., Lambert E.H. — Hereditary form of sustained muscle activity of peripheral nerve origin causing generalized myokymia and muscle stiffness. *Ann. Neurol.,* 1984 ; *15* : 13-21.

[22] Isaacs H. — Continuous muscle fibre activity in an indian male with additional evidence of terminal motor fibre abnormality. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry,* 1967 ; *30 :* 126-33.

[23] Walsh J.C. — Neuromyotonia : an unusual presentation of intrathoracic malignancy. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry,* 1976 ; *39* : 1086-1091.

[24] Sakai T., Hosokawa S., Shibasaki H., Goto I., Kuruiwa Y., Sonoda H., Murai Y. — Syndrome of continuous muscle-fiber activity : increased CSF GABA and effect of dantrolene. *Neurology,* 1983 ; *33* : 495-498.

[25] Halbach M., Homberg V., Freund H-J.- Neuromuscular, autonomic and central cholinergic hyperactivity associated with thymoma and acetylcholine receptor-binding antibody. *J. Neurol.,* 1987 ; *234* : 433.

[26] Garcia-Merino A., Cabello A., Mora JS.- Continuous muscle fibre activity, peripheral neuropathy and thymoma. *Ann. Neurol.,* 1991 *; 29* : 215-218.

[27] Lee E.K., Maselli RA., Ellis WG., Agius MA. — Morvan's fibrillary chorea : a paraneoplastic manifestations of thymoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry,* 1998 *; 65 :* 857-862.

[28] Vernino S., Auger RG., Emslie-Smith AM., Harper CM., Lennon VA. — Myasthenia, thymoma, presynaptic antibodies, and a continuum of neuromuscular hyperexcitability. *Neurology,* 1999 ; *53* : 1233-1239.

[29] Perini M., Ghezzi A., Basso PF., Montanini R. — Association of neuromyotonia with peripheral neuropathy, myasthenia gravis and thymoma : a case report. Ital. J. *Neurol. Sci.,* 1994 ; *15* : 307-310.

[30] Partanen V.S.J., Soininen H., Saksa M., Rikkinen P. — Electromyographic and nerve conduction findings in a patient with neuromyotonia, normocalcemic tetany and small-cell lung cancer. *Acta Neurol. Scand.,* 1980 ; *61* : 216-226.

[31] Toepfer, M., Schroeder M., Unger JW., Lochmuller H., Pongratz D., Muller-Felber W. — Neuromyotonia, myoclonia, sensory neuropathy and cerebellar symptoms in a patient with antibodies to neuronal nucleoproteins (anti-Hu-antibodies*). Clin. Neurol Neurosurg.,* 1999 ; *101*, 207-209.

[32] Reeback J., Benton S., Swash M., Schwartz MS. — Penicillamine induced neuromyotonia. *Br. Med. J.*, 1979 ; *1 :* 1464-5.

[33] Sinha S., Newsom-Davis J., Mills K., Byrne N., Lang B., Vincent A. — Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Lancet,* 1991 ; *338* : 75-7.

[34] Bady B., Chauplannaz G., Vial C., Savet JF. — Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia. *Lancet*, 1989 ; *338* : 1330.

[35] Raverdy Ph., Fardeau M., Rondot P., Serratrice G., Pouget J. — Guérison clinique d'un syndrome d'Isaacs. *Rev. Neurol.*, 1986 ; *142 :* 226-228.

[36] Shillito P., Molenaar P.C., Vincent A., Leys K., Zheng W., van den Berg K.J. — et al. Acquired neuromyotonia : evidence for autoantibodies directed against K+ channels of peripheral nerves. *Ann. Neurol.*, 1995 ; *38* : 714-22.

[37] Sonoda Y., Arimura K., Kurono A., Suehara M., Kameyama M., Minato S. et al. — Serum of Isaacs' syndrome suppresses potassium channels in PC-12 cell lines. *Muscle Nerve,* 1996 ; *19* : 1439-46.

[38] Arimura K., Watanabe O., Kitajima I., Suehara M., Minato S., Sonoda Y. et *al.* — Antibodies to potassium channels of PC12 in serum of lsaacs' syndrome : Western blot and immunohistochemical studies. *Muscle Nerve,* 1997 ; *20* : 299-305.

[39] Nagado T., Arimura K., Sonoda Y., Kurono A., Horikiri Y., Kameyama A., et *al.* — Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain,* 1999 ; *122* : 2057-2066.

[40] Hart IK., Maddison P., Newson-Davis J., Vincent A. et *al.* — Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain,* 2002 ; *125* : 1887-1895.

[41] Serratrice G., Azulay J-P., Serratrice J., Pouget J.— Palmaris brevis spasm syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry,* 1995 ; *59 :* 182-184.

[42] Serratrice G., Pouget J., Pellissier J-F., Cros D. — Neuromyotonie sensible à la carbamazépine et maladie de Charcot-Marie-Tooth de type neuronal. *Rev. Neurol.,* 1989 ; *145* : 867-868.

[43] Butler A., Wei AG., Bakerk et *al.* — A family of putative potassium chanels gene in Drosophila. *Science,* 1989 ; *243* : 943-947.

[44] Gutmann L., Libell D., Gutmann L. — When is myokymia neuromyotonia ? *Muscle Nerve,* 2001 ; *24* : 151-3.

[45] Jamieson P.W., Katirji M.B. — Idiopathic generalized myokymia. *Muscle Nerve,* 1994 ; *17* : 42-51.

[46] Coirault R. — La chorée fibrillaire de Morvan, forme myoclonique d'acrodynie. Thèse, Paris 1946.

[47] Serratrice G. — La chorée fibrillaire de Morvan. Ses rapports avec l'acrodynie in *l'Histoire de la Médecine en Bretagne* 1 vol – Hervas 1992 pp. 309-311.

[48] Buckley C, Oger J., Clover L., Tuzun E., Carpênter K., Jackson M., Vincent A. — Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann. Neurol.*, 2001 *; 50 :* 73-78.

[49] Sakaï T., Hosokawa S., Shibasaki H., Goto I., Kuroiwa Y., Sonoda H., Murai Y. — Syndrome of continuous muscle-fiber activity : increased CSF GABA and effect of dantrolene. *Neurology,* 1983 ; *33* : 495-498.

[50] Vincent A., Buckley C., Schutt J.M. et *al.* — Potassium channel antibody associated encephalopathy: a potentially immunotherapy responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004, *127*, 701-712.

DISCUSSION

M. Alain LARCAN

Je suis intéressé par le parallélisme avec l'acrodynie, affection plutôt pédiatrique, dite maladie de Selter-Swift-Feer, en fait décrite en France surtout par Chardin, Chomel et par Haushalter (de Nancy) et dont on peut penser que la chorée fibrillaire correspond à la forme adulte. Le syndrome végétatif central et les acrosyndromes sont très caractéristiques et se retrouvent ainsi que l'hypersudation dans les deux affections. On sait que l'acrodynie a été rapportée par vraisemblance à l'intoxication mercurielle (calomel) et ceci est retrouvé également dans les syndromes que vous avez détaillés. Je suis surpris que dans ces canalo-

pathies potassiques volto-dépendantes il n'y ait pas d'anomalies plus systématiques de l'électrocardiogramme. La tachycardie peut être rattachée au retentissement végétatif, ainsi d'ailleurs que le syndrome du QT long, mais il semble qu'il devrait y avoir si l'atteinte porte non seulement sur les neurones, mais aussi sur les cellules musculaires et myocardiques des troubles de la repolarisation comme elles sont schématisées dans les paralysies périodiques de différents types.

Les relations avec l'acrodynie ont été souvent discutées, en particulier dans la thèse de Coirault (Paris 1946) en raison d'une sémiologie acrale des membres supérieurs : sensation de brûlures des mains, douleurs et paresthésies distales, érythrœdème des mains, transpirations abondantes, tachycardie, angoisses. L'absorption de médicaments à base de mercure a été invoquée, à l'origine d'une hypothétique encéphalite à prédominance végétative. Les cas d'acrodynie infantile paraissent actuellement très rares. Des anomalies cardiaques sont présentes au cours de la maladie de Morvan en particulier des troubles du rythme avec tachycardie. De surcroît les anomalies génétiques de la sous unité Kv1.1 du canal potassique voltage dépendant entrent dans le groupe « Shaker » et voisinent avec les allongements de l'espace QT traduits par d'importants troubles du rythme et parfois par une mort subite.

M. Pierre RONDOT

Plusieurs cas de maladie de Morvan n'ont-ils pas été attribués à une intoxication mercurielle au temps où les injections de cyanure de mercure étaient pratique fréquente ?

L'intoxication mercurielle au cours du traitement de la syphilis, aussi bien par l'aurothérapie de la polyarthrite rhumatoïde ont été considérées naguère comme des facteurs étiologiques importants de la chorée fibrillaire. Un cas d'origine mercurielle a été plus récemment rapporté (1984).

M. Jean-Jacques HAUW

Savez-vous s'il existe des lésions cérébrales analogues à celles des encéphalites paranéoplasiques au cours des maladies de Morvan ?

Il n'existe à ma connaissance qu'un cas autopsié de maladie de Morvan. L'examen de l'encéphale ne montrait pas d'anomalies caractéristiques en dehors d'un aspect congestif de la région infundibulo-tubérienne (Fischer-Perrudon et al 1974).

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 247-263, séance du 17 février 2004

Génétique des surcharges martiales primitives

Genetics of hereditary iron overload

Jean-Yves LE GALL *, Anne-Marie JOUANOLLE,
Patricia FERGELOT, Jean MOSSER. et Véronique DAVID

RÉSUMÉ

Le cadre des anomalies héréditaires du métabolisme du fer s'est récemment élargi et diversifié. Le tableau de l'hémochromatose génétique correspond aujourd'hui à six entités distinctes ; à l'hémochromatose classique HFE 1 sont en effet venues s'ajouter : l'hémochromatose juvénile HFE 2 dont le gène localisé sur le chromosome 1 n'a pas encore été identifié, HFE 3 par anomalie du deuxième récepteur de la transferrine TfR2, HFE 4 par mutation de la ferroportine (ou SLC 11A3), HFE 5 due à des mutations des chaînes H de la ferritine et HFE 6 dont le gène est celui de l'hepcidine (HAMP). Des surcharges martiales généralisées s'observent également dans l'acéruloplasminémie, l'atransferrinémie et au cours du syndrome « Gracile » par mutation du gène BCS1L. Enfin à cette liste il convient d'ajouter l'hémochromatose néo-natale et la surcharge ferrique des Africains dont les pathogénies sont encore obscures. La physiopathologie d'autres affections génétiques à symptomatologie plus ciblée entraîne des surcharges localisées en fer : ataxie de Friedreich par extension de triplets dans le gène de la frataxine, deux anémies sidéroblastiques à transmission liée au chromosome X par mutations de la δ amino-lévulinate synthétase (ALAS2) et du gène ABC-7, syndrome d'Hallervorden Spatz dont le gène est la panthothénate kinase 2 (PANK2), neuroferritinopathie par mutation de la L-ferritine et enfin syndrome hyperferritinémie-cataracte également due à des mutations de la L-ferritine. Deux autres caractéristiques ajoutent à la diversité des anomalies génétiques du métabolisme du fer : la plupart sont des maladies à transmission autosomique récessive mais certaines sont dominantes en particulier l'hémochromatose HFE4 ; la plupart correspondent à des accumulations cytosoliques de fer sous forme de ferritine, mais certaines, en particulier l'ataxie de Friedreich sont des anomalies du métabolisme mitochondrial avec accumulation du métal dans ces organites subcellulaires.

MOTS-CLÉS : HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE. FERROXYDASE/DEFICIENCE. ATAXIE FRIEDREICH. ANÉMIE SIDEROBLASTIQUE. HALLERVORDEN-SPATZ, MALADIE. RETARD DEVELOPPEMENT FOETAL. FERRITINE/METABOLISME.

* UMR 6061. Faculté de Médecine CS34317-2, Avenue du Pr. Léon Bernard 35043 — Rennes Cedex France et Laboratoire de Génétique Moléculaire. CHU de Rennes

Tirés à part : Professeur Jean-Yves LE GALL, à l'adresse ci-dessus
Article reçu le 22 avril 2003, accepté le 1er décembre 2003

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 247-263, séance du 17 février 2004

SUMMARY

The classification of hereditary abnormalities of iron metabolism was recently expanded and diversified. Genetic hemochromatosis now corresponds to six diseases, namely classical hemochromatosis HFE 1 ; juvenile hemochromatosis HFE 2 due to mutations in an unidentified gene on chromosome 1 ; hemochromatosis HFE 3 due to mutations in the transferrin receptor 2 (TfR2) ; hemochromatosis HFE 4 caused by a mutation in the H subunit of ferritin ; and hemochromatosis HFE 6 whose gene is hepcidine (HAMP). Systemic iron overload is also associated with aceruloplasminemia, atransferrinemia and the " Gracile " syndrome caused by mutations in BCS1L. The genes responsible for neonatal and African forms of iron overload are unknown.
Other genetic diseases are due to localized iron overload : Friedreich's ataxia results from the expansion of triple nucleotide repeats within the frataxin (FRDA) gene ; two forms of X-linked sideroblastic anemia are due to mutations within the δ aminolevulinate synthetase (ALAS 2) or ABC-7 genes ; Hallervorden-Spatz syndrome is caused by a pantothenate kinase 2 gene (PANK-2) defect ; neuroferritinopathies ; and hyperferritinemia— cataract syndrome due to a mutation within the L-ferritin gene. In addition to this wide range of genetic abnormalities, two other features characterize these iron disorders : 1) most are transmitted by an autosomal recessive mechanism, but some, including hemochromatosis type 4, have dominant transmission ; and 2) most correspond to cytosolic iron accumulation while some, like Friedreich's ataxia, are disorders of mitochondrial metabolism.

Key-words (Index Medicus) : Hemochromatosis. Ceruloplasmin/deficiency. Friedreich ataxia. Anemia sideroblastic. Hallervorden-spatz syndrome. Fetal growth retardation. Ferritin/metabolism.

Les anomalies du métabolisme du fer sont connues depuis la fin du 19ème siècle, puisque l'hémochromatose d'abord décrite sous le terme de cirrhose bronzée par Trousseau en 1865, a ensuite été rattachée à une surcharge tissulaire martiale par Recklinghausen en 1889. La survenue tardive de l'affection, la diversité et la relative non spécificité de la symptomatologie clinique, expliquent qu'il ait fallu attendre le milieu des années 1970 pour que soient démontrés son caractère héréditaire et sa transmission autosomique récessive [1] [2]. L'hémochromatose a pourtant été l'une des rares maladies autosomiques dont le gène ait bénéficié, bien avant le développement de la génétique moléculaire, d'une assignation chromosomique (en 6p21) et ceci grâce à une association forte avec l'antigène sérologique HLA-A3. Le gène, maintenant appelé HFE 1, a été identifié en 1996 [3]. Ce clonage a conduit au démembrement nosologique de « l'hémochromatose génétique » ; il a également coïncidé avec un large accroissement des anomalies héréditaires du métabolisme du fer, parmi lesquelles s'individualise aujourd'hui un groupe de mitochondriopathies.

LES HÉMOCHROMATOSES GÉNÉTIQUES

Hémochromatose type 1 (HFE 1)

La maladie est due a une dysrégulation de l'absorption intestinale du fer, entraînant une lente et progressive accumulation de ce métal dans les tissus, en particulier dans le foie, avec prédominance hépatocytaire et péricentrolobulaire. La traduction biologique est l'augmentation de la sidérémie, du pourcentage de saturation de la transferrine, de la ferritinémie et de la concentration tissulaire hépatique en fer. Avant que ne soit pratiqué un traitement précoce par saignée, la conséquence de ces perturbations biologiques était le développement d'une symptomatologie variée, habituellement entre 35 et 45 ans chez l'homme, plus tardivement chez la femme pour des raisons physiologiques (pertes de fer du fait des règles et des grossesses) : mélanodermie, cirrhose évoluant dans un tiers des cas vers l'hépatocarcinome, diabète insulino-dépendant, insuffisance hypophysogonadique, cardiomyopathie hypertrophique, arthropathies dont la plus caractéristique, bien que non pathognomonique, est une arthrite chronique des 2ème et 3ème articulations métacarpophalangiennes.

Les résultats du traitement, représenté par des saignées régulières, dépendaient étroitement de la précocité du diagnostic : au stade d'hémochromatose cliniquement confirmée, seule la cardiomyopathie était régressive alors que la plupart des autres atteintes tissulaires (cirrhose, diabète, arthropathie, endocrinopathies) ne l'étaient pas [4]. Ainsi s'est rapidement justifiée l'idée d'un traitement précoce, mis en œuvre avant l'apparition des signes cliniques et reposant donc sur le diagnostic biologique de l'affection. Une telle stratégie a fait rapidement disparaître le tableau classique de la maladie qui ne s'observe plus que rarement voire exceptionnellement. Le diagnostic biologique n'est cependant pas spécifique, il est parfois conforté par des signes mineurs tels qu'asthénie, arthralgie, augmentation inexpliquée de transaminases. Il est le plus souvent porté de façon fortuite à l'occasion d'un bilan biologique ou dans le cadre d'une consultation génétique dans une famille de proband. Dans ces conditions, l'apport de la génétique moléculaire, c'est-à-dire l'analyse du gène HFE 1, est devenu déterminant.

Le Gène HFE 1

Le gène HFE 1, cloné en 1996, est situé en 6p22 à environ 4,5 mégabases télomériques à HLA-A. Il s'agit d'un gène d'environ 12 kb comprenant 7 exons et codant pour une protéine présentant de très fortes homologies avec les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité. Cette protéine est en effet une glycoprotéine de 343 acides aminés comportant un domaine transmembranaire, une extrémité COOH terminale intracytoplasmique et trois domaines extra cellulaires α_1, α_2 et α_3 ; le domaine α_3 « immunoglobulin like » se lie à la β_2 microglobuline, et dans le domaine α_1 un groupe de 4 résidus histidine représente potentiellement un site de

liaison de HFE à une autre protéine. Malgré les très fortes similitudes avec les molécules HLA classe I, en particulier HLA A_2 et HLA G, les études structurales montrent que HFE n'est capable ni de lier les peptides endogènes, ni de fixer les métaux avec une grande affinité.

Lors de la découverte de HFE, l'implication d'un gène HLA classe I dans le métabolisme du fer était bien entendu loin d'être évidente. Un élément en ce sens avait pourtant été l'observation d'une surcharge en fer chez les souris invalidées pour le gène de la β_2 microglobuline. [5]. Un autre argument était la très forte proportion d'une mutation faux-sens (C282Y) à l'état homozygote chez les malades. La preuve définitive a été apportée par l'étude des souris HFE-/- (knock-out, absence complète de la protéine) et des souris transgéniques C282Y +/+ (knock-in, présence de la protéine mutée) qui présentent un phénotype de surcharge en fer semblable à celui de l'hémochromatose [6] [7].

En absence de voie spécifique d'excrétion, l'homeostasie du fer repose sur une régulation étroite de la voie intestinale d'absorption, essentiellement duodénale. Cette régulation serait sous le contrôle de deux messagers hormonaux, l'un modulé par l'état des réserves tissulaires en fer (il s'agirait potentiellement de l'hepcidine), l'autre par les besoins de l'erythropoièse. Le rôle de HFE dans cette régulation de l'absorption intestinale du fer est démontré par la physiopathologie de l'hemochromatose, mais les mécanismes biochimiques en cause restent spéculatifs ; la seule notion établie est celle d'une interaction, à la membrane plasmique de divers types cellulaires, entre HFE et le récepteur de la transferrine diminuant dans un rapport de 5 à 10 l'affinité de celui-ci pour son ligand et entraînant donc une diminution de la captation du fer [8]. Dans une première hypothèse, la protéine HFE participerait dans les cellules des cryptes intestinales à la programmation des enterocytes différentiés en vue d'adapter leurs capacités d'absorption du fer au besoin de l'organisme. Il a été ensuite proposé que HFE régulerait l'absorption ou le relarguage du fer à partir des cellules du système reticuloendothélial et des cellules intestinales, en fonction du pourcentage de saturation de la transferrine et des concentrations de son récepteur dans le sérum [9]. Enfin récemment l'hypothèse a été émise que le point central de cette régulation serait hépatique et non plus duodénale : les hépatocytes, sensibles à l'état du capital ferrique dans les complexes ternaires HFE/recepteur de transferrine/transferrine, y réagiraient par une sécrétion appropriée d'hepcidine, qui à son tour modulerait dans les entérocytes l'expression de Ireg1, c'est-à-dire du canal transporteur de fer au niveau de leur membrane basolatérale [10].

Mutations de HFE

C282Y

Située dans l'exon 4, elle correspond a une transition guanine/adénine avec pour conséquence le remplacement de la cystéine 282 par une tyrosine. La mutation

C282Y entraîne la disparition du pont disulfure conditionnant la configuration « immunoglobulin like » du domaine α_3, le changement de structure spatiale de la molécule empêchant son association à la β_2 microglobuline. La mutation est présente à l'état homozygote chez plus de 95 % des sujets diagnostiqués comme hémochromatosiques dans le Nord-Ouest de l'Europe (Bretagne, Irlande...) [11] et seule cette homozygotie est considérée aujourd'hui comme responsable de l'hémochromatose HFE 1, maladie à transmission autosomique récessive. Chez les patients, il existe un gradient décroissant Nord-Ouest/Sud-Est de cette homozygotie C282Y, les fréquences les plus faibles étant observées en Italie (64 %) [12] et en Grèce (30 %) [13]. Ces données ont très vite suggéré l'existence d'autres formes d'hémochromatoses, en relation avec les origines ethniques des populations concernées.

La mutation C282Y présente un même gradient de fréquence Nord-ouest/Sud-Est dans la population européenne [14], les fréquences les plus élevées d'hétérozygotes s'observant en Irlande (20 %) et en Bretagne (16 %). Elle est par contre absente dans les populations Africaines ou asiatiques. Elle apparaît donc spécifique des populations européennes ou d'origine européennes (Etats-Unis, Australie).... La mutation C282Y est dans la majorité des cas retrouvée sur un chromosome 6 à configuration allélique particulière, qualifiée « d'haplotype ancestral », sur une distance d'environ 6 mégabases englobant HLA-A et s'étendant vers le télomére. Cette caractéristique suggère pour les généticiens des populations que la mutation serait d'apparition récente (60 à 100 générations, c'est-à-dire environ 2000 ans). Apparue dans le Nord de l'Europe, sa diffusion avec une telle rapidité ne peut être que le résultat d'un avantage sélectif important conféré aux porteurs de la mutation, par exemple une plus grande résistance aux nombreuses pandémies qui ont ravagé l'Europe, en particulier au moyen-âge.

Dans le Nord de l'Europe la fréquence des sujets homozygotes C282Y est donc d'environ 5 à 6 p. 1000 [14] [15]. L'hémochromatose HFE 1 apparaîtrait ainsi comme la plus fréquente des maladies héréditaires et ses caractéristiques, en particulier l'existence d'un traitement simple, efficace et peu coûteux, justifieraient a priori un dépistage systématique. Cette idée est depuis peu contrebalancée par un autre concept : celui de la faible pénétrance de l'homozygotie C282Y. Les données en faveur de cette faible expressivité se sont progressivement accumulées : disproportion à Jersey entre le petit nombre de cas d'hémochromatose inscrits au registre consacré à cette maladie et la fréquence élevée de la mutation dans la population générale [16] ; fréquence d'homozygotes C282Y aussi élevée chez les personnes âgées se présentant aux urgences de l'hôpital de Norwich (UK) pour divers motifs, que dans la population générale [17]. Plusieurs études récentes de population en Australie, au Canada, en Nouvelle Zélande, aux Etats Unis, en Angleterre [18], en Bretagne [19] aboutissent à des conclusions semblables : l'expression clinique est peu fréquente, certains auteurs évoquent même une pénétrance d'environ 1 % [20] ; par ailleurs l'expression biologique retrouvée chez tous les hommes, n'est observée que chez environ la moitié des femmes [18]. Les facteurs, en particulier génétiques, qui conditionnent cette variabilité d'expression clinique et biologique de l'hémochro-

matose sont encore inconnus [21] [22]. L'hypothèse d'un digénisme, c'est-à-dire de mutations concomittantes dans deux gènes différents, a été faite : l'observation de quelques malades homozygotes C282Y présentant des mutations du gène de l'hepcidine va dans ce sens [23]. Quoiqu'il en soit, la faible pénétrance clinique de la maladie est bien entendu l'un des paramètres à prendre en compte dans les réflexions qui sont régulièrement menées sur l'intérêt et les modalités d'un dépistage systématique de l'affection.

Autres mutations

La publication originale de Feder *et al* [3] identifiait une deuxième mutation H63D, remplacement d'une histidine par un acide aspartique dans le domaine extracellulaire α_1. Cette mutation faux-sens a une distribution mondiale, avec une fréquence d'environ 20 % dans les populations caucasoïdes [24]. Une littérature abondante a été consacrée au rôle pathogène éventuel de cette mutation ; rien de déterminant ne s'en dégage. Tout au plus doit-on considérer H63D comme un polymorphisme ayant dans un contexte génétique particulier, tel que l'association avec C282Y, un faible rôle favorisant la surcharge en fer. De telles surcharges martiales n'appartiennent pas au cadre de l'hémochromatose génétique, au sens mendélien du terme ; il s'agit d'un vaste groupe d'affections multifactorielles dont l'inventaire des déterminants génétiques et environnementaux est loin d'être achevé. Les mêmes réflexions peuvent également concerner la mutation S65C d'abord décrite comme un simple polymorphisme [25], puis comme facteur favorisant la surcharge [26].

Une dizaine d'autres mutations non sens, faux-sens ou introniques entraînant un défaut d'épissage de l'ARN messager ont été décrites [27]. Elles sont très rares, voire privées.

Hémochromatose type 2A (HFE 2A) ou hémochromatose juvénile

L'hémochromatose juvénile est une affection rare, à transmission autosomique récessive, dont le tableau clinique s'individualise simplement par une évolution accélérée dès la deuxième ou la troisième décade de la vie, avec au premier plan cardiomyopathie et hypogonadisme. Le gène a été localisé en 1999 en 1q21, dans une région riche en gènes mais dont aucun n'évoque un lien particulier avec le métabolisme du fer tel qu'il est connu à ce jour [28]. Etant donné la rapidité d'installation du tableau clinique, le gène HFE 2 joue vraisemblablement un rôle déterminant dans la régulation de l'absorption intestinale du fer.

Hémochromatose type 3 (HFE 3)

L'hémochromatose type 3 est également une maladie à transmission autosomique récessive, dont le tableau clinico-biologique est semblable à celui de HFE 1. Elle est due à des mutations affectant le deuxième récepteur de la transferrine (TfR_2). Ce

gène, localisé en 7q22, étendu sur environ 20 kb, formé de 18 exons, donne naissance par épissage alternatif à deux isoformes principales dépourvues de motif IRE (« Iron Responsive Element ») : un transcrit α englobant la totalité de la séquence codante et un transcrit β dépourvu des trois premiers exons [29]. La forme α est exprimée à un taux élevé dans la lignée érythroïde et dans les hépatocytes ; la forme β l'est à taux faible mais de façon ubiquitaire. La protéine α est transmembranaire et possède un large domaine extra-cytoplasmique homologue au premier récepteur de la transferrine (TfR1), la protéine β dépourvue de domaine transmembranaire est intracellulaire.

Le rôle de TfR2 dans le métabolisme du fer est encore loin d'être compris, la fixation de transferrine se faisant avec une affinité plus faible que dans le cas du premier récepteur (TfR1). Par ailleurs, l'absence de motif IRE semble indiquer que TfR2 échappe au système de régulation post-transcriptionnelle intra cellulaire du métabolisme du fer par les « Iron Responsive Protein » (IRP). Le meilleur argument pour souligner l'importance de TfR2 dans le métabolisme du fer est comme très souvent la pathologie et la description de mutations ségrégeant avec des surcharge martiales dans des familles consanguines. Quatre mutations différentes ont été décrites à l'état homozygote dans 5 familles de Sicile et d'Italie [30] [31] [32].

Hémochromatose type 4 (HFE 4)

L'hémochromatose type 4 est provoquée par des anomalies du gène d'un transporteur trans-membranaire du fer : SLC11A3 communément appelé ferroportine 1 (FPM1) [33]. Ce gène identifié assez paradoxalement comme responsable chez le poisson Zebrafish d'une variété d'anémie génétique (Weissherbst) s'étend sur environ 20 kb en 2q32 ; constitué de 8 exons, il code une protéine comportant 9 ou 10 domaines trans-membranaires selon les bases de données [34]. Chez l'Homme, il est exprimé fortement dans le syncytiotrophoblaste puis le placenta, les macrophages, les cellules de Küpfer, les hépatocytes, les reins et les entérocytes dans lesquels la protéine a une localisation dans la membrane baso-latérale. L'ARN messager correspondant contient un motif IRE dans sa partie 5′ UTR ce qui est donc en faveur d'un mécanisme de régulation post-transcriptionnel par le taux de fer intracellulaire [35].

Le tableau provoqué par des mutations de la ferroportine présente trois particularités essentielles par rapport aux autres hémochromatoses : la biopsie hépatique caractérise une accumulation de fer largement prédominante dans les cellules réticulo-endothéliales, la transmission de l'affection est autosomale dominante et la sémiologie biochimique est marquée par une discordance entre une hyperferritinémie et une saturation de la transferrine normale ou subnormale. Une autre caractéristique de l'affection mérite également d'être soulignée : elle apparaît à ce jour comme la plus fréquente des hémochromatoses autres que HFE 1. Identifiée dans un premier temps dans une famille hollandaise [36], HFE 4 a été ensuite rapidement décrite en Australie, Italie, Angleterre, Grèce, France.... L'une des mutations, la

délétion V162del est retrouvée dans différents sites géographiques, ce qui suggère une multiplicité des évènements mutationnels. L'essentiel serait cependant de comprendre la physiopathologie de la surcharge martiale : gain de fonction, perte de fonction, haplo-insuffisance ont été invoqués, mais les mécanismes biochimiques en cause restent très largement inconnus.

Hémochromatose type 5 (HFE 5) : H ferritine

Il s'agit d'un syndrome de surcharge martiale, décrit dans une famille japonaise [37], dont l'expression phénotypique est sensiblement identique à celle de l'hémochromatose classique HFE1, mais dont le caractère particulier est une transmission autosomique dominante. Ce phénotype ségrège avec une conversion A → U, à l'état hétérozygote, retrouvée en position 49 de l'ARN messager de la sous-unité H-ferritine, c'est-à-dire dans la boucle IRE. Les mécanismes biochimiques en cause dans l'accumulation de fer sont pour le moment mal compris.

Hémochromatose type 2B (HFE 2B) : Hepcidine (HAMP)

L'hepcidine est apparue récemment comme un acteur clef du métabolisme du fer, potentiellement comme le régulateur humoral des stocks de fer dont l'existence est postulée depuis fort longtemps. D'abord caractérisée pour son activité antibactérienne et isolée du sang et de l'urine, l'hepcidine a été rattachée à la régulation du métabolisme martial sur les constats successifs de son augmentation d'expression hépatique au cours des surcharges expérimentales [38], de l'accumulation hépatique en fer chez les souris dont le gène HAMP était inhibé [39] et enfin de l'apparition d'une anémie ferriprive chez les souris transgéniques surexprimant ce gène [40].

Ce peptide de 25 acides aminés, dans sa forme mature la plus importante, est riche en cystéine et présente une configuration spatiale avec quatre ponts disulfure. Le gène (HAMP) est localisé en 19q13 et comprend 3 exons. Récemment deux mutations de ce gène ont été rapportées dans deux familles grecques consanguines [41] : une délétion d'un nucléotides (93delG) dans l'exon 2 entraînant la biosynthèse d'un propeptide anormal et allongé ; une mutation stop (R56X) dans l'exon 3. Dans ces deux familles il s'agissait d'un tableau qualifié d'hémochromatose juvénile ; ce phénotype recouvre donc plusieurs entités génétiques différentes.

AUTRES FORMES DE SURCHARGES MARTIALES GÉNÉRALISÉES

Hémochromatose néo-natale :

L'hémochromatose néo-natale correspond à une surcharge martiale massive, en particulier hépatique, constituée in utero et très rapidement mortelle. La seule

possibilité thérapeutique est la transplantation hépatique. Il est vraisemblable que l'affection correspond à un syndrome aux étiologies multiples tant somatiques telles que des infections virales, que génétiques. Plusieurs modes de transmission ont été proposés : autosomique récessif, transmission maternelle évoquant un mosaïcisme ou une mitochondriopathie [42]. Aucune anomalie des gènes connus du métabolisme du fer n'a été retrouvée à ce jour.

Surcharge ferrique des Africains

Les surcharges ferriques sont fréquentes en Afrique sub-saharienne, où elles entraînent fibrose portale hépatique et cirrhose, souvent compliquée d'hépatocarcinome. Elle sont considérées également comme un facteur favorisant différentes maladies infectieuses, en particulier la tuberculose. L'examen histologique montre chez les malades, une accumulation de fer touchant à la fois les hépatocytes et les cellules du système réticulo-endothélial. D'abord considérées comme exclusivement d'origine alimentaire en raison de la consommation de breuvages fermentés riches en fer, ces surcharges ont été ensuite également rattachées à un facteur génétique non lié au chromosome 6, c'est-à-dire à HFE1. L'existence d'un tel facteur génétique est également démontrée chez les Afro-Américains atteints de surcharge martiale primitive. Aucune mutation de HFE1, de TfR2 ou de la ferroportine n'a été retrouvée chez ces malades [43].

Acéruloplasminémie

L'acéruloplasminémie est une rare affection autosomale récessive, surtout observée dans la population japonaise. Diverses mutations du gène de la céruloplasmine, localisé en 3q21-24, ont été décrites ; elles font disparaître son activité oxydase entraînant un défaut de recyclage du fer provenant pour l'essentiel du catabolisme de l'hémoglobine [44]. Les conséquences en sont une insuffisance de l'érythropoïèse et une accumulation tissulaire de fer, y compris dans le système nerveux central. Le tableau clinique est riche : anémie, insuffisance hépatique avec dépôt de fer aussi bien dans les hépatocytes que dans les cellules du système réticulo-endothélial, diabète, dégénérescence rétinienne, ataxie cérébelleuse et démence.

Atransferrinémie

L'atransferrinémie est extrêmement rare puisque seuls 10 cas dans 8 familles ont été rapportés ; plusieurs de ces sujets sont morts très jeunes, les autres ont été maintenus en vie par des transfusions de plasma ou de transferrine purifiée. Son absorption intestinale est augmentée, mais le fer est difficilement utilisable pour l'érythropoïèse, avec pour conséquence une anémie hypochrome microcytaire sévère. Par ailleurs, une accumulation de fer se constitue progressivement dans le foie, le pancréas, les reins, le myocarde et la glande thyroïde.

Syndrome « Gracile »

Il s'agit d'une affection autosomale récessive, diagnostiquée chez 25 enfants appartenant à 18 familles en majorité finlandaise. L'essentiel du tableau est regroupé sous le terme de « Gracile », acronyme de « Growth retardation, amino-aciduria type Fanconi, cholestasis, iron overload, lactacidosis and early death » [46] ; à ce syndrome clinique, il convient d'ajouter surcharge martiale hépatique, hypersidérémie, augmentation de la saturation de la transferrine. Le gène responsable de ce syndrome est BCS1L ; il code pour une protéine de la membrane interne des mitochondries, connue pour être une protéine chaperonne nécessaire au bon assemblage du complexe III de la chaîne respiratoire. Une mutation unique (S78G) est retrouvée à l'état homozygote chez l'ensemble des malades finlandais, atteints du syndrome Gracile mais ces malades ne présentent pas de déficit d'activité du complexe III. Récemment, cinq mutations de ce gène ont été rapportées chez 3 patients anglais, ainsi que quatre mutations chez des malades turcs se présentant avec un tableau de déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale [47]. Les relations entre BCS1L et métabolisme du fer sont à ce jour totalement inconnues.

SURCHARGES LOCALISÉES

Ataxie de Friedreich

L'ataxie de Friedreich est une maladie à transmission autosomique récessive. Le gène localisé en 9q13 appartient donc à l'ADN nucléaire, mais code pour une protéine mitochondriale, la frataxine [48]. Dans l'immense majorité des cas, l'anomalie est une expansion du triplet GAA dans l'intron 1 du gène, entraînant une réduction de sa transcription et de sa traduction. La diminution de la concentration en frataxine a pour conséquence l'accumulation de fer dans les mitochondries, entraînant une augmentation des réactions de stress oxydatif et expliquant l'atteinte préférentielle de cellules spécifiquement sensibles comme les cardiomyocytes et certains neurones.

Le rôle de la frataxine dans le métabolisme du fer mitochondrial n'est pas entièrement compris. Le travail expérimental est cependant facilité par l'existence d'un modèle animal particulièrement simple puisqu'il s'agit de Saccharomyces cerevisiae : l'orthologue de la frataxine chez la levure est appelé YFH 1 ; il existe des mutants déficitaires qui présentent également une accumulation de fer dans les mitochondries. Dans ce modèle, la frataxine interviendrait dans l'incorporation du fer dans les protéines à groupement fer-soufre [49] et dans l'utilisation du fer par la ferrochélatase [50].

Anémies sidéroblastiques liées à l'X

Il y a deux formes d'anémies sidéroblastiques liées à l'X, l'une avec et l'autre sans ataxie. Les deux formes, s'accompagnent d'une diminution de l'efficacité de la biosynthèse de l'hème, conduisant à une accumulation de fer dans la mitochondrie. La forme sans ataxie est due à des mutations de la δ amino-levulinate synthétase (ALAS2), premier système enzymatique et enzyme clef de la voie de biosynthèse des porphyrines et de l'hème, et dont le gène est localisé en X q11-21. Par ailleurs un certain nombre de patients répondent à des doses pharmacologiques de pyridoxine, co-facteur de l'ALAS2.

L'anémie sidéroblastique avec ataxie correspond à des anomalies de ABC-7, protéine appartenant à la grande famille des protéines ABC, liant l'ATP et dont le gène est localisé en Xq13.1-q13.3. Le lien entre ABC-7, métabolisme du fer et biosynthèse de l'hème est encore mal compris ; il a été montré que chez Saccharomyces Cerevisiae, la protéine orthologue (ATm 1p) était impliquée dans le transport des groupements « fer-soufre » depuis leur site de biosynthèse dans la mitochondrie vers le cytoplasme. ABC-7 régulerait l'expression de la ferrochelatase, également protéine à cluster fer-soufre [51].

Syndrome d'Hallervorden-Spatz

Le syndrome d'Hallervorden-Spatz, décrit en 1922, est une affection neurodégénérative, à transmission autosomale récessive, associée à une accumulation de fer dans le globus pallidus et la pars reticula de la substantia nigra. La maladie débute au cours de la première ou deuxième décade de la vie et le tableau confirmé associe un syndrome extra pyramidal avec dystonie, rigidité, choréoathétose, une rétinite pigmentaire avec atrophie optique, un syndrome parkinsonien et une démence progressive. Par clonage positionnel, le gène a été localisé en 20p12.3 et des mutations du gène de la pantothénate kinase 2 (PANK2) ont été identifiées [52]. Le gène est transcrit et traduit en deux isoformes dont l'une serait spécifiquement mitochondriale, et responsable de l'affection [53]. La pantothénate-kinase catalyse la première des cinq étapes de biosynthèse du coenzyme A ; le phosphopantothénate obtenu se condense normalement avec la cystéine. En cas de déficit d'activité de la pantothénate kinase, il y a donc accumulation de cystéine dont les propriétés de chélation du fer seraient responsables de l'accumulation du métal dans les mitochondries.

Neuroferritinopathies

Décrite en 2001, chez des patients de 40 à 55 ans originaires du Nord de l'Angleterre, cette affection est caractérisée par des mouvements involontaires et un syndrome extrapyramidal, mais sans atteinte des fonctions cognitives. Tous les malades étaient hétérozygotes pour l'insertion d'une adénine en position 460 dans le gène de la L-ferritine [54]. La conséquence de cette insertion est un décalage du cadre de

SURCHARGES MARTIALES PRIMITIVES			
Surcharges généralisées	**Locus**	**Gène**	**Transmission**
- Hémochromatose HFE 1	6p21	HFE	Autosomique récessive
" HFE 2A	1q21	?	" "
" HFE 3	7q22	TfR2	" "
" HFE 4	2q32	SLC11A3	" dominante
" HFE 5	11q13	H-ferritine	" dominante
" HFE 2B	19q13	HAMP	" récessive
- Atransferrinémie	3q21	Tf	" récessive
- Acéruloplasminémie	3q21-24	Cp	" récessive
- Hémochromatose des Africains	?	?	?
- Hémochromatose néonatale	?	?	?
- Syndrome « Gracile »	2q33-37	BCS1L	" récessive
Surcharges localisées	**Locus**	**Gène**	**Transmission**
- Syndrome hyperferritinémie/cataracte	19q13	L. ferritine	Autosomique dominante
- Anémie sidéroblastique	Xq11-21	ALAS2	Liée à l'X
- " " avec ataxie	Xq13	ABC7	"
- Ataxie de Friedreich	9q13	FRDA	Autosomique récessive
- Neuroferritinopathie	19q13	L-Ferritine	" dominante
- Syndrome de Hallervorden-Spatz	20p13	PANK2	" récessive

lecture dans la partie C terminale du gène. L'examen histologique du cerveau montre une accumulation importante de fer et de ferritine dans les neurones du globus pallidus, mais aussi dans le cerveau antérieur et le cervelet. Ces patients n'ont par ailleurs aucune anomalie sérique du métabolisme du fer, avec en particulier une ferritinémie normale voire basse.

Syndrome hyperferritinémie-cataracte

Le syndrome hyperferritinémie-cataracte, à transmission dominante, n'est pas en réalité une anomalie du métabolisme du fer : la sidérémie est normale et la ponction hépatique ne montre aucune anomalie de surcharge. Il touche néanmoins une protéine de ce métabolisme puisqu'il est provoqué par des mutations dans le motif IRE du gène de la L Ferritine [55]. Une dizaine de mutations a été décrite dans ce motif IRE ; elles ont pour conséquence de réduire l'affinité de l'IRE de l'ARN messager de la ferritine pour les IRP (« Iron Responsive Protein »), entraînant donc une traduction de l'ARN messager non régulée par les concentrations intracellulai-

res en fer. La cataracte est due à des dépôts de ferritine, sous forme de cristaux, à l'intérieur du cristallin.

Les surcharges martiales primitives, dont le nombre est sans doute encore appelé à augmenter, apportent donc des éclairages nouveaux sur le métabolisme du fer. Au delà de la diversité d'expression phénotypique de ces maladies, deux notions méritent ainsi d'être soulignées : celle d'anomalies du métabolisme mitochondrial et celle d'anomalies touchant spécifiquement le tissu cérébral. Dans l'un et l'autre cas, les voies métaboliques en cause restent très largement à éclaircir.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Simon M., Bourel M., Fauchet R., Genetet B. — Association of HLA-A3 antigens with idiopathic haemochromatosis. *GUT*, 1976, *1976*, 332-334.

[2] Simon M., Bourel M., Genetet B., Fauchet B. Idiopathic hemochromatosis. — Demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. *N. Engl. J. Med.*, 1977, *297*, 1017-1021.

[3] Feder J.N., Gnirke A., Thomas W., Tsuchihashi Z., Ruddy D.A., Basava A. et *al.* — A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat. Genet.*, 1996, *13*, 399-408.

[4] Niedereau C., Fischer R., Sonnenberg A., Stremmel W., Trampish H.J., Stromeyer G. — Survival and causes of death in cirrhotic and non-cirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N. Engl. J. Med.,* 1985, *14*, 1256-1262.

[5] De Sousa M., Reimao R., Lacerda R., Hugo P., Kaufmann S.H., Porto G. — Iron overload in beta 2-microglobulin-deficient mice. *Immunol. Lett.*, 1994, *39*, 105-111.

[6] Zhou X.Y., Tomatsu S., Fleming R.E., Parkkila S., Waheed A., Jiang J. et *al.* — HFE gene knockout produces mouse model of hereditary hemochromatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.,* 1998, *95*, 2492-2497.

[7] Levy J.E., Montross L.K., Cohen D.E., Fleming M.D., Andrews N.C — Hereditary hemochromatosis does not produce a null allele. *Blood*, 1999, *94*, 9-11.

[8] Roy C.N., Penny D.M., Feder J.N., Enns C.A. — The hereditary hemochromatosis protein, HFE, specifically regulates transferrin-mediated iron uptake in HeLa cells. *J. Biol. Chem.,* 1999, *274*, 9022-9028.

[9] Townsend A., Drakesmith H. — Role of HFE in iron metabolism, hereditary haemochromatosis, anaemia of chronic disease, and secondary iron overload. *The Lancet*, 2002, *359*, 786-790.

[10] Frazer D.M., Anderson G.J. — The orchestration of body iron intake : how and where do enterocytes receive their cues ? *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2003, *30*, 288-297.

[11] Jouanolle A.M., Gandon G., Jezequel P., Blayau M., Campion M.L., Yaouanq J. et *al.* — Haemochromatosis and HLA-H. *Nat. Genet.*, 1996, *14*, 251-252.

[12] Carella M., D'Ambrosio L., Totaro A., Grifa A., Valentino M.A., Piperno A. et *al.* — Mutation analysis of the HLA-H gene in Italian hemochromatosis patients. *Am. J. Hum. Genet.,* 1997, *60*, 828-832.

[13] Papanikolaou G., Politou M., Terpos E., Fourlemadis S., Sakellaropoulos N., Loukopoulos D. — Hereditary hemochromatosis : HFE mutation analysis in Greeks reveals genetic heterogeneity. *Blood Cells Mol. Dis.,* 2000, *26*, 163-168.

[14] Alison T., Merryweather-Clarke A.T., Pointon J.J., Jouanolle A.M., Rochette J. et *al.* — Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet. Test*., 2000, *4* (2), 183-

[15] Jouanolle A.M., Fergelot P., Raoul M.L., Gandon G., Roussey M., Deugnier Y. et *al.* — Prevalence of the C282Y mutation in Brittany : penetrance of genetic hemochromatosis ? *Ann. Genet*., 1998, *41*, 195-198

[16] Merryweather-Clarke A.T., Worwood M., Parkinson L., Mattock C., Pointon J.J., Shearman J.D. et *al.* — The effect of HFE mutations on serum ferritin and transferrin saturation in the Jersey population. *Br. J. Haematol*., 1998, *101*, 369-373.

[17] Willis G., Wimperis J.Z., Smith K.C., Fellows I.W., Jennings B.A. — Haemochromatosis gene C282Y homozygotes in an elderly male population. *Lancet*, 1999, *354*, 221-222.

[18] McCune C.A., Al-Jader L.N., May A., Hayes S.L., Jackson H.A., Worwood M. — Hereditary haemochromatosis : only 1 % of adult HFEC282Y homozygotes in South Wales have a clinical diagnosis of iron overload. *Hum Genet*., 2002, *111*, 538-543.

[19] Deugnier Y., Jouanolle A.M., Chaperon J., Moirand R., Pithois C., Meyer J.F. et *al.* — Gender-specific phenotypic expression and screening strategies in C282Y— linked haemochromatosis : a study of 9396 French people. *Br. J. Haematol*., 2002, *118*, 1170-1178.

[20] Beutler E., Felitti V.J., Koziol J.A., Ho N.J., Gelbart T. — Penetrance of 845G-> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet*, 2002, *359*, 211-218.

[21] Sachot S., Moirand R., Jouanolle A.M., Mosser J., Fergelot P., Deugnier Y. et *al.* — Low penetrant hemochromatosis phenotype in eight families : no evidence of modifiers in the MHC region. *Blood Cells Mol. Dis.,* 2001, *27*, 518-529.

[22] Beutler E. — The HFE Cys282Tyr mutation as a necessary but not sufficient cause of clinical hereditary hemochromatosis. *Blood*, 2003, *101*, 3347-3350.

[23] Merryweather-Clarke A.T., Cadet E., Bomford A., Capron D., Viprakasit V. et *al*. — Digenic inheritance of mutations in HAMP and HFE results in different types of haemochromatosis. *Hum. Mol. Genet*., 2003, *17*, 2241-2247.

[24] Hanson E.H., Imperatore G. & Burke W. — HFE gene and hemochromatosis : a HuGE review. *Am. J. Epidemiol*., 2001, *154*, 193-206

[25] Douabin V., Moirand R., Jouanolle A., Brissot P., Le Gall J.Y., Deugnier Y. et *al.* — Polymorphisms in the HFE gene. *Hum. Hered*., 1999, *49*, 21-26.

[26] Mura C., Raguenes O., Ferec C. HFE mutations analysis in 711 hemochromatosis probands : evidence for S65C implication in mild form of hemochromatosis. *Blood,* 1999*, 93, 2502-2505.*

[27] Pointon J.J., Wallace D., Merryweather-Clarke A.T., Robson K.J. — Uncommon mutations and polymorphisms in the hemochromatosis gene. *Genet. Test*., 2000, *4*, 151-161

[28] Roetto A., Totaro A., Cazzola M., Cicilano M., Bosio S., D'Ascola G. et *al.* — Juvenile hemochromatosis locus maps to chromosome 1q. *Am. J. Hum. Genet*. 1999, *64*, 1388-1393.

[29] Kawabata H., Yang R., Hirama T., Vuong P.T., Kawano S., Gombart A.F. et *al.* — Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol. Chem*., 1999, *274*, 20826-20832.

[30] Camaschella C., Roetto A., Cali A., De Gobbi M., Garozzo G., Carella M. et *al.* — The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet*., 2000, *25*, 14-15.

[31] Roetto A., Totaro A., Piperno A., Piga A., Longo F., Garozzo G. et *al.* — New mutations inactivating transferrin receptor 2 in hemochromatosis type 3. *Blood*, 2001, *97*, 2555-2560.

[32] Girelli D., Bozzini C., Roetto A., Alberti F., Daraio F., Colombari R. et *al.* — Clinical and pathologic findings in hemochromatosis type 3 due to a novel mutation in transferrin receptor 2 gene. *Gastroenterology*, 2002, *122*, 1295-1302.

[33] Abboud S., Haile D.J. — A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J. Biol. Chem.*, 2000, *275*, 19906-19912.

[34] Donovan A., Brownlie A., Zhou Y., Shepard J., Pratt S.J., Moynihan J. et *al.* — Positional cloning of zebrafish ferroportin identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature*, 2000, *403*, 776-781.

[35] Eisenstein R.S. — Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolisme. *Annu Rev. Nutr.*, 2000, *20*, 627-662.

[36] Njajou O.T., Vaessen N., Joosse M., Berghuis B., van Dongen J.W., Breuning M.H. et *al.* — A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Nat. Genet.*, 2001, *28*, 213-214.

[37] Kato J., Fujikawa K., Kanda M., Fukuda N., Sasaki K., Takayama T. et *al.* — A mutation, in the iron-responsive element of H ferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001, *69*, 191-197.

[38] Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B., Leroyer P., Turlin B., Brissot P. et *al.* — A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J. Biol. Chem.*, 2001, *276*, 7811-7819.

[39] Nicolas G., Bennoun M., Devaux I, Beaumont C., Grandchamp B., Kahn A. et *al.* — Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (JSF2) knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2001, *98*, 8780-8785.

[40] Nicolas G., Bennoun M., Porteu A., Mativet S., Beaumont C., Grandchamp B. *al.* — Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2002, *99*, 4596-4601.

[41] Roetto A., Papanikolaou G., Politou M., Alberti F., Girelli D., Christakis J. et *al.* — Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat. Genet.*, 2003, *33*, 21-22.

[42] Kelly A.L., Lunt P.W., Rodrigues F., Berry P.J., Flynn D.M., Mc Kiernan P.J. et *al.* — Classification and genetic features of neonatal haemochromatosis : a study of 27 affected pedigrees and molecular analysis of genes implicated in iron metabolism. *J. Med. Genet.*, 2001, *38*, 599-610.

[43] Gordeuk V.R. — African iron overload. *Semin. Hematol.* 2002, *39*, 263-269.

[44] Bosio S., De Gobbi M., Roetto A., Zecchina G., Leonardo E., Rizzetto M. et *al.* — Anemia and iron overload due to compound heterozygosity for novel ceruloplasmin mutations. *Blood*, 2002 ; *100*, 2246-2248.

[45] Beutler E., Gelbart T., Lee P., Trevino R., Fernandez M.A., Fairbanks V.F. — Molecular characterization of a case of atransferrinemia. *Blood*, 2000, *96*, 4071-4074.

[46] Visapaa I., Fellman V., Vesa J., Dasvarma A., Hutton J.L., Kumar V., et *al.* — GRACILE syndrome, a lethal metabolic disorder with iron overload, is caused by a point mutation in BCS1L. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002, *71*, 863-876.§

[47] De Lonlay P., Valnot I., Barrientos A., Gorbatyuk M., Tzagoloff A., Taanman J.W. et *al.* — A mutant mitochondrial respiratory chain assembly protein causes complex III deficiency in patients with tubulopathy, encephalopathy and liver failure. *Nat. Genet.*, 2001, *29*, 57-60.

[48] Campuzano V., Montermini L., Molto M.D., Pianese L., Cossée M., Cavalcanti F. et *al.* —Friedreich's Ataxia : Autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 1996, *271*, 1423-1427.

[49] Muhlenhoff U, Richhardt N., Ristow M., Kispal G., Lill R. — The yeast frataxin homolog Yfh1p plays a specific role in the maturation of cellular Fe/S proteins. *Hum. Mol. Genet.* 2002, *11*, 2025-2036.

[50] Lesuisse E, Santos R., Matzanke B. F., Knight S. A., Camadro J. M., Dancis A. — Iron use for haeme synthesis is under control of the yeast frataxin homologue (Yfh1). *Hum. Mol. Genet,* 2003, *1*, 879-889.

[51] Taketani S., Kakimoto K., Ueta H., Masaki R., Furukawa T. — Involvement of ABC7 in the biosynthesis of heme in erythroid cells : interaction of ABC7 with ferrochelatase. *Blood.*, 2003, *101*, 3274-3280.

[52] Hayflick S.Y., Westaway, S.K., Levinson B., Zhou B., Johnson M.A., Ching K.H. et *al.* —Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *New Engl. J. Med.*, 2003, *348*, 33-40.

[53] Hörtnagel K, Prokisch H. and Meitinger Th. — An isoform of hPANK2, deficient in pantothenate kinase-associated neurodegeneration, localizes to mitochondria. *Hum. Mol. Genet.*, 2003, *12*, 321-327.

[54] Curtis A.R., Fey C., Morris C.M., Bindoff L.A., Ince P.G., Chinnery P. F. et *al.* — Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet.* 2001, *28*, 350-354.

[55] Beaumont C., Leneuve P., Devaux I., Scoazec J. Y., Berthier, M., Loiseau M.N. et *al* — Mutation in the iron responsive element of the L ferritin mRNA in a family with dominant hyperferritinaemia and cataract. *Nat. Genet.*, 1995, *11*, 444-446.

DISCUSSION

M.Michel BOUREL

Que dire du sigle HFE ? Quel apport à la génétique des populations face aux pourcentages décroissants du marquage génétique entre l'Europe e=du Nord-Est et la Sicile ? Le regard physiopathologique sur le métabolisme du fer ne se modifie-t-il pas, de l'entérocyte vers l'hépatocyte du fait de la mise en évidence de l'hépcidine ? Quelle place aux carences héréditaires du fer à côté des surcharges ?

Le sigle HFE, désignant le gène de l'hémochromatose, est apparu au début des années 80 dans le cadre des organisations internationales (HUGO) de cartographie du génome humain ; sa signification n'est pas évidente : peut-être faut-il retenir H pour hémochromatose et FE pour fer ? Le gradient décroissant Nord-Ouest/Sud-Est dans la fréquence de la mutation C282Y est considéré par certains comme étant la marque de l'expansion celte, par d'autres comme celle de l'expansion viking.... Quoi qu'il en soit, il paraît également nécessaire de prendre en compte non seulement la rapidité avec laquelle cette mutation s'est répandue, mais aussi la notion d'un avantage sélectif chez les sujets qui en étaient porteurs. La pathologie, les animaux invalidés et transgéniques, démontrent le rôle de la protéine HFE, de l'hepcidine (et plus récemment de l'hémojuvéline) dans la régulation de l'absorption intestinale du fer destiné à l'adapter en fonction des stocks tissulaires et des besoins de l'érythropoièse. Les mécanismes biochimiques en cause sont encore inconnus et l'une des questions soulevées est effectivement de savoir si le point de départ de cette régulation est entérocytaire ou hépatique. En pathologie humaine, et contrairement à la pathologie animale, aucune carence héréditaire en fer, responsable par exemple d'une anémie hypochrome, n'a été caractérisée. Toutes les carences sont donc considérées comme étant d'ordre nutritionnel. Il est cependant probable que différents facteurs génétiques modulent l'absorption intestinale du fer et peuvent favoriser une carence.

M. Pierre GODEAU

Chez les sujets homozygotes C282 Y n'ayant pas développé de surcharge ferrique à un âge avancé a-t-on recherché et/ou identifié un gène protecteur ?

La question de la pénétrance de l'homozygotie C282Y est extrêmement importante tant sur le plan pratique (dépistage systématique de l'hémochromatose) que conceptuelle. L'hypothèse est effectivement faite que l'expressivité de cette homozygotie est sous la dépendance, soit d'un autre gène, soit plus vraisemblablement d'une combinaison de variants alléliques d'un certain nombre de gènes du métabolisme du fer. Différents laboratoires travaillent à l'identification de ces gènes.

M. O. ROSMORDUC

Dans le cadre de votre expérience, pourriez-vous nous indiquer la fréquence relative des mutations de ces différents gènes dans la population française ? Quel est le phénotype induit par les mutations dans le gène de la ferroportine ?

En l'état actuel des informations parues dans la littérature, les formes d'hémochromatose autres que HFE1 sont rares voire exceptionnelles. Selon toute probabilité la moins rare de ces formes est l'hémochromatose HFE4 par mutation du gène de la ferroportine (ou IREG1, ou SLC 11A3). Cette hémochromatose HFE4 présente par ailleurs trois particularités : transmission autosomique dominante, discordance entre hyperferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine normal ou subnormal, accumulation martiale à prédominance Küpferienne.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 265-273, séance du 17 février 2004

Faut-il promouvoir le dépistage systématique de l'hémochromatose génétique en France ?

Should we support large-scale screening for genetic haemochromatosis in France ?

Yves DEUGNIER* et Jean-Yves LE GALL*

RÉSUMÉ

L'hémochromatose présente les principales caractéristiques retenues par l'Organisation Mondiale de la Santé pour bénéficier d'un dépistage systématique dans la population générale. De fait, il s'agit d'une maladie classiquement fréquente, potentiellement grave après une longue phase de latence, aisée à diagnostiquer et accessible à un traitement efficace. Toutefois, sa pénétrance est bien moindre qu'on ne la supposait avant la découverte du gène HFE1 et de sa principale mutation, C282Y, en cause dans plus de 95 % des phénotypes hémochromatosiques. De plus, il y a débat à propos des modalités d'un tel dépistage [phénotypique ou génotypique ? à quel[s] âges ?...], du risque de discrimination génétique qu'il peut faire courir et de son réel rapport coût-bénéfice. Les recommandations actuelles pourraient être [i] de diffuser une large information sur les signes précoces de la maladie, [ii] d'effectuer, à la moindre suspicion, un dosage de la saturation de la transferrine et, en cas d'augmentation de ce test, une recherche de la mutation C282Y qui soit prise en charge par la Sécurité Sociale, [iii] de mener à bien l'enquête dans la famille de tout probant et [iv] de répondre, par des études régionales et nationales appropriées, aux questions qui demeurent en suspens concernant la réelle pénétrance de la maladie ainsi que l'acceptabilité et le rapport coût-bénéfice de son dépistage.

MOTS-CLÉS : HEMOCHROMATOSE PRIMITIVE. TRANSFERRINE. DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE.

SUMMARY

Genetic hemochromatosis meets the principal World Health Organization criteria for diseases warranting systematic population screening. Indeed, it is a frequent, late-onset, severe disease that is easy to diagnose and cure. However, its penetrance is much lower than

* Service des Maladies du Foie (Centre de Dépistage Familial de l'Hémochromatose) et Centre d'Investigation Clinique INSERM 0203, CHU Pontchaillou 35033 Rennes.

** UMR 6061, Faculté de Médecine, CS 34317, Rennes, 35043 France.

Tirés-à-part : yves.deugnier@univ-rennes1.fr

Article reçu le 22 décembre 2003, accepté le 26 janvier 2004.

thought prior to the discovery of the HFE1 gene, whose C282Y mutation is responsible for more than 95 % of cases with phenotypic expression. Moreover, several questions remain to be answered, notably concerning practical modalities [genotypic or phenotypic screening ? at what age ?, etc.], the risk of genetic discrimination, and cost-effectiveness. Current recommendations should include [i] broad information of the general population and GPs on early symptoms, [ii] transferrin saturation assay in all patients with symptoms compatible with hemochromatosis and, when elevated, genetic testing, the cost of which should be covered by public health insurance, [iii] both phenotypic and genotypic screening of all proband families, and [iv] implementation of regional and national pilot studies aimed at assessing disease penetrance and the acceptability and cost-effectiveness of large-scale screening.

Key-words : Haemochromatosis. Transferrin. Mass screening.

Les hémochromatoses génétiques [1] [également dénommées idiopathiques, héréditaires, primitives ou, simplement, hémochromatoses] sont des affections de transmission autosomique, le plus souvent récessive, caractérisées par une hyperabsorption digestive de fer dont la conséquence est la constitution progressive et dommageable d'une surcharge viscérale en fer. On leur décrit trois stades : stade 0 de prédisposition génétique au cours duquel l'affection est totalement quiescente, stade 1 d'expression biologique marqué par une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (test le plus précoce et le plus sensible) à laquelle s'associe secondairement une élévation progressive du taux sérique de la ferritine et stade 2 d'expression clinique engageant le pronostic fonctionnel (asthénie, ostéoarthropathie, hypogonadisme...) puis le pronostic vital (cirrhose avec son risque de carcinome hépatocellulaire, diabète, cardiomyopathie ...). Le phénotype hémochromatosique est presque exclusivement le fait de l'hémochromatose HFE1 et, dans ce cadre, d'une homozygotie pour la mutation C282Y [2]. C'est tout à fait exceptionnellement que les autres types d'hémochromatose sont en cause, tout au moins en France et en Europe du Nord (revue in [3]).

Ainsi définie, l'hémochromatose génétique présente nombre des caractéristiques retenues par l'Organisation Mondiale de la Santé pour bénéficier d'un dépistage systématique dans la population générale. De fait, il s'agit d'une maladie classiquement fréquente, potentiellement grave après une longue phase de latence, aisée à diagnostiquer et accessible à un traitement efficace. Cependant, aucun pays n'a, à ce jour, mis en place un tel dépistage et, en France, l'Agence Nationale de l'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) en a même écarté l'éventualité à deux reprises, en 1995 [4] et 1999 [5], c'est à dire avant et après la découverte du gène HFE1.

Notre but est ici, dans un premier temps, de recenser les arguments qui plaident pour et contre le dépistage systématique de l'hémochromatose HFE1 dans la population française et, dans un second temps, de discuter les stratégies possibles d'un tel dépistage.

LE POUR ET LE CONTRE

L'hémochromatose est une maladie fréquente.

Oui à en juger sur les nombreuses études autopsiques, familiales, phénotypiques (saturation de la transferrine et/ou ferritinémie) et génotypiques (homozygotie C282Y), l'hémochromatose apparaît, avec une prévalence de 0,2 à 0,9 %, comme l'une des maladies génétiques les plus fréquentes dans les populations d'origine européenne [1].

Mais prévalences phénotypique et génotypique ne se recouvrent que partiellement car (i) les études phénotypiques ont vraisemblablement surestimé la fréquence de la maladie en confondant hémochromatose génétique et autres surcharges en fer dont, particulièrement, celles liées à l'état de cirrhose [6] et au syndrome polymétabolique [7, 8] et (ii) les études génotypiques récentes [9, 11] ont démontré qu'un pourcentage important d'homozygotes C282Y, même âgés [12], n'avaient pas, au moment du dépistage, développé de surcharge en fer cliniquement significative. Le nombre exact de cas d'hémochromatose HFE1 cliniquement exprimés n'est pas connu en France avec exactitude. Il est certainement très inférieur au nombre de sujets homozygotes C282Y.

L'hémochromatose présente une longue phase de latence

Oui l'hémochromatose demeure longtemps asymptomatique. Selon une étude multicentrique américaine [13], l'âge moyen au moment du diagnostic est de 50 ± 13 ans avec un délai diagnostique moyen de 10 ± 10 ans. Cette longue phase de latence est indiscutablement propice à la réalisation d'un dépistage systématique.

Mais l'histoire naturelle de l'hémochromatose demeure mal connue. Il en existe

— des formes d'expression précoce liées, soit à un génotype particulier (hémochromatose juvénile), soit à l'intervention de facteurs de révélation et d'aggravation comme l'alcool [14, 15], ce qui postulerait, en cas de dépistage phénotypique, d'effectuer plusieurs « sondages » au cours de la vie ;

— des formes qui demeurent inexprimées tout au long de la vie.

L'hémochromatose est une maladie grave

Oui l'hémochromatose est une affection potentiellement sévère car elle obère le pronostic fonctionnel par les manifestations générales (asthénie) et, surtout, ostéoarticulaires [16] qu'elle induit et, au stade de ses complications viscérales, est responsable d'une surmortalité précoce [17, 18].

Mais la fréquence des formes graves de la maladie demeure très en retrait de celle de l'homozygotie C282Y (revue in [3]). Ainsi, l'étude de dépistage phénotypique et génotypique que nous avons conduite chez 16170 sujets âgés de 25 à 70 ans dans trois centres d'Examens de Santé du Grand Ouest [10] a montré que parmi les 23 hommes homozygotes C282Y dépistés, 10 % étaient au stade 0 de la maladie, 60 % au stade 1 et 30 % au stade 2 et parmi les 55 femmes homozygotes C282Y dépistées, 23 % étaient au stade 0 de la maladie, 67 % au stade 1 et 10 % au stade 2. Aucun des sujets au stade 2 n'était en outre au stade des complications viscérales et il n'y avait pas de relation entre le stade évolutif et l'âge comme cela avait été préalablement démontré par un travail franco-canadien portant sur 410 homozygotes C282Y [19]. Ces résultats, confirmés par plusieurs autres études (revue in [3]), démontrent le caractère très incomplet de la pénétrance de l'homozygotie C282Y, notamment chez la femme. Ils remettent bien évidemment en cause le bien-fondé d'un dépistage systématique. Toutefois, nous ne disposons pas des études longitudinales permettant de savoir si un homozygote stade 0 ou 1 au moment du dépistage est ou non à risque de développer ultérieurement une surcharge cliniquement significative (stade 2). Les quelques études de suivi d'homozygotes non traités parues à ce jour ne permettent pas de répondre à cette importante question de l'histoire naturelle de l'hémochromatose [20, 21].

Le diagnostic de l'hémochromatose est aisé

Oui car le diagnostic d'hémochromatose repose aujourd'hui sur la mise en évidence d'une élévation de la saturation de la transferrine puis la démonstration d'une homozygotie C282Y. Dans notre expérience, cette séquence autorise le diagnostic de certitude dans la plupart des cas, la place des hémochromatoses non HFE1 étant inférieure à 5 % [22]. La biopsie hépatique, geste vulnérant, qui est longtemps demeurée le pivot du diagnostic n'a plus, chez l'homozygote C282Y, d'indication que pronostique [23].

Mais en condition de dépistage systématique, la situation est autre en raison des faux positifs et des faux négatifs de la saturation de la transferrine qui sont nombreux et qui imposent, les premiers, d'effectuer le test génétique chez près de 10 % de la population et, les seconds, de déterminer la saturation de la transferrine à plusieurs reprises au cours de la vie.

L'hémochromatose bénéficie d'un traitement simple et efficace

Oui le traitement de l'hémochromatose repose sur des phlébotomies régulières qui sont, en règle, bien tolérées et qui permettent l'évacuation de la surcharge. Mis en œuvre avant le stade des complications viscérales, il restaure une espérance de vie normale [17].

Mais l'histoire naturelle de la maladie étant mal connue, il n'est pas démontré que le sujet dont la seule expression est biologique bénéficie réellement du traitement déplétif en termes de morbidité et de mortalité.

LES STRATÉGIES POSSIBLES

Le dépistage phénotypique

L'avis est unanime pour considérer la détermination de la saturation de la transferrine comme le test de dépistage de référence. Reste à en définir le seuil qui varie, selon les études et selon le sexe, de 40 à 62 % [5].

Du fait de la variabilité de l'âge d'expression de la maladie, il est indispensable de prévoir au moins deux dépistages dans le temps. Le premier pourrait intervenir vers l'âge de 25-30 ans (détection des formes précoces, notamment chez l'homme) et le second vers l'âge de 50-55 ans (détection des formes tardives, notamment chez la femme).

Toucher l'ensemble de la population française impose une forte campagne préalable de sensibilisation et une logistique d'autant plus lourde que chaque individu devra être dépisté au moins à 2 reprises au cours de sa vie.

Le coût direct et indirect (prise en charge des faux positifs) de telles campagnes n'a pas encore été évalué de façon satisfaisante. Deux études antérieures à la découverte du gène HFE1 ont toutefois suggéré que le rapport coût-bénéfice du dépistage phénotypique systématique chez des hommes trentenaires [24] et chez des donneurs de sang [25] serait favorable.

Le dépistage génotypique

Un tel dépistage repose sur la seule recherche de l'homozygotie C282Y, les autres génotypes HFE1 n'étant pas susceptibles de donner lieu à des surcharges en fer compliquées de lésions viscérales et les autres formes d'hémochromatose étant, dans la population française, excessivement rares. Il n'est toutefois pas exclu que la mise en évidence de co-facteurs génétiques d'expression de l'homozygotie C282Y remette prochainement en cause cette simple stratégie.

Un seul temps de dépistage est ici nécessaire dont le moment fait débat. La réalisation du test génétique à la naissance [26] permet d'utiliser la logistique mise en place pour la détection d'autres maladies génétiques chez le nouveau-né, apparaît bien acceptée et permet d'effectuer une enquête familiale ascendante. Elle se heurte toutefois au possible retentissement psycho-familial du diagnostic et au problème du suivi jusqu'à l'âge adulte pour une affection qui, peut-être, ne s'exprimera jamais. Cette dernière réserve ainsi que le risque de « discrimination génétique » est également opposée au dépistage génotypique effectué à l'âge adulte.

Il a été suggéré que la stratégie de dépistage génotypique était, avec un coût de 4441 euros par année de vie gagnée, financièrement envisageable chez des hommes âgés de 25 ans [27] et qu'elle devenait une alternative possible à la stratégie phénotypique dès lors où le prix de revient du test génétique était ramené au dessous de

28 US$ [28]. Ce travail n'a toutefois pas été confirmé par une simulation réalisée par l'ANAES [5].

CONCLUSION

Au vu des recommandations de l'OMS concernant les politiques de prévention, il apparaît justifié, compte tenu des caractéristiques épidémiologiques et cliniques de l'hémochromatose génétique HFE1, de s'interroger sur l'opportunité du dépistage systématique de cette affection au sein de la population française. La mise en œuvre d'un tel dépistage semble toutefois prématurée en raison de l'ignorance où nous demeurons (i) de la pénétrance réelle et de l'histoire naturelle de la maladie, (ii) de la stratégie à utiliser et (iii) de l'impact économique, sociétal et individuel d'une telle démarche. Il pourrait être proposé (i) de diffuser une large information sur les signes précoces de la maladie à l'intention de la population et des médecins, (ii) d'effectuer, à la moindre suspicion, un dosage de la saturation de la transferrine et, en cas d'augmentation de ce test, une recherche de la mutation C282Y qui soit prise en charge par la Sécurité Sociale, (iii) de mener à bien l'enquête phénotypique et génotypique dans la famille de tout probant et (iv) de répondre, par des études régionales et nationales appropriées, aux questions qui demeurent en suspens concernant la pénétrance de la maladie ainsi que l'acceptabilité et le rapport coût-bénéfice de son dépistage.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Deugnier Y., Brissot P. — Hémochromatoses génétiques et autres surcharges en fer. In *Textbook of Clinical Hepatology* (Oxford press, Edit), 2003, 750-758.

[2] Feder J.N., Gnirke A., Thomas W., Tsuchinashi Z., Ruddy D.A., Basava A., et *al*. — A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat. Genet,* 1996, 13, 399-408.

[3] Le Gall J.Y., Jouanolle A.M., Fergelot P., Mosser J., David V. — Génétique des surcharges martiales primitives. *Bull. Acad. Natle Med.*, 2004 (in press).

[4] ANAES (Agence Nationale pour l'Accréditation et l'Evaluation en Santé). — Évaluation de l'opportunité d'un programme national de dépistage, l'exemple de l'hémochromatose génétique. Paris, ANAES, 1995.

[5] ANAES (Agence Nationale pour l'Accréditation et l'Evaluation en Santé). — Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France. Paris, ANAES, 1999.

[6] Deugnier Y., Turlin B., Le Quilleux D., Moirand R., Loréal O., Messner M., et *al*. — A reappraisal of hepatic siderosis in patients with end-stage cirrhosis, practical implications for the diagnosis of hemochromatosis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1997, 21, 669-675.

[7] Moirand R., Mortaji A.M., Loréal O., Paillard F., Brissot P., Deugnier Y. — A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*, 1997, 349, 95-97.

[8] Mendler M.H., Turlin B., Moirand R., Jouanolle A.M., Sapey T., Guyader D., et *al.* — Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology*, 1999, 117, 1155-1163.

[9] Beutler E., Felitti V.J. — The clinical penetrance of hereditary hemochromatosis. *Hepatology*, 2003, 37, 711.

[10] Deugnier Y., Jouanolle A.M., Chaperon J., Moirand R., Pithois C., Meyer J.F., et *al.* — Gender-specific phenotypic expression and screening strategies in C282Y-linked haemochromatosis, a study of 9396 French people. *Br. J. Haematol.*, 2002, 118, 1170-1178.

[11] Jackson H.A., Carter K., Darke C., Guttridge M.G., Ravine D., Hutton R.D., et *al.* — HFE mutations, iron deficiency and overload in 10,500 blood donors. *Br. J. Haematol.*, 2001, 114, 474-484.

[12] Coppin H., Bensaid M., Fruchon S., Borot N., Blanche H., Roth M.P. — Longevity and carrying the C282Y mutation for haemochromatosis on the HFE gene, case control study of 492 French centenarians. *BMJ*, 2003, 327, 132-133.

[13] McDonnell S.M., Preston B.L., Jewell S.A., Barton J.C., Edwards C.Q., Adams P.C., et *al.* — A survey of 2,851 patients with hemochromatosis, symptoms and response to treatment. *Am. J. Med.*, 1999, 106, 619-624.

[14] Loréal O., Deugnier Y., Moirand R., Lauvin L., Guyader D., Jouanolle H., et *al.* — Liver fibrosis in genetic hemochromatosis. Respective roles of iron and non-iron-related factors in 127 homozygous patients. *J. Hepatol.*, 1992, 16, 122-127.

[15] Fletcher L.M., Dixon J.L., Purdie D.M., Powell L.W., Crawford D.H. — Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*, 2002, 122, 281-289.

[16] Adams P.C., Speechley M. — The effect of arthritis on the quality of life in hereditary hemochromatosis. *J. Rheumatol.,* 1996, 23, 707-710.

[17] Niederau C., Fischer R., Sonnenberg A., Stremmel W., Trampisch H.J., Strohmeyer G. — Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N. Engl. J. Med.,* 1985, 313, 1256-1262.

[18] Niederau C., Fischer R., Purschel A., Stremmel W., Haussinger D., Strohmeyer G. — Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology*, 1996, 110, 1107-1119.

[19] Adams P.C., Deugnier Y., Moirand R., Brissot P. — The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. *Hepatology*, 1997, 25, 162-166.

[20] Olynyk J.K., Cullen D.J., Aquilia S., Rossi E., Summerville L., Powell L.W. — A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N. Engl. J. Med.,* 1999, 341, 718-724.

[21] Powell L.W., Dixon J.L., Hewett D.G., Purdie D.M., Ramm G.A., Anderson G.J., et *al.* — Rates of iron accumulation in untreated subjects homozygous for the C282Y hemochromatosis mutation, relevance to disease penetrance. *Hepatology*, 2003, 38, 664A.

[22] Brissot P., Moirand R., Jouanolle A.M., Guyader D., Le Gall J.Y., Deugnier Y., et *al.* — A genotypic study of 217 unrelated probands diagnosed as " genetic hemochromatosis " on " classical " phenotypic criteria. *J. Hepatol.*, 1999, 30, 588-593.

[23] Guyader D., Jacquelinet C., Moirand R., Turlin B., Mendler M.H., Chaperon J., et *al.* Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology*, 1998, 115, 929-936.

[24] Phatak P.D., Guzman G., Woll J.E., Robeson A., Phelps C.E. — Cost-effectiveness of screening for hereditary hemochromatosis. *Arch. Intern. Med.*, 1994, 154, 769-776.

[25] Adams P.C., Kertesz A.E., Valberg L.S. — Screening for hemochromatosis in children of homozygotes, prevalence and cost-effectiveness. *Hepatology*, 1995, 22, 1720-1727.

[26] Rochette J., Capron D., Capron J.P., Julier C. — Screening for hereditary hemochromatosis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000, 95, 1368-1369.

[27] Schoffski O., Schmidtke J., Stuhrmann M. — Cost-effectiveness of population-based genetic hemochromatosis screening. *Community Genet*, 2000, 3, 2-11.

[28] Adams P.C., Valberg L.S. — Screening blood donors for hereditary hemochromatosis, decision analysis model comparing genotyping to phenotyping. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 1593-1600.

DISCUSSION

M. Michel BOUREL

Quels arguments déterminants pour la réticence actuelle face à un dépistage systématique de l' génétique (d'ordre éthique, scientifique ou économique...) ? Quel lien entre la pathologie hémochromatosique et les maladies infectieuses (en raison du peptide antimicrobien en lien avec l'hepcidine ? Quelle place dans le traitement préventif de l'hémochromatosie génétique par l'hépcidine ?

Il n'y a pas d'argument d'ordre éthique opposable au dépistage phénotypique de l'hémochromatose, hormis celui de la discrimination génétique qui pourrait en résulter. La question est, par contre, celle de l'opportunité d'un tel dépistage compte-tenu de la faible pénétrance de la maladie et de l'ignorance où nous sommes de son histoire naturelle. Il faut toutefois noter qu'en faisant l'hypothèse d'une pénétrance de 10 %, la fréquence de la maladie serait encore au dessus de celles de la plupart des maladies génétiques qui, aujourd'hui, font l'objet d'un dépistage systématique. Quant aux arguments économiques, ils doivent pouvoir être levés si des réponses scientifiques satisfaisantes sont données aux questions de la pénétrance, de l'histoire naturelle, du test de dépistage et de son seuil... Enfin, il est possible que, d'ici à l'obtention de ces réponses, l'idée du dépistage génotypique ait progressé, surtout si le ou les cofacteur(s) qui intervien(nen)t dans l'expressivité de l'homozygotie C282Y est (sont) identifié(s).
L'hepcidine a, à côté de son effet antimicrobien, un rôle de régulation de l'absorption digestive du fer. Quand le stock en fer augmente, l'hépatocyte synthétise et secrète de l'hepcidine qui agit alors négativement sur l'absorption digestive du fer. Dans l'hémochromatose génétique HFE1, il existe une sous expression de l'hepcidine qui est vraisemblablement responsable de l'hyperabsortion digestive de fer caractéristique de la maladie. Cette sous expression de l'hepcidine pourrait expliquer la sensibilité des homozygotes C282Y vis à vis de certaines infections (yersinioses...) et déboucher sur leur traitement par l'administration d'hepcidine exogène.

M. Denys PELLERIN

Vous avez bien indiqué qu'il n'y avait pas lieu de faire un dépistage systématique de l'hémochromatose en France. Vous confirmez ainsi les conclusions de l'ANAES publiées il y

a quelques années déjà. Mais vous avez dit : « Il faut informer la population ». Aujourd'hui, informer la population d'un risque dont l'origine génétique est identifiable, conduit inévitablement notre société à revendiquer non pas de traiter le risque, mais de l'éradiquer préventivement. Des demandes de plus en plus fréquentes formulées en ce sens font craindre une ampliation d'une dérive eugénique de notre société. Pensez-vous qu'il y ait un risque de dérive en ce sens ? Ne pensez-vous pas que l'hémochromatose génétique devrait être prise en exemple de l'utilité de la médecine prédictive basée sur la génétique, visant à mieux soigner qu'à éradiquer ?

La distinction que vous faites entre médecine préventive et médecine prédictive est au cœur de notre débat. Il est vraisemblable qu'à terme, les progrès de la génétique aidant, le dépistage génotypique de l'hémochromatose s'imposera et que nous entrerons alors dans l'ère de la prédiction.

M. Pierre GODEAU

Où en sont les recherches génétiques dans le syndrome dysmétabolique et à partir de quand la surcharge ferrique doit-elle déclencher une intervention thérapeutique ?

Nous avons peu d'arguments pour penser que l'hépatosidérose dysmétabolique soit une maladie génétique monofactorielle. Il est par contre possible qu'il s'agisse, comme dans beaucoup de pathologies, d'une rencontre de l'acquis (mode de vie et régime favorisant la surcharge) et de l'inné (polymorphismes sur les gènes impliqués dans le métabolisme du fer). L'hétérozygotie composite pourrait être impliquée à ce niveau mais non les autres génotypes HFE1, ni d'ailleurs les mutations décrites sur le gène codant la ferroportine. Un travail récent de l'équipe de JP Zarski à Grenoble répond à votre deuxième question : au delà du seuil de 450 ng/ml, la ferritinémie du syndrome dysmétabolique ne se corrige jamais sous le seul effet de la prise en charge du surpoids, de l'HTA, de la dyslipidémie ou des troubles de la glycorégulation. Les soustractions sanguines me paraissent donc indiquées lorsque ce seuil est franchi.

M. René MORNEX

Pourquoi les CTS refusent-ils d'utiliser le produit des saignées pratiquées chez les hémochromatosiques ?

Parce qu'à la suite de l'affaire du sang contaminé, les recommandations en matière de sélection des donneurs prônent le principe de précaution. Une telle prudence est vraisemblablement peu justifiée en ce qui concerne les hémochromatosiques, même si leur sang est riche en un fer potentiellement toxique (le fer non lié à la transferrine).

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 275-284, séance du 24 février 2004

150e anniversaire de la Folie Circulaire

Circular insanity, 150 years on

Pierre PICHOT*

RÉSUMÉ

Jules Baillarger avait, le 31 janvier 1854, présenté devant l'Académie Impériale de Médecine une Lecture décrivant une nouvelle variété de folie, la « folie à double forme », dont l'élément central était la survenue chez le même malade d'épisodes maniaques et dépressifs. Immédiatement son collègue, Jean-Pierre Falret, protesta de sa priorité, indiquant qu'il avait publié antérieurement une description du même trouble qu'il avait dénommé « folie circulaire » et, le 14 février, présenta à l'Académie une Lecture sur le sujet. Baillarger réagit par une accusation de plagiat. Il prétendit que Falret avait utilisé l'intervalle de deux semaines entre les deux Lectures pour attribuer maintenant les caractères principaux de la folie à double forme à la folie circulaire, dont la description avait peu de rapport avec la très brève note que Falret évoquait comme preuve de sa priorité. Alors que Falret montra par la suite une grande retenue dans la controverse, Baillarger réitéra et enrichit ses accusations dans plusieurs publications jusqu'à sa mort. Une étude objective des textes imprimés non seulement établit clairement la priorité de Falret, mais démontre que l'accusation de plagiat est sans fondement, car les descriptions de la folie circulaire et de la folie à double forme sont très différentes, la première étant beaucoup plus proche que la seconde de nos conceptions actuelles. La découverte de Falret marque une date fondamentale dans l'histoire de la nosologie des troubles mentaux. Contrairement à l'opinion alors généralement acceptée que « l'aliénation mentale » était une entité unique aux manifestations symptomatiques diverses, Falret affirma qu'il existait en psychiatrie comme dans le reste de la médecine, des maladies mentales distinctes. Si leur étiologie était encore inconnue, on pouvait les isoler en considérant leurs manifestations symptomatiques et leur évolution, comme il l'avait lui-même fait avec la folie circulaire, qui était selon lui, avec la paralysie générale, la seule vraie maladie mentale jusqu'alors identifiée. Ces principes furent adoptés par Kraepelin dont les principaux concepts nosologiques, édifiés autour de 1900, sont encore aujourd'hui admis. Kraepelin attribua la plupart des manifestations psychotiques à deux maladies, la Démence précoce (nommée plus tard schizophrénie) et la Psychose maniaco-dépressive, opposées principalement par la présence ou l'absence d'une évolution vers un état final de détérioration mentale. La folie circulaire de Falret fut incorporée dans la seconde en tant que l'une de ses multiples formes symptomatiques. Elle regagna son autonomie en 1966 lorsque Angst et Perris démontrèrent la spécificité de son hérédité et la nommèrent Trouble bipolaire. Les études récentes ont étendu les limites du trouble bien au-delà de sa description

* Membre de l'Académie nationale de médecine — 16 rue Bonaparte — 75272 Paris cedex 06.

Tirés à part : même adresse.
Article reçu le 6 octobre 2003, accepté le 19 janvier 2004.

classique. Ce qu'on appelle le « spectre bipolaire » inclus maintenant, sur la base d'arguments cliniques, biologiques, génétiques et thérapeutiques, les manifestations purement maniaques et hypomaniaques et même certaines purement dépressives. Cent cinquante ans après sa naissance, la folie circulaire de Falret est devenue un des principaux foyers de recherche en psychiatrie.

Mots-clés : Trouble bipolaire. Histoire médecine.

SUMMARY

On January 31 1854, Jules Baillarger delivered a lecture to the French Imperial Academy of Medicine describing a new variety of insanity, " la folie à double forme ", whose main feature was the occurrence of both manic and depressive episodes in the same patient. Immediately his colleague Jean-Pierre Falret pointed out that he had already published a description of the same disorder, that he had named " folie circulaire " and, on February 14, presented a lecture on the subject to the Academy. Baillarger accused him of plagiarism, contending that Falret had used the two weeks between the two lectures to attribute the main characteristics of la folie à double forme to his folie circulaire, whose description now bore little relation to the (very short) previous report that Falret had evoked as proof of his priority. Falret subsequently showed great restraint in the controversy, while Baillarger reiterated and extended his accusations until his death. An objective study of the printed material not only establishes Falret's clear priority, but also demonstrates that Baillarger's accusations of plagiarism are unfounded, as the descriptions of la folie circulaire and la folie à double forme differ on many important points, the first being much closer than the second to our present conceptions. Falret's discovery is thus a landmark in the nosology of mental disorders. Contrary to the then-widespread belief in the existence of a single entity —— " mental alienation " -— with several symptomatic manifestations, Falret affirmed that, in psychiatry as in the rest of medicine, separate disease entities existed. While their etiology was still unknown, they could be distinguished by their syndromic expressions and their outcome ; on this basis, Falret considered that la folie circulaire was, together with general paralysis, the only true mental disorder so far identified. His principles were subsequently adopted by Kraepelin, whose main nosological concepts, established around 1900, are still in use today. Kraepelin attributed most psychotic manifestations to two diseases, namely dementia praecox (later renamed schizophrenia) and manic-depressive psychosis ; the two differed mainly by the progression of the former to a final state of mental deterioration. Falret's folie circulaire was incorporated in the second disease, as one of its many symptomatic forms. It regained its autonomy only in 1966 when Angst and Perris demonstrated the specificity of its heredity and named it bipolar disorder. Recent studies suggest that the boundaries of this disorder extend far beyond those of its classical description. The so-called bipolar spectrum now includes, on the basis of clinical, biological, genetic and therapeutic arguments, the manic and hypomanic, and even purely depressive manifestations of mood disorder. One hundred and fifty years after its inception, Falret's concept of folie circulaire has become one of the main focuses of psychiatric research.

Key words (Index Medicus) : Bipolar disorder. History of medecine.

Rares sont ceux qui, ayant franchi la porte de la Salpêtrière, jettent un regard sur les deux bustes de marbre émergeant des parterres fleuris qui précèdent l'imposante

façade du vieil hôpital. Sur le socle de celui de gauche est gravé « A Jules Baillarger (1809-1890) la Société médico-psychologique, ses amis, ses élèves », sur le socle de celui de droite « Jean-pierre Falret (1794-1870) ». Encore plus rares sont ceux qui savent qu'ils furent dévoilés le 7 juillet 1894 au cours d'une imposante cérémonie pour réconcilier dans une gloire posthume deux médecins qui, il y a exactement cent cinquante ans, s'étaient, à l'occasion d'une des découvertes majeures de la psychiatrie du 19e siècle, affrontés dans une des controverses les plus violentes qu'ait connues son histoire.

L'affrontement à l'Académie

L'Académie de médecine fut Royale à sa fondation en 1836, puis au gré des vicissitudes politiques, Nationale en 1848 avant de devenir Impériale en 1853. Lors de sa séance hebdomadaire du mardi 31 janvier 1854, Jules Baillarger, un de ses membres, donna une Lecture intitulée : « Note sur un genre de folie dont les accès sont caractérisés par deux périodes régulières, l'une de dépression et l'autre d'excitation ». L'auteur y décrivait en détail six cas d'une« forme de folie différant de la monomanie, de la mélancolie et de la manie » pour laquelle il proposait le nom de « folie à double forme ». Elle était caractérisée par des phases faites typiquement de deux périodes, l'une de dépression, l'autre d'excitation, dont la succession était soit soudaine, soit plus progressive. Mais un examen attentif montrait qu'il n'existait pas d'intervalle libre. La période maniaque était une « réaction » à la dépression qui la précédait et lui était proportionnelle.

Une semaine plus tard, le 7 février, à l'issue de la lecture du procès-verbal de la séance précédente, un autre membre de l'Académie, Falret, demanda la parole au sujet de la communication de Baillarger afin, déclara t-il, d'établir sa priorité dans la description qu'il avait lui-même faite, sous le nom de folie circulaire, de faits analogues, et il commença à lire un texte. Le Président, inquiet devant l'épaisseur du manuscrit que Falret tenait entre les mains, et invoquant les contraintes de l'ordre du jour, le pria de repousser cette intervention à la séance suivante. La confrontation entre les deux psychiatres eut ainsi lieu le 14 février. Dans sa lecture, intitulée « Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancolique et d'une intervalle lucide plus ou moins prolongé », Falret commença par apporter des preuves de son antériorité. Le texte des leçons cliniques qu'il avait prononcées à la Salpêtrière en 1850 avait paru dans la Gazette des Hôpitaux. Dix lignes de la dixième leçon, publiée le 29 janvier 1851, y mentionnaient « une forme de folie que nous appelons circulaire », consistant en « l'alternance d'une période d'excitation avec une période, habituellement plus longue, d'affaissement ». Falret avait réuni, remanié et étendu le texte de ses leçons qui avaient paru en un volume en janvier 1854, juste avant la lecture de Baillarger, et Falret avait fait hommage à l'Académie d'un exemplaire le 7 février. Il cita intégralement le passage, long d'une page et demie, qui débutait par les phrases : « La transformation de la manie en mélancolie,

et réciproquement, a été signalée dans tous les temps comme un fait accidentel ; mais on n'a pas assez remarqué et on n'a pas dit de manière expresse qu'il existait une catégories d'aliénés chez lesquels cette succession de la manie et de la mélancolie se manifeste avec continuité et de manière presque régulière. Ce fait nous a paru assez important pour servir de base à une forme particulière de maladie mentale que nous appelons folie circulaire, parce que l'existence de ce genre d'aliénés roule dans un même cercle d'états maladifs qui se reproduisent sans cesse, comme fatalement et ne sont séparés que par un intervalle de raison d'assez courte durée ». Falret poursuivit par un exposé détaillé des aspects cliniques de l'affection qui concorde pour l'essentiel avec les descriptions actuelles. Il indiqua que l'observation des familles des malades l'avait convaincu de l'importance, dans l'étiologie, de facteurs héréditaires.

Baillarger prit alors la parole. Son intervention, presque aussi longue que la Lecture de Falret (celle-ci occupe 17 pages du Bulletin, la réponse de Baillarger 14) fut d'une extrême agressivité. Selon lui, les faits décrits par Falret l'avaient déjà été « d'une manière plus claire et moins timide » par leur maître commun Esquirol. La folie circulaire ne correspondait qu'à une petite partie des cas de la folie à double forme. Mais surtout Baillarger accusa ouvertement Falret de plagiat. Rappelant qu'entre la publication de ses leçons cliniques et sa lecture s'étaient écoulées deux semaines, pendant lesquelles « Monsieur Falret a eu accès à ma propre lecture », il fit remarquer que, si des faits importants non inclus dans ses leçons apparaissent dans sa présentation à l'Académie, « la conclusion est évidente ». Baillarger suggéra que ce type d'agissement était habituel à son confrère (le passage, omis dans le Bulletin de l'Académie, est reproduit verbatim dans le compte rendu de la séance paru deux jours plus tard dans la Gazette des Hôpitaux). Baillarger était l'auteur d'un mémoire sur les hallucinations couronné par l'Académie. Or, dans la centaine de pages que Falret avait consacré au même sujet, il avait utilisé « plus de dix fois » des passages empruntés à ce mémoire, sans jamais en citer l'auteur. A ces accusations, Falret ne répliqua que par quelques mots. « Il était de son devoir envers la dignité des séances de l'Académie et envers sa propre dignité de ne pas répondre à des accusations personnelles » et il exprima sa conviction que la publication de sa lecture permettrait aux aliénistes de juger de l'exactitude de son contenu.

La poursuite de la controverse

Les deux protagonistes de cet affrontement avaient eu des carrières parallèles. Falret, élu à l'Académie en 1828, dirigeait depuis 1838, une section d'aliénés à la Salpêtrière. Baillarger, son cadet de 15 ans, avait été nommé en 1840 médecin d'une autre section d'aliénés au même hôpital et était entré en 1847 à l'Académie. Mais, comme le notera plus tard Jules Falret, le fils de Jean Pierre, ils furent « toute leur vie séparés par les profondes différences de leurs personnalités ». Falret ne mentionnera son conflit avec Baillarger qu'une fois, en 1864, dans le volume où il avait rassemblé ses principaux travaux. Ses leçons cliniques et sa lecture y sont accompagnées d'une

brève note en bas de page retraçant la chronologie des évènements et concluant « Je ne souhaite pas entrer dans une controverse et me contente de reproduire ma lecture à l'Académie ». Tout autre fut le comportement de Baillarger qui ne cessera de répéter et d'enrichir ses accusations. Immédiatement après la séance de l'Académie il donna à la Salpêtrière une série de leçons cliniques sur la folie à double forme, rapidement publiées dans les Annales médico-psychologiques. La moitié du texte est consacrée à une démonstration du plagiat, la paternité du terme « folie circulaire » étant même déniée à Falret. En effet Baillarger fait remarquer que le psychiatre allemand Wilhelm Griesinger avait, dans son « ouvrage classique » paru en 1845, décrit « une maladie consistant dans une cycle de deux formes (manie et mélancolie) » et il conclut que « la comparaison très exacte de la maladie à un cercle doit avoir beaucoup frappé M. Falret. »

Bénédicte-Auguste Morel, que son « Traité des dégénérescences » rendit célèbre en 1867, et qui avait été l'interne de deux aliénistes, tenta bien une conciliation.

Dans l'analyse élogieuse qu'il fit paraître en 1854 des Leçons cliniques de Falret, il discuta des relations entre la folie circulaire et la folie à double forme pour conclure que « les différences de doctrine entre les deux éminents médecins sont plus apparentes que réelles, et dépendent plus de la forme particulière de leur génie que d'une différence radicale dans l'interprétation des faits ». Jules Baillarger publia immédiatement dans les Annales médico-psychologiques une « Lettre ouverte à M. Morel » dans laquelle, après avoir repris les mêmes arguments, il concluait : « Je vous accorde que l'opinion de M. Falret a non seulement des liens étroits avec la mienne, mais même que l'identité est complète. C'est en effet mon opinion que M. Falret a développée dans son mémoire et qu'il a reproduite sans me citer » et de rappeler que la seule différence était « la date », le mot date étant imprimé en italiques.

Baillarger continuera à reprendre la même argumentation après la mort de son adversaire, dans un article sur la « Pathologie de la folie à double forme » paru en 1880 et, de manière encore plus détaillée, dans le premier de deux volumes dans lesquels il avait rassemblé ses travaux, qui parut en 1890, quelques mois avant sa propre mort. Il y avait inclus un chapitre particulier « Folie à double forme. Histoire et problèmes de priorité ». Il attribue désormais la priorité de l'isolement de l'affection à Griesinger « qui est bien le premier auteur dont l'attention ait été fixée sur les alternatives de manie et de mélancolie » et qui, dernière flèche décochée à Falret, « n'a soulevé aucune question de priorité ».

La priorité de Falret

L'examen des faits ne laisse aucun doute : la priorité de Falret est claire et surtout les descriptions faites par les deux psychiatres dans leurs lectures du nouveau trouble mental diffèrent nettement.

Alors que celle de Falret est très proche de nos idées actuelles, celle de Baillarger s'en éloigne beaucoup, ce qui prive l'accusation de plagiat de tout fondement. Mais la

lutte était inégale. A la différence de Falret, Baillarger devait acquérir une grande influence dans la médecine française. Il avait fondé en 1842 et contrôlait en tant que rédacteur en chef les Annales médico-psychologiques qui devinrent l'organe de la Société médico-psychologique lors de la création de celle-ci en 1852. Il fut élu Président de l'Académie de Médecine en 1868. Il allait compter parmi les auditeurs qui se pressaient à ses Leçons cliniques aussi bien des médecins comme Pierre-Paul Broca et Jean-Martin Charcot, que des philosophes comme Théodule Ribot et des historiens comme Hyppolyte Taine. Si, lorsque fut décidée en 1879 la création d'une Chaire de psychiatrie à Paris, il n'en fut pas le premier titulaire, c'est parce qu'il refusa, à cause de son âge, l'offre unanime des Professeurs de la Faculté.

Son prestige a fait qu'en France justice n'a pas entièrement rendue à Falret. Antoine Ritti, en 1889, dans la partie historique de l'article du Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales intitulé significativement « folie à double forme » n'accorde à Falret que « d'avoir complété le mémoire présenté quinze jours plus tôt par Baillarger ». Typique des positions plus récentes est, en 1974, celle du manuel de Henri Ey pour lequel « en 1854 Falret et Baillarger décrivirent presque en même temps la même maladie ». Il en alla tout autrement à l'étranger. En Angleterre, Sir Aubrey Lewis, dans sa classique revue historique de la mélancolie parue en 1934, après avoir rappelé la chronologie des faits, analyse en détail la seule lecture de Falret. Aux États-Unis, M.J. Sedler publia en 1983 dans l'American Journal of Psychiatry un long article « La découverte de Falret ». Attribuant la méconnaissance de l'importance de celle-ci à la difficulté d'accès du texte original de sa lecture, il fit suivre son travail de sa traduction intégrale.

Falret et le concept de la maladie mentale

La description par Falret de la folie circulaire est un évènement dont l'importance dans l'histoire de la psychiatrie déborde largement l'individualisation d'une nouvelle entité, même si celle-ci occupe aujourd'hui une place de premier plan en pathologie mentale. Jusqu'à cette date on admettait que, en dehors des manifestations psychiques manifestement symptomatiques de causes organiques, ce que E.G.Georget appelait la « folie proprement dite » était une maladie unique, s'exprimant sous des aspects variés. C'était la conviction de Philippe Pinel lorsqu'il décrivait les quatre formes de l'aliénation mentale, la manie, la mélancolie, la démence et l'idiotisme. Ce fut aussi implicitement celle de la plupart de ses successeurs pendant la première moitié du 19e siècle. Antoine Laurent Jessé Bayle avait bien en 1822 décrit la paralysie générale, définie par l'association d'un tableau clinique particulier et de lésions cérébrales spécifiques découvertes à l'autopsie. Mais la signification de cette découverte, qui avait pu éveiller l'espoir que la méthode anatomo-clinique, qui triomphait alors dans le reste de la médecine, était applicable à la psychiatrie, ne fut guère reconnue – Baillarger entre autres la contestait –. D'ailleurs l'anatomie pathologique n'avait pas permis de mettre en évidence

d'autres corrélations analogues. Ce fut Falret qui, en 1867, dans la préface du volume dans lequel il avait rassemblé ses travaux, affirma le premier avec force qu'il existait en pathologie mentale des maladies distinctes. Malheureusement reconnaissait-il, la méthode anatomo-clinique, mis à part le cas de la paralysie générale — dont il acceptait l'autonomie — s'avérait, dans l'état actuel de la science, inefficace. On pouvait pourtant isoler en psychiatrie des maladies en utilisant la seule méthode clinique, mais à certaines conditions, jusque là négligées. Chacune devait être définie par un syndrome, par une constellation de symptômes et non par un seul de ceux-ci. Les symptômes utilisés devraient être, suivant son expression, « de fond » et non « de surface », c'est-à-dire correspondre à des processus psychopathologiques essentiels. Enfin, et surtout, on devait prendre en compte les modifications de cette symptomatologie au cours de l'évolution naturelle de la maladie. Falret estimait qu'à la date où il écrivait ce texte n'avaient encore été isolées que deux maladies mentales autonomes, la paralysie générale et la folie circulaire. Le reste de la psychiatrie, concluait-il, « attend encore son Jussieu ».

La psychose maniaco-dépressive

Les règles édictées par Falret furent adoptées en Allemagne par Karl Kahlbaum qui publia en 1894 une monographie dans laquelle il décrivait une nouvelle maladie, la catatonie. Il y soulignait que la nosologie ne pouvait progresser qu'en adoptant l'approche clinique des auteurs français, et reconnaissait explicitement qu'il avait pris comme modèles, pour isoler la catatonie, la paralysie générale et la folie circulaire de Falret. Kahlbaum sera l'intermédiaire entre Falret et Emil Kraepelin. Celui-ci édifia dans les huit éditions, constamment étendues et remaniées, de son Traité de psychiatrie, entre 1883 et 1915, un monument nosologique qui, dans ses grandes lignes domine toujours la médecine mentale. Pour Kraepelin l'existence de maladies mentales est un dogme. Chacune a une étiologie, une pathogénie, des manifestations évolutives spécifiques. Si nous avions une connaissance parfaite de ces trois domaines, on pourrait établir trois nosologies et celles-ci se révèleraient identiques. En l'absence provisoire de données sur les deux premiers, il est par conséquent possible d'isoler les maladies en ne prenant en compte que le troisième, celui de la symptomatologie. Dans l'étude de celle-ci Kraepelin donne, comme Falret, une place centrale à son évolution, ce qui l'amènera, en 1899 à attribuer l'essentiel des manifestations psychotiques à deux maladies, qu'il considère comme vraisemblablement d'étiologie endogène. L'une est la démence précoce, qui, sans modification notable de ses limites, recevra de Eugen Bleuler en 1911 le nom de schizophrénie. L'autre est la psychose maniaco-dépressive. Dans la première Kraepelin rassembla la catatonie de Kahlbaum, l'hébéphrénie décrite par un élève de celui-ci, Ewald Hecker, et le groupe confus des démences paranoïdes parce que, malgré l'hétérogénéité de leur symptomatologie, elles évoluaient toutes vers une « faiblesse psychique » terminale identique. La seconde regroupe la plupart des troubles de l'humeur, qu'ils soient maniaques, dépressifs ou mixtes, que les épisodes soient uniques ou multiples et, dans ce dernier cas, de même nature ou de nature

différente, et quelle que soit l'intensité des symptômes. Le critère décisif de l'unicité de la maladie est moins la nature thymique des symptômes que l'absence de toute évolution vers un état terminal déficitaire. Le principe de la dichotomie des psychoses va être un élément central de la nosologie Kraepelinienne dont les principes et les grandes lignes seront rapidement adoptées internationalement. Pendant plus d'un demi-siècle la folie circulaire va devenir une simple forme clinique d'une maladie aux manifestations diverses, la psychose maniaco-dépressive. Même si l'extension qu'avait donnée à celle-ci Kraepelin dans la dernière édition de son Traité tendit à être par la suite légèrement réduite, du fait de l'exclusion de son cadre de la dépression d'involution, des personnalités dépressive, hypomaniaque et cyclothymique, et de l'importance accrue des dépressions réactionnelles et névrotiques, l'élément central de la conception du psychiatre allemand resta intact. En 1965, la 5ème révision de la Classification des maladies de l'OMS, reflet de l'opinion internationale, définit la psychose maniaco-dépressive par l'existence d'épisodes maniaques et/ou dépressifs, ces épisodes pouvant être soit uniques soit récidivants et de même nature ou non au cours de la vie du malade.

La renaissance de la folie circulaire

L'année suivant la publication de cette classification, parurent deux travaux, effectués de manière indépendante, l'un par Jules Angst en Suisse, l'autre par Carlo Perris en Suède, qui ouvrirent une nouvelle phase dans l'histoire de la folie circulaire. Dans sa conception finale Kraepelin estimait que l'hérédité de la psychose maniaco-dépressive était indépendante de ses aspects cliniques, les manifestations les plus diverses de la maladie pouvant être observées dans les familles affectés, ce qui constituait pour lui un argument supplémentaire en faveur de sa théorie unitaire. Celle-ci avait pourtant gardé quelques adversaires en Allemagne.

En 1957, Karl Leonhard avait affirmé que la fréquence des épisodes maniaques était plus élevée dans les familles de sujets atteints de folie circulaire — qu'il dénomma bipolaires — que dans celle des sujets ne présentant que des épisodes dépressifs — qu'il qualifia d'unipolaires. Jules Angst et Carlo Perris montrèrent l'exactitude de ces faits et s'accordèrent sur la nécessité de démembrer la psychose maniaco-dépressive en trois entités qu'ils appelèrent l'une bipolaire, les deux autres, respectivement dépressive et maniaque, unipolaires. Les études ultérieures confirmèrent cette conception. Toutefois le trouble unipolaire maniaque fut rapproché du trouble bipolaire sur la base d'une série d'arguments : la date de début des manifestations est identique et plus précoce que celle des unipolaires dépressifs, leur hérédité est analogue, et enfin il est fréquent que, chez les sujets initialement considérés comme unipolaires maniaques existent des états dépressifs méconnus ou apparaissant tardivement.

Cette renaissance de la Folie circulaire de Jean-pierre Falret reçut sa consécration en 1980 lors de la publication, par l'Association américaine de psychiatrie, de la 3ème édition de son Manuel Diagnostic et Statistique des troubles mentaux (DSM-

III). Bien qu'initialement destiné aux psychiatres des Etats-Unis , les principes qui avaient présidé à l'élaboration de ce système nosologiques, ses catégories et sa terminologie s'imposèrent, comme en témoigne la 10ème révision de la classification de l'OMS qui en est très proche. Expression du courant dit de « remédicalisation » de la psychiatrie, réaction contre les tendances anti-nosolgistes qui, en particulier aux États-Unis, avaient, sous l'influence de la psychanalyse, infiltré la psychiatrie, il fut présenté par ses auteurs comme un retour à Kraepelin. En fait si, comme la nosologie de celui-ci il était catégoriel, et s'il en retenait les grandes lignes, comme la dichotomie schizophrénie / troubles de l'humeur, il en différait par le caractère purement descriptif, « a-théorique » des critères diagnostiques. Sauf dans les cas peu nombreux dans lesquels la cause est parfaitement démontrée — essentiellement les troubles dits organiques — les catégories étaient explicitement syndromiques. Ainsi, dans les troubles de l'humeur les termes et les concepts de dépression endogène, de dépression réactionnelle et de dépression névrotique disparaissaient alors qu'apparaissait celui, purement descriptif, de dépression majeure. Les troubles de l'humeur étaient subdivisés en troubles majeurs et troubles partiels. Les premiers comprenaient le trouble bipolaire (qui incluait les cas à symptomatologie purement maniaque) et les troubles se manifestant uniquement par une ou plusieurs dépressions majeures. Les troubles partiels, caractérisés par une symptomatologie moins accentuée et chronique comprenaient le trouble dysthymique et le trouble cyclothymique correspondant aux personnalités dépressive et cyclothymique des nosologies antérieures (l'ancienne personnalité hypomaniaque ou hyperthymique avait été éliminée, les études expérimentales ayant montré le manque de fidélité du diagnostic). En 1987 la révision du DSM-III (DSM-III-R) et en 1994 son successeur le DSM-IV renforcèrent la position du trouble bipolaire. Les troubles de l'humeur dont l'étiologie organique n'est pas démontrée sont dichotomisés. Il existe d'une part le trouble bipolaire, entité qui reconnaît de nombreux aspects cliniques, et est définie par l'existence actuelle ou dans les antécédents d'épisodes maniaques ou hypomaniaques, associés ou non à des manifestations dépressives, le trouble cyclothymique lui appartenant désormais. D'autre part sont décrits les troubles dépressifs purs se manifestant soit par une dépression majeure, unique ou récurrente, soit par un trouble dysthymique. L'impression qui se dégage de cette classification est que, pour ses auteurs, il existe parmi les troubles de l'humeur une affection, le trouble bipolaire qui, malgré ses manifestations multiples, constitue une véritable entité nosologique, alors que les états dépressifs purs se présentent comme un cadre résiduel. Les limites du trouble bipolaire telles qu'elles sont définies par le DSM-IV restent controversées et font l'objet de nombreux travaux. Ainsi, si la classification de l'OMS de 1992, conservatrice, maintenait en dehors de lui les états maniques purs et la cyclothymie, beaucoup d'auteurs tendent à les étendre encore plus : à ce qu'on appelle le « spectre bipolaire » ils rattachent une partie des dépressions majeures pures sur la base d'arguments génétiques : l'existence de troubles bipolaires dans les antécédents familiaux, et thérapeutiques : leur sensibilité au traitement stabilisateur par le lithium.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, nº 2, 275-284, séance du 24 février 2004

Un siècle et demi après sa naissance, la folie circulaire, après la longue éclipse marquée par son incorporation dans la psychose maniaco-dépressive kraepelinienne, a retrouvé en psychiatrie la place privilégiée que lui avait attribuée Falret lorsqu'il l'avait individualisée et en avait fait le modèle de ce qu'il appelait les « formes naturelles » que la médecine mentale doit isoler.

BIBLIOGRAPHIE

Une bibliographie détaillée est donnée dans :

[1] Pichot P. — The birth of the bipolar disorder. *Europ. Psychiatry*, 1995, *10*, 1-10.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 285-296, séance du 3 février 2004

De la Folie Circulaire (à double forme) au spectre bipolaire : la tendance chronique à la récidive dépressive

From circular insanity (in double form) to the bipolar spectrum : the chronic tendency for depressive recurrence

Hagop Souren AKISKAL *

RÉSUMÉ

La folie circulaire (Falret) et la folie à double forme (Baillarger), décrites en 1854 à l'hôpital de la Salpêtrière, représentent, du point de vue de la cyclicité, le pôle sévère du spectre de ce qu'on appelle aujourd'hui les « Troubles Bipolaires ». Falret a fait preuve de prescience en suggérant la rareté de la folie circulaire dans la communauté où les cycles dépressifs sont prédominants. On définit actuellement ces cas, respectivement, comme les phénotypes durs (ou maniaco-dépressifs) et atténués (spectre bipolaire) du trouble. Cet article s'intéresse à ces derniers phénotypes, qui se caractérisent par une dominance des expressions dépressives du spectre et partagent avec les formes maniaques et circulaires une tendance persistante à la récurrence. La cyclicité peut impliquer des gènes putatifs de régulation des horloges internes qui n'ont pas été encore identifiés. La génétique de la manie psychotique recoupe jusqu'à un certain point celle de la schizophrénie. Quant à la récurrence dépressive, des facteurs génétiques putatifs ont été identifiés parmi lesquels un polymorphisme du transporteur de la sérotonine qui augmente sensiblement la vulnérabilité du sujet au stress ; la principale variable intermédiaire entre les gènes et le stress semble être le dérèglement des tempéraments (comme le névroticisme, la labilité cyclothymique) qui génère la réactivité hyperémotive au stress. Reconnaître qu'une large proportion des récurrences dépressives appartient à un large spectre bipolaire qui toucherait 5 à 10 % de la population, représente un nouveau défi de santé publique. Bien que la nouvelle catégorie d'antidépresseurs sérotoninergiques soit apparue comme une approche pratique des épisodes dépressifs, il faudra d'autres recherches pour savoir plus précisément à quel moment introduire des stabilisateurs de l'humeur dans ce spectre et comment les combiner afin de prévenir la récurrence et le suicide.

Mots Clés : Périodicité. Trouble bipolaire. Récidive. Suicide. Santé publique. Dépression.

---

* Professeur de Psychiatrie et Directeur du Centre International de l'Humeur, Département de Psychiatrie, Université de Californie à San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-9603V, USA.

Tirés-à-part : Professeur Hagop Akiskal, à l'adresse ci-dessus.
Article reçu le 5 janvier 2004, accepté le 19 janvier 2004.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, nº 2, 285-296, séance du 3 février 2004

SUMMARY

From a cycling standpoint, " circular insanity " (Falret) and " dual-form insanity " (Baillarger), both described in hospital patients in 1854, are at the severe end of the spectrum of what we now call " bipolar disorders ". Falret was prescient in suggesting that circular insanity was rare in the community, where depressive cycles are prevalent. These disorders are now respectively referred to as the " hard " (manic-depressive) and " soft " (bipolar spectrum) phenotypes of the disorder. This paper focuses on the latter, more prevalent depressive expressions of the spectrum, which share with the manic and circular forms a lifelong tendency to recur. Their cyclicity may involve putative " clock genes ". The genetics of psychotic mania overlaps somewhat with the genetics of schizophrenia. As regards depressive recurrence, putative genetic factors have been identified, including a polymorphism of the serotonin transporter, which significantly increases the subject's vulnerability to stress ; a mediating pathogenetic variable appears to be temperamental dysregulation (e.g. neuroticism and cyclothymic lability), which produces hyperemotional reactivity to such stressors. The growing recognition that many depressive recurrences belong to a broad spectrum, affecting 5-10 % of the population, represents a new public health challenge. Although the new class of serotoninergic antidepressants offer a practical approach to the management of depressive episodes, further research is needed to determine the point of the spectrum at which mood-stabilizing therapy should be started-and in what combinations-in order to prevent recurrence and suicide.

Key words (Index Medicus) : Periodicity. Bipolar disorder. Recurrence. Depression. Suicide. Public health.

INTRODUCTION

Il y a 150 ans, Falret [1] et Baillarger [2] ont présenté à cette éminente Académie les éléments essentiels de ce qu'on appelle aujourd'hui le trouble bipolaire type I (BP I), caractérisé par des alternances d'accès de mélancolie et de manie. Le débat sur la priorité historique concernant cette découverte est actuellement beaucoup moins important que la découverte elle-même. Les auteurs étaient tous deux disciples d'Esquirol, lui-même étudiant de Pinel, un aliéniste humanitaire qui avait libéré les malades mentaux et fondé la célèbre école française de psychiatrie qui a mis l'accent sur la rigueur descriptive plutôt que sur la théorisation.

Excitation et dépression, les deux phases de la *folie à double forme*, se succèdent dans un cycle qui se répète, dans la majorité des cas, avec une remarquable régularité. La phase dépressive avait tendance à être plus longue et les intervalles libres ou lucides relativement courts et souvent absents dans les cas les plus sévères de *folie circulaire* (Falret). La durée des cycles variait considérablement d'un patient à l'autre, allant de deux jours à deux ans. En se concentrant sur la périodicité cyclique de la maladie qui permettait des intervalles libres plutôt que sur les accès individuels, les deux pionniers français ont ainsi déterminé les caractéristiques d'une nouvelle maladie. Celle-ci semblait héréditaire, elle était plus fréquente chez les femmes dans ses

formes circulaires extrêmes, et les passages d'une phase à l'autre pouvaient avoir lieu pendant le sommeil.

Si, pour décrire cette maladie, on avait utilisé le mot « folie », selon Baillarger, l'absence d'« insight » (ou reconnaissance par le patient de la gravité de sa maladie) est plus importante et significative que la psychose au sens de délire ou hallucinations. Les formes les plus graves d'alternances rapides d'humeur, qu'on désigne aujourd'hui par « Cycles Rapides », étaient relativement rares dans les hôpitaux psychiatriques, mais Falret suggérait déjà que les cas atténués étaient plus fréquents dans la communauté où, souvent, les phases d'excitation atténuées n'étaient pas identifiées par les proches et où le patient semblait plutôt souffrir d'accès atténués de mélancolie. Ces formes atténuées de la folie circulaire, plus fréquentes, sont aujourd'hui classées sous la rubrique « Bipolaire type II (BP II) », dont il est intéressant de noter qu'elle est officiellement reconnue dans la classification américaine des troubles de l'humeur (DSM-IV), mais encore assez peu connue en Europe !

Un quart de siècle plus tard, Magnan déclara que la *folie à double forme* et la *folie circulaire* co-existaient souvent chez le même patient sous la forme de *folie intermittente*, et Kraepelin, en 1899 [3], après avoir reconnu, dans une note, sa dette envers Magnan, a décrit plusieurs autres formes cliniques, faisant ainsi connaître la nature récurrente de sa rubrique élargie de « folie maniaco-dépressive ». Malgré les nombreux travaux publiés au XXe siècle, la circularité, la périodicité et la récurrence intermittente continuent d'être fondamentales pour notre définition des troubles de l'humeur, qu'ils soient « bipolaires » (circulaires) ou « unipolaires » (périodiques mais sans les phases franches de l'excitation).

Dans cet article, je vais défendre l'hypothèse que les dépressions de nature récurrente, qui constituent le domaine le plus large des troubles de l'humeur dans la pratique psychiatrique actuelle, présentent néanmoins les caractéristiques fondamentales de la folie circulaire, dans la mesure où les vrais intervalles libres sont rares, la récidive est de règle, et l'évolution est récurrente. En d'autres termes, je vais utiliser les principes fondamentaux énoncés par Falret et Baillarger pour argumenter contre la dichotomie unipolaire-bipolaire (UP-BP) [4] et en faveur du spectre bipolaire qui englobe les formes circulaires et dépressives [5]. Je tenterai d'esquisser un modèle pathogénétique de notre compréhension actuelle de la vulnérabilité sous-jacente au cours évolutif récurrent et persistant des troubles de l'humeur.

LA PLACE DE LA DÉPRESSION RECURRENTE AU SEIN DU SPECTRE BIPOLAIRE

Ma première publication sur l'existence d'un spectre bipolaire [6] se fondait sur un suivi prospectif de 47 sujets cyclothymiques pour lesquels on avait observé que des épisodes maniaques (6 %), hypomaniaques (16 %), dépressifs (24 %) et de cyclicité associée aux antidépresseurs (44 %) surviendraient à une fréquence croissante.

Dix ans plus tard, au cours d'une conférence internationale présidée par le Professeur Pichot à Paris en 1987 [7], j'ai approfondi ma thèse sur le spectre bipolaire en postulant que la majorité des dépressions récurrentes sont en fait des formes « pseudo-unipolaires » et donc appartiennent au groupe circulaire ou bipolaire du fait du taux élevé de récurrence, du tempérament hyperthymique ou de l'histoire familiale de bipolarité. J'ajouterai à cela des données récentes [8], qui suggèrent que des symptômes excitatoires isolés peuvent survenir *pendant* des épisodes dépressifs unipolaires et BP II, que ces symptômes se répartissent selon une courbe normale, ce qui peut indiquer une certaine continuité entre les deux formes de dépressions (UP et BP II). Plus importante est la présence d'une relation « dose-réponse » entre l'histoire familiale de bipolarité et les scores d'hypomanie au sein des épisodes dépressifs BP II et UP.

Une autre approche pour explorer le concept de spectre est de comparer la symptomatologie des intervalles dans les différents sous-types de troubles de l'humeur. Ces données viennent de l'Étude Collaborative du NIMH (National Institute of Mental Health) sur la Dépression [9,10], que j'ai eu le privilège de diriger. La tendance persistante aux récidives était comparable, selon l'évaluation des dérèglements inter-épisodiques, dans le trouble BP I (47 %), le trouble BP II (53 %) et le trouble UP (59 %). Ces résultats ont été observés dans un groupe d'environ 1000 patients évalués et suivis de manière prospective sur une durée de 20 ans, dans cinq Centres Universitaires Américains prestigieux. Ces données naturalistiques montrent que le cours évolutif de la maladie est caractérisé par une symptomatologie affective fluctuante, très largement dépressive. Ce qui montre que les vrais intervalles libres sont peu communs par rapport aux phases symptomatiques dans tous les types de troubles de l'humeur.

L'étude française EPIDEP [11], pour laquelle j'ai été conseiller international, a montré qu'au moins 40 % de près de 500 patients souffrant d'une dépression majeure et suivis en psychiatrie dans 15 villes françaises répondaient aux critères rigoureusement définis du trouble BP-II dont une large proportion résulte d'un tempérament cyclothymique [12]. L'étude EPIDEP a également montré que les cas de dépression avec une hypomanie associée aux antidépresseurs (bipolaire type III [BP III]) représentaient, selon les taux de bipolarité familiale, un phénotype génétiquement moins pénétrant au sein du spectre bipolaire [13]. D'un grand intérêt historique également, une nouvelle étude collaborative entre Ravenne et San Diego [14] qui montre que 80 % des patients ambulatoires présentant un trouble BP II correspondent au mode évolutif bi-phasique décrit par Baillarger [2]. Les études d'EPIDEP et de Ravenne ont également montré que la durée des accès hypomaniaques dans 30 % des cas étaient d'une durée de 2 jours (seuil minimum pour la durée des accès, selon Baillarger [2]).

Si l'on examine les risques de morbidité pour les différentes formes de troubles de l'humeur chez les proches des témoins et proposants (UP, BP II, BPI, et schizo-affectifs), on retrouve un gradient multiplié par cinq (de 7 % à 38 %), dont deux tiers sont de nature dépressive [15]. C'est dire qu'indépendam-

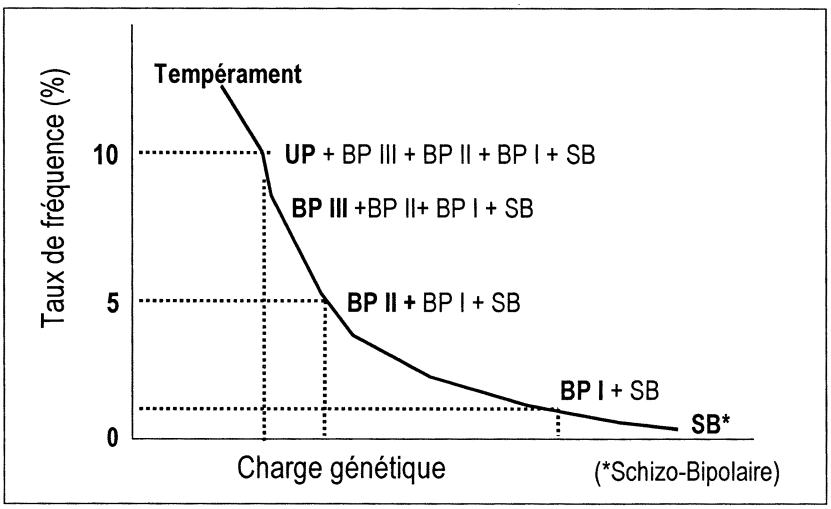


FIG. 1. — Prévalence des phénotypes bipolaires en fonction de la charge génétique.

ment du diagnostic des proposants, la dépression est la maladie prévalente dans ces familles.

Les données et les constatations présentées ici nous autorisent à construire une courbe [16] qui illustre le pourcentage des sous-types des troubles thymiques en fonction de la charge génétique (figure 1) englobant les cas « durs » ou « hard » (schizo-bipolaires et BP I), et les phénotypes « atténués » ou « soft » (BP II, III et dépressions UP récurrentes).

VERS UN MODÈLE OLIGOGENIQUE

Selon les conceptions actuelles, plusieurs gènes, dont chacun explique un faible pourcentage de la variance génétique du trouble bipolaire, sont additifs et il faut une combinaison d'environ 7 gènes ou plus pour déterminer la maladie [17]. Je souhaite mentionner brièvement trois classes de gènes putatifs [5]. On peut émettre l'hypothèse que le « gène 1 » est un gène lié à la prise de risque, comportement modulé par le système dopaminergique. Le « gène 2 » est un gène de régulation de l'affect modulée par le système sérotoninergique. Le « gène 3 » implique des horloges biologiques. J'avance l'hypothèse que le trouble bipolaire circulaire requiert des variations au niveau de la totalité des 3 systèmes de gènes décrits (un phénomène

assez rare). En revanche, la combinaison « Gènes 1 + 3 » pourrait être impliquée dans la manie récurrente et le trouble schizo-bipolaire (moins rares). La configuration « Gènes 2 + 3 » pourrait être sous-jacente aux dépressions UP périodiques (les expressions les plus fréquentes). Enfin, la configuration « Gènes 1 + 2 » appartiendrait aux cas désignés comme « bipolaires atypiques » avec un cours évolutif chaotique et sans délimitation précise des accès, à l'opposé de la *folie circulaire*.

Les locus de susceptibilité pour le Gène 1, qui impliqueraient non seulement la manie, mais aussi une certaine proportion de psychoses schizophréniques [17, 18], ont donné des résultats concordants, parmi lesquels une donnée majeure découverte dans mon département à l'Université de Californie à San Diego. Ce résultat concerne un polymorphisme du gène GRK3 [18]. Ce gène est important car il contribue à la régulation de plusieurs systèmes de neurotransmission parmi lesquels la dopamine qui semble correspondre au modèle que je viens de présenter. En présence d'une telle variante génétique, un patient déjà activé serait vraisemblablement incapable de bloquer la dopamine, et ainsi l'activation continuerait sans frein. La recherche sur les gènes codant des horloges biologiques comme facteur contribuant à la pathogénèse du trouble bipolaire n'a pas encore abouti. Ce système est important du fait que les sels de lithium, premiers traitements efficaces du trouble bipolaire découverts en 1949, retardent les cycles des plantes et auraient probablement le même effet dans le trouble bipolaire. Cependant, il n'y a pas, même aujourd'hui, de traitement efficace défini pour les cas hospitalisés présentant une forme sévère de cycles rapides, décrits par Falret, bien que les anti-convulsivants, comme le lamotrigine et le divalproate, ainsi que l'hormone T4, soient utiles dans des cas sélectionnés.

Au-delà de l'identification de la folie à double forme, c'est la constatation que le trouble BP-II se révèle comme une pathologie plus complexe qu'on ne le croyait [20]. Beaucoup de ces patients présentent une extrême instabilité de l'humeur, et manifestent un dérèglement affectif qui va au-delà des phases dépressives et hypomaniaques, en incluant des attaques de panique, des tendances à la phobie sociale, à la boulimie et à l'abus de drogues, particulièrement les stimulants. Ce dérèglement diffus au niveau des comportements affectifs et appétitifs semble être soutenu par un dysfonctionnement localisé sur le chromosome 18q [21].

D'autres travaux génétiques provocants sur la vulnérabilité pour les récurrences dépressives ont vu le jour récemment [22]. Ainsi, on a découvert qu'un polymorphisme dans le gène 5-HTT (transporteur de sérotonine, cible principale des antidépresseurs sérotoninergiques) rend le sujet vulnérable au stress : la présence d'un allèle court de ce gène multiplie par 2 ou 3 le risque des accès dépressifs. Parallèlement, une ancienne étude [15] montre que le risque, chez les descendants d'un parent atteint d'un trouble de l'humeur, est multiplié par trois et par huit quand les deux parents sont atteints, en particulier dans les familles à forte densité. Ce que suggèrent ces données, c'est que les gènes « dépressifs » compromettent la capacité du sujet de faire face au stress, augmentant ainsi la possibilité qu'il y succombe.

Qu'est-ce qui serait transmissible ? D'où viennent ces dérèglements de l'humeur [23] ?

Il semble que l'endophénotype comportemental soit une variable tempéramentale, comme le « névroticisme » dont l'héritage familial est commun à celui du trouble dépressif [24]. Comment le névroticisme augmenterait-il la probabilité de devenir dépressif ? Le névroticisme fait référence à des individus présentant des traits tels que des tendances anxieuses, des dispositions à la tristesse et la dysthymie, et à une labilité cyclothymique de l'humeur. Les sujets dysthymiques - sans dépression clinique - présentent en commun avec celle-ci un raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal (REM sleep) et d'autres caractéristiques circadiennes neurophysiologiques [25]. Quels facteurs sont requis pour la transition vers une dépression clinique ou majeure ? Du fait de leur forte réactivité affective, ces sujets génèrent-ils des événements indésirables pour eux (comme s'aliéner ceux qu'ils aiment, perdre un support social, peut-être perdre un proche) ? Les données montrent que ceux-ci se produisent, mais il semble que les tempéraments vulnérables œuvrent pour générer des réactions négatives aux événements stressants [26] et, par conséquent, une escalade au lieu d'une gestion « saine » du stress. Fait intéressant, les données indiquent qu'il y a, en moyenne, plus de femmes présentant un style cognitif de « rumination » [27] et donc plus susceptibles de succomber à la dépression - ainsi qu'à la cyclicité rapide - au cours des périodes stressantes ou anxiogènes de la vie. Les femmes sont donc plus vulnérables à la dépression, c'est là une donnée épidémiologique bien établie dans la littérature mondiale [28]. Autre fait intéressant : pour les troubles de l'humeur, l'histoire familiale peut augmenter la probabilité que surviennent des événements de vie stressants et une réduction du soutien social [29]. En d'autres termes, l'hérédité peut générer, en plus d'une vulnérabilité endogène à l'impact stressant des événements de vie, un climat à haut risque psychologique. Cette idée est « génétique » autant au sens biologique que psycho-dynamique [30].

Que sait-on des structures cérébrales impliquées dans cette vulnérabilité ? Globalement, le système limbique est souvent considéré comme la voie finale commune de la chaîne pathogénétique décrite ci-dessus. Des données récentes impliquent l'amygdale [31] comme siège des comportements hyper-émotionnels dans les troubles thymiques familiaux.

La dépression, comme entité clinique et comme trait dans la population générale, est un phénomène répandu. Nous la partageons avec d'autres animaux sociaux, comme les primates pré-humains (singes) et les mammifères (chiens), au point que nous avons pu développer des modèles animaux. Au début de ma carrière scientifique, j'ai eu le privilège de travailler au Laboratoire des primates de Wisconsin [30]. Nous n'arrivions à induire des comportements proches de la « dépression » que chez 20 % des singes avec la méthode puissante de privation des paires. L'impuissance apprise (« learned helplessness ») peut être induite chez 30 % des chiens, et elle s'avère

limitée aux groupes de chiens qui réagissent de façon similaire au paradigme expérimental (en d'autres termes, le penchant pour un tel apprentissage mal-adaptatif pourrait être héréditaire). La probabilité chez les humains de présenter une dépression clinique à la suite d'une expérience de perte est de 5 %. Chez les enfants, la perte de la mère conduit à une dépression clinique dans 10 à 15 % des cas. Les événements de vie autres que les expériences de perte entraînent une dépression chez 10 % des adultes. Enfin, des désastres naturels conduisent à la dépression chez 35 % des humains. Bien que ce taux soit plus élevé que les 15 % qui, dans la littérature mondiale, représentent le risque de dépression clinique dans une vie entière, il est presque identique à celui de 32 % pour la dépression féminine dans la communauté (si l'on comptabilise les cas sub-cliniques et modérés). De telles données indiquent que la tendance à la dépression est courante, qu'elle est augmentée par l'adversité et plus fréquente chez les femmes, mais sans que l'adversité extrême puisse dépasser le risque maximal de prévalence chez les femmes dans la communauté.

CONSIDÉRATIONS ÉVOLUTIONNAIRES

Puisque la dépression est si courante en tant que maladie ou tendance, a-t-elle une fonction quelconque ? Ceux qui pensent en termes d'évolution considèrent généralement qu'une dépression modérée réactionnelle à l'adversité est, pour l'individu, une manière de se protéger qui lui permet de se retirer des circonstances désagréables tout en élaborant de nouvelles stratégies pour faire face plutôt que de gaspiller son énergie pour des gens ou des situations qui ont montré leur inefficacité. Comment expliquer la prédominance féminine ? C'est une question très complexe, mais une explication éthologique plausible serait que, dans le passé de l'espèce humaine, il y a des milliers d'années, les femmes étaient enceintes une grande partie de leur courte vie. Ainsi un état dépressif sub-clinique servait peut-être à assurer leur protection -ainsi que celle de leur enfant- en leur évitant les risques inhérents à certaines activités. Une preuve indirecte de cette hypothèse est fournie par notre travail récent [32] qui montre une corrélation positive entre le tempérament dépressif et le fait d'éviter les dangers (« harm avoidance ») ($r = +0{,}58$) et une corrélation négative entre le tempérament dépressif et la recherche de la nouveauté ($r = -0{,}10$).

FOLIE, TEMPÉRAMENT ET GÉNIE

Nous sommes revenus à notre point de départ, c'est-à-dire à la forme circulaire de la folie maniaco-dépressive. La question de ses liens avec le génie revient souvent dans la presse et les médias, en particulier en France. Les études en cours à Paris et aux Etats Unis (un travail de recherche réalisé en collaboration avec Kareen Akiskal [9]) indiquent que l'accomplissement créatif caractérise les sujets ayant un tempérament

cyclothymique, c'est-à-dire se trouvant au pôle atténué extrême du spectre bipolaire. Ce tempérament est fortement corrélé [32] avec la recherche de la nouveauté (r = +0,35). Ce trait étant plus commun chez les proches cliniquement « en bonne santé » que chez les patients hospitalisés, nous proposons de conclure que la psychose par elle-même ne conduit pas directement au génie mais qu'elle peut servir de réservoir génétique pour le génie dans la population. Pour cette raison, entre autres, il est opportun que la société et la profession médicale soient bienveillants vis-à-vis des patients psychotiques. Citons Esquirol, le grand psychiatre français : « Il faut aimer les aliénés pour être digne et capable de les servir. »

DIRECTIONS FUTURES POUR LA SCIENCE ET LA SANTÉ PUBLIQUE

Le concept du spectre bipolaire postule que les troubles de l'humeur se manifestent selon un continuum, allant des formes psychotiques aux frontières génétiques de la schizophrénie aux expressions cliniques les plus dépressives, en passant par les formes bipolaires prototypiques, continuum qui infiltre *de manière imperceptible* les traits normatifs des tempéraments affectifs. Pour cette raison, la proportion de troubles de l'humeur ne peut pas être fixée de manière précise ; on peut seulement avancer les chiffres de 5 à 10 % pour les conditions récurrentes répondant aux seuils cliniques. Dans l'état actuel des sciences, nous manquons d'un vrai savoir sur la prévention primaire (par exemple, quel individu ayant une vulnérabilité tempéramentale va progresser au point de devenir un cas clinique ?). C'est pourquoi le clinicien a besoin de définir de manière catégorielle les troubles de l'humeur, afin de soulager la souffrance, d'alléger la morbidité et de prévenir les complications.

Au cours de la dernière décennie, un grand progrès a été accompli sur le pôle dépressif du spectre, avec une logique thérapeutique essentiellement focalisée sur le système de la sérotonine. Une étude prospective [32], conduite dans le secteur de médecine générale d'une île suédoise, a montré qu'un effort systématique pour détecter la dépression pouvait garantir une prévention pharmacologique efficace des épisodes dépressifs ainsi que du suicide. Cette stratégie a besoin d'être appliquée de manière plus universelle. Cependant, une partie des dépressions continue de résister aux traitements somatiques disponibles. Certaines sont des dépressions tardives avec des maladies cardiovasculaires, cérébro-vasculaires, diabétiques, et cérébrales dégénératives. D'autres dépressions sont des bipolaires cryptiques (ou BP II, chez qui, comme le signalait Falret, l'excitation modérée a été négligée).

De là le besoin fondamental de démasquer les mécanismes basiques impliqués dans la cyclicité et la récurrence des formes bipolaires. Malgré des progrès considérables, on ne dispose pas encore de traitements rationnels fondés sur une connaissance pathogénétique. Le clinicien dispose de traitements empiriques, comme le lithium et les thymorégulateurs anti-convulsivants, et les neuroleptiques atypiques. Leur usage en combinaisons judicieuses apparaît comme modérément efficace pour beaucoup de patients bipolaires. Néanmoins, comme l'a décrit Baillarger, le fait que les sujets

sont inconscients de la nature morbide des dérèglements de leur état affectif maintient une large proportion des patients loin des lieux où sont dispensés des soins psychiatriques. Ces patients s'éloignent de leur famille, adoptent une existence sans domicile fixe, se rendent vulnérables à l'ensemble des risques d'une telle existence affectant leur santé sociale, physique et mentale. C'est un vrai désastre pour leur famille et pour la société dans laquelle ils vivent.

La psychiatrie, la médecine, le système de santé publique et les gouvernements ne peuvent pas rester indifférents à cette épidémie de maladie mentale. Nous avons probablement besoin d'un nouveau Philippe Pinel qui aurait une vision de la manière de gérer ces « asiles » dispersés sur les trottoirs et dans les rues des pays civilisés [33].

REMERCIEMENTS

L'auteur adresse ses remerciements aux Docteurs Alexandre Niculescu et Elie Hantouche, ainsi qu'à Mmes Kareen Akiskal, Anita Carlyle et Annie Sussel pour la préparation de cet article.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Falret J.P. — Mémoire sur la folie circulaire. — *Bull. Acad. Natl. Méd.,* 1854, *19*, 382-415.

[2] Baillarger J. — Notes sur un genre de folie dont les accès sont caractérisés par deux périodes régulières, l'une de dépression, l'autre d'excitation. - *Bull. Acad. Natl. Méd.*, 1854, *19*, 340.

[3] Kraepelin E. — Psychiatric, Ein Lehrbuch für Studirende und Aerzte, ed 6, 2 vols. Leipzig : Johann Ambrosius Barth, 1899.

[4] Angst J. — Zur Atiologie und Nosologie Endogener Depressiver Psychosen. Berlin, Springer Verlag, 1966.

[5] Akiskal H.S. — The Jean Delay Prize Paper : From dysthymia to the bipolar spectrum : Bridging practice and research. Published address at the opening ceremony of the XII World Congress of Psychiatry, Yokahama, Japan, World Psychiatric Association, 2002.

[6] Akiskal H.S., Djenderedjian A.H., Rosenthal R.H. et *al.* — Cyclothymic disorder : Validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am. J. Psychiatry,* 1977, *134*, 1227-1233.

[7] Akiskal H.S. and Akiskal K. — Re-assessing the prevalence of bipolar disorders : Clinical significance and artistic creativity. *Psychiatrie et Psychobiologie*, 1988, *3*, 29s-36s.

[8] Akiskal H.S., Benazzi F. — Bipolar II and major depressive disorder : Categorical distinction or familially-based spectrum ? *J. Affect. Disord.*, 2004, in press.

[9] Judd L.L., Akiskal H.S. — Delineating the longitudinal structure of depressive illness : Beyond clinical subtypes and duration thresholds. *Pharmacopsychiatry*, 2000, *33*, 3-7.

[10] Judd L.L., Schetter P.J., Akiskal H.S., et *al.* — Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.,* 2003, *6*, 127-137.

[11] Allilaire J.F., Hantouche E.G., Akiskal H.S., et *al.* — Fréquence et aspects cliniques du trouble bipolaire-II : Résultats globaux d'une étude multicentrique française « EPIDEP. » *Encéphale*, 2001 ; 27, 149-158.

[12] Hantouche E.G., Akiskal H.S., Lancrenon S., et *al.* — Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder : Data in mid-stream from a French national multisite study (EPIDEP). *J. Affect. Disord.*, 1998, *50*, 163-173.

[13] Akiskal H., Hantouche E.G., Allilaire J.F., et *al.* — Validating antidepressant-associated hypomania a systematic (Bipolar III) : comparison with spontaneous hypomania (Bipolar II). *J. Affect. Disord*. 2003, *73*, 65-74.

[14] Benazzi F., Akiskal H. — Biphasic course in bipolar II : Prevalence and clinical correlates of a course pattern described by Baillarger and Falret in hospitalized patients in 1854. *J. Affect. Disord.*, 2004, in press.

[15] Gershon E.S., Hamovit J., Guroff J.J. et *al.* — A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and control probands. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1982, *39*, 1157-67.

[16] Akiskal H.S. — Validating « hard » and « soft » phenotypes within the bipolar spectrum : continuity or discontinuity ? *J. Affect. Disord.,* 2003, 73, 1-5.

[17] Kelsoe J.R. — Arguments for a genetic basis of the bipolar spectrum. *J. Affect. Disord.*, 2003, *73*, 183-97.

[18] Niculescu A.B., Segal D.S., Kuczenski R. et *al.* — Identifying a series of candidate genes for mania and psychosis : a convergent functional genomics approach. *Physiol. Genomics*, 2000, *4*, 83-91.

[19] Koukopoulos A., Sani G., Koupoulos A.E. et *al.* — Duration and stability of the rapid-cycling course : a long-term personal follow-up of 109 patients. *J. Affect. Disord.*, 2003, *73*, 75-85.

[20] Perugi G, Akiskal H.S., Lattanzi L., et *al.* — The high prevalence of soft bipolar (II) features in atypical depression. — *Compr. Psychiatry*, 1998, *39*, 63-71.

[21] Mackinnon D.F., Xu J., McMahon F.J. et *al.* — Bipolar disorder and panic disorder in families : an analysis of chromosome 18 data. *Am. J. Psychiatry*, 1998, *155*, 829-31.

[22] Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et *al.* — Influence of life stress on depression : moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 2003, *301*, 386-9.

[23] Delay J. — Les Dérèglements de l'humeur. Presses Universitaires de France, Paris, 1946.

[24] Kendler K.S., Neale M.C., Kessler R.C. et *al.* — A longitudinal twin study of personality and major depression in women. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1993, *50*, 853-62.

[25] Akiskal H.S., Rosenthal T.L., Haykal R.F. et *al.* — Characterological depressions : Clinical and sleep EEG findings separating " subaffective dysthymias " from " character-spectrum " disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1980, *37*, 777-783.

[26] Bolger N., Shilling E.A. — personality and the problems of everyday life : The role of neuroticism in exposure and reactivity to daily stressors. *J. Pers.*, 1991, *59*, 355-86.

[27] Nolen-Hoeksema S., Morrow J., Frederickson B.L. — Response styles and the duration of episodes of depressed mood. *J. Abnorrn. Psychol.,* 1993*, 102*, 20-28.

[28] Weissman M.M., Bland R.C., Canino G.J. et *al.* — Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, 1996, *276*, 293-9.

[29] Coryell W., Winokur G., Akiskal H.S. et *al.* — recurrently situational (reactive) depression : a study of course, phenomenology and familial psychopathology. *J. Affect. Disord.*, 1994, *31*, 203.10.

[30] Akiskal H.S., McKinney W.T. — Depressive disorders : Toward a unified hypothesis. *Science*, 1973, *182*, 20-29.

[31] Drevets W.C. — Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann. N.Y. Acad. Sci*., 2003, *985*, 420-44.

[32] Akiskal H.S., Mendlowicz M.V., Jean-Louis G. et *al.* — TEMPS-A : Validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *J. Affect. Disord*., in press.

[33] Rihmer Z., Rutz W., Pihlgren H. — Depression and suicide on Gotland. An intensive study of all suicides before and after a depression-training programme for general practitioners. *J. Affect. Disord.*, 1995, *35*, 147-52.

[34] Task force on homelessness and severe mental illness. — Outcasts on Main Street. U.S. Department of Health and Human Services.

DISCUSSION

M. Claude-Henri CHOUARD

Sur le plan biologique, existe-t-il une ébauche de parallélisme entre ce qu'on sait des rythmes circadiens et ce qu'on suppose concernant les rythmes de la maladie bipolaire ?

Baillarger a décrit la transition, au cours du sommeil, de la dépression à la manie, une observation reproduite dans une étude du NIMH des années 1970, où la transition se produit au cours de la période du sommeil paradoxal assez tôt le matin. En parlant du sommeil paradoxal (REM), il est actuellement admis qu'au moins, dans la dépression, il existe une redistribution circadienne du sommeil REM vers la première partie de la nuit. De plus, une privation du sommeil REM est capable de soulager la dépression, voire d'induire une manie. Dans les dépressions hivernales, la transition vers une hypomanie modérée survient au printemps. Ce sont quelques exemples des données acquises sur la rythmopathie du trouble bipolaire. Malheureusement, la génétique des troubles thymiques saisonniers — et plus spécifiquement celle des horloges biologiques — n'a pas été scientifiquement explorée dans les troubles bipolaires. Une telle investigation pourra probablement nous informer sur la base génétique de la cyclicité des troubles bipolaires.

M. Jacques BATTIN

Grâce aux études de liaison, on a identifié des polymorphismes spécifiques dans les systèmes qui ont été indiqués par les orateurs. Sur le chromosome 6, on a même identifié un facteur majeur de prédisposition. A-t-on des données nouvelles ?

Le lien (linkage) entre les gènes HLA (chromosome 6) et les phénotypes cliniques dépressifs et maniaco-dépressifs n'a pas été davantage reproduit. La dernière phase du projet NIMH sur la génétique des troubles bipolaires a identifié un linkage possible avec d'autres marqueurs sur ce chromosome, dont la spécificité n'a pas été établie. La question de la spécificité des linkages génétiques pour les troubles bipolaires est complexe et, du fait que les phénotypes bipolaires incluent typiquement plus qu'un trouble strictement défini. La majorité des données se réfèrent aux polymorphismes communs à plus qu'un seul trouble, par exemple trouble bipolaire et schizophrénie (chromosome 22), ou trouble bipolaire et attaques de panique (chromosome 18). De telles données suggèrent que des polymorphismes individuels prédisposent à des phénotypes cliniques larges ou voisins. Le clinicien utilise des catégories diagnostiques pour définir une maladie, cependant la plupart des patients semblent se placer sur un spectre clinique. Par contre, la nature (génétique) procure plutôt un substratum dimensionnel. Ces considérations représentent un double défi conceptuel et méthodologique dans la génétique psychiatrique.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 297-308, séance du 24 février 2004

Bipolarité : de la maladie maniaco-dépressive au trouble bipolaire

Bipolarity : from manic-depressive disease to bipolar disorder

Jean-François ALLILAIRE *

RÉSUMÉ

Jusqu'à une période récente le trouble bipolaire était considéré comme un état relativement rare caractérisé par des périodes d'excitation euphorique et de ralentissement dépressif, simple à diagnostiquer et à traiter grâce au lithium et aux nouveaux traitements prophylactiques. En fait le trouble bipolaire englobe un très grand nombre d'états dont la prévalence vie entière dans la population générale peut aller jusqu'à 5 à 8 %. L'impact d'une thérapie au long cours par les sels de lithium et d'autres agents pharmacologiques est très efficace mais doit être associé à des thérapies non pharmacologiques. Au cours des deux dernières décennies, les études génétiques, en imagerie cérébrale et biochimiques ont permis de développer nos connaissances des mécanismes pathophysiologiques impliqués dans ces troubles.

Mots-clés : Trouble bipolaire. Lithium. Anticonvulsivants. Psychothérapie. sérotonine. Diagnostic par imagerie pharmacogénétique.

SUMMARY

Until recently, bipolar disorder was viewed as a relatively rare condition characterized by periods of euphoric excitement and depressive retardation which was easy to diagnose, and easy to treat thanks with lithium and new prophylactic treatments. In fact, bipolar disorder encompasses a variety of conditions, whose overall lifetime prevalence in the general population may be between 5 and 8 %. .Long term with lithium and other compounds are very effective but must be combined withf non pharmacological therapies.Over the past two decades, advances in genetic, brain imagings, and biochemical have improved our knowledge on the pathophysiological mechanisms underlying these disorders.

Key-words (Index Medicus) : Bipolar disorder. lithium. anticonvulsants. psychotherapy. serotonin. diagnostic imaging. pharmacogenetics.

* Professeur de Psychiatrie, Université Paris VI — Chef de service, CHU Pitié Salpêtrière — 47, boulevard de l'Hôpital — 75013 Paris.

Tirés à part : Professeur Jean-François Allilaire, à l'adresse ci-dessus
Article reçu le 2 décembre 2003, accepté le 12 janvier 2004

INTRODUCTION

La prise en charge des troubles de l'humeur et plus particulièrement de la bipolarité est entrée dans une nouvelle ère thérapeutique depuis les années 1970, avec l'utilisation bien maîtrisée des sels de Lithium comme traitement préventif. Les nouveaux antidépresseurs (les IRS) et plus récemment de nouvelles familles de composés thymorégulateurs dont la propriété commune est d'être de la famille des anticomitiaux sont venus depuis renforcer et compléter cette révolution thérapeutique. Il faut souligner le fait que, l'apparition de ces nouveaux traitements a entraîné une modification du pronostic de la maladie en permettant d'éviter la récurrence d'épisodes maniaques et dépressifs chez de nombreux patients. Il en est résulté sur le plan social un effet de destigmatisation de la maladie maniaco-dépressive considérée jusque là comme l'un des paradigmes de la maladie mentale et qui perd progressivement ce statut de maladie stigmate de la folie [1]. De plus, il faut insister ici sur le fait que l'effet stabilisateur des thymorégulateurs est venu apporter une confirmation du bien-fondé de la notion jusque là empirique de maladie bipolaire. Parallèlement à ces nouvelles approches thérapeutiques, des études épidémiologiques ont montré la très grande fréquence des troubles bipolaires avec pour la forme typique bipolaire de type I une prévalence de 1 % de la population générale mais surtout l'existence d'un spectre des troubles bipolaires et de formes atténuées pouvant toucher jusqu'à 6 à 8 % des sujets en population générale [2].Il apparaît donc que cette maladie est méconnue et sous-diagnostiquée alors que son pronostic peut être gravissime lorsqu'elle n'est pas traitée, en particulier en raison du risque suicidaire.

A l'heure actuelle, l'importance et la qualité des différents traitements préventifs et curatifs du trouble bipolaire, ainsi qu'une meilleure connaissance de sa prévalence et ses différents masques cliniques nous permettent d'envisager sa prise en charge avec beaucoup plus d'optimisme. De plus, nous verrons que de très grands progrès ont été faits quant à la connaissance des mécanismes pathogéniques de ces troubles, tant pour ce qui concerne leurs base neurales que leurs bases neurochimiques, ouvrant des perspectives nouvelles sur la physiopathologie de la bipolarité.

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

C'est la découverte de l'effet antimaniaque et thymorégulateur du lithium ainsi que l'effet antidépresseur de nouvelles molécules qui a permis depuis les années 1970 de transformer le pronostic des troubles de l'humeur [3].C'est la découverte par John CADE de l'effet antimaniaque des sels de lithium puis celle de leurs effets thymorégulateurs, et la maîtrise de ces traitements grâce à Mogens SCHOU, aboutissant à la détermination de la fourchette thérapeutique située entre 0,5 meq/litre et 1meq/litre et la surveillance par des dosages réguliers qui ont permis d'établir et de diffuser largement l'usage du premier traitement thymorégulateur du trouble bipolaire [4]. Par la suite la découverte des effets thymorégulateurs de la Carbamazépine (Tégré-

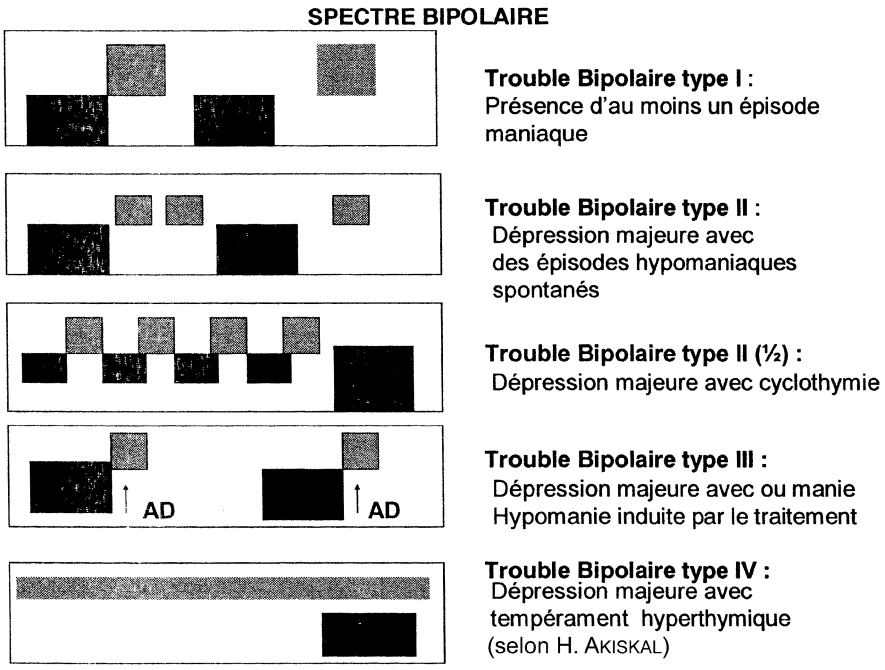
tol) ainsi que celle de l'Acide Valproïque (Dépamide, Divalproex) ont permis de compléter l'arsenal des traitements thymorégulateurs. Rappelons que ces deux dernières molécules sont des anticomitiaux connus et utilisés en neurologie depuis de nombreuses années. Enfin, plus récemment, les propriétés de plusieurs molécules telles que le Topiramate, ou la Lamotrigine, sont venues encore élargir les possibilités thérapeutiques même si la preuve scientifique de l'efficacité de ces molécules est encore à l'étude dans des essais thérapeutiques en cours.

Dans le domaine des traitements antidépresseurs, la découverte dans les années 80, de l'efficacité antidépressive des ISRS, inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine tels que Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine, Citalopram a supplanté en grande partie l'utilisation des tricycliques et des IMAO. Plus récemment de nouveaux antidépresseurs dits mixtes, c'est-à-dire sérotoninergiques et noradrénergiques (Venlafaxine,...), ont encore enrichi la panoplie thérapeutique des traitements des épisodes dépressifs. Ainsi peut-on résumer schématiquement actuellement les indications en matière de traitement pharmacologiques des troubles bipolaires de la façon suivante [5].Pour l'état maniaque : les sels de Lithium, le Divalproex, la Carbamazépine, mais aussi certains antipsychotiques (Olanzapine, Topiramate).Pour les épisodes de dépression bipolaire : les ISRS, le Buproprion, les Tricycliques, les IMAO, la Carbamazépine, la Lamotrigine. Pour le traitement de maintenance et de prévention : les Sels de Lithium, le Divalproex, la Carbamazépine, l'association Lithium plus Carbamazépine, l'association Lithium plus Valproate, le Topiramate.

LES TRAITEMENTS PSYCHOLOGIQUES, SOCIAUX, ET ÉDUCATIFS.

Il est reconnu depuis très longtemps que, même si les traitements pharmacologiques sont la base indispensable du traitement de la bipolarité la prescription doit être complétée par une prise en charge psychothérapique.

Il est important de souligner que la psychothérapie exige une coordination globale de la prise en charge et que, à cette condition, quelle que soit la psychothérapie utilisée, on constate que toutes les psychothérapies ont un impact positif non spécifique commun, qu'il s'agisse de thérapies individuelles, de couple, en groupe, et qu'elles soient à orientation cognitive, systémique, ou dynamique. Il est important de retenir en ce qui concerne les psychothérapies que leur impact positif commun souligne l'importance d'un « management » concerté et plurithérapeutique. Il comporte tout d'abord une pédagogie éclairée et progressive auprès du malade concernant la connaissance de ses troubles et de leurs traitements : C'est l'aspect psychoéducatif et rééducatif de la prise en charge. Cette éducation est nécessairement complétée par un travail sur le support sociofamilial et en particulier sur l'entourage immédiat du patient, qu'il s'agisse du conjoint, des apparentés ou des enfants.Enfin dans tous les cas on utilisera une stratégie combinée, à la fois pharmacologique et psychothérapique.Les objectifs de l'ensemble de ces traitements doivent cibler la



qualité du résultat clinique, la qualité du résultat fonctionnel et plus globalement ce que l'on dénomme actuellement sous le terme de Qualité de vie, mesurable par un certain nombre d'instruments psychométriques de plus en plus diffusés.

LES DIFFÉRENTS TYPES CLINIQUES ET LA NOTION DE SPECTRE DES TROUBLES BIPOLAIRES.

Les deux grandes classifications actuellement en vigueur en psychiatrie sont le DSM IV et la CIM 10. Ces deux classifications reposent sur les mêmes principes nosologiques d'une description multiaxiale des troubles mais ils comportent quelques différences : [6].Pour le DSM IV, on reconnaît les formes bipolaires de type I, et de type II, avec la cyclothymie et d'autres formes atténuées de bipolarité. Ces entités sont opposées aux trois grandes catégories que sont la dépression majeure et modérée, la dysthymie, et les autres formes de dépression. Pour le DSM IV, l'unipolarité est tenue pour évoluer très souvent vers la bipolarité. Pour la CIM 10, le spectre de la maladie est considéré comme moins large et plus restrictif que pour le DSM IV.

LA FORME TYPIQUE DE BIPOLARITÉ : LE TROUBLE BIPOLAIRE DE TYPE I

Le trouble bipolaire de type I, constitue la forme typique de la maladie maniaco-dépressive et se caractérise par un premier épisode de type maniaque, dépressif (mélancolique) ou mixte. L'âge de début est entre 20 et 30 ans. Le sex ratio est de 1 homme pour 1 femme. Soulignons chez l'homme la plus grande fréquence des épisodes maniaques et chez la femme la plus grande fréquence des épisodes dépressifs. L'évolution globale du trouble se caractérise par des épisodes maniaques plutôt plus nombreux au début de l'évolution et des épisodes dépressifs plutôt plus nombreux par la suite et en fin d'évolution.

Les critères de l'épisode maniaque (critères DSM IV)

C'est la survenue d'un épisode maniaque, que le sujet ait présenté auparavant un épisode dépressif ou non qui va signer le diagnostic de trouble bipolaire. L'épisode maniaque se caractérise par :

Une période d'humeur élevée de façon anormale et persistante de plus d'une semaine.

Par la présence d'au moins trois des symptômes suivants :

Surestimation de soi avec idées de grandeur, réduction du sommeil sans fatigue, une plus grande facilité de communication ou un désir de parler constamment, une fuite des idées, une distractibilité, une hyperactivité, voire une agitation psychomotrice, une désinhibition sociale.

L'épisode correspond à des modifications nettes du fonctionnement psychique et du comportemental habituel du sujet, la perturbation de l'humeur entraîne une altération marquée du fonctionnement interpersonnel, social et professionnel du sujet, les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance psycho-active ni à une affection médicale générale, l'épisode maniaque peut-être spécifié en particulier suivant la présence ou l'absence de caractères psychotiques. Episode mixte, épisode avec caractéristiques psychotiques, épisodes sans caractéristiques psychotiques. C'est la survenue d'épisodes maniaques tels que précédemment décrits, alternant avec des épisodes dépressifs sévères entrecoupés ou non de phases intercritiques, qui signera le diagnostic de bipolarité de type I.

Les autres sous-types de bipolarité

Bipolarité de type II : Il s'agit d'une forme clinique dont la prévalence a été largement sous-estimée jusqu'à présent, qui se caractérise par la survenue d'épisodes dépressifs majeurs (EDM) précédés d'une phase d'hypomanie. Les symptômes thymiques sont moins sévères, mais le cours évolutif du trouble serait plus grave que

TABLEAU 1. — Le tableau suivant présente les caractéristiques différentielles entre le trouble bipolaire et le trouble unipolaire [14].

Caractéristiques différentielles bipolaire versus unipolaire

	Bipolaires	Unipolaires
Histoire de manie ou d'hypomanie	Oui	Non
Sex ratio	Femme = homme	Femme > homme
Age de début	20 à 30 ans	30 à 50 ans
Episodes du pospartum	Plus fréquent	Moins fréquent
Mode de début	souvent brusque	Plus insidieux
Nombre d'épisodes	Plus important	Moins important
Durée des épisodes	3 à 6 mois	3 à 12 mois
Comportement moteur	Inhibition >agitation	Agitation >Inhibition
Sommeil	Hypersomnie > Insomnie	Insomnie > Hypersomnie
Antécédents familiaux bipolaires		
troubles bipolaires	Elevés	Bas
troubles unipolaires	Elevés	Elevés
Réponse au traitement		
Antidépresseurs	Induit hypomanie manie	Induit rarement un virage
Carbonate de Lithium	Efficace	Généralement inefficace

TABLEAU 2. — Le tableau suivant présente le pourcentage des différentes formes des sous-types cliniques de bipolarité dans une population de 102 patients suivis dans un centre de santé mentale aux États-Unis.

Premier diagnostic chez 102 patients dans un centre de santé mentale (Akiskal et Mallya)

Diagnostic *	%
Bipolaire I	18
Bipolaire II	18
Bipolaire III	9
Cyclothymie**	5
Unipolaire (dépression majeure)	44
Dysthymie**	6

*Echantillon sur 50 patients sur une période de 10 ans en éliminant ceux qui ne présentent pas de troubles de l'humeur.

**En absence de trouble de l'humeur majeur.

dans la bipolarité de type I. Cette forme clinique de bipolarité est très sous-diagnostiquée à l'heure actuelle du fait du caractère atténué des symptômes alors qu'elle comporte un haut risque de suicidalité. Le trouble bipolaire de type III, se caractérise par la survenue d'une hypomanie induite par différents agents pharmacologiques (antidépresseurs ou autres). Cette forme clinique aurait une réponse thérapeutique de moins bonne qualité avec la prescription de thymorégulateurs (Sels de Lithium, Carbamazépine, Acide Valproïque).

Les autres formes cliniques

La cyclothymie : elle se caractérise par de nombreuses périodes avec symptômes hypomaniaques alternant avec des symptômes dépressifs ou des intervalles libres de tout symptôme. Les cycleurs rapides se caractérisent par la survenue de plus de trois épisodes par année. Les formes mixtes, elles, se caractérisent par la coexistence au cours du même épisode de symptômes maniaques et de symptômes dépressifs, donnant au tableau une allure plus dysphorique que proprement maniaque ou dépressive [7].

PRONOSTIC DU TROUBLE BIPOLAIRE

Il s'agit d'un trouble au long cours affectant la vie entière. Son évolution est polyphasique, ce qui signifie qu'en général on observe la survenue de plus de 2 à 3 épisodes au cours de la vie entière. Le trouble bipolaire entraîne très souvent de graves distorsions dans l'évolution intra-personnelle du sujet qui présentera des distorsions de personnalité croissantes au cours de l'évolution, mais aussi de graves distorsions inter-personnelles du fait des perturbations introduites par les épisodes aigus dans les relations du sujet avec son entourage. Il faut souligner le risque considérable de suicide dans 15 à 20 % des cas, et souligner le fait qu'à l'heure actuelle, les sels de lithium sont considérés comme le meilleur thymorégulateur et le meilleur traitement préventif du risque suicidaire dans les troubles bipolaires. Le traitement curatif des épisodes et le traitement prophylactique ont permis de réduire non seulement le nombre d'épisodes mais aussi leur longueur et leur sévérité et par conséquent le risque des distorsions intra et inter-personnelles que nous venons d'évoquer plus haut. Il faut toutefois signaler qu'il existe un certain nombre de formes graves répondant moins bien à l'ensemble de la thérapeutique : il s'agit des formes à début précoce ou tardif, des formes avec symptômes psychotiques, des formes mixtes ou à cycles courts ; enfin soulignons la gravité des formes avec comorbidité, [8] lorsqu'il y a abus de substances toxiques, en particulier l'alcool, à l'origine de formes sévères pouvant aboutir lors des épisodes aigus à une véritable dangerosité [9].

BASES NEURO ANATOMO-FONCTIONNELLES

Depuis une quinzaine d'année l'apparition de techniques d'imagerie cérébrale structurale et fonctionnelle ont permis de mieux connaître les bases neuro-anatomo-fonctionnelles du trouble bipolaire [10]. Les techniques d'imagerie structurale ont en effet montré un certain nombre d'anomalies : Le volume du cortex préfrontal est diminué chez les maniaques. Plusieurs études ont montré la baisse du volume de la substance grise sub-génual gauche dans le cortex préfrontal. Il semble par ailleurs exister une baisse de densité globale dans le cortex préfrontal dorso-latéral. De plus on a constaté une baisse du volume de la substance grise dans la région cingulaire antérieure gauche, ainsi qu'une augmentation du volume de l'amygdale gauche avec une réduction du volume hippocampique gauche. Enfin, alors qu'on a décrit une réduction certaine de ces structures chez les schizophrènes, il n'y a chez les malades bipolaires pas d'anomalie au niveau du Putamen, du noyau Caudé ou du Thalamus. Les techniques d'imagerie fonctionnelles (SPECT, PET) montrent :

Tout d'abord une hypofrontalité globale chez les unipolaires comme chez les bipolaires.

Une baisse du flux sanguin cérébral dans le cortex préfrontal sub-génual.

Un déficit dans le cortex préfrontal médian, corrélé avec l'intensité des troubles cognitifs, cliniquement décrits. Enfin, une dysfonction à la fois rostrale et orbitofrontale.

BASES GÉNÉTIQUES DE LA BIPOLARITÉ

On sait depuis le 19ème siècle où a été dégagée la description clinique de la maladie qu'il existe un facteur familial dont témoigne l'existence de familles à forte morbidité maniaco-dépressive. La recherche a fait la preuve au cours des trente dernières années de l'implication de plusieurs gènes de susceptibilité dans le risque génétique pour les troubles bipolaires [11].

Par les études de liaison :

le chromosome X (Xq27, Xq26-28)
le chromosome 18 (alpha unité pour GTP)
les chromosomes 4, 6, 10, 21

Par les études d'association :

le chromosome 11 (gène codant pour la tyrosine hydroxylase)
le chromosome Xp 11-23 (gène codant pour la MAO A)
le chromosome 22q 11-2 (COMT)

le chromosome 17 (transporteur Dopa,5-HT,Nor)
le chromosome 5 (GABA)
et d'autres tels que Taq 1, BDNF,

On voit que c'est la multiplicité de ces gènes potentiellement impliqués dans le risque génétique qui fait du trouble bipolaire une maladie polygénique à hérédité complexe. Ceci conduit à des perspectives nouvelles pour les recherches : Il s'agit dans les recherches actuelles de mieux cibler les endophénotypes définis par le lien entre des facteurs biochimiques, neurophysiologiques chez des sujets non atteints et chez des apparentés de malades bipolaires. On considère de plus en plus cette approche avec l'approche gène candidat. Enfin on voit se développer depuis quelques années des recherches de pharmacogénétique : Certains travaux ont montré par exemple, qu'il existerait un lien entre le polymorphisme 5HTT et la qualité de la réponse aux antidépresseurs type inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

BASES BIOLOGIQUES DE LA BIPOLARITÉ

Il est admis que la bipolarité à une base neurochimique impliquant plusieurs systèmes de neuromédiateurs :

Le système noradrénergique (MHPG abaissé), le système cholinergique, le système sérotoninergique (5HIAA abaissé dans le LCR et même effondré chez des malades décédés par suicide violent), le système dopaminergique, le système GABA (baisse du taux plasmatique circulant).On sait par ailleurs qu'il existe très fréquemment des anomalies thyroïdiennes chez les malades bipolaires, anomalies qu'il est important de corriger surtout lorsqu'il existe une hypothyroïdie infra clinique car c'est une cause de résistance aux traitements antidépresseurs [12].Signalons ici le rôle probable des phénomènes de Kindling, c'est-à-dire de sensibilisation cellulaire à l'origine d'une vulnérabilité croissante au stress au fur et à mesure des épisodes chez les patients bipolaires. On connaît de mieux en mieux certains mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la maladie bipolaire [13]. Les sels de lithium modifient les systèmes cellulaires de transduction du signal en particulier l'AMP cyclique et le Phosphoinositide. On sait par ailleurs que la carbamazépine agit au niveau de la protéine kinase (PKC). On peut supposer que ces différents agents pharmacologiques corrigent des anomalies biochimiques qui sont autant de mécanismes pathogéniques de la bipolarité.

CONCLUSION

Le trouble bipolaire est une pathologie fréquente qui affecte la vie entière des sujets atteints.Il est marqué par la récurrence d'épisodes maniaques ou hypomaniaques. Sa gravité tient à la récurrence des épisodes aigus, au risque de suicide important mais aussi à d'autres complications intra ou extra-personnelles.

Le pronostic de la bipolarité a été transformé par l'apparition des traitements, en particulier les sels de lithium. Typiquement les sels de lithium ont un effet à la fois antimaniaque et préventif des rechutes dans la bipolarité de type I, et une efficacité moindre dans les autres sous-types. Parmi les différents sous-types de bipolarité, le phénotype le plus fréquent est la bipolarité de type II, mais il existe par ailleurs un large spectre de troubles dont la très grande variété et le caractère masqué des symptômes retarde très souvent l'heure du diagnostic.Soulignons l'importance de certaines comorbidités et la particulière gravité de l'association avec des abus de toxiques, facteur de dangerosité et d'évolution maligne.Certaines formes de bipolarité peuvent prendre un masque psychotique voire schizoaffectif qui en imposera pour un diagnostic de schizophrénie et fera courir le risque d'une mauvaise orientation diagnostique et thérapeutique. Evoquons la question des états limites, qui font l'objet de recherches importantes à l'heure actuelle. Ils posent la question d'une forme masquée de bipolarité en raison de l'importance de la labilité thymique qui les caractérise. Soulignons enfin le fait que la bipolarité est un domaine de la pathologie mentale dont les bases neurales, biologiques et génétiques sont de mieux en mieux cernées et en font un domaine de recherche en plein développement.Pour terminer n'hésitons pas à affirmer que cette pathologie mentale grave, paradigme de la folie au 19ème siècle, peut-être considérée depuis l'apparition de thérapeutiques actives comme une maladie dont le pronostic peut être transformé à condition d'être tôt diagnostiquée et correctement traitée.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Goodwin F., Jamison F. — Manic-Depressive Illness, *Oxford University Press*, 1990.

[2] Maj M., Hagop S.A., Lopez J.J., Sartorius N. — Bipolar Disorder *WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry*, 2002, volume *5*, Bourgeois M., Verdoux H., et *al.* — Thymorégulateurs en « thérapeutique psychiatrique », *Edition Hermann*, Paris ; 1995.

[3] Kaplan H.I., Sadock B.J. — *Médicaments en psychiatrie, édition Pradel*, 1998, Paris.

[4] American Psychiatric Association 2002 practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision), supplement to *Amer. J. Psychiatr.,* volume 159, N° *4*.

[5] Guelfi J.D. — DSMIV, traduction française, *Amer. Psychiatr. Assoc., édition Masson*, 1996 Paris.

[6] Allilaire J.F. — Gender and Age in Mixed States In Maj M., Akiskal H.S., Lopez-Ibor J.J., Sartorius N. — *Bipolar Disorder,* Chapter *5* p. 433-435 WPA Series John Libey éd New York 2002.

[7] Sasson Y., Chopra M., Harrari E., Amitai K., and Zohar J. — Bipolar comorbidity : from diagnostic dilemmas to therapeutic challenge *Int. J. Neuropsychopharmacol.,* 2003, *6*, 139-144.

[8] Wittchen H.U., Muhlig S., Pezawas L. — Natural course and burden of bipolar disorders *Int.J.Neuropsychopharmacol.,*2003, *6*, 145-154.

[9] Soares J.C. — Contributions from brain imaging to the elucidation of pathophysiology of bipolar disorder *Int. J. Neuropsychopharmacol.,* 2003, *6*, 171-180.

[10] Oswald P., Souery D., Mendlewicz D., Mendlewicz J. — Molecular genetics of affective disorders *Int. J. Neuropsychopharmacol.,* 2003, *6*, 155-169.

[11] Linkowski P. — Neuroendocrine profiles in mood disorders *Int. J. Neuropsychopharmacol.,* 2003, *6*, 191-197.

[12] Brunello N., Tascedda F. — Cellular mechanisms and second messengers : relevance to the psychopharmacology of bipolar disorders *Int. J. Neuropsychopharmacol.,* 2003, *6*, 181-189.

[13] Judd L.L., Schettler P.J., Akoskal H.S., Maser J., Coryell W., Solomon D., Endicott J., Keller M. — Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders *Int. J. Neuropsychopharmacol.,* 2003, *6*, 127-137.

DISCUSSION

M. Roger HENRION

De quelle manière la grossesse intervient-elle dans le traitement de la maladie maniaco-dépressive ?

Avant la grossesse, le risque tératogène des sels de lithium amène bien souvent la femme bipolaire jeune à arrêter son traitement et à rechuter avant même d'être enceinte, ou encore plus tard pendant la grossesse ou dans le post partum immédiat. C'est la raison pour laquelle la femme jeune se voit de plus en plus prescrire les autres traitements thymorégulateurs, même s'ils ne sont pas dénués de tout risque malformatif. Si une grossesse apparaît chez une femme traitée, on a tendance à interrompre le traitement pendant l'embryogenèse, à la surveiller de près, et à reprendre dès que possible le traitement prophylactique. En milieu ou en fin de grossesse la reprise d'un traitement ne présente pas d'inconvénient pour la grossesse à l'exception des prescriptions associées à type de benzodiazépines qu'il faut proscrire dans les 3-4 semaines qui précèdent l'accouchement (risque de naissance d'un nouveau né endormi). Bien entendu, on sera particulièrement attentif au suivi psychologique et psychiatrique d'une jeune mère bipolaire en post-partum et ce d'autant plus qu'une fenêtre thérapeutique aura été décidée.

M. Pierre GODEAU

Le risque néphrotoxique du lithium à long terme n'est-il pas limitatif pour l'instauration précoce d'un traitement à vie chez un sujet jeune ?

Effectivement, c'était le cas il y a 10-20 ans à une époque où les lithiémies préconisées étaient autour de 1Meq/l, ce qui semblait augmenter l'incidence des néphropathies interstielles induites. A l'heure actuelle, on sait ajuster les doses à chaque individu et à l'évolution de sa bipolarité autour de 0,6-0,8 Meq/l et on peut prescrire un autre thymorégulateur dès qu'apparaît la moindre modification rénale.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 297-308, séance du 24 février 2004

M. Christian NEZELOF

Quelles sont les bases scientifiques de l'utilisation des sels du lithium dans ces affections ?

La découverte de l'effet thérapeutique des sels de lithium a été purement empirique. Des recherches sur les modifications génomiques induites via des effets intra-cellulaires sur le second messager sont actuellement très nombreuses et prometteuses pour comprendre les effets neurobiologiques des sels de lithium. Ces recherches conduiront probablement à une meilleure compréhension de la physiopathologie du trouble bipolaire.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 309-316, séance du 17 février 2004

RAPPORT

au nom de la Commission I (Biologie-Immunologie-Génétique)

Le dépistage biologique du cancer colorectal.

Biological screening for colorectal cancer (CRC)

Rapport commun des Académies nationales de Médecine et de Pharmacie

Claude DREUX *

RÉSUMÉ

*Ce rapport fait suite à celui du 29 janvier 2002 dans lequel l' Académie nationale de médecine (ANM) recommandait l'organisation du dépistage du CCR sous certaines conditions et en souhaitant la recherche de nouvelles méthodes de dépistage plus sensibles que l'Hemoccult 2 qui ne dépiste qu'un cancer sur deux. La Commission de biologie clinique de l'Académie Nationale de Pharmacie (ANP) a étudié les modalités de la recherche du sang dans les selles par l'Hemoccult et par des méthodes immunologiques spécifiques du sang humain. A la suite de ces études l'ANM et l'ANP recommandent : — **La mise en œuvre rapide** des campagnes de dépistage de masse dans les 22 départements prévus dans le plan cancer 2003 sur les personnes âgées de 50 à 75 ans et l'évaluation des résultats obtenus par un groupe d'experts pluridisciplinaires. — **La réalisation d'études de cohorte** afin d'évaluer les méthodes de dépistage de sang fécal humain, plus spécifiques et plus sensibles que l'Hemoccult, et leur application au dépistage de masse en comparaison avec l'Hemoccult au plan de l'efficacité et du coût. — **L'étude, dans quelques départements**, de procédures de « dépistage individuel organisé » chez les personnes de 50 à 75 ans selon les propositions d'un groupe de travail pluridisciplinaire. — **La recherche de nouveaux marqueurs spécifiques des CCR pouvant conduire à un dépistage plus précoce de ces cancers.***

MOTS-CLÉS : TUMEUR COLORECTALE. DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE. ÉTUDE COHORTE. MARQUEUR BIOLOGIQUE.

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

SUMMARY

*This report follows that approved on 29 January 2002, with the recommendations of the French Medicine Academy (FMA) on the organization of CRC screening in certain circumstances and the search for new screening methods more sensitive than Hemoccult 2, which only detects one in every two cancers. The clinical biology commission of French Pharmacy Academy (FPA) assessed research on the detection of fecal blood with Hemoccult 2 and by immunological methods specific for human blood. Following these studies, FMA and FPA made the following proposals : — **Rapid implementation** of mass screening campaigns among persons aged 50-75 years in the 22 departments included in the French " Cancer Plan 2003 », and evaluation of the results. — **Organization of cohort** studies of fecal blood screening methods that are more specific and more sensitive than Hemoccult, and cost-effectiveness studies of mass screening relative to Hemoccult.— **Studies, in selected regions**, of " organized individual screening " of 50 — to 75-year-olds, according to the propositions of a multidisciplinary task force. — **Research into new specific markers of CRC, for earlier detection.***

Keys-words (Index Medicus) : Colorectal neoplasms. Mass screening. Cohort studies. Biological markers.

LE CANCER COLORECTAL EN FRANCE

En France, les cancers colorectaux sont parmi les plus fréquents avec les cancers du sein et de la prostate.

Environ **36 000 nouveaux cas par an** sont observés dont 65 % localisés au niveau du côlon. De 1980 à 2000, le nombre de cancers a augmenté de 50 %.

Il existe des variations régionales (incidences les plus élevées dans le Nord, l'Alsace et l'Ouest), la France étant parmi les pays à risque élevé de CCR. En ce qui concerne la prévalence, on peut estimer que 200 000 personnes en vie sont ou ont été atteintes d'un CCR.

C'est aussi un **cancer grave** puisque la survie à 5 ans ne dépasse pas 50 %, l'amélioration du pronostic (30 % seulement de guérisons en 1975) étant due notamment au développement de la coloscopie conduisant à un diagnostic et à une prise en charge plus précoces. Cependant, 16.000 personnes décèdent chaque année d'un CCR.

Le CCR est habituellement **précédé** (dans 60 à 80 % des cas selon les études) pendant plusieurs années **par une tumeur bénigne, le polype adénomateux,** permettant d'envisager une prévention primaire ou secondaire.

La taille de l'adénome intervient largement dans le risque de cancérisation (0,3 % pour les adénomes de moins de 10 mm, 28 % lorsqu'ils mesurent plus de 20 mm). Dans le cadre d'une politique de prévention, ce sont donc les adénomes de plus de 10 mm qu'il faut découvrir.

INTÉRÊT D'UN DÉPISTAGE DU C.C.R.

La base actuelle du dépistage

D'après J. Faivre, on peut estimer à 9 ans l'intervalle de temps moyen entre le diagnostic d'un adénome visible macroscopiquement et celui de cancer.

Le principe de la plupart des méthodes de dépistage consiste à rechercher **la présence de sang dans les selles** du patient, ce qui part du postulat qu'un polype potentiellement malin saigne. La recherche d'une anémie doit donc être pratiquée en complément aux méthodes de dépistage.

Les saignements potentiels n'étant pas toujours constants et l'échantillonnage des selles étant aléatoire, les techniques de dépistage devront être renouvelées plusieurs fois afin de diminuer les cas faussement négatifs (avec le test Hemoccult on recommande 2 prélèvements en 2 points différents de la selle sur 3 selles consécutives). Il existe des sujets présentant un **risque particulièrement élevé de CCR** pour lesquels une coloscopie d'emblée est recommandée. C'est le cas, par exemple, des sujets apparentés au premier degré à un malade ayant eu un CCR avant 60 ans, ou dont deux parents au premier degré sont atteints quel que soit l'âge du diagnostic. De même, pour des sujets présentant une maladie inflammatoire de l'intestin (rectocolite hémorragique ou maladie de CROHN par exemple) ou une polypose adénomateuse familiale.

Les résultats des campagnes de dépistage

La plupart des auteurs s'accordent pour reconnaître que les campagnes bien organisées, entraînant la participation de plus de 50 % de la population « à risque » (hommes et femmes de 50 à 75 ans) conduisent à une baisse de la mortalité de 15 à 20 %. Certaines campagnes nord-américaines ou nord-européennes ont réuni de 60 à 68 % de la population. En France, les meilleurs résultats ont été obtenus en Bourgogne à l'initiative de J. Faivre en 1998 (en fait 5 études échelonnées de 1990 à 1996) avec une participation de 53 % des sujets de 50 à 74 ans. La démonstration est faite qu'il est possible de diminuer la mortalité spécifique du CCR de 15 à 20 % à la condition qu'au moins la moitié de la population concernée participe au dépistage tous les 2 ans et qu'une coloscopie soit faite en cas de test positif (il s'agit actuellement du test Hemoccult ® II).

Dans un communiqué, approuvé le 29 Janvier 2002, l'Académie nationale de médecine recommande l'organisation d'un tel dépistage de masse sous certaines conditions, avec un programme d'organisation rigoureux (*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2002, *186*, 205-208).

L'état actuel du dépistage de masse en France

En Septembre 2000, J. Faivre espérait que le dépistage serait mis en place début 2001 dans des départements volontaires. D'après le programme national de lutte contre le cancer adopté en 2003, ce dépistage devrait être organisé dans 22 départements pilotes. Force est de constater que ces prévisions tardent à se réaliser. En Mars 2003, J. Faivre affirmait que les campagnes débuteraient dans 12 départements pilotes. Le rapport de la Commission d'orientation sur le cancer mis en place en 2002-2003 par la D.G.S. a fait le constat suivant : « Sur les 12 départements sélectionnés en Janvier 2002, un seul, l'Isère, a débuté, quatre l'auront mis en œuvre d'ici fin 2002, les autres commenceront au premier semestre 2003. Un deuxième appel à candidature a sélectionné 8 promoteurs supplémentaires en Octobre 2002...Un bilan sera réalisé par la D.G.S. en 2003 ».

Il conviendra d'interroger la D.G.S. dès la fin de la présente année. A noter que dans la conclusion du rapport de la D.G.S., il est indiqué que « la mise en place des expériences de dépistage organisé du CCR doit être accélérée, mais que des expériences de dépistage individuel par recherche de sang dans les selles doivent aussi être mises en place et évaluées ».

INTÉRÊT COMPARÉ DES DÉPISTAGES DE MASSE ET INDIVIDUELS

La plupart des épidémiologistes et des gastroentérologues préconisent le dépistage de masse recommandé par l'ANAES en 1998. L'argument principal réside dans la nécessité d'avoir une participation de plus de 50 % de la population pour obtenir des résultats significatifs sur la baisse du taux de mortalité. Pour cela, il faut obtenir des départements volontaires le respect d'un cahier des charges précis concernant les modalités d'organisation, la formation des médecins, leur participation active (rémunération envisagée) et la sensibilisation de la population. Le simple envoi postal du test Hemoccult, s'il s'est avéré possible dans les pays de l'Europe du Nord, ne correspond pas à la mentalité française où l'intervention du médecin est nécessaire d'après les conclusions des Journées francophones de pathologie digestive de 2003.

Cependant, le coût élevé des dépistages de masse, les difficultés de leur organisation, la décision de la D.G.S. d'utiliser le seul test Hemoccult II, malgré ses défauts (voir paragraphe 4) devraient inciter les responsables de la santé publique à effectuer une **évaluation du dépistage individuel** déjà largement pratiqué sur prescription médicale. La plupart des laboratoires d'analyse de Biologie médicale publics et privés utilisent des méthodes de recherche de sang humain dans les selles, d'ailleurs les seules inscrites à la nomenclature des actes de biologie et remboursées par l'assurance maladie. (ce qui n'est pas le cas pour l'Hemoccult II).

A cet égard, l'étude menée dans la Manche par Guy Launoy (CHU Côte de Nacre à Caen) s'avère riche en enseignements et devrait être menée dans d'autres départements (voir paragraphe 5).

Le rapport effectué par Daniel Couturier (gastroentérologue à l'hôpital Cochin – Membre de l'Académie Nationale de Médecine) devant la Commission de Biologie clinique de notre Académie, va tout à fait dans ce sens.

Néanmoins, il paraît nécessaire que le **dépistage individuel soit encadré** par des règles précises pour être efficace. A cet égard, les recommandations de la Société Française d'Urologie pour le dépistage précoce du cancer de la prostate peuvent servir d'exemple. Elles ont été largement reprises par l'Académie nationale de médecine (Rapport de la Commission Biologie-Immunologie-génétique adopté par l'ANM dans sa séance du 20 Mai 2003).

PROBLÈMES POSÉS PAR L'UTILISATION DE L'HEMOCCULT II

Rappelons que ce test est actuellement le seul utilisé pour les dépistages de masse en France et dans plusieurs pays étrangers, ce qui présente un avantage pour évaluer l'intérêt du dépistage du CCR d'un point de vue épidémiologique. Cependant, de nombreuses critiques ont été faites à ce test qui n'est pas spécifique du sang humain, ce qui nécessite des précautions quant à l'alimentation du sujet, précédant le recueil des selles. Les promoteurs annoncent une « spécificité » de l'ordre de 95 %, du seul point de vue statistique, la sensibilité étant d'environ 50 %. Ainsi, 30 à 40 % des tumeurs ne sont pas dépistées. La lecture de la coloration des bandelettes est délicate ce qui a conduit les promoteurs à créer des centres de lecture où la positivité du test est « adaptée » afin de rester dans les limites de 2 % pour de ne pas conduire à de trop nombreuses coloscopies !

Les rapports effectués auprès de la Commission par J. Henny (Centre de médecine préventive de Nancy), N. Kapel et J.G. Gobert (service de Coprologie fonctionnelle de la Pitié-Salpétrière) confirment les données précédentes.

Un nouvel élément est intervenu récemment à la suite des recommandations de la D.G.S. quant aux modalités d'expédition postale des plaquettes Hemocult II sous pochette plastique étanche (en conformité avec les directives européennes). De ce fait, un pourcentage non négligeable de plaquettes sont déclarées « non analysables » par les centres de lecture car donnant un nombre élevé de faux positifs.

On peut donc s'interroger sur la justification des recommandations de la D.G.S. (mars 2003) préconisant l'utilisation exclusive de ce test pour le dépistage de masse qui doit être organisé dans 20 départements en 2002-2003.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, nº 2, 309-316, séance du 17 février 2004

INTÉRÊT D'UN DÉPISTAGE DES SAIGNEMENTS OCCULTES PAR RECHERCHE DE SANG HUMAIN DANS LES SELLES

La plupart des laboratoires de biologie médicale utilisent des méthodes immunologiques de recherche de sang humain (à l'aide d'anticorps anti-hémoglobine humaine) qui, rappelons-le, sont les seules inscrites à la nomenclature et remboursées par les organismes sociaux.

Ces méthodes présentent l'avantage de la spécificité. L'étude réalisée à la Pitié-Salpétrière (N. Kapel, J.G. Gobert avec 3 méthodes agréées par l'AFS-SAPS conduisent à une spécificité de 82 à 92 % voisine de l'Hémoccult. La sensibilité semble meilleure que celle de l'Hemoccult. D'un point de vue épidémiologique, les meilleurs résultats obtenus sont de 89 % pour la VPP (valeur prédictive positive), de 70 % pour la VPN (valeur prédictive négative).

Les arguments défavorables à l'utilisation de ces tests pour les dépistages de masse sont de 2 ordres :

— économique : le coût élevé (mais des appels d'offre concernant un nombre important de tests pourraient permettre probablement d'obtenir des prix plus compétitifs).
— scientifique absence d'études sur cohortes permettant de valider l'intérêt de ces tests immunologiques pour le dépistage du CCR.

Sur ces deux points, l'étude menée dans la Manche sous la direction G. Launoy paraît très intéressante. Il s'agit d'un dépistage de masse utilisant une **méthode immunologique spécifique du sang humain et automatisable** (test MAGSTREAM d'origine japonaise et non commercialisé en France actuellement). La sensibilité serait de l'ordre de 80 %. Les résultats définitifs de cette étude, qui a débuté en Janvier 2001 sur 43 000 patients de 50 à 74 ans, ne sont pas encore publiés mais, par contre, le bilan économique est en cours de parution (Health Economics 2003). A noter que des méthodes immunologiques de même type ont été utilisées au Japon, aux USA, en Italie et en Allemagne pour des dépistages de masse.

Il serait important de mettre en place des études similaires dans d'autres départements après un appel d'offre auprès des fournisseurs de réactifs compatible avec une action de masse. Les biologistes hospitaliers et privés devraient participer à la mise en place de ces études et à leur évaluation car ils ont été jusqu'ici totalement écartés de la concertation, ce qui est regrettable.

Les résultats positifs obtenus dans la recherche de sang fécal humain devraient conduire à la prescription d'une coloscopie, examen onéreux et non exempt de risques (environ 0,5 % d'incidents plus ou moins graves selon une enquête récente), qu'il convient de limiter aux seuls sujets à risque élevé.

NOUVEAUX MARQUEURS POTENTIELS POUR LE DÉPISTAGE PRÉCOCE DU CCR

La mise en évidence d'un facteur de risque génétique, par analyse moléculaire, permet de détecter les sujets à risque élevé dont beaucoup ont des antécédents familiaux. Cette technique fait désormais clairement l'objet d'applications cliniques (ex : recherche de mutations des gènes APC, MMR...).

Par contre, aucun nouveau biomarqueur cellulaire ou protéique n'est aujourd'hui disponible pour le dépistage de masse dans la population générale. La mise en évidence et la détection dans les selles de cellules porteuses de mutations somatiques ou de protéines anormales, témoins des gènes mutés, comme cela a été fait récemment pour les gènes APC, pourraient constituer dans l'avenir un moyen de dépistage précoce et spécifique du cancer colorectal ou de lésions prémalignes, potentiellement applicable au dépistage de masse, pourvu que la méthodologie le permette.

RECOMMANDATIONS

Au vu des données précédentes, l'Académie nationale de médecine et l'Académie nationale de pharmacie recommandent aux Pouvoirs publics en charge de la Santé de :

— Mettre en œuvre dans les plus brefs délais les campagnes de dépistage de masse prévues dans le plan cancer 2003 et déjà décidées en Janvier 2002 et nommer un groupe d'experts indépendants chargés d'évaluer les résultats obtenus. Le groupe devrait comprendre des médecins généralistes, gastro-entérologues, chirurgiens digestifs, biologistes, pathologistes....
Ces opérations de dépistage devraient faire appel à tous les professionnels de santé (médecins, biologistes, pharmaciens, professions paramédicales...) afin d'obtenir l'adhésion de plus de 50 % des personnes âgées de 50 à 75 ans.

— Faire effectuer des études de cohorte afin d'évaluer des méthodes de dépistage de sang fécal humain plus spécifiques et plus sensibles que le test Hemoccult II.
Ces études devraient être menées dans des départements volontaires, à l'exemple des résultats obtenus dans la Manche. Le même groupe d'experts indépendants devrait procéder à l'évaluation de ces opérations.

Étudier dans ce cadre, la faisabilité des méthodes immunologiques de recherche de sang humain dans les selles pour le dépistage de masse ou les dépistages individuels organisés.

L'utilisation de ces méthodes devrait faire l'objet d'une étude économique tenant compte du rapport coût/ efficacité pour la santé publique.

— Proposer dans des départements où le dépistage de masse n'est pas encore mis en place, des procédures de dépistage individuel organisé chez les personnes de 50 à 75 ans.

  Un groupe de travail pluridisciplinaire pourrait définir les conditions de ce dépistage individuel à l'exemple de ce qui a été réalisé pour le dépistage du cancer de la prostate (voir à ce sujet le rapport et les recommandations de l'Académie nationale de médecine).

— Encourager, dans le cadre du plan cancer 2003, la recherche de nouveaux marqueurs spécifiques des CCR pouvant conduire à un dépistage plus précoce de ces cancers.

*
* *

Ce rapport a été adopté par l'Académie nationale de Pharmacie le 3 décembre 2003, et par l'Académie nationale de médecine dans sa séance du mardi 17 février 2004 moins deux abstentions.

MOTS-CLÉS : TUMEUR COLORECTALE. DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE. ÉTUDE COHORTE. MARQUEUR BIOLOGIQUE.

KEY-WORDS (Index Medicus) : COLORECTAL NEOPLASMS. MASS SCREENING. COHOERT STUDIES. BIOLOGICAL MARKERS.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 317-329, séance du 17 février 2004

RAPPORT

au nom de la Commission I (Biologie-Immunologie-Génétique)

Contenu en sel de l'alimentation et hypertension artérielle

Salt intake and blood pressure

Michel BOUREL*, Raymond ARDAILLOU*

RÉSUMÉ

De nombreux arguments sont avancés en faveur du rôle délétère de l'excès de sel et, plus généralement, du sodium dans l'alimentation. Les premiers dits « observationnels » montrent qu'il existe une relation positive entre la consommation habituelle de sel et la pression artérielle dans les populations étudiées et que les déplacements de population avec changement des habitudes alimentaires s'accompagnent de modifications de la pression artérielle. Le deuxième type d'arguments dits « interventionnels » montrent que les réductions de la consommation de sel aussi bien aiguës que chroniques entraînent la diminution de la pression artérielle à la fois chez l'Homme et l'animal. A ces arguments s'ajoute l'opinion que la consommation actuelle de sel parait inadaptée à notre patrimoine génétique, tout en remarquant que la sensibilité au sel (réponse de la pression artérielle au changement d'apport) est variable avec les individus. La consommation de sel en France a été évaluée à partir de la mesure de l'excrétion urinaire de sodium et à partir d'enquêtes alimentaires. Elle peut être estimée à 7-10 g en moyenne par jour à comparer à des besoins physiologiques qui n'excèdent pas 3 g par jour. Le sel est pour l'essentiel présent dans le pain, les laitages et fromages, les charcuteries, les plats cuisinés et les conserves industrielles. Le sel de table qui constitue une des sources de l'iode alimentaire représente une faible fraction du sel ingéré. Pour cette raison, il est difficile aux consommateurs de modifier la quantité de sel qu'ils ingèrent. La prévalence de l'hypertension artérielle est élevée dans la population française et le Programme National Nutrition Santé s'est fixé comme objectif de réduire de 10 mm Hg la pression artérielle systolique de l'adulte en 5 ans en proposant une hygiène de vie adéquate dont la réduction de la consommation de sel chez les gros consommateurs. Comme il est difficile de cibler ce groupe, il parait plus adéquat, en accord avec l'AFSSA, de s'adresser à l'ensemble de la population de manière à diminuer progressivement la consommation de sel de 20 % en 5 ans. Pour cela, l'Académie propose les mesures suivantes : 1 — des négociations avec les artisans et industriels de l'alimentation en vue de réduire la teneur en sel des

aliments préparés ; 2 — l'étiquetage avec indication de la teneur en sel des aliments pré-emballés, 3 — l'information du public sur l'inutilité de l'ajout de sel de table ; 4 — la mise en œuvre de mesures permettant le maintien d'un apport alimentaire suffisant d'iode, comme l'enrichissement en iodure du sel à usage industriel ; 5 — la mise en place d' outils épidémiologiques pour juger des résultats de cette politique sur la consommation de sel et la prévalence de l'hypertension artérielle.

SUMMARY

Evidence for a relation between salt (and more generally sodium) intake and blood pressure has accumulated over the last years. First, cross-country epidemiologic studies showed that blood pressure is higher in populations with a high salt intake and that blood pressure increases after migration from rural zones to cities when associated with changes in the alimentary habits. Second, many trials show that lowering salt intake acutely or chronically lowers blood pressure both in man and in animals. To these arguments, one may add the point of view that there is a clear discrepancy between our genes and our present-time diet although it is noteworthy that sensitivity to salt (blood pressure response to changes in the sodium diet) varies in individuals. Salt intake in France has been evaluated from measurement of urinary sodium excretion and alimentary inquests. It can be estimated to 7-10 g per day as a mean, thus markedly higher than the physiological requirement which does not exceed 3 g per day. Salt is essentially present in bread, cheeses and dairy products, pork-meat products and processed food. Discretionary salt which is one of the vectors of alimentary iodine represents a small fraction of salt intake. It is thus difficult for individuals to modify their salt intake. High blood pressure prevalence is elevated in the French population and the Nutrition Health National Program has for objective to reduce by 10 mm Hg systolic blood pressure in adults over a five year period by proposing an appropriate mode of life, in particular the reduction of salt intake in heavy consumers. Since it is difficult to focus the intervention only on this group, it seems more adequate to privilege a population approach in order to diminish salt intake by 20 % over 5 years. To this aim, the National Academy of Medicine recommends : 1 — cooperation between government and food industry to ensure a stepwise reduction of salt in commonly consumed processed foods ; 2 — appropriate labelling about salt content in pre-packaged products ; 3 — information of the consumers on the risk of a high salt intake including the advice to suppress table salt ; 4 — maintenance of a sufficient iodine intake by addition of iodide to salt utilized in processed food ; 5 — epidemiological studies to evaluate the results of this policy on the salt intake and on the hypertension prevalence in the French population.

Le rôle que l'excès de sel (chlorure de sodium) et, plus généralement de sodium, dans l'alimentation peut avoir sur la santé fait toujours l'objet d'un débat. Alors que les scientifiques ou médecins pris à titre individuel ont des opinions souvent contradictoires, les institutions publiques et les associations médicales internationales, étrangères ou françaises qui se sont saisies de ce problème ont constamment conclu à la nécessité de restreindre l'apport quotidien de sel alimentaire. C'est le cas de l'Organisation Mondiale de la Santé

(OMS) [1], du « Scientific Advisory Committee on Nutrition » [2] au Royaume Uni, du « Nutrition Committee of the American Heart Association » aux Etats-Unis [3] et de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) [4] en France**.** Tout récemment, les agences de sécurité alimentaires de 16 pays européens (ceux de la Communauté européenne plus la Norvège) ont diffusé un communiqué commun reconnaissant que la consommation de sel s'établissait à un niveau préoccupant et demandant la mise en œuvre d'une politique de réduction significative de cette consommation [5]. Ces prises de position sont basées sur des arguments expérimentaux et épidémiologiques tendant à prouver que le contenu en sel de l'alimentation augmente la prévalence de l'hypertension artérielle dans une population. Le sel alimentaire a été également incriminé en tant que facteur associé d'autres maladies comme l'ostéoporose ou les cancers digestifs. Alors que les données dans le domaine cardiovasculaire sont considérées par l'OMS comme « convaincantes », celles dans les deux autres domaines cités sont de l'ordre du « probable » ou du « possible ». Aussi, le présent rapport ne considérera-t-il que l'influence du sel en pathologie cardiovasculaire. Il analysera successivement les raisons faisant penser que l'excès de sel alimentaire peut être nocif pour la santé et l'état présent de la consommation de sel en France, puis essaiera, à partir de conclusions, de proposer des recommandations. Ce rapport veut être une contribution à l'application de la loi relative à la politique de santé publique actuellement en discussion au Parlement qui fixe cent objectifs dont celui de diminuer la pression artérielle systolique moyenne dans la population hypertendue de 5 mm Hg et dans la population normotendue de 2 mm Hg d'ici 2008 [6].

Arguments en faveur du rôle délétère de l'excès de sel dans l'alimentation

Il existe une relation entre la consommation habituelle de sel et la pression artérielle.

Les populations ingérant peu de sel (moins de 3 g / jour) ont des taux de pression artérielle peu élevés tout au long de la vie alors que le contraire est observé dans les populations ingérant une quantité importante de sel (plus de 20 g / jour), cela indépendamment du développement économique et du niveau de contrainte sociale. Au Japon, la prévalence des accidents vasculaires cérébraux dans les différentes régions du pays était calquée sur le niveau de consommation de sel avant que ce problème soit pris en compte. De même, en Finlande, la teneur en sel de l'alimentation est un facteur prédictif de mortalité globale et de survenue de maladie des coronaires, indépendamment d'autres facteurs de risque, tout au moins chez les hommes [7].

Cependant, si les différences entre très faibles et très forts consommateurs paraissent évidentes, il est plus difficile d'établir une relation pour les consom-

mations intermédiaires qui sont celles habituellement observées. Les deux études les plus fréquemment citées sont « Intersalt » et « Cardiac ». L'étude « Intersalt » [8] a comparé chez 10079 sujets appartenant à 52 communautés dispersées dans le monde entier la pression artérielle à la quantité de sodium excrétée dans les urines de 24h. La conclusion principale fut que la pente d'élévation de la pression artérielle avec l'âge était corrélée positivement à la consommation de sel. L'étude « Cardiac : Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison » [9] entreprise par l'OMS est calquée sur la précédente puisqu'elle compare la pression artérielle à l'excrétion urinaire quotidienne de sodium chez un nombre égal d'hommes et de femmes (3500 environ) répartis dans 60 communautés de 25 pays. Cette étude montre, après ajustement pour l'âge et l'index de masse corporelle, une corrélation entre pression artérielle systolique ou diastolique et excrétion urinaire de sodium chez les hommes et chez les femmes après la ménopause. En plus de son influence sur la pression artérielle, la consommation de sel semble être un facteur indépendant d'hypertrophie ventriculaire gauche comme l'ont montré plusieurs études dont celle du groupe de A. Mimran [10].

Les changements des habitudes alimentaires liés aux déplacements de populations s'accompagnent de modifications de la pression artérielle.

Il est habituel de constater une élévation de la pression artérielle dans les populations rurales migrant dans de grandes cités et passant ainsi d'une alimentation pauvre en sel à une alimentation riche en sel [11]. On doit cependant considérer que cette modification de la teneur en sel de l'alimentation n'est qu'un élément parmi d'autres facteurs nutritionnels et comportementaux associés à la migration.

Les changements aigus de la consommation de sel peuvent modifier la pression artérielle.

De nombreuses études ont montré que la restriction en sel chez les hypertendus s'accompagnait d'une diminution de la pression artérielle. La plus connue est celle de Kempner [12] qui, en 1948, traita 500 hypertendus par un régime contenant essentiellement du riz et des fruits et apportant moins de 0, 5 g de sel par jour. Ce traitement eut un effet bénéfique (chute de la pression artérielle moyenne d'au moins 20 mm Hg) chez 62 % des patients. Il fut considéré, malgré sa difficulté d'application, comme un des rares traitements efficaces de l'hypertension artérielle avant l'usage des diurétiques. Les études ultérieures ont comporté une restriction en sel moins draconienne, habituellement de 10 à 5 g / jour pendant quatre semaines. Elle s'est accompagnée quasi constam-

ment de diminutions de la pression artérielle systolique et diastolique entre 2 et 6 mm Hg.

Si l'effet de la restriction sodée chez les hypertendus apparaît ainsi certain, les résultats sont moins clairs chez les sujets ayant une pression artérielle normale. Deux méta-analyses récentes [13, 14] des effets observés chez plus de 2000 individus après restriction du sel alimentaire de 4,6 g en moyenne concluent à une diminution discrète de la pression artérielle systolique et diastolique entre 2,03-1,26 et 1,14-0,97 mm Hg, respectivement. L'étude expérimentale la plus complète appelée « DASH : Dietary Approaches to Stop Hypertension » [15] est un essai multicentrique comparant les effets de trois niveaux d'apport de sel (8, 6 et 4 g/jour) chez 412 sujets normo- ou hypertendus au bout de 30 jours, l'observance du régime étant vérifiée par la mesure du sodium dans les urines de 24h et la prise en compte des aliments ingérés. Les sujets consommaient soit leur alimentation habituelle, soit un régime riche en fruits et légumes et pauvre en graisses. Les conclusions de cette étude sont la diminution significative de pression artérielle systolique et diastolique lorsqu'on compare les sujets ingérant 8 et 4 g de sel / jour. Le régime « végétarien » accroît l'effet de la restriction en sel. Ces résultats furent observés chez les normo- et les hypertendus, mais furent plus nets chez ces derniers.

D'autres études ont montré que l'effet hypotenseur de la restriction sodée s'appliquait également aux enfants. Toutes ces études ont, cependant, le défaut de porter sur des durées relativement courtes.

Les réductions prolongées de l'apport en sel modifient la pression artérielle.

Afin d'évaluer l'impact d'une politique de santé publique visant à diminuer le sel dans l'alimentation, plusieurs pays dont le Portugal, la Chine, la Belgique et le Japon ont comparé sur une longue période des communautés ingérant des régimes différents. Au Portugal, par exemple, une étude d'intervention a été effectuée dans deux villages de 800 habitants consommant au départ environ 21 g de sel/jour et comportant 30 % d'hypertendus. Dans l'une de ces deux communautés, un effort important fut effectué auprès de la population qui aboutit a réduire la consommation de sel à 12 g/jour. A la fin de la deuxième année, la différence des pressions artérielles systolique et diastolique entre les deux communautés atteignait 13 / 6 mm Hg respectivement. Cette différence concernait normo- et hypertendus, les deux sexes et était indépendante de l'âge [16]. Dans l'ensemble, ce type d'études montre que la diminution prolongée de la consommation de sel chez les gros consommateurs est bénéfique par la diminution des niveaux de pression artérielle, elle-même corrélée à l'incidence des accidents cardiovasculaires.

Les expériences chez l'animal confirment les données obtenues chez l'Homme.

Ces expériences confirment largement les résultats obtenus chez l'Homme. Si l'on s'en tient aux primates, les plus proches de l'Homme, une étude a montré que l'introduction de 15 g de sel dans l'alimentation, normalement végétarienne, de chimpanzés pendant 20 mois augmentait la pression artérielle de façon significative chez la majorité des animaux. Cette augmentation était réversible après 6 mois de régime normal [17].

La consommation de sel actuelle est inadaptée à notre patrimoine génétique.

Au début de l'histoire de l'humanité, beaucoup de populations manquaient de sel et de calories. Ont donc survécu ceux et celles dont les gènes étaient les plus appropriés pour retenir le chlorure de sodium et constituer des réserves. Par la suite, notre environnement a beaucoup changé alors que notre patrimoine génétique s'est peu modifié au cours des 10000 dernières années. La situation actuelle dans beaucoup de pays est ainsi celle d'une population dont les gènes sont inadaptés à l'environnement [18]. L'hypothèse est que le système rénine-angiotensine-aldostérone est, dans l'ensemble, trop actif dans une situation où le bilan du sodium s'équilibre à un niveau élevé.

S'ajoutent à cette donnée générale les variations de la susceptibilité génétique individuelle face à la surcharge en sel. Celle ci est bien connue chez l'animal, en particulier le Rat. Il existe dans cette espèce des lignées d'animaux comme les rats « Dahl » devenant hypertendus lorsqu'on augmente la teneur en sel du régime [19)]. Chez l'Homme, l'hypertension dite « essentielle » est multifactorielle et dépend pour environ un tiers de prédispositions génétiques. Le phénotype de réponse exagérée au sel peut se mesurer par la réponse de la pression artérielle à une surcharge ou une déplétion aiguë ou chronique ; mais ces manœuvres, souvent excessives, ne reflètent pas les changements dans l'apport de sel alimentaire observés en pratique. La sensibilité au sel a un caractère familial [20]. Les polymorphismes génétiques sous-jacents sont multiples et ne sont pas tous connus. Ils concernent des gènes intervenant dans la réabsorption rénale du sodium comme ceux des sous-unités des canaux à sodium, en particulier ENaC (« epithelium sodium channel »), et d'autres transporteurs, d'enzymes jouant un rôle dans la synthèse de l'aldostérone et de protéines cibles de cette hormone, de composants du système rénine-angiotensine et de protéines du cytosquelette. On manque cependant de marqueurs fiables de la sensibilité au sel permettant de déterminer chez quels sujets la restriction en sel sera la plus bénéfique. On sait seulement que la sensibilité au sel est plus fréquente chez les hypertendus que chez les sujets à pression artérielle normale et qu'elle augmente avec l'âge.

Etat actuel de la consommation de sel en France

Consommation globale de sel.

La consommation de sel dans notre pays est connue à partir de deux types d'études : la mesure de la natriurèse de 24h dans des échantillons de la population et les enquêtes de consommation alimentaire.

Les premières de ces études sont peu nombreuses et ne concernent pas des échantillons représentatifs de la population puisqu'elles ont été réalisées en consultation à l'hôpital. Celle de A. Mimran en Languedoc-Roussillon et celle de J. Ménard en Ile-de-France portent sur des malades non traités vus en consultation. Les résultats en sont détaillés dans le rapport de l'AFSSA [4]. A. Mimran a observé une consommation moyenne de 9, 7 g de sel/jour chez les hommes et de 7, 4 g chez les femmes. Chez 40 % des hommes et chez 20 % des femmes la consommation de sel était supérieure à 10 g/jour. Les consommateurs au dessus de 12 g/jour représentaient 23 % chez les hommes et 10 % chez les femmes. L'étude de J. Ménard effectuée d'abord en 1976-1978 a été renouvelée en 1998-2000. La natriurèse moyenne lors de la première phase correspondait à une consommation quotidienne de 6,7 g de sel chez les femmes et de 8 g chez les hommes. Les sujets consommant plus de 12 g de sel / jour atteignaient 12 %. Les résultats obtenus 20 ans plus tard ne mettent pas en évidence des changements très significatifs encore qu'une tendance à l'augmentation du pourcentage de forts consommateurs semble se dessiner à l'image de ce qui se passe aux Etats-Unis [21].

Il existe deux études françaises de la consommation alimentaire de sel basées sur des enquêtes, INCA (Enquête Individuelle de Consommation Alimentaire) et SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants) dont les résultats sont détaillés dans le rapport de l'AFSSA [4]. La première a porté sur 1985 adultes représentatifs de la population française et 1018 enfants ou adolescents. Elle a duré 11 mois et a consisté à colliger tous les aliments consommés sur un carnet par périodes de 7 jours. Les calculs ont été faits à partir d'une table de composition des aliments. Les moyennes observées sont de 9,1 g de sel consommé par jour pour les hommes et de 6,9 g pour les femmes. Les forts consommateurs (>12 g/jour) représentent environ 8 %. Ces valeurs sont sous-estimées parce qu'on n'a pas tenu compte du sel rajouté à la cuisson et à table. L'étude SU.VI.MAX regroupe 12535 sujets adultes sains dont les consommations alimentaires sont enregistrées pendant 24h tous les deux mois sur une période de quatre ans. Hors sel ajouté, les consommations moyennes sont de 7,5 g / jour chez les hommes et 5, 5 g / jour chez les femmes.

Sources alimentaires de sel

Pour les deux enquêtes citées plus haut, les principales sources de sel dans notre pays sont le pain (25 à 30 %), les charcuteries (11 à 13 %), les fromages (9 à 11 %), les soupes industrielles (8 à 10 %) et l'ensemble des plats cuisinés et des conserves industrielles (5 à 8 %). Les principaux aliments vecteurs de sel chez les gros consommateurs sont les mêmes que ceux dans l'ensemble de la population. Une grande partie du sel retrouvé dans tous ces aliments a été ajouté lors de leur préparation pour des raisons multiples : techniques parce que, comme pour le pain, il améliore la maniabilité de la pâte, hygiéniques parce que le sel est bactériostatique et permet la conservation, organoleptiques parce que le sel donne meilleur goût. Le sel de table ne constitue qu'une faible fraction (15 %) du sel ingéré. La perception de la saveur salée par le consommateur est variable d'un individu à l'autre et est très dépendante de l'accoutumance. On s'habitue à consommer salé comme on s'habitue à consommer peu salé. Ainsi, les consommateurs des années cinquante mangeaient-ils un pain beaucoup moins salé qu'actuellement sans se plaindre d'un manque de saveur. La grande majorité des consommateurs n'ont aucune idée de la quantité de sel qu'ils ingèrent quotidiennement et des risques éventuels qu'ils encourent. L'évolution de la société fait qu'une part de plus en plus grande de l'alimentation ne provient plus d'aliments cuisinés à la maison, mais de plats tout préparés achetés chez les commerçants. Actuellement, le consommateur est impuissant à modifier la quantité de sel qu'il ingère parce que ce sel est présent dans des aliments dont il ne contrôle pas la fabrication et dont la composition n'est pas explicite aux points de vente.

Un point à prendre en compte est que le sel de table est une source importante d'iode sous forme d'iodure de sodium ou de potassium, les autres vecteurs étant le lait et ses dérivés ainsi que les produits de la mer. Les besoins nutritionnels en iode d'environ 150 μg / jour chez l'adulte doivent être assurés et une réflexion s'impose à laquelle participe l'AFSSA [22] pour rendre compatible la réduction de la consommation de sel avec le maintien d'un apport iodé suffisant. On doit rappeler qu'un des 100 objectifs de santé publique retenus pour les années 2004-2008 est une réduction de 20 % de la fréquence de la déficience en iode de la population française (6). L'avis de l'Académie Nationale de Médecine du 16 octobre 1990 [23] complété en décembre 1999 [24] et recommandant l'addition d'iode au sel utilisé (15-20 mg iode / kg de sel) sous forme d'iodures pour la préparation des aliments transformés, tout au moins de certains d'entre eux, reste ainsi d'actualité. On doit également rechercher d 'éventuelles alternatives à l'enrichissement du sel en iode.

Conclusions

La souplesse physiologique de l'organisme humain lui permet, à court terme, de s'adapter aux variations du bilan sodé (apports et pertes) et il est difficile de fixer des « besoins » en sel pour un adulte sain. Cela dépend à l'évidence de l'importance des pertes incontrôlables par la sueur dans une atmosphère chaude. Si l'on s'en tient à l'Europe occidentale qui jouit d'un climat tempéré, les besoins ne dépassent certainement pas 3 g / jour, ce qui est largement inférieur à la consommation moyenne des Français. Il est donc quasi certain qu'une réduction modérée de cette consommation moyenne n'affectera pas la santé de la population. Cette réduction est-elle indiquée ? et, si oui, doit-elle se faire au plan individuel chez des sujets ciblés (les gros consommateurs et les sujets sensibles au sel) ou à l'échelle de toute la population avec comme objectif de déplacer la distribution des pressions artérielles vers des valeurs plus basses, simultanément d'ailleurs avec l'indice de poids corporel ?

La pression artérielle est considérée comme normale chez un sujet adulte jusqu'à la valeur de 140-90 mm Hg. En fait, il est maintenant admis que les valeurs optimales se situent en dessous de ces chiffres [25]. La prévalence de l'hypertension artérielle est élevée dans notre pays chez l'adulte et augmente avec le vieillissement de la population (de 4,2 à 51,8 % selon la tranche d'âge) [26]. De nombreuses études ont montré que l'hypertension artérielle était un facteur de risque important des accidents cardiovasculaires et, en particulier des accidents vasculaires cérébraux. Il existe une relation continue et progressive entre la pression artérielle systolique et la fréquence de ce type d'accidents au sein d'une population donnée. Ainsi, ce qui peut apparaître comme des différences négligeables de pression artérielle ne doit pas être sous-estimé.

Partant de ces données, le Programme National Nutrition Santé mis en place par le ministère de la Santé [27] s'est fixé comme objectif de réduire de 10 mm Hg la pression artérielle systolique chez les adultes sur une période de 5 ans en proposant des règles alimentaires adéquates. Si ce programme n'inclut pas dans les 5 mesures principales recommandées la réduction de la consommation de sel, il la conseille chez les sujets repérés comme gros consommateurs. Comme nous l'avons montré, il existe un ensemble de publications concordantes qui concluent qu'une réduction sensible de la consommation quotidienne de sel conduit à un chute modeste, mais cependant significative de la pression artérielle dans les populations étudiées (quelques mm Hg). Cette chute est plus marquée chez les hypertendus, les sujets âgés et dans certaines ethnies comme les américains d'origine africaine. Un effort pour diminuer la consommation moyenne de sel paraît ainsi raisonnable. Il apparaît plus simple et plus efficace de faire porter cet effort sur l'ensemble de la population que sur les seuls sujets à risque pour plusieurs raisons : — il est impossible de détecter facilement ces sujets ; — un déplacement vers les faibles consommations de l'ensemble de la courbe de Gauss (nombre d'habitants versus consommation

de sel) intéressera obligatoirement les forts consommateurs et les sujets à risque sans nuire aux faibles consommateurs si la réduction reste dans des limites acceptables ; — le consommateur n'a le plus souvent que peu de contrôle sur la teneur en sel des aliments qu'il achète ou qu'il ingère. A cet égard, un travail récent [28] analysant de façon rétrospective les résultats de l'étude DASH précédemment citée [14] apporte des informations intéressantes. La pression artérielle des sujets ayant participé à cette étude n'a pas répondu de façon reproductible aux variations imposées dans la teneur en sel du régime confirmant ainsi que l'identification des sujets sensibles au sel n'est pas aisée. Il faut souligner que la diminution de la consommation de sel n'est qu'un composant et, pas forcément le plus efficace, d'une politique globale de lutte contre l'hypertension artérielle, les autres composants bien connus étant la lutte contre l'obésité, la lutte contre le tabagisme, la réduction des graisses d'origine animale contenant des acides gras saturés et l'augmentation de l'exercice physique.

Recommandations

Pour toute ces raisons, l'Académie Nationale de Médecine, en accord avec l' AFSSA, propose une politique de réduction progressive et modérée de la consommation de sel (20 % en 5 ans) étendue à toute la population selon les recommandations détaillées ci-dessous :

— agir par l'information et la négociation avec les artisans, les industriels et les distributeurs concernés en faveur d'une réduction progressive du contenu en sel des aliments préparés qui soit acceptable aux plans gustatif, technique et sécuritaire. Les mesures réglementaires éventuelles n'interviendraient qu'en dernier recours après une phase suffisante d'observation ;

— informer le consommateur sur la composition d'une alimentation saine et équilibrée et, pour lui permettre de choisir en toute connaissance, inciter à un étiquetage par les industriels du contenu en sel (ou en « équivalent-sel » s'il s'agit d'autres sels de sodium que le chlorure) des aliments pré-emballés. Là encore, une réglementation contraignante ne devrait intervenir qu'à terme pour généraliser cette mesure ;

— expliquer que, compte tenu du sel déjà présent dans les aliments et ajouté lors de la cuisson, l'ajout de sel de table est inutile et peut être nocif et, en conséquence, retirer les salières des cantines scolaires et d'entreprise ;

— maintenir un apport d'iode alimentaire suffisant en additionnant avec de l'iodure de sodium ou de potassium le sel utilisé pour certains produits alimentaires transformés à définir avec les professionnels et en recherchant d'éventuelles alternatives à l'enrichissement du sel en iode ;

— prévoir les enquêtes épidémiologiques appropriées pour juger des résultats de cette politique, d'une part sur l'évolution de la consommation effective de sel dans la population et d'autre part sur la santé des Français en matière d'hypertension artérielle et d'accidents cardiovasculaires.

BIBLIOGRAPHIE

[1] World Health Organisation. The World Health Report 2002 : Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of the joint WHO/FAO expert consultation. En ligne dans : *http : //www.who.int/hpr/nutrition/ExpertConsultationGE.htm*

[2] Scientific Advisory Committee on Nutrition. Salt and Health. TSO, Norwich (UK) 2003.

[3] AHA Dietary Guidelines. Revision 2000 : A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*, 2000 ; *102* : 2284-2289.

[4] AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments). Colloque international « Sel et Santé ». 11 et 12 janvier 2002. En ligne dans : http : //www.afssa.fr/ftp/basedoc/rapportselnet2.pdf.

[5] AFFSA. Common statement of representatives of food safety agencies of European countries and institutions in the nutrition area. En ligne dans : HYPERLINK " http : //www.afssa.fr " http : //www.afssa.fr§.

[6] Projet de loi relatif à la politique de santé publique. En ligne dans : http// :www.senat.fr/leg/pjl03-019.html.

[7] Tuomilehto J., Jousilahti P., Rastenyte D., Moltchanov V., Tanskanen A., Pietinen P. and Nissinen A. — Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland : a prospective study. *Lancet*, 2001 ; *357* : 848-851.

[8] Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt : an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br. Med. J.*, 1998 ; *297* : 319-328.

[9] Yamori Y., Nara Y., Mizushima S., Mano M., Sawamura M, Kihara M. and Horie R. — International cooperative study on the relationship between dietary factors and blood pressure : a report from the Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison (CARDIAC) *Study. J. Cardiovasc. Pharmacol.,* 1990 ; 16 : S43-S47.

[10] Du Cailar G., Ribstein J. and Mimran A. — Dietary sodium and target organ damage in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.,* 2002 ; 15 : 22-229.

[11] He J., Klag M.J., Whelton P.K., Chen Y., Mo J.P. and He G.Q. — Migration, blood pressure pattern and hypertension : the Yi migrant study. *Am. J. Epidemiol.*, 1991 ; *134* : 1085-1101.

[12] Kempner W. — Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J. Med.*, 1948 ; 4 : 545-577.

[13] He F.J. and Macgregor G.A. — Effect of modest salt reduction on blood pressure : a metaanalysis of randomized trials. Implications for human health. *J. Hum. Hypertens.*, 2002 ; *16* : 761-770.

[14] Gelleijnse J.M., Kok F.J. and Grobbee D.E. — Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake : a metaregression analysis of randomised trials. *J. Hum. Hypertens.*, 2003 ; *17* : 471-480.

[15] APPEL L.J., MOORE T.J., OBAZANEK E, VOLLMER W.M., SVETKEY L.P., SACKS F.M., BRAY G.A., VOGT T.M., CUTLER J.A., WINDHAUSER M.M., LIN P.H. and KARANJA N. — A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1997 ; *336* : 1117-1124.

[16] FORTE J.G., MIGUEL J.M., MIGUEL M.J., DE PADUA F. and ROSE G. — Salt and blood pressure : a community trial. *J. Hum. Hypertens.*, 1989 ; 3 : 179-184.

[17] DENTON D., WEISINGER R., MUNDY N.I., WICKINGS E.J., DIXSON A., MOISSON P., PINGARD A.M., SHADE R., CAREY D., ARDAILLOU R. et *al.* — The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nat. Med.*, 1995 ; *1* : 1009-1016.

[18] EATON S.B., and EATON S.B. 3rd — Paleolithic vs. modern diets-selected pathophysiological implications. *Eur. J. Nutr.*, 2000 ; *39* : 67-70.

[19] DAHL L.K. — Possible role of salt intake in the development of essential hypertension. Essential hypertension. Springer Verlag, Berlin. 1960 ; pp 53-65.

[20] MILLER J.Z., WEINBERGER M.H., CHRISTIAN J.C., and DAUGHERTY S.A. — Familial resemblance in the blood pressure response to sodium restriction. *Am. J. Epidemiol.*, 1987 ; *126* : 822-830.

[21] LORIA C.M., OBARZANEK E. and ERNST N.D. — Choose and prepare foods with less salt : dietary advice for all Americans. *J. Nutr.*, 2001 ; *131* : 536S-551S.

[22] AFSSA. Décision N° 2003-09-355 relative au groupe de travail « Évaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agro-alimentaires ». En ligne dans http// :www.afssa.fr

[23] BRICAIRE H. — Sur la iodation des sels de cuisine. *Bull. Acad. Natle Med.*, 1990 ; *174* : 985-987.

[24] BOUDÈNE C. et JAFFIOL C. — Sur un projet d'arrêté modifiant l'arrêté du 28 mai 1997 relatif au sel alimentaire et aux substances d'apport nutritionnel pouvant être utilisées pour sa supplémentation. *Bull. Acad. Natle Med.*, 1999 ; *183* : 1779-1782.

[25] GIRERD X., MOURAD J.J., VAISSE B., PONCELET P., MALLION J.M., and HERPIN D. — Estimation of the number of patients treated for hypertension, diabetes or hyperlipidemia in France. FLASH study 2002. *Arch. Mal. Cœur Vaiss.*, 2003 ; *96* : 750-753.

[26] KANNEL W.B., VASAN R.S. and LEVY D. — Is the relation of systolic blood pressure to risk of cardiovascular disease continuous and graded, or are there critical values ? *Hypertension.*, 2003 ; *42* : 453-456.

[27] Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées. En ligne dans http : //www.sante.gouv.fr

[28] OBARZANEK E., PROSCHAN M.A., VOLLMER W.M., MOORE T.J., SACKS F.M., APPEL L.J., SVETKEY L.P., MOST-WINDHAUSER M.M. and CUTLER J.A. — Individual blood pressure responses to changes in salt intake : results from the DASH-sodium trial. *N. Engl. J. Med.*, 2003 ; *42* : 459-467.

Experts Consultés

1 — Michel Beaufils, Praticien Hospitalier, Unité Fonctionnelle de Médecine Interne, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20.

2 — Gérard Brochoire, Institut National de la Boulangerie et de la Patisserie, 150 boulevard de l'Europe, 76000 Rouen.

3 — Tilman Drueke, Directeur de Recherches à l'INSERM, Unité 507, Hôpital Necker-Enfants Malades, 161 rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15.

4 — Serge Hercberg, Professeur au Conservatoire National des Arts et Métiers, Unité INSERM 557, 5 rue Vertbois, 75003 Paris.

5 — Joël Ménard, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Santé Publique et Informatique Médicale, Institut des Cordeliers, rue de l'Ecole de Médecine, 75006 Paris.

6 — Pierre Méneton, Directeur de Recherches INSERM, Unité 367, 17 rue du Fer à Moulin, 75005 Paris.

7 — Albert Mimran, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Service de Médecine Interne et d'Hypertension, Hôpital Lapeyronie, 34000 Montpellier.

8 — Michel Safar, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Hôtel-Dieu, 1 place du Parvis Notre-Dame, 75181 Paris cedex 4.

9 — Pierre Valeix, Chargé de Recherches CNRS, Unité INSERM 557, 5 rue Vertbois, 75003 Paris.

10 — Jean-Luc Volatier, Observatoire de Consommation des Aliments, AFSSA, 27-31 avenue du Général Leclerc, BP 19, 94701 Maisons-Alfort cedex.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 17 février 2004, a adopté le texte de ce rapport moins six abstentions.

MOTS-CLÉS : CHLORURE SODIUM. SODIUM ALIMENTAIRE. HYPERTENSION ARTÉRIELLE.
KEY-WORDS (Index Medicus) : SODIUM, CHLORIDE. SODIUM, DIETARY. Hypertension.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 331-337, séance du 17 février 2004

RAPPORT

au nom de la commission XI (Climatisme-Thermalisme-Eaux minérales)

sur la demande de classement de la commune de Lectoure (Gers) en station hydrominérale

Eugène NEUZIL *

Par lettre en date du 18 novembre 2002, le Ministre de la Santé, de la famille et des personnes handicapées, sous-direction de la gestion des risques, bureau des eaux, sollicite l'avis de l'Académie nationale de médecine sur la demande de classement de la commune de Lectoure (Gers) en station hydrominérale, en application des dispositions de l'article R 2231-6 du Code Général des collectivités territoriales.

HISTORIQUE ET SITUATION GEOGRAPHIQUE

Lectoure est une ville très ancienne, jadis capitale des Lactorades, florissante sous les empereurs romains ; capitale de la vicomté de Lomagne au xe siècle, elle passa en 1312 aux comtes d'Armagnac. Ce chef-lieu de canton du Gers, dont la population atteint 4543 habitants, se trouve à mi-distance d'Auch et d'Agen ; la ville, située à 182 mètres sur un éperon rocheux, domine la vallée du Gers, à son confluent avec la Lauze. Cité d'art et d'histoire, elle est fréquentée par de nombreux visiteurs attirés par ses routes touristiques d'accès, par l'ancienne cathédrale Saint-Gervais-et-Saint-Protais et par ses équipements de sports nautiques : sa population supplémentaire en saison approche le chiffre de 100 000, correspondant à une population journalière estivale supérieure à 6 000.

LE CAPTAGE DU MOULIN DE REPASSAC

C'est la deuxième fois que la Commission XI de l'Académie nationale de médecine est appelée à donner son avis sur les eaux de la commune de

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

Lectoure. En 1979, le Syndicat intercommunal de la région de Saint-Mézard (Gers) décide de procéder à des forages profonds pour améliorer la production d'eau potable de la région. Le captage réalisé au Moulin de Repassac, à Lectoure, procure une eau assez minéralisée (résidu sec de 1,9 g/l) et de température de 42,6° C. Cette eau se montre impropre à la consommation comme eau potable sans traitement préalable : le projet de son utilisation est alors abandonné. Dix années plus tard, en 1989, des médecins de l'hôpital de Lectoure envisagent une utilisation thermale de cette eau ; ils amorcent dans leur établissement la création d'un service de balnéothérapie, principalement destiné aux patients atteints d'arthrose rachidienne, de gonopathie ou de coxopathie. La composition de cette eau thermale sulfatée et chlorurée sodique, la qualité du forage protégé par un périmètre sanitaire et la validité du système de transport, joints aux résultats thérapeutiques, permettent de présenter en 1992 une demande d'autorisation d'exploiter l'eau de ce captage comme eau minérale naturelle, à l'émergence et après transport à distance. Des avis favorables de la DRIR, de la DDASS et du Conseil départemental d'hygiène du Gers sont obtenus en 1991. Le 27 octobre 1992, la Commission XI, après avoir entendu le rapport de Pierre Delaveau, rapport suivi de celui du Laboratoire national de la Santé (G. Popoff), propose à l'Académie de donner un avis favorable à la demande. L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 3 novembre 1992, adopte ce rapport à l'unanimité *. L'eau du captage du Moulin de Repassac est utilisée dans le service de rééducation en eau thermale de l'hôpital local, service non conventionné qui a accueilli, en 1995, 950 curistes qui ne bénéficiaient donc pas des remboursements de la Sécurité Sociale. Les statistiques récentes qui, elles, recensent les assurés sociaux bénéficiant d'une cure de 18 jours, indiquent pour Lectoure et pour les années 2000 et 2001, les nombres respectifs de 211 et 318. Lectoure fait donc partie du petit groupe de six « microstations » thermales fréquentées par moins de 500 curistes.

En 1997, la commune de Lectoure demande son classement en station hydrominérale.

Cette demande est en rapport avec le double désir de la commune d'offrir à ses visiteurs un très large approvisionnement en eau de haute qualité et de développer ses activités thermales dans le cadre de nouveaux thermes, alors en construction. Cette demande a été soumise le 21 janvier 1997 au Conseil supérieur d'hygiène publique de France, accompagnée :

— des réponses au questionnaire réglementaire sur les renseignements sanitaires généraux (population, origine, qualité, traitement et réseau de distribution de l'eau d'alimentation ; eaux usées, réseau d'égouts, réseau d'assainissement, épuration, ordures ménagères, usine d'incinération).

* *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1992, *176*, n° 8, 1221-1234.

— des réponses au questionnaire réglementaire sur les sources d'eaux minérales existant sur le territoire de la commune (état des captages, périmètres de protection, analyses des eaux, utilisation thérapeutique, établissements d'exploitation).
— des pièces administratives correspondantes.

Le 6 mars 1997, le Conseil supérieur d'hygiène publique adopte les conclusions du rapport présenté dans sa séance du 21 janvier :

— considérant les contaminations épisodiques de l'eau distribuée, attribuées à l'insuffisante protection d'une ancienne bâche d'eau traitée,
— considérant l'absence de périmètre de protection autour de la prise d'eau dans le Gers,
— considérant les performances limitées de la station d'épuration et l'absence d'autorisation préfectorale de cette station et de ses rejets,
— considérant le caractère limité des installations thermales actuelles,

surseoit à statuer sur la demande de classement de la commune de Lectoure en station hydrothermale dans l'attente que soient notamment supprimée la cause des pollutions épisodiques de l'eau potable et régularisée la situation administrative des rejets des eaux usées traitées.

La commune de Lectoure apporte des pièces complémentaires à son dossier (12 janvier 1998)

Ces pièces répondent aux différents points négatifs soulevés dans le rapport du Conseil supérieur d'hygiène publique :

• Protection des eaux d'alimentation et suppression des contaminations épisodiques :

Depuis janvier 1997, une nouvelle bâche de pompage étanche a été construite. En 1997, l'eau distribuée présente une conformité bactériologique de 100 %.

• Assainissement

Le problème du périmètre de protection du site de pompage dans le Gers ne peut être valablement réglé que par une étude d'ensemble du bassin versant du Gers (90 km de longueur et trois départements traversés).

• Développement thermal

La DDASS constate l'adéquation de la fréquentation de l'établissement de Lectoure aux conditions sanitaires.

L'aménagement de L'Hôtel Goulard (XVIIIe siècle) en centre thermal pouvant accueillir 3000 Curistes par an est projeté.

Malgré la qualité des pièces qui lui ont été soumises, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, dans sa séance du 17 mars 1998, demande un nouveau sursis pour statuer sur la demande de classement de Lectoure en station hydrominérale, dans l'attente que la procédure de création des périmètres de protection du captage soit menée à son terme jusqu'à l'inscription à la conservation des hypothèques et que soit vérifié, en amont, le bon fonctionnement du système d'assainissement d'Auch.
Ces conclusions sont adoptées le 14 avril 1998 par le ministre de l'emploi et de la solidarité.

Avis favorable du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (7 mai 2002).

Le Conseil a pris bonne note de l'instauration de périmètres de protection du captage d'eau destinée à la consommation humaine de la commune de Lectoure et de leur inscription imminente aux hypothèques. Il a été satisfait d'apprendre le bon fonctionnement et l'efficacité de la station d'épuration de Auch. Il émet donc un avis favorable à la demande de classement de la commune de Lectoure en station hydrominérale, avis diffusé le 7 juin 2002 par le ministre de la Santé.

Avis de la Commission XI de l'Académie nationale de médecine

La Commission XI, réunie le 11 mars 2003 sous la présidence du Professeur Claude Boudène, juge nécessaire, avant d'émettre tout avis, de pouvoir consulter des analyses récentes des eaux thermales de Lectoure, analyses qui sont demandées à la mairie de cette commune.

De nouvelles analyses, chimiques, physico-chimiques et microbiologiques ont été effectuées le 27 août 2003 par le laboratoire départemental de l'eau du Conseil Général de la Haute-Garonne. Les résultats, parvenus le 25 septembre à la mairie de Lectoure, ont été transmis le 26 à l'Académie nationale de médecine et montrent que la composition de cette eau hydrogéno-carbonatée, sulfatée et silicatée, calcique et magnésienne, est compatible avec son utilisation thermale, notamment en ce qui concerne les teneurs en fluor, en bore et en nitrate (mg/l, *respect.* : 3.21 ; 1.64 ; < 1), en oligoéléments (μg/l, arsenic : < 5 ; plomb : < 5), ainsi que les très faibles traces de substances organiques et les paramètres microbiologiques (Tableau I) ; il en est de même pour la radioactivité (α, β, tritium) (Tableau II).

Après avoir pris connaissance de ces dernières analyses et compte tenu de l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique, la Commission XI, réunie à nouveau le 9 décembre 2003 sous la présidence du Professeur Claude Boudène propose à l'Académie de donner un avis favorable à la demande formulée.

TABLEAU I. — **Composition chimique et analyses bactériologiques de l'eau thermale de Lectoure Laboratoire départemental de l'eau de la Haute-Garonne 31140 LAURAGUET**

Caractéristiques physico-chimiques

- Température à l'émergence = 42.0° C ;
- pH = 7.70 ;
- Conductivité à 20° C = 2680 µS/cm ;
- Résidu sec à 180° C = 1950 mg/l.

Constituants majeurs

(mg/l)

Sodium……590 (Na)	Sulfates …….....675 (SO_4)
Calcium……..57 (Ca)	Hydrogénocarbonates…..382 (HCO_3)
Potassium……. 21 (K)	Chlorures…… 325 (Cl)
Magnésium……16 (Mg)	Silicates……...19 (SiO_2)

Constituants mineurs

(mg/l)

Strontium……1.2 (Sr)	Fluorures……..3.21 (F)
Fer……0, 2 (Fe)	Borates……1.64 (B)
Lithium……0,13 (Li)	Nitrates……<1 (NO_3)
Bismuth……< 0.1 (Bi)	Phosphore total……< 0.25 (P_20_5)
Zinc…… < 0.02 (Zn)	Polyphosphates……< 0,05 (P_20_5)
	Nitrites……< 0,05 (NO_2)

(µg/l)

manganèse : 43 ; aluminium : 30.

Pour les éléments suivants, les valeurs données ne correspondent pas à leur concentration réelle mais indiquent simplement que leur concentration est inférieure à la limite de détection de l'appareillage utilisé :

sélénium < 10 ; arsenic, cobalt, plomb < 5 ; cuivre < 3 ;
chrome < 2 ; argent < 1 ; cadmium, mercure, or < 0.5.

Substances organiques

Carbone organique total

0,5 mg / l (C)

Hydrocarbures halogénés (µg /l)

< 0,1 : tétrachlorure de carbone
< 1 : chloroforme, 1,1,1 –trichloroéthane, trichloréthylène, dichlorobromométhane ;
< 4 : dibromochlorométhane, bromoforme ;
< 5 : 1,1 –dichloréthylène, tétrachloréthylène ;
< 10 : 1,2 – dichloréthane ; 1, 1, 2, 2-tétrachloroéthane ;
< 15 : 1,1-dichloréthane ;
< 50 : dichlorométhane, 1,2-*trans*-dichloréthylène.

Hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA) (µg /1)

< 0.005 : naphtalène, acénaphtène, fluorène, phénanthrène, anrthracène, fluoranthène*, méthyl-2-fluoranthène, benzo [a]-anthracène, benzo[b]-fluoranthème*, benzo[k]-fluoranthène*, benzo[a]-pyrène*, dibenzo[a,h]-anthracène ;
< 0.010 : acénaphtylène, méthyl-1-naphtalène, méthyl-2-naphtalène, pyrène, chrysène, benzo[g, h, i]-pérylène*, indéno[1,2,3,-c,d]-pyrène*.

*Total des six HPA** : < 0.04 (µg/l).

Comme ci-dessus pour certains constituants mineurs, les valeurs donnéeds pour les hydrocarbures halogénés et pour certains hydrocarbures polycycliques aromatiques (dont le nom est suivi d'une étoile) ne correspondent pas à leur concentration réelle : elles indiquent simplement que leur concentration est inférieure à la limite de détection de l'appareillage utilisé.

Analyses bactériologiques

Bactéries revivifiables à 36°c…….. < 1/ml
Bactéries revivifiables à 22°C…….< 1/ml
Coliformes totaux……...0/250 ml
Escherichia coli……0/250 ml
Entérocoques…….0/250 ml
Spores de bactéries anaérobies sultito-réductrices……0/50 ml
Pseudomonas aeruginosa……..0/250 ml
Legionella totales……..< 50/l
Legionella pneumophila……< 50/l
Legionella non penumophila……< 50/l

TABLEAU II. – **Radioactivité de l'eau thermale de Lectoure**
Laboratoire vétérinaire départemental du Tarn-et-Garonne
82013 MONTAUBAN

Radioactivité α globale

516 ± 71 mBq / l

Radioactivité β globale

4146 ± 208 mBq / l

Tritium

< 10.0 mBq / l

Spectométrie γ

Les résultats correspondant à ces différents éléments radioactifs ne sont pas les valeurs de leur concentration réelle dans l'eau thermale : ils indiquent simplement que leur concentration est inférieure au seuil de détection de l'appareillage utilisé.

< 1 Bq / l : ruthénium (^{103}Ru), césium (^{134} Cs et ^{137} Cs), iode (^{131} I), cobalt (^{58}Co et ^{60} Co), manganèse (^{54}Mn), argent (^{110}Ag), antimoine (^{124}Sb) ;

< 2 Bq / l : antimoine (^{125}Sb) ;

< 4 Bq / l : béryllium (^{7}Be).

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 17 février 2004, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

MOTS-CLÉS : EAU MINÉRALISÉE. LECTOURE (GERS)
KEY-WORDS (Index-Medicus) : MINERAL WATERS.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 339-342, séance du 17 février 2004

RAPPORT

Au nom de la commission n° XI (Climatisme, Thermalisme, Eaux minérales)

sur l'évaluation de l'efficacité de la crénothérapie utilisant l'eau de la source « Ophélia » à Digne-les-Bains (Alpes de Haute-Provence) dans les rhinites et sinusites chroniques.

Eugène NEUZIL *

Par lettre en date du 25 août 2003, adressée à la Commission XI, Monsieur le Président de la Communauté des Vallées (Alpes-de-Haute-Provence) sollicite l'avis de l'Académie nationale de Médecine sur un rapport d'étude concernant le captage « Ophélia » de l'Etablissement thermal de Digne-les-Bains et sur l'utilisation de cette eau pour le traitement des affections respiratoires. Le Professeur J. Magnan, oto-rhino-laryngologiste à l'Hôpital Nord de Marseille, est l'investigateur principal de cette étude, dont les résultats font l'objet d'un mémoire rédigé par le Docteur. S. Icard et le Professeur P. Ambrosi, du Laboratoire de thérapeutique et de méthodologie des essais cliniques de la faculté de médecine de Marseille.

Historique et situation géographique

Digne (appelée traditionnellement Digne-les-Bains), chef-lieu des Alpes-de-Haute-Provence, est une ville d'environ 15.000 habitants située à 110 kms au nord-est de Marseille et à 90 kms au nord-ouest de Nice ; elle occupe un emplacement important au confluent de la Bléone, des Eaux-Chaudes et du Mardaric. Dès le deuxième siècle avant J-C, les Romains firent de ce véritable verrou stratégique vers les Grandes Alpes une cité, « Dinia », dont ils exploitèrent les eaux thermales. Cette activité n'a cessé de se développer et les bains de Digne étaient déjà réputés sous l'Ancien Régime. Les thermes, après avoir changé plusieurs fois de propriétaire, ont été rachetés en 1905 par la municipalité : l'ancien centre thermal, qui datait du XVIIIe siècle, a été démoli et

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

remplacé par un Etablissement thermal très moderne qui a ouvert ses portes en 1983, associé à un hôtel de 80 chambres. Depuis 1991, la gérance des thermes de Digne est confiée au groupe *Eurotherme*. L'établissement thermal se trouve situé à 650 mètres d'altitude, dans un vallon abrité des vents, jouissant d'un climat exceptionnel avec un ensoleillement de 300 jours par an ; ouvert plus de dix mois sur douze, il accueille plus de 10.000 curistes par an.

Les eaux thermales de Digne-les-Bains

Les sources « Les Étuves » et « Saint-Robert » ont alimenté pendant longtemps l'établissement thermal de Digne. Leur contamination bactériologique a conduit à les abandonner et à les remplacer par l'eau du forage « Dinia ». L'exploitation de ce forage a été autorisée par arrêté ministériel du 28 janvier 1993, à la suite de l'avis favorable donné dans sa séance du 3 novembre 1992 par l'Académie nationale de Médecine, qui avait adopté à l'unanimité le rapport du Professeur. Claude Laroche [1], suivi du rapport technique de G. Popoff, du Laboratoire national de la Santé. La production de la source « Dinia » s'étant révélée insuffisante et de nouveaux problèmes de contamination étant apparus, un nouveau forage profond de 861 mètres, le forage « Ophélia », a finalement donné toute satisfaction aussi bien pour la composition et la qualité des eaux que pour l'importance du débit. L'eau de la source « Dinia », réservée jusqu'à présent aux soins ORL, ne peut évidemment plus être utilisée en raison de cette pollution.

Les avis favorables donnés en 1994 pas la DRIRE, par la DDASS et par le Conseil départemental d'Hygiène, rappelés dans un nouveau rapport du professeur Claude Laroche [2], la pureté de l'eau de la source « Ophélia », en rapport avec la profondeur du forage, ainsi que la similitude d'origine et de composition chimique avec l'eau de la source « Dinia », soulignées dans l'exposé très détaillé de G. Popoff, directeur du Laboratoire national des Etudes hydrologiques et thermales, ont conduit l'Académie de Médecine à donner en 1996 un avis favorable à l'utilisation de l'eau de la source « Ophelia », en réservant son emploi à l'usage externe. Cette eau minérale naturelle n'ayant pas été employée jusqu'à présent dans l'indication « maladies des voies respiratoires », une étude d'efficacité était donc nécessaire.

---

1. Laroche C. — Sur la demande d'autorisation d'exploiter comme eau minérale naturelle, à l'émergence et après transport à distance et traitement de réchauffage ; l'eau du captage Dinia situé à Digne-les-Bains (Alpes de Haute-Provence). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1992, *176*, n° 8, 1185-1201.
2. Laroche C. — Sur la demande d'autorisation d'exploiter comme eau minérale naturelle, à l'émergence et après transport à distance, l'au du captage Ophélia situé à Digne-les--Bains (Alpes de Haute-Provence). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1996, *180*, n° 1, 231-243 (séance du 30 janvier 1996).

L'eau de source « Ophélia » dans les rhinites et sinusites chroniques

Les soins thermaux utilisant l'eau de la source « Ophélia » dispensés à l'Etablissement Thermal de Digne sont variés : ils consistent en humages, pulvérisations, aérosols soniques, bains nasaux, irrigations nasales au bock, inhalations collectives, méthode de Proetz. La cure se déroule sur 21 jours dont 18 jours de traitement, avec 5 à 6 soins quotidiens. Des examens cliniques, réalisés à J0 et à J18 par deux praticiens différents, portent sur la symptomatologie fonctionnelle (obstruction nasale, caractères de la rhinorrhée antérieure ou postérieure ainsi que sur les signes physiques (présence de sécrétions, aspect de la muqueuse nasale, des cormets et du méat moyen ; recherche de polypes éventuels). Un indice de satisfaction comportant cinq niveaux d'appréciation (de très amélioré à aggravé) est établi en fin de cure.

L'efficacité de cette eau thermale a été déterminée en suivant, au plus près possible, les directives données pour une évaluation contrôlée des résultats thérapeutiques [3], critères précis d'inclusion ou d'exclusion des curistes, comparaison entre un groupe de « cure immédiate » et un groupe de « cure différée », ce deuxième groupe servant de témoin. Le nombre relativement restreint de curistes atteints de rhinite ou de sinusite chronique et choisis pour l'évaluation n'a pas permis une randomisation. Les améliorations apportées par l'utilisation de l'eau de source « Ophélia » sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

	Cure immédiate	*Cure différée (Témoins)*	P
Obstruction nasale	10/18	1/10	0.049
Rhinorrhée antérieure	11/18	0/10	0.005
Rhinorrhée postérieure	4/18	0/10	0.29
État de la muqueuse	9/18	0/10	0.02
Indice de satisfaction	18/18	0/10	<0.0001

Seule la rhinorrhée postérieure n'est pas significativement améliorée. Ces résultats sont voisins de ceux obtenus aux thermes d'Eugénie-les-Bains chez des patients atteints de sinusite chronique[4].

3. Banwarth B., Bouvenot G., Queneau P. Évaluation clinique du thermalisme. *In* Queneau P., Médecine thermale. Faits et preuves. Bonnes indications. Bonnes pratiques, 1 vol., 282 p., Collection Abrégés de Médecine, Masson, Paris 2000 ; pp. 31-35.
4. Briançon S., Collin J.F., Lombard F., Boulangé M. — Cures thermales versus traitement médicamenteux sur les sinusites chroniques à Eugénie-les-Bains. *Journée pratique d'hydrologie thérapeutique, Médec, Paris 1993.*

Après avoir pris connaissance des rapports antérieurs établis par la commission XI sur le haut niveau de surveillance de la qualité de l'eau utilisée à Digne-les-Bains pour les soins thermaux et des résultats positifs de l'expérimentation thérapeutique réalisée à l'Etablissement thermal, cette même commission, réunie le 9 décembre 2003 sous la présidence du Professeurr Claude Boudène enregistre l'effort d'évaluation clinique réalisé par la station de Digne-les-Bains.

Toutefois, elle note que cette étude ne répond que partiellement aux exigences méthodologiques requises pour évaluer l'efficacité thérapeutique de cette nouvelle orientation. Elle demande donc aux praticiens de cet Etablissement de reprendre une étude minutieuse des résultats thérapeutiques selon une méthodologie stricte répondant aux recommandations et critères de l'ANAES, et comportant, entre autres, une puissance supérieure (nombre de curistes plus élevé). Dans ces conditions et dans la seule mesure où les critères de telles études sont en cours d'élaboration, la Commission XI propose à l'Académie de donner un avis favorable à l'utilisation de l'eau thermale de la source « Ophélia » dans le traitement des rhinites et sinusites chroniques.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 17 février 2004, a adopté ce rapport à l'unanimité.

MOTS-CLÉS : EAU MINÉRALISÉE. SOURCE " OPHELIA ". DIGNE-LES-BAINS (ALPES DE HAUTE-PROVENCE).
KEY-WORDS (Index Medicus) : MINERAL WATERS.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 343-345, séance du 17 février 2004

RAPPORT

Au nom de la Commission XI (Climatisme-Thermalisme-Eaux minérales)

sur la demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle telle qu'elle se présente à l'émergence, après mélange sous le nom d'« Aligre » et après transport à distance, l'eau des captages « Lymbe », « Piatot », « Sévigné » (ex « Reine ») et « Marquise » situés sur la commune de Bourbon-Lancy (Saône-et-Loire)

Étienne FOURNIER *

En date du 5 août 2003, la Direction Générale de la Santé adresse pour avis, à l'Académie nationale de médecine la demande d'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle telle qu'elle se présente à l'émergence, après mélange sous le nom d' « Aligre » et après transport à distance, l'eau des captages « Lymbe », « Piatot », « Sévigné » (ex « Reine ») et « Marquise » situés sur la commune de BOURBON-LANCY (Saône et Loire)

Elle indique qu'elle **a émis un avis défavorable au mélange et au transport à distance** en raison d'une insuffisante maîtrise des contaminations microbiologiques observées notamment au niveau des installations de mélange et de distribution de l'eau par l'exploitant.

Le dossier envoyé comprend une partie historique :

— La composition de l'eau, le site géologique sont connus ;
— Le site thermal a été classé en 1914 ;
— Il s'agit de forages de sources artésiennes produisant sans pompage une eau fluorée (7 mg/l, arsenicale (0,25 mg/l, lithinée (lithium (8,6 mg/l) et boratée contenant les ions chlorures, bicarbonates et sulfates, sodium, calcium et potassium, qui n'a pas les qualités d'une eau potable et ne peut

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

être proposée au public hors avis médical. La source principale, « Lymbe », forage peu profond (7,5 m) fut rénovée en 1956.

— Des forages plus profonds furent effectués en 1959 « Reine-Sévigné », « Piatot », « Marquise », (56,6, 56, 32,6 m), l'ensemble produisant une eau thermale assez homogène (54 à 60 degrés C) avec des débits respectifs de 38 m^3/J (« Lymbe »), 110 m^3/J pour les trois autres avec un débit maximal global de 425 m^3/J.

Des éléments radioactifs : potassium, Ra 226, Ra 222, donnent une activité alpha globale, et une activité béta globale à l'émergence des points de captage, taux supérieurs aux nombres guides respectifs de 0,1 Bq/l et 1 Bq/l mais tolérables dans une eau utilisée en thérapeutique humaine.

Des contrôles bactériologiques ont montré dans les années 1990 des contaminations récurrentes de l'eau au point de mélange et après transport à distance par *Pseudomonas stutzeri* et *Legionella pneumophila*. En particulier, figure au dossier une découverte le 21 septembre 1993 de *Legionella pneumophila* (1600, UFC : L) dans une eau de douche.

L'AFSAA, en date du 27 Juin 2003 demandait la fermeture de la buvette publique, l'élimination de toute urgence de la contamination par légionnelles, la suspension de toute activité de cure générant des aérosols. Elle recommandait de reprendre tous les travaux de sécurité au sol, de vérifier la qualité technique des captages et de la manière la plus générale, de l'ensemble des installations de cure. Une extension datant de février 1994 aurait été déjà soumise à l'avis de l'Académie car les trois nouveaux captages n'avaient pas reçu les autorisations nécessaires. La Direction de l'Hôpital aurait indiqué alors que les eaux ne servaient plus à des traitements mais simplement au chauffage de l'établissement.

En Février 1995, la DDASS de Macon demande dans un rapport détaillé que soient mises en œuvre les mesures de surveillance des ouvrages et l'aménagement de la couverture du puits du « Lymbe », que soit établi le périmètre sanitaire proposé, que les égouts communaux soient protégés.

Elle précise que des contrôles bactériologiques effectués trois fois par an dans la bâche recevant le mélange démontraient l'absence de coliformes et de légionelles avec seulement quelques bactéries banales < 10/ml.

En 2001, le Directeur de l'Hôpital de Bourbon Lancy indique que l'hôpital n'utilisait plus les eaux thermales pour des cures, pas plus que le Centre de rééducation fonctionnelle, deux organismes co-utilisateurs jusque-là de 1'Établissement thermal.

En 2003 des travaux ont été effectués et ont permis à l'AFSAA de rapporter, en sa séance du premier avril 2003, que de nombreuses améliorations avaient été réalisées mais que cependant persistaient à des points d'utilisation, des

contaminations par Légionnelles dépassant assez fréquemment la valeur-guide de 100 par litre.

Il en était conclu que devenait nécessaire pour la sécurité des curistes un procédé de traitement incluant une désinfection pour les bassins des deux piscines, la mise en œuvre d'un organisme spécialisé visant la mise en sécurité de l'ensemble des installations et réseaux, pour la sécurité générale, que le public n'ait accès à aucune buvette hors prescription médicale.

Concernant la demande très précise de mélange et de transport à distance, le rapport n'indique aucune réserve sur le principe du mélange, une seule réserve sur le transport à distance concernant l'utilisation d'éléments en cuivre.

La Commission XI, réunie le 9 décembre 2003 sous la présidence du Professeur Claude Boudène,

— constate que le site permettant le captage, le mélange et l'utilisation des eaux thermales à des fins thérapeutiques est actuellement bien délimité à l'intérieur de l'Établissement Thermal,
— entérine les conclusions techniques de l'avis AFSSA du 27 Juin 2003,
— donne un avis favorable au système de mélange actuel des eaux des captages « Lymbe », « Piatot », « Sévigné » (ex « Reine ») et « Marquise » situés sur la commune de BOURBON-LANCY (Saône-et-Loire),
— émet un avis défavorable au transport à distance du mélange jusqu'à ce que les vérifications et modifications réclamées par l'AFSAA aient été effectuées -et affirment l'absence de contaminations potentiellement dangereuses aux points d'utilisation-,
— émet un avis défavorable à l'utilisation du mélange lors de la reprise de la saison 2004, particulièrement au niveau des formations d'aérosols, en l'absence d'une mise en conformité des distributions dans l'établissement permettant l'obtention en tous points d'une eau exempte de contamination, en particulier par *Legionella,*
— émet un avis défavorable définitif à toute utilisation de l'eau thermale en buvette, sauf après prescription médicale

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 17 février 2004, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

MOTS-CLÉS : EAU MINÉRALISÉE. SOURCE " LYMBE ". SOURCE " PIATOT ". SOURCE " SÉVIGNÉ ". SOURCE " MARQUISE ". BOURBON-LANCY (SAÔNE-ET-LOIRE).
KEY-WORDS (Index Medicus) : MINERAL WATERS.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 347-349, séance du 24 février 2004

RAPPORT

Au nom de la Commission XI (Climatisme-Thermalisme-Eaux minérales)

sur la demande d'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle, après transport à distance, l'eau du captage « Catherine de Bourbon » situé sur la commune de Salies-de-Béarn (Pyrénées-Atlantiques).

Henri LECLERC *

Par lettre du 25 septembre 2003, le Directeur général de la Santé sollicite l'avis de L'Académie Nationale de Médecine relatif à la demande d'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle, après transport à distance, l'eau du captage « Catherine de Bourbon » situé sur la commune de Salies-de-Béarn dans les Pyrénées-Atlantiques.

L'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle, à l'émergence l'eau du captage Catherine de Bourbon a été accordée par arrêté ministériel du 27 mars 1995. Une convention d'exploitation de ce captage entre la Corporation des Parts-Prenants de la Fontaine Salée, propriétaire, et la Société d'Economie Mixte (SEM) Catherine de Bourbon a été signée le 23 mars 1995 avec un avenant le 30 mars 1996. La SEM Catherine de Bourbon a pour objet, notamment en temps qu'opérateur thermal, d'assurer l'exploitation de la source minérale. A cette fin la SEM a déposé un dossier de demande d'autorisation d'exploiter l'eau de captage après transport à distance, objet du présent rapport.

CARACTÉRISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES ET MICROBIOLOGIQUES

L'eau du captage « Catherine de Bourbon » se situe dans la catégorie des eaux fortement minéralisées, de profil chloruré sodique, avec une teneur en chlorure de sodium de l'ordre de 100g par litre. Elle contient des quantités importantes

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

d'aluminium (2445 microgrammes/L), d'arsenic (346 microgrammes/L) et une teneur notable en plomb (25 microgrammes/L). La recherche de composés organiques volatils et semi volatils, de pesticides organochlorés et d'autres hydrocarbures s'est révélée négative. Compte tenu de ses caractéristiques spécifiques, elle n'est évidemment pas destinée à la consommation.

Du point de vue bactériologique cette eau ne présente aucun signe de contamination fécale. Elle ne contient ni *Pseudomonas aeruginosa* ni *Legionella pneumophila*. Elle est stérile dans les conditions normalisées des analyses ce qui résulte vraisemblablement de sa forte salinité.

TRANSPORT A DISTANCE

L'eau du captage transite dans un réservoir de stockage d'un volume de 100 m^3 construit en béton hydrofuge avec un traitement d'étanchéité intérieur de type alimentaire et adapté à la saumure. Le transport de l'eau du captage s'effectue jusqu'à l'établissement thermal distant d'environ 1200 m par une canalisation en polyéthylène (bande bleue) de 90 mm de diamètre dans une tranchée distincte des autres réseaux.

Les résultats des analyses réglementaires de l'eau de captage « Catherine de Bourbon » effectués par le laboratoire d'hydrologie de l'AFSSA sur des échantillons prélevés le 11 avril 2002 à l'émergence et après transport à distance, montrent une conservation des caractéristiques essentielles de l'eau, à l'exception d'une diminution notable de la teneur en fer et d'une élévation de température (de 15 à 19,3° C).

CONCLUSIONS

Cette demande a fait l'objet d'une instruction préalable par les services départementaux et a reçu un avis favorable de la part de la DRIRE le 2 avril 2001, de la DDASS le 13 août 2001 et du conseil Départemental d'Hygiène le 20 septembre 2001. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a donné également un avis favorable.

Il apparaît d'une part que l'eau du captage « Catherine de Bourbon » conserve après transport à distance les caractéristiques essentielles qu'elle présente à l'émergence, d'autre part que l'eau à l'émergence a fait l'objet d'une autorisation d'exploitation en tant qu'eau minérale naturelle.

La commission XI réunie le 9 décembre 2003 sous la présidence du Professeur Claude Boudène propose à l'Académie d'émettre un avis favorable à cette demande.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 24 février 2004, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.

MOTS-CLÉS : EAU MINÉRALISÉE. SOURCE « CATHERINE DE BOURBON ». SALIES-DE-BÉARN.
KEY-WORDS (Index Medicus) : MINERAL WATERS.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, nº 2, 351-352, séance du 3 février 2004

COMMUNIQUÉ

au nom de la commission XIX (Technologie biomédicale)

L'animal et les progrès des connaissances médicales

François DUBOIS

L'Académie nationale de médecine considérant :

— que de très nombreux progrès en médecine humaine et en médecine animale ont été accomplis grâce aux acquisitions apportées par l'observation et l'expérimentation animale,

— que l'expérimentation animale permet seule une approche intégrative à l'échelle de l'organisme entier,

— que les progrès de la génétique ouvrent une ère nouvelle en matière de recherche et que l'apport des animaux transgéniques est déterminant pour les progrès de la médecine,

— qu'il existe une réglementation concernant les conditions d'hébergement des animaux et leur utilisation en matière de recherches et de contrôle des médicaments,

encourage la mise en place des comités d'éthique veillant à l'application la plus stricte des règles de protection animale et notamment

— la réduction du nombre des animaux utilisés,

— le remplacement, quand cela est possible, de l'expérimentation animale par des méthodes alternatives ou substitutives,

— le raffinement des méthodes utilisées permettant d'éviter les souffrances animales,

RECOMMANDE :

— que les moyens nécessaires soient accordés aux services spécialisés pour veiller à une stricte application des directives relatives à la protection des animaux en expérimentation animale,

— que soit diffusée au public une meilleure information sur l'indispensable contribution apportée de nos jours par l'expérimentation animale aux

progrès de la médecine. Pour cela, il est souhaitable que les chercheurs et tous les professionnels de la santé soient des vecteurs actifs de cette information et contribuent, par tous moyens à disposition, à mieux faire connaître le rôle de l'animal dans les progrès de la Médecine.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 3 février 2004, a adopté le texte de ce communiqué moins une abstention.

MOTS-CLÉS : RECHERCHE BIOMÉDICALE. EXPÉRIMENTATION ANIMALE. PROTECTION ANIMAUX.
KEY-WORDS (Index Medicus) : BIOMEDICAL RESEARCH. ANIMAL EXPERIMENTATION. ANIMAL WELTFARE.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 353, séance du 24 février 2004

COMMUNIQUÉ

A propos des procédures d'évaluation des compétences

René MORNEX

La compétence professionnelle peut se définir comme l'aptitude à réaliser un acte dans les meilleures conditions. Ce terme recouvre aussi bien les connaissances médicales et médico-techniques que les capacités de réalisation pratique.

Une compétence médicale est acquise à l'issue de la formation initiale et validée par les instances universitaires responsables. Elle débouche sur une qualification.

Si affinées que soient les procédures d'évaluation initiale, celle-ci ne peut être considérée comme définitive. C'est pour cela que dans la loi du 4 mars 2002 cette exigence d'évaluation des compétences a été introduite. Il devient donc indispensable de mettre en place des évaluations itératives des compétences des médecins. Cette procédure dont les modalités doivent être formalisées doit être soumise à une expérimentation.

L'Académie nationale de médecine approuve cette démarche et suggère de l'appliquer en priorité aux disciplines comportant des gestes techniques qui sont plus susceptibles que d'autres d'entraîner des conséquences délétères.

*
* *

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 24 février 2004, a adopté le texte de ce communiqué à l'unanimité.

MOTS-CLÉS : COMPÉTENCE CLINIQUE. COMPÉTENCE PROFESSIONNELLE. MÉCANISMES ÉVALUATION SOINS.

KEY-WORDS (Index Medicus) : CLINICAL COMPETENCE. PROFESSIONAL COMPETENCE. HEALTH CARE EVALUATION MECHANISMS.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, nº 2, 355-357, séance du 24 février 2004

COMMUNIQUÉ

au nom de la Commission XII (Handicaps-Gériatrie)

A propos du projet de Loi pour l'égalité des droits des personnes handicapées

Denys PELLERIN

L'Académie nationale de médecine a pris connaissance avec le plus grand intérêt du texte du projet de Loi « *pour l'égalité des droits des personnes handicapées* »

— Elle apprécie que ce texte législatif contribue à rendre plus effectif pour les personnes handicapées le principe constitutionnel de l'égalité des droits reconnue à tous les citoyens.
— Elle ne peut que souscrire à l'inscription dans la loi qu'est confiée à la solidarité nationale la charge d'apporter les moyens d'une réelle égalité des chances et des droits aux personnes handicapées, quelle que soient l'origine congénitale ou acquise de leur handicap, sa date de révélation et sa nature (mental, physique, sensoriel, ou poli handicap).
— Elle se plaît à observer que ce projet de loi apporte un grand nombre de réponses aux difficultés rencontrées dans leur vie quotidienne par les personnes handicapées, notamment celles présentant des déficiences mentales ou des polyhandicaps, mais aussi leurs *aidants,* le plus souvent familiaux.
— Elle souhaite que lors des débats parlementaires, la représentation nationale soit attentive aux remarques formulées et aux amendements suggérés par les Associations les plus représentatives qui œuvrent auprès des personnes handicapées. Elles sont les mieux à même d'apprécier la pertinence d'une rédaction d'un texte réglementaire ou au contraire de déceler les conséquences néfastes prévisibles de leur application.

L'Académie nationale de médecine souhaite formuler trois observations :

— Préoccupée de la situation des personnes handicapées physiques sans déficience mentale, elle observe avec satisfaction que la rédaction du projet de loi daté du 28 janvier (Titre III « *accessibilité, scolarité et enseignement supérieur* », article 7 ne se limite plus à « encourager les établissements

d'enseignements supérieurs à faciliter l'accueil et la formation des étudiants présentant un handicap... ». mais exige des établissements le même effort de solidarité nationale,Cela est d' autant plus nécessaire que l' Université peut offrir aux personnes handicapées physiques une voie d' épanouissement professionnel notamment dans le domaine de la recherche. Il conviendrait alors que la personne handicapée qui accède à une activité professionnelle normalement rémunérée ne se trouve pas aussitôt pénalisée par la suppression ou la réduction de toute compensation. Les charges spécifiques inévitablement induites par son handicap persisteront (transport, équipements adaptés etc.). La société ne peut être dispensée d'exprimer sa solidarité à l'égard d'une personne handicapée qui a le courage d'exercer une activité professionnelle.

— L'Académie nationale de médecine souhaite que la prise en charge de tous les soins touchant au corps (sondes, dispositif de recueil des effluents de stomies, prothèses etc.) demeure du domaine de l'Assurance maladie et non pas incluse dans les attributions d'un organisme de financement de compensation du handicap. Les délais d'accord préalables éventuels pour une prise en charge, et de remboursement risqueraient de se trouver inutilement allongés. Par ailleurs il y aurait là une véritable discrimination envers les personnes handicapées, écartées de ce fait du dispositif d'assurance maladie dont bénéficient tous les citoyens. Cette mesure serait en contradiction avec l'objet même de la loi en projet.

— Tout en appréciant le « guichet unique » que représentera « *la maison des personnes handicapées* » (Titre IV, chap.1°, art.27), la Commission XII de l'Académie nationale de médecine redoute que la composition de cette commission ne fasse qu'additionner les lourdeurs des actuelles CEDES et COTOREP dont on connaît les possibles divergences entre les conclusions exprimées et les souhaits pertinents du médecin traitant et des aidants immédiats de la personne handicapée.

Elle insiste pour que le médecin traitant soit étroitement associé à l'élaboration *du plan personnalisé de compensation du handicap* et ne soit pas tenu à l'écart des débats et décisions de *la Commission des droits et de l' autonomie de la personne handicapée.* Les décisions doivent être prises sur des données objectives recueillies sur le lieu même de vie quotidienne de la personne handicapée et prendre en compte les observations et suggestions du médecin traitant, des personnels sociaux locaux, des aidants familiaux.
Dans les petites communes, l'avis du Maire doit être recueilli.

***

L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 24 février 2004, a adopté ce communiqué à l'unanimité.

MOTS-CLÉS : PERSONNES HANDICAPÉES. LÉGISLATION.
KEY-WORDS (Index Medicus) : DISABLED PERSONS. LEGISLATION.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 359-371, séance du 3 février 2004

ACTES
DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du 3 février 2004

Présidence de M. Claude BOUDÈNE, *président*

ORDRE du JOUR

Communication

Louis GUIZE (membre correspondant, Hôpital Européen Georges Pompidou).

La cryoablation endocardiaque percutanée dans le traitement des arythmies supraventriculaires.

Élections

— **d'un membre titulaire dans la *2ème division*** en remplacement de M. Maurice MERCADIER, décédé :

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis **:** MM. Yves CHAPUIS
Jacques PHILIPPON
Claude KENESI
Michel MALAFOSSE

— **d'un membre correspondant dans la *2ème division*** en remplacement de M. Pierre MARION, décédé :

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis **:**
Mme Dominique CHAUVAUD
M. André LIENHART

— **d'un membre correspondant dans la *3ème division, sciences biologiques*** en remplacement de M. Hubert PIGUET, nommé correspondant honoraire.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis :
MM. Patrick NETTER (Nancy)
Philippe JEANTEUR (Montpellier)

— **d'un membre correspondant dans la *3ème division, sciences biologiques*** en remplacement de M. Pierre AMBROISE-THOMAS, élu membre titulaire.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis : M. Florent SOUBRIER
Mme Anne DEJEAN

Communication

Georges SERRATRICE, Jean-Philippe AZULAY, Sharam ATTARIAN (CHU La Timone-Marseille).
De la maladie de Morvan aux canalopathies potassiques.

Communiqué

François DUBOIS, au nom de la commission XIX.
L'animal et les progrès des connaissances médicales.

ACTES

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Conseil national de l'Ordre des Médecins, par lettre du 28 janvier 2004 sous la signature de son Secrétaire général, le Docteur Louis-Jean CALLOC'H, sollicite l'avis de l'Académie sur l'activité d'une société commerciale qui, sous le nom de BEBE LIFE, propose aux femmes enceintes une vidéo échographique, « non médicale », de la grossesse.

Dossier confié à M. Henrion.

L'Association nationale pour le DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL demande l'avis de l'Académie au sujet d'une nouvelle technique de recherche de sang dans les selles.

Dossier confié à M. Ardaillou.

M. J.L. MULTON, Président de la Société Scientifique d'Hygiène Alimentaire (SSHA), par lettre du 26 janvier 2004, sollicite le patronage de l'Académie pour le

centenaire de la SSHA organisé à Paris, les 17 et 18 juin 2004, sur le thème « *L'alimentation, nouveaux enjeux après un siècle de progrès* ».

Le patronage est accordé.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle l'élection

— **d'un membre titulaire dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales**, en remplacement de M. Maurice MERCADIER, décédé.

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

— M. Yves CHAPUIS
— M. Jacques PHILIPPON
— M. Claude KENESI
— M. Michel MALAFOSSE

Il est procédé à un *tour* de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :		109
suffrages exprimés :		108
majorité :		55
ont obtenu : MM.	CHAPUIS	69
	PHILIPPON	22
	KENESI	11
	MALAFOSSE	5
Bulletin nul		1
Bulletin blanc marqué d'une croix		1
		109

M. Yves CHAPUIS, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **d'un membre correspondant dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales**, en remplacement de M. Pierre MARION, décédé.

Mme Dominique CHAUVAUD (Paris) est élue.

— **d'un membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences biologiques**, en remplacement de M. Hubert PIGUET, nommé correspondant honoraire.

M. Patrick NETTER (Vandœuvre-les-Nancy) est élu.

— **d'un membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences biologiques**, en remplacement de M. Pierre AMBROISE-THOMAS, élu membre titulaire.

M. Florent SOUBRIER (Paris) est élu.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, n° 2, 359-371, séance du 10 février 2004

Séance Thématique du 10 février 2004

« L'assurance maladie »

Présidence de M. Claude BOUDÈNE, *président*
Modérateurs : Professeurs Gérard MILHAUD, Gabriel BLANCHER

Gabriel BLANCHER.
Principes généraux d'une réforme de l'assurance.

Michel LAGRAVE (membre correspondant).
Les charges étrangères imputées à l'assurance maladie creusent le déficit.

Michel HUGUIER (membre correspondant).
Les établissements de soins.

Pierre AMBROISE-THOMAS
Médicament et assurance maladie.

Claude ROSSIGNOL (Membre correspondant).
Pour un service médical national de l'assurance maladie.

Gérard MILHAUD.
De la réflexion à l'action.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, nº 2, 359-371, séance du 17 février 2004

Séance du 17 février 2004

Présidence de M. Claude BOUDÈNE, *président*

ORDRE du JOUR

Communication

Jean-Yves LE GALL (membre correspondant – Rennes), Anne-Marie JOUANOLLE, Patricia FERGELOT, Jean MOSSER, Véronique DAVID.
Génétique des surcharges martiales primitives

Élections

Dans la 1ère division :

— **d'un membre titulaire** en remplacement de M. Paul GUINET, nommé membre émérite.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis **:** MM. Jean-Marie MANTZ
Jacques BATTIN
Jacques BAZEX

— **d'un membre correspondant** en remplacement de M. Marc SANKALE, nommé correspondant honoraire.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis **:**
MM. Pierre RONCO
Jean-François ALLILAIRE

— **d'un membre correspondant** en remplacement de M. Jules TRAEGER, nommé correspondant honoraire.

Candidatures dans l'ordre des suffrages recueillis :
MM. Jean-Claude BEANI (Grenoble)
Claude DESNUELLE (Nice)

Communication

Yves DEUGNIER et Jean-Yves LE GALL (CHU et UMR Pontchaillou – Rennes)

Faut-il promouvoir le dépistage systématique de l'hémochromatose génétique en France ?

Rapports

Claude DREUX, au nom de la commission I.

Le dépistage biologique du cancer colorectal.

Raymond ARDAILLOU et Michel BOUREL, au nom de la commission I.

Contenu en sel de l'alimentation et hypertension artérielle.

Au nom de la commission XI :

Eugène NEUZIL.

Demande de classement en station hydrominérale de la commune de Lectoure (Gers).

Eugène NEUZIL

Sur l'évaluation de l'efficacité de la crénothérapie utilisant l'eau de la source « Ophélia » à Digne-les-Bains (Alpes de Haute-Provence) dans les rhinites et sinusites chroniques.

Étienne FOURNIER.

Demande d'autorisation d'exploiter en tant qu'eau minérale naturelle telle qu'elle se présente à l'émergence, après mélange sous le nom d'« Aligre » et après transport à distance, l'eau des captages « Lymbe », « Piatot », « Sévigné » (ex Reine) et « Marquise » situés sur la commune de Bourbon-Lancy (Saône-et-Loire).

Comité secret

Jean CIVATTE

Budget prévisionnel 2004.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, nº 2, 359-371, séance du 17 février 2004

ACTES

DÉCLARATION de VACANCES

Le Président déclare vacantes

— une place de membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques, à la suite de l'accession à l'éméritat du Pr Hubert Bouissou ;

— une place de membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences biologiques, à la suite de l'accession à l'honorariat du Pr Jean Ducos ;

— une place de membre correspondant dans la 4ème division, section hygiène et épidémiologie, à la suite de l'accession à l'honorariat du Pr Paul Freour ;

— une place de membre associé étranger dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales, à la suite du décès du Pr Hayri Seylan ;

— une place de membre associé étranger dans la 4ème division, médecine préventive et sociale, sciences vétérinaires, à la suite du décès du Professeur Alphonse Lafontaine ;

— une place de membre correspondant étranger dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales, à la suite du décès du Pr Peter Saunders.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

Le ministre de la Jeunesse, de l'Éducation nationale et de la Recherche adresse ampliation du décret, en date du 2 janvier 2004, approuvant l'élection de M. Bernard Pessac à une place de membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Didier-Jacques Duché se propose de donner à la bibliothèque de l'Académie plusieurs ouvrages.

Avis favorable.

Le Pr E.A. Cabanis et le Pr J.P. Lassau, respectivement Président et Secrétaire général de l'Association des Musées Anatomiques, par lettre du 12 février 2004, invitent le représentant de l'Académie (cf. statuts de l'Association) à participer à l'Assemblée générale de l'Association qui se tiendra le mardi 2 mars 2004 à 17 h 30 au Musée Orfila.

M. Charles HAAS, membre correspondant, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Yves CHAPUIS remercie pour son élection à une place de membre titulaire dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

M. Patrick NETTER remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 3e division, section des sciences bilogiques.

ÉLECTIONS

L'ordre du jour appelle l'élection

— **d'un membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. Paul GUINET, nommé membre émérite.

La division présente aux suffrages de l'Académie les candidats dans l'ordre suivant :

— M. Jean-Marie MANTZ
— M. Jacques BATTIN
— M. Jacques BAZEX

Il est procédé à un tour de scrutin qui donne les résultats suivants :

nombre de votants :	98
suffrages exprimés :	97
majorité :	49

ont obtenu : MM.	MANTZ	53
	BATTIN	28
	BAZEX	16
	Bulletin nul	1
		98

M. Jean-Marie MANTZ, ayant obtenu la majorité absolue des suffrages exprimés, est proclamé élu membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Son élection sera soumise à l'approbation de Monsieur le Président de la République.

— **d'un membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. Marc SANKALE, nommé correspondant honoraire.

M. Pierre RONCO (Paris) est élu.

— **d'un membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales**, en remplacement de M. Jules TRAEGER, nommé correspondant honoraire.

M. Jean-Claude BEANI (Grenoble) est élu.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, nº 2, 359-371, séance du 24 février 2004

Séance du 24 février 2004

Présidence de M. Claude BOUDENE, *président*

ORDRE du JOUR

Éloge

de M. Pierre DESGREZ (1909-2002) par Étienne-Émile BAULIEU.

Communications

Pierre PICHOT.

150e anniversaire de la folie circulaire.

Hagop Souren AKISKAL (Université de Californie — San Diego — USA).

De la folie circulaire (à double forme) au spectre bipolaire : la tendance chronique à la récidive dépressive.

Jean-François ALLILAIRE (CHU Pitié-Salpêtrière – Paris).

Bipolarité : de la maladie maniaco-dépressive au trouble bipolaire.

Communiqués

René MORNEX.

A propos des procédures d'évaluation des compétences.

Denys PELLERIN, au nom de la commission XII.

A propos du projet de loi pour l'égalité des droits des personnes handicapées.

Rapport

Henri LECLERC, au nom de la commission XI.

Demande d'autorisation d'exploiter, en tant qu'eau minérale naturelle, après transport à distance, l'eau du captage « Catherine de Bourbon » situé sur la Commune de Salies-de-Béarn (Pyrénées-Atlantiques).

Présentation d'ouvrage

Michel BOUREL

Culture de cellules animales. Méthodologies. Applications par Monique Adolphe et Georgia Barlovatz-Meimon. INSERM, 2003, 896 p.

ACTES

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Mme M.J. SIMOEN, Secrétaire générale du Fonds national de la Recherche scientifique à Bruxelles, informe, par lettre du 16 février 2004, que le Prix Interbrew-Baillet Latour de la Santé sera décerné en 2005. Ce prix, d'un montant de 150 000 €, aura pour thème *« Génétique et maladies cardio-vasculaires ».* Les candidatures devront parvenir à Bruxelles avant le 15 septembre 2004.

Le Dr Pierre ROUAULT, Président, et le Dr Philippe LAUWICK, Président de la Commission Sécurité, sollicitent le haut patronage de l'Académie, par lettre du 16 février 2004, pour le Congrès National de l'Automobile-Club Médical de France qui se tiendra à Guyancourt, les 26 et 27 novembre 2004 sur le thème *« Accident de la route et médecine ».*

Le patronage est accordé.

M. Jean-Yves LE GALL (Rennes), membre correspondant dans la 3ème division, pose sa candidature à une place de membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

M. Jacques BRINGER (Montpellier) pose sa candidature à une place de membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Jean-Marie MANTZ remercie pour son élection à une place de membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Mme Dominique CHAUVAUD remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

M. Jean-Claude BEANI remercie pour son élection à une place de membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

Bull. Acad. Natle Méd., 2004, *188*, nº 2, 359-371, séance du 24 février 2004

PRÉSENTATION D'OUVRAGE

Michel BOUREL présente : Monique Adolphe et Georgia Barlovatz-Meimon. *Culture de cellules animales – Méthodologies – Applications* INSERM, 2003, 896 pages.

Ce volume de près de 900 pages est une somme pour les biologistes et une référence pour les cultivateurs de cellules. Il porte la signature de Monique Adolphe et de Georgia Barlovatz-Meimon.

C'est l'occasion pour notre consœur Monique Adolphe de manifester son éminente expérience de biologiste cellulaire et d'exprimer les liens amicaux contractés avec tous ceux qui ont travaillé à ses côtés aussi bien à l'École Pratique des Hautes Etudes, qu'aux grands moments de la Société de Pharmacotoxicologie cellulaire qu'elle a contribué à former et dont elle a assuré la première présidence.

Ce traité se parcourt en quatre parties :

Biologie de la cellule eucaryote.
Il s'agit, dans cette première partie, de généralités capitales à assumer avant de pénétrer l'univers des cellules en culture.

Généralités :

- sur la prolifération et la division cellulaire,
- sur les cellules multipotentielles (ou totipotentes) ;
- sur la mort cellulaire.

Méthodologie : de la culture à l'analyse.

Dans cette deuxième partie sont exposés successivement les méthodes de culture, les moyens d'étude et la conservation des cellules.

Les méthodes.

Trois méthodes pour l'étude de la vie cellulaire : la culture de fragments d'organes ou culture organotypique ; la culture primaire de cellules isolées dissociées ; les lignées continues ou transformées, voire immortalisées.

- Les moyens d'étude.

En dehors des études classiques au microscope sont abordées ici, la microscopie confocale, les méthodes de cytomécanique, la cytométrie de flux, la vidéo microscopique...

- La conservation des cellules.

Tous détails sont donnés sur la cryopréservation conventionnelle et analysés les perspectives ouvertes par les banques de cellules.

Modèles cellulaires.

— Modèles d'utilisation clinique évaluée : cultures d'épiderme, de cellules souches hématopoïétiques, de chondrocytes...

— Modèles d'utilisation clinique différée : cultures de cellules insulino-sécrétrices, d'hépatocytes, de neurones, de myoblastes...
— Modèles dans le cadre de la recherche : adipocytes, de cellules ostéoblastiques, de cellules musculaires squelettiques, de cellules rénales, de cellules intestinales, de cellules épithéliales respiratoires, de cellules testiculaires, de cellules antehypophysaires...

Principales applications.

Dans cette quatrième partie sont évoquées principalement la thérapie cellulaire et les questions éthiques.

CONCLUSIONS

Au total, le livre de Monique Adolphe et de Georgia Barlovatz-Meimon apparaît comme le Traité exhaustif, indispensable à tous les cultivateurs de cellules animales ou humaines.

Cette moisson, exposée en 896 pages, porte la marque originale de l'expérience des 99 auteurs, chacun impliqué depuis plusieurs années dans le domaine qu'il expose. Elle permet de faire le point sur la culture cellulaire et d'en apprécier les étapes :

Une première période peut être définie : « *Tenir des cellules en survie* ». Les conditions en sont aujourd'hui universellement connues... à tel point que peu de spécialités se privent de ce type d'études. Il est clair cependant que toute cellule isolée ne conserve que quelque temps la spécificité fonctionnelle qui la caractérise, qu'elle se dédifférencie et finalement meurt.

Une deuxième période peut se définir : « *Maintenir en vie des cellules* ». C'est devenu le challenge de cultivateurs cellulaires. Sa réalisation nécessite la maîtrise de la quantité (divisions et multiplications cellulaires pour permettre l'expansion) et de la qualité (conservation de la spécificité, de la fonctionnalité). Deux voies sont, en cette optique, ouvertes : la co-culture (qui vise à rétablir un certain degré de solidarité cellulaire) et les lignées établies, dites immortelles, provenant le plus souvent de fragments tumoraux (les plus exemplaires étant la lignée Caco 2 de type entérocytaire et la lignée Hepa RG de type hépatocytaire).

Ainsi s'approche-t-on de l'étude *in vitro* d'un vivant fonctionnel...

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Le Secrétaire perpétuel et le Secrétaire-adjoint, assistés d'un Comité de Lecture, sont responsables de la publication du *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. Pour chacun des textes qui ont été acceptés et présentés, l'Académie prend en charge huit pages du Bulletin soit 26 500 caractères. Tout dépassement sera facturé à l'auteur à raison de 61 euros la page.

Le texte fourni en trois exemplaires sera structuré en paragraphes homogènes, en évitant le style télégraphique, l'abus des alinéas, les successions de mots ou de phrases précédées d'un tiret, une numérotation superflue des propositions. Les titres et sous-titres seront détachés. Les signes et abréviations seront explicités lors de leur première apparition dans le texte. Les molécules (médicaments ou non) apparaîtront sous leur dénomination commune internationale.

Les communications seront rédigées suivant la norme scientifique en chapitres distincts : introduction, malades et méthodes, résultats, discussion. Pour les lectures, l'agencement des paragraphes doit faire apparaître la structure de l'exposé et les étapes du raisonnement.

Le titre en français de l'article figurera sur une première page, avec le prénom et le nom des auteurs ainsi que leur adresse et le lieu où pourront être demandés les tirés-à-part. Le résumé français sera accompagné des mots-clés répertoriés à l'*Index Medicus*. Le titre en anglais et un résumé anglais plus détaillé que le résumé français seront joints.

L'iconographie sera limitée à 4 tableaux ou documents photographiques. Chacun portera au dos un numéro et une indication de positionnement. Les légendes seront rédigées sur une feuille indépendante, numérotées suivant leur ordre dans le texte. Les diapositives seront tirées sur papier.

La bibliographie sera classée suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

La version définitive devra être transmise par e-mail ou par voie postale, accompagnée d'une disquette. La correction des épreuves sera exclusivement d'ordre typographique. Toute modification du texte initial sera facturée à l'auteur.

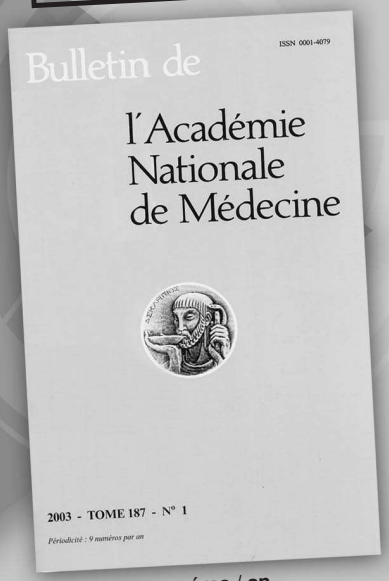
Trente tirés-à-part seront fournis gratuitement. Des tirés-à-part supplémentaires peuvent être exécutés aux frais des auteurs.

Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités
à se procurer les « Consignes détaillées », à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine
16, rue Bonaparte
75272 Paris Cedex 06
Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55
Email : odette.demonts@academie-medecine.fr

Le **Bulletin** est depuis 1836 la mémoire de l'académie

Abonnez-vous !



9 numéros / an

NOUVEAUTÉ 2004

- Rédigé par des spécialistes à l'intention d'une Communauté pluridisciplinaire, le **Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine** est au service des professions médicales, ainsi que de l'Administration et des institutions intervenant dans le domaine de la santé.
- Les mémoires originaux et les mises au point sur des thèmes d'actualité sont associés au compte rendu des discussions qui ont suivi leur présentation.
- Les rapports des commissions sur l'éthique médicale, l'exercice de la profession, les questions hospitalières, la politique du médicament et l'enseignement de la médecine, justifient les recommandations de l'Académie.
- Le **Bulletin** constitue un témoignage irremplaçable pour l'histoire de la médecine

Indexations : Bioresearch Index, Current Contents, Medline (Index medicus), EMBASE (Excerpta Medica), Pascal (INIST-CNRS)

Rédacteur en Chef : J. Cambier

MASSON

Bulletin d'abonnement 2004

À découper ou photocopier et à retourner à : Masson - Service Abonnements - 21, rue Camille Desmoulins - 92789 Issy les Moulineaux cedex 9
Tél. : 01 73 28 16 34 • Fax : 01 73 28 16 49 • www.masson.fr • e-mail : infos@masson.fr

❑ **Oui,** je souhaite m'abonner au **Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine** pour 1 an, soit 9 n^{os} en 2004

Tarifs - (Je sélectionne le tarif dont je bénéficie)

MEMBRE ANM
❑ Membre : **107 €**

INDIVIDUEL (tous pays)
❑ Particulier : **134 €**
❑ Étudiant, interne, chef de clinique : **65 €**
(fournir un justificatif)

INSTITUTION
❑ France + Monaco et Andorre : **199 €**
❑ Union européenne + Suisse : **212 €**
❑ Reste du monde : **223 €**

Mon abonnement commence avec le numéro 1 – 2004

Vos coordonnées

Mlle ❑ Mme ❑ M ❑
Nom ..... Prénom .....
Adresse .....
.....
Code postal ..... Ville .....
Pays ..... Tél .....
E-mail .....
Spécialité .....

Votre mode de règlement

❑ Chèque bancaire ou postal à l'ordre de Masson
❑ Carte bancaire :
❑ Carte Bleue Nationale ❑ Visa ❑ Eurocard/MasterCard
N° |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|
Notez les 3 derniers chiffres du n° au verso de votre carte bancaire |_|_|_|
Expire fin |_|_| |_|_| Signature :
Pour recevoir une facture acquittée, cochez cette case ❑

U04400

MASSON - SAS au capital de 437.502 € - Siège social : 21, rue Camille Desmoulins - 92130 Issy les Moulineaux - Siren 542 037 031 RCS Nanterre - Code APE 221A - N° de TVA : FR 01 542 037 031
Les données qui vous concernent seront utilisées par Masson pour la promotion commerciale de ses produits et services. Nous pouvons être amenés à les transmettre à des tiers. Si vous ne le souhaitez pas, cochez cette case ❑. Vous disposez d'un droit d'accès, de modification, de rectification et de suppression des données qui vous concernent (art. 34 de la loi "Informatique et Libertés").
Pour l'exercer, adressez-vous à : Service Consommateur Masson - 21, rue Camille Desmoulins - 92789 Issy les Moulineaux cedex 9.

Printed in France *Le Directeur de la publication* M. Jacques-Louis BINET.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 PARIS), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1er juillet 1992-art. L 122-4 et L 122-5 et Code Pénal art. 425).

© 2004, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 3e trimestre 2004 — No 0190.
commission paritaire no 787 AD