Tome 200 — Septembre-Octobre — N° 7 2016

BULLETIN
DE
L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par

MM. Daniel Couturier, Secrétaire perpétuel
et Jean-François Allilaire, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
Adjointe à la Rédaction : Sibylle du Chaffaut

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

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

publié par MM.

Daniel Couturier, Secrétaire perpétuel
et Jean-François Allilaire, Secrétaire adjoint

Rédacteur en chef : Professeur Jean Cambier
Adjointe à la Rédaction : Sibylle du Chaffaut

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

sommaire

Éloges de

1295 d'Étienne Fournier (1923-2015)
Guy Dirheimer

1301 Éloge de Bernard Hillemand (1923-2015)
Jacques Hureau

Séance dédiée : « La maladie de Lyme »

Introduction

1309 La maladie de Lyme : quels enjeux médicaux et sociétaux ?
Lyme disease: Medical and social problems
Patrick Choutet

Communications

1315 Comment poser un diagnostic de maladie de Lyme ?
How set a diagnosis of Lyme disease?
Daniel Christmann

1325 Performances des méthodes biologiques dans le diagnostic et le suivi de la borréliose de Lyme
Performances of biological tests for diagnostic and follow-up of Lyme borreliosis
Benoît Jaulhac

1337 Les tiques : infections, co-infections et moyens de prévention
Ticks : infection, co-infections and prevention
Muriel Vayssier-Taussat

1349 Maladie de Lyme : prise de position de l'Académie nationale de médecine

Séance dédiée : « La santé des médecins »

Communications

1351 La santé des médecins : Quelques éléments de discussion à partir d'une analyse textométrique de la littérature
Physicians' health: some elements of debate from a textual analysis of the literature
Bruno Falissard

1363 Risque suicidaire et risque addictif chez le médecin
Ana-Maria Sajin, Louis Jehel

1379 La santé somatique des médecins
Physical health status of physicians
Jean-François Gehanno

1391 Conclusion : L'Observatoire Santé des Médecins
Patrick Bouet

Séance dédiée à l'épilepsie

Communication

1397 Actualités thérapeutiques en épilepsie: apport des nouveaux médicaments, focus sur la chirurgie et sur la stimulation
New therapies in epilepsy: contribution of new drugs, focus on surgery and stimulation
Sophie Dupont

Séance dédiée : « Prise en charge actuelle des déficits sensoriels sévères. Aspects médicaux et socio-économiques »

1407 Introduction
Patrice Tran Ba Huy

Communications

1409 Réhabilitation des surdités totales ou profondes par implant cochléaire
Rehabilitation of profound and severe hearing loss with cochlear implant
André Chays, Marc Labrousse, Xavier Dubernard

1425 Incidences de la vision sur la mobilité au cours du vieillissement
Sight involvement in mobility in the course of aging
Jean-Louis Dufier

1433 Approche diagnostique, pronostique et thérapeutique des troubles olfactifs liés à l'âge
Diagnosis, prognosis and treatment of olfactory disorders related to age
Pierre Bonfils

Séance thématique : « Pathologie cardio-vasculaire et sexe féminin »

1449 Introduction
Jean-Paul Bounhoure

Communications

1453 Hypertensions artérielles de la grossesse et devenir maternel : un nouveau consensus
Claire Mounier-Vehier

1465 Maladie coronaire chez la femme
Christian Spaulding

1475 Insuffisance cardiaque et sexe féminin
Heart failure and female gender
Yves Juillière

1485 Risque cardiovasculaire de la contraception hormonale chez la femme
Sophie Christin-Maitre

1497 Conclusion
Jean-Paul Bounhoure et André Vacheron

Présentations d'ouvrage

1499 Huguier M. — Trois grands esprits de la Renaissance sur les routes de l'Europe, Loyola, Sittow, Vésale. Éditions Fiacre, 2016. 1 vol. 283 p.
Présentation par Raymond Ardaillou

1502 Boissière M. — Bretonneau, correspondance d'un médecin. Tours : Presses universitaires François-Rabelais, 2016. 3 tomes, 1655 pages. *Présentation par Jacques Battin*

Vie de l'Académie

1505 Compte-rendu des 34e journées médicales scientifiques de l'union médicale balkanique des 7 et 8 octobre 2016
Pierre-François Plouin

1507 Compte-rendu de la séance des membres correspondants du mardi 18 octobre 2016 : « La thérapie cellulaire »

1513 Actes

Recommandations aux auteurs

1529 Instructions

Abonnements au Bulletin de l'Académie nationale de médecine

1531 Tarifs et modalités

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1295-1299, séance du 11 octobre 2016

Éloge d'Étienne FOURNIER (1923-2015)

Guy DIRHEIMER *

Monsieur le Président,
Monsieur le Secrétaire perpétuel,
Messieurs les membres du Bureau,
mes chères Consœurs et mes chers Confrères,
Mesdames, Messieurs,

Le professeur Étienne Fournier est né le 24 novembre 1923 à Courcelles-sur-Blaise dans la Haute-Marne, où son père Marcel Fournier était directeur d'école. Cette commune, qui ne comptait en 1923 que 152 habitants, se trouve dans l'arrondissement de Saint-Dizier, ville située à mi-chemin de Paris et Strasbourg, sur la Route Nationale 4. Est-ce là que le jeune Étienne Fournier s'imprégna de l'esprit des Bragards (les habitants de St Dizier), dont le nom proviendrait de François I^{er}, qui se serait exclamé « *Ah ! Les braves gars !* », en apprenant la résistance des habitants en 1544, lors du siège de la ville par Charles Quint. La Blaise est une petite rivière, affluent de la Marne, qui forme une vallée le long de laquelle se trouve Colombey-les deux Églises. Nous verrons qu'Étienne Fournier fut lui aussi un résistant. Il fréquenta le Lycée Paul Claudel à Wassy, à une douzaine de km de Courcelles. Élève brillant il fut admis à l'Ecole Normale Supérieure de la rue d'Ulm, en 1942 (15 admis seulement en section scientifique cette année-là). Il y obtint une License de mathématiques en 1943.

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

Très patriote, il s'affilia au réseau « Manipule », qui dépendait des services secrets de la France libre [1]. Il s'agissait d'un réseau de renseignement militaire, qui comptait 589 agents à travers la France occupée. Il était divisé en trois sous-réseaux appelés RR, 57 et Max. Ce dernier, auquel Étienne Fournier se rattacha, comprenait essentiellement des étudiants. Il était particulièrement représenté dans la région parisienne, sur le littoral de la Manche et, dans une moindre mesure, sur le littoral de l'Océan Atlantique. Son but était de s'informer sur le mouvement des troupes allemandes et à celui de leurs sous-marins, à fournir des plans détaillés des aérodromes, des ports, des usines et dépôts de munitions, des stocks de carburant, des emplacements des mines, fortifications et batteries allemandes sur les côtes etc. Ces renseignements étaient transmis à Londres par des émetteurs clandestins. Par quel miracle Étienne Fournier échappa-t-il à l'anéantissement du réseau en 1943, qui se solda par 129 arrestations, suivies de 79 déportations et de 40 décès ? Allant jusqu'au bout de son engagement Étienne Fournier s'engagea, dès la libération de Paris, dans la 1re armée française, participant aux combats de la libération du territoire jusqu'à la capitulation de l'Allemagne.

À l'École Normale Supérieure il avait commencé à s'intéresser à la chimie et obtint en 1945 un diplôme d'Études supérieures de physique-chimie. Il réussit la même année une agrégation de physique-chimie. C'est certainement le professeur Michel Polonovski (membre de notre Compagnie), titulaire de la chaire de Chimie à la Faculté de Médecine de Paris, qui présida à son virage vers la Biologie. Il fit entrer Étienne Fournier comme attaché de recherches au CNRS en 1946-47 et le prit également comme préparateur de cours à la chaire de Biochimie en 1946-1948. C'est le 4 juin 1947 qu'Étienne Fournier épousa Mademoiselle Marielle Bloy. Quand commença-t-il ses études de médecine ? Probablement dès 1945-46, puisqu'il réussit en 1949 le concours d'internat des hôpitaux de Paris. La même année, il opta pour une carrière dans l'Enseignement supérieur et obtint un poste d'assistant à la chaire de Médecine légale chez le professeur René Valentin Paul Piédelièvre, qui fut également membre de notre Compagnie (entre 1950 et 1975), puis chez son successeur Léon Derobert, titulaire de la chaire de Médecine légale, droit médical et déontologie médicale de Paris. C'est en 1954 qu'il présenta sa thèse de Docteur en médecine avec pour sujet : « Tests cytochimiques de virulence des mycobactéries ». Cette thèse lui valut d'être lauréat des hôpitaux de Paris. Il devint assistant à l'Hôpital de Brévannes (Service du Dr Paraf), puis en 1959, chef de Clinique des Maladies Nerveuses, assistant de la Clinique neurologique de la Salpêtrière (Service du Professeur Théophile Antonin Joseph Alajouanine, également membre de notre Compagnie de 1951 à 1980. Il occupa ce poste jusqu'en 1958, année où il réussit le concours d'agrégation de médecine légale et devint l'adjoint du Professeur Michel Gaultier. C'est à cette époque qu'ils créèrent le Centre Anti-Poisons de Paris à l'Hôpital Fernand-Widal. D'abord réduit aux renseignements téléphoniques, ils mirent sur pied progressivement ce centre de toxicologie clinique fonctionnant dans un centre hospitalo-universitaire. Étienne Fournier l'écrivait en 1998 dans une lettre au professeur Gabriel Richet : « (...) je n'ai jamais voulu pratiquer que la médecine

clinique — assortie d'autant de sciences fondamentales que possible — la médecine clinique et rien d'autre ». Pour les créateurs du Centre celui-ci ne pouvait se développer que dans un cadre hospitalo-universitaire, en raison de la diversité des compétences nécessaires à la toxicologie. Il fallait donc une unité de réanimation fonctionnant en urgence (créée dès 1960), un laboratoire de toxicologie analytique disposant des techniques d'analyse et des appareillages les plus modernes et les plus rapides et dirigé par un toxicologue extrêmement compétent (ce fut le cas du professeur Bourdon), enfin des recherches cliniques attachées à résoudre des problèmes précis sur la physiopathologie de produits et sur les antidotes. Ce premier Centre Anti-Poisons d'Europe sut ainsi gagner une spécificité unique dans le monde et servir de modèle à tous les futurs Centres Anti-Poisons de province et d'ailleurs. Étienne Fournier les a sans relâche fait bénéficier de ses conseils et de son appui [3]. Qui dit intoxication, en cherche immédiatement les cause et se trouve confronté à des problèmes de Médecine sociale et de Santé publique : toxicovigilance, pharmacovigilance, toxicomanies, alcoolisme, suicidologie, pathologie psychiatrique et comportementale. Dans le domaine des intoxications accidentelles il est nécessaire d'avertir systématiquement les organismes chargés de la prévention : Service d'Hygiène dans l'intoxication domestique, Service de Médecine du Travail, Ministère de la Santé dans le cas d'effets secondaires de médicaments etc. Ce sont tous ces aspects des empoisonnements qui furent, au fur et à mesure, étudiés au Centre-Anti Poisons.

Étienne Fournier devint Médecin des hôpitaux de Paris en 1962, et fut nommé par l'INSERM, en 1964, directeur scientifique de l'Unité de Recherche (U 26) de Toxicologie expérimentale, responsabilité qu'il occupa pendant 20 ans.

C'est à la réunion nationale des Centres de lutte contre les poisons, qui se tint à Grenoble des 28-29 avril 1967 que je croisais pour la première fois les professeurs Gautier et Fournier qui y présentèrent une communication. J'y avais présenté mes travaux sur le mécanisme d'action *in vitro* de la ricine, protéine toxique du ricin, sur les microsomes de rat [2].

Étienne Fournier fut nommé professeur sans chaire à la Faculté de Médecine de Paris en 1968, puis professeur titulaire de Médecine Légale et Toxicologie à la Faculté de Médecine Lariboisière-Saint-Louis, Université de Paris VII en 1969. Il devint la même année Chef de Service à l'hôpital Fernand Widal. Il soutint sa thèse de Docteur ès-Sciences physiques l'année d'après (1970), donc à 47 ans, avec pour sujet l'*Utilisation de la spectrographie EPR pour l'identification toxicologique.* (EPR signifiant résonance paramagnétique électronique). Il n'avait donc pas perdu son goût pour la physico-chimie, étudiée 25 ans auparavant !

À Fernand Vidal il eut à traiter de nombreux types d'intoxication : par des alcaloïdes (colchicine, vératrine), des métaux lourds (comme l'asthme au chrome), des pesticides (comme le parathion ou le paraquat), de nombreux médicaments suite à des surdosages ou des suicides (aminoptérine, sulfamides hypoglycémiants, chloroquine, valproate, thioproline etc.), l'intoxication oxycarbonée etc. Tous ces travaux

furent publiés dans des journaux français comme *Archives des maladies professionnelles*, *Annales de Biologie clinique*, *Annales de l'Institut Pasteur*, ou internationaux *Lancet*, *Human toxicology*, *Fundamental Clinical Pharmacology* etc. Sa grande expérience lui permit aussi de rédiger ou de participer à la rédaction d'une douzaine d'ouvrages de toxicologie.

La direction du Centre Anti-Poisons lui permit de développer des services nouveaux à l'Hôpital Fernand Widal. Citons la création et le développement du Centre de Pharmacovigilance avec la Professeure Efthymiou, celui du centre d'accueil des héroïnomanes avec le Professeur Piva, le Centre de Toxicovigilance avec les Professeurs Efthymiou, Dally et Thomas (1986). La même année Étienne Fournier participa à la création de la Commission nationale de Pharmacovigilance et en 1980 à l'organisation de la Toxicovigilance, qui déboucha sur la création en 1988 de la Commission de Toxicovigilance (J.O. du 22.4.1988), dont il fut président.

Expert national et international, en particulier auprès de la Communauté Économique européenne dès 1958, il fut également membre de très nombreux Conseils nationaux. Il eut également d'importantes responsabilités universitaires puisqu'il fut deux fois doyen de la Faculté de Médecine Saint-Louis, Lariboisière en 1970-1976 et en 1982-1989. En plus des nombreuses charges que comporte le décanat Étienne Fournier créa en 1988 le Service de Médecine préventive des étudiants de l'Université Paris Diderot. Il pilota aussi en 1988-89 la réorganisation de l'UFR Saint-Louis, Lariboisière [4]. Sa notoriété fut reconnue dès 1977 par sa promotion au grade de chevalier dans l'Ordre national de la Légion d'Honneur, puis sa promotion comme officier en 2003.

Malgré toutes ces charges, il participa à l'essor de nombreuses Sociétés savantes en particulier à celui de la Société française de Toxicologie, dont il fut président, et des Sociétés de Médecine légale, de Médecine du Travail, des Hôpitaux de Paris, de Thérapeutique et de Pharmacologie clinique et de l'association des Médecins de l'Industrie chimique.

Au niveau international j'ai eu l'honneur avec lui, d'être membre fondateur de l'Union internationale de Toxicologie (IUTOX) le 6 juillet 1980 à Bruxelles. Pour la petite histoire la pluie ne cessa pas de tomber toute la semaine du congrès et « Le Soir » de Bruxelles, me fut très utile pour sécher toutes les nuits la seule paire de chaussures que j'y avais emportée !

Le professeur Fournier devint membre de notre Académie le 11 juin 1991. Il en fut un membre fidèle, assistant très régulièrement à nos réunions. Il y donna quatre lectures sur respectivement la méthadone, l'évolution de la conception médicale, les antidotes et les biomatériaux. Avec son décès l'Académie a perdu un membre d'une intelligence exceptionnelle et d'une grande humanité.

[1] Marie Ducoudray, *Ceux de « Manipule ». Un réseau de renseignement dans la Résistance en France,* Paris, Editions Tirésias, 2001. Disponible à la Bibliothèque de l'Académie nationale de médecine.

[2] Les hépatonéphrites toxiques. Comptes rendus de la 8° réunion nationale des Centres de lutte contre les poisons (Grenoble, 28-29 avril 1967), Masson édit, Paris 1968. Disponible à la Bibliothèque de l'Académie nationale de médecine.

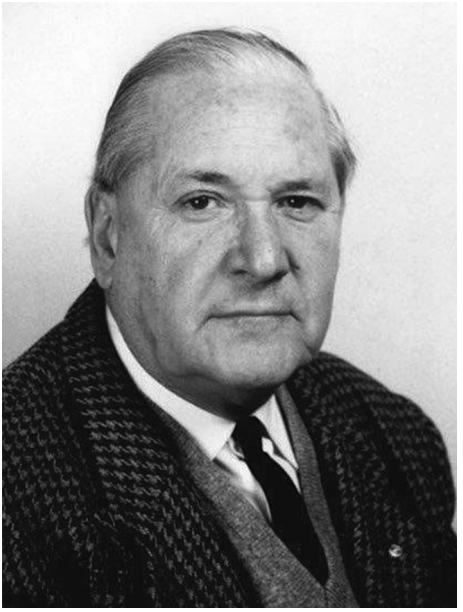
[3] Professeur Jean-Marie Mantz, communication personnelle

[4] Maryse Taillefer, ancienne directrice administrative de la Faculté de Médecine, collaboratrice du Doyen Étienne Fournier (1987-1989)

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1301-1308, séance du 25 octobre 2016

Éloge de Bernard HILLEMAND (1923-2015)

Jacques HUREAU *



Monsieur le Président,
Monsieur le Secrétaire perpétuel,
mes chers Consœurs et Confrères,
Mesdames et Messieurs les membres de la famille, mes chers amis.

Bernard Hillemand est né le 23 août 1923. Il nous a quitté le 28 octobre 2015 ayant entamé sa 93e année.

Cet éloge devrait être prononcé par son vieux compagnon Georges David qui m'a demandé de le suppléer. Je le remercie de l'honneur qu'il me fait et que je dois aux liens qui m'ont uni à Pierre Hillemand durant les toutes dernières années de sa vie, de 1966 à 1979. C'est par son père que j'ai noué des relations amicales avec Bernard.

La vie de jeunesse de Bernard Hillemand

Dans sa préface au livre autobiographique de Bernard [1], Georges David rappelle la belle formule de Paul Ricœur dans « La Mémoire, l'Histoire, l'Oubli » [2] : *« La Vie : un récit en quête de narrateur »*.

La vie d'un être aussi discret qu'attachant que Bernard Hillemand mérite d'être contée.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

[1] B. Hillemand : *« Souvenirs d'un étudiant en médecine : 1939-1945 »* — FIACRE édit. Montceaux-lès-Meaux 2011.

[2] Le Seuil édit Paris 2000.

En 1923, à la naissance de Bernard, son père Pierre était encore jeune interne nommé premier de sa promotion au concours de 1920, le premier concours ouvert après la guerre au cours de laquelle il avait servi comme brancardier puis comme médecin auxiliaire, ses états de service exemplaires lui ayant valu d'être décoré le 1er juillet 1917 de la Croix de Guerre avec citation à l'ordre de la Division [3].

Mariés en 1921, Pierre et son épouse Françoise auront 4 enfants dont Bernard est l'aîné. Ses deux frères, Claude et Jean, naissent respectivement en 1927 et 1929 tandis que sa sœur Anne, la seule survivante de la fratrie, voit le jour en 1934. Elle m'a beaucoup aidé dans la connaissance de sa famille.

Pierre Hillemand est déstabilisé dans son avenir de neurologue par le décès brutal de son maître et mentor Charles Foy en 1927 ; recueilli par Raoul Bensaude il sera l'assistant de Marcel Brulé à parti de 1932 à l'hôpital Tenon. Pierre sera un grand gastroentérologue, nommé Médecin des Hôpitaux en 1933.

Cette longue digression sur le père n'a pour but que de situer Bernard à un moment de son existence. Il a 10 ans. La famille habite un grand appartement au rond-point de Longchamp où, médecin des Hôpitaux à temps partiel, Pierre exerce en libéral l'après-midi après son service à l'hôpital.

C'est à cette époque que se situe un épisode important de la vie de Bernard : une primo-infection tuberculeuse sévère.

Bernard partira pendant deux ans avec sa grand'mère maternelle, madame Durant-Tahier pour être soigné à Villard de Lans. Il lui en aura une très grande reconnaissance. C'est chez elle, dans l'immeuble du 42 rue Saint Placide qu'il retrouvera le mieux son équilibre après ces deux années d'exil montagnard.

Il entre alors au lycée Janson de Sailly. En juillet 1939 il y termine sa classe de seconde et part 6 semaines en séjour linguistique en Angleterre. De retour c'est le classique déplacement estival vers Le Croisic mais pour peu de temps. Le 23 août l'annonce du pacte germano-soviétique ramène toute la famille à Trôo.

Dès 1935, après le plébiscite de la Sarre, Pierre Hillemand avait acheté dans cette charmante bourgade sise sur le Loir une maison située dans la partie haute dite du « château » pour mettre sa famille à l'abri d'un bombardement de Paris en temps de guerre.

Ironie du sort, c'est à Montoire sur le Loir, à 7 kilomètres de Trôo, qu'eut lieu la rencontre entre Philippe Pétain et Adolphe Hitler le 24 octobre 1940. La célèbre et infamante poignée de mains eut lieu sur le quai de la gare, prélude aux débats qui devaient se tenir dans la voiture ferroviaire personnelle du Führer, à l'abri dans le tunnel de Saint-Rimay sur la ligne Paris-Bordeaux-Hendaye. Pierre et Bernard sont restés marqués par cet évènement proche de leur domicile. Ils le rappellent tous deux dans leur « souvenirs ».

[3] P. Hillemand : *« Journal d'un médecin sur les deux guerres mondiales — 1. La Grande Guerre »* — FIACRE édit. Montceaux-lès-Meaux 2013.

Quoiqu'il en soit, l'invasion de la Pologne le 1er septembre 1939 avait entraîné une mobilisation générale le 2 septembre et l'annonce de la déclaration de guerre à l'Allemagne le 3 septembre. Une photo du groupe de la famille à Trôo fixe ces évènements avant le départ de Pierre, médecin capitaine de réserve mobilisé à l'hôpital Percy.

La période de la *« drôle de guerre »* [4] se passera à Trôo. Bernard entre en 1ère au lycée Ronsard de Vendôme comme demi-pensionnaire par ailleurs hébergé en ville chez un confrère chirurgien. En juin 1940, en dépit de la débâcle de l'armée française, les épreuves écrites du *bachot* sont organisées tant bien que mal. Reçu à l'écrit, Bernard n'aura pas à passer l'oral ; il est supprimé.

Dès lors et sous la direction de son père évacué avec son hôpital vers Bordeaux, la famille participe à un exode raconté en détail aussi bien par Bernard [5] que par Pierre [6]. Cela les mène jusqu'à Salies-de-Béarn où les attend madame Charles Foix. Ils y resteront jusqu'au 9 septembre 1940, date de leur rapatriement à Paris.

De septembre 1940 à août 1944 c'est la triste période de l'occupation avec toutes les difficultés que cela présente dans la capitale.

Durant l'année 1940-41 Bernard poursuit ses études en classe de philosophie à Janson de Sailly. Prix d'excellence au lycée il obtient son bachot avec mention.

Il relate avec un certain humour l'épopée de ses comparses de Janson partis le 11 novembre 1940 chanter la Marseillaise sous l'Arc de Triomphe et leur arrestation par les Allemands. Le lendemain le proviseur a un mot de prudence et d'approbation [7]. Ce fut la 1ère manifestation de rébellion étudiante à Paris.

Bac en poche c'est l'entrée dans les études médicales :

— PCB en 1941-1942,

— 1re à 3e année de novembre 1942 à janvier 1945.

Il prépare l'externat. Les sous colles, avec en particulier Georges David, ont lieu chez sa grand'mère rue Saint Placide [8]. À son 1er concours en décembre 1943 il échoue à quelques points pour s'être trompé sur le libellé d'une question d'anatomie. Il n'y aura plus de concours avant 1946.

---

[4] M. Bloch : *« L'étrange défaite »* Écrit de juillet à septembre 1940 — Franc-Tireur édit Paris 1946 — Gallimard *(Folio)* édit. Paris 1990.

[5] B. Hillemand : *« Souvenirs d'un étudiant en médecine : 1939-1945 »* — FIACRE édit. Montceaux-lès-Meaux 2011.

[6] P. Hillemand : *« Journal d'un médecin sur les deux guerres mondiales — 2. La Seconde Guerre Mondiale »* — FIACRE édit. Montceaux-lès-Meaux 2014.

[7] *« Je vous en conjure, tenez-vous tranquilles et ne vous livrez pas à des actes inconsidérés si vous ne voulez pas que le lycée soit fermé »*.

[8] Pratiquement Bernard vit chez sa grand'mère à laquelle il est très attaché depuis son séjour à Villard de Lans au cours duquel elle lui lisait chaque soir des passages de la vie de Pasteur. C'est également rue Saint Placide qu'il préparera son deuxième concours d'externat et son concours d'internat.

C'est donc comme externe suppléant qu'il fait ses stages mais avec un précieux document, un *« Ausweis »* qui lui permet de se déplacer à bicyclette après le couvre-feu.

Durant cette période, Pierre Hillemand responsable de la consultation à l'hôpital Saint Antoine se livre à une activité très dangereuse de faussaire : 1 800 à 2 000 appelés au STO [9], dont Bernard lui-même, passent par sa consultation pour en sortir avec de faux certificats médicaux étayés par des documents médicaux falsifiés. Le succès du faussaire atteint jusqu'à 90 % des dossiers fabriqués. Cet épisode ignoré par René Guttmann dans le très bel éloge qu'il fit de Pierre Hillemand méritait d'être rappelé [10]. Bernard en fait état dans ses mémoires. Cette activité mettait en situation dangereuse l'équipe de Saint Antoine et la propre famille de Pierre.

Georges David m'a raconté qu'il en avait également bénéficié. Georges est né à Nilvange en Moselle dans une zone d'Alsace-Lorraine réannexée par le III^{e} Reich dès le début de l'invasion. Cette particularité faisait de Georges, dès l'âge de 18 ans, un *« malgré lui »,* citoyen allemand réfractaire en situation très dangereuse. Pierre Hillemand a encore fait jouer ses talents de faussaire, ici sur les documents d'état civil.

Ce sont les années de plomb vécues par la France, Paris et les parisiens.

Le 5 août 1944 c'est la libération de la capitale. En octobre 1944 Bernard entre en 3^{e} année de médecine. La France est libérée progressivement. Digne fils de son père, le 2 janvier 1945 Bernard signe son engagement volontaire dans l'armée pour la durée de la guerre. Il se retrouve à Vincennes dans le peloton d'étudiants de 3^{e} année de médecine avec ses comparses Georges David et Michel Arsac. En 4 semaines ils sont promus médecins auxiliaires et c'est ainsi que, au sein de la 1re Armée de Jean de Lattre de Tassigny, Bernard fait une très belle campagne jusqu'au Danube. Le 8 mai 1945 l'Allemagne capitule. Ce sera la fin de la guerre en Europe.

Démobilisé début septembre, Bernard reprend ses études et en octobre 1945 il entre en 4ème année et, dit-il, *« se remet à la préparation de ce maudit externat manqué en 1943 ».*

La carrière et les travaux de Bernard Hillemand

Externe en 1946, interne en 1950 et docteur en médecine en 1955 sur un sujet de thèse cher à son père [11], la carrière hospitalière s'ouvre à lui.

Il est chef de clinique en 1956, d'abord chez Pasteur Vallery-Radot puis chez Justin Besançon.

[9] STO : service de travail obligatoire en Allemagne.

[10] J. Hureau : *« Analyse du livre de Pierre Hillemand — Journal d'un médecin sur les deux guerres mondiales — 2. La Seconde Guerre Mondiale »* Bull. Acad. Natl Méd., 2014, 198, nº 4-5, 973-976.

[11] B. Hillemand : *« Manifestations digestives au cours des atteintes du système nerveux central »* — Thèse Paris, juillet 1955, Foulon édit., 282 pages.

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris au concours de 1959, chez le Professeur Domart puis chez le Professeur Cornet, il devra attendre comme bien d'autres la réouverture des concours hospitalo-universitaires en 1966 pour devenir Agrégé en médecine générale et thérapeutique.

Médecin des Hôpitaux il est affecté dans le service du Professeur Schrub à l'Hôtel Dieu de Rouen. Bernard lui succède en 1969 comme chef de service de médecine interne et pathologie digestive. Professeur sans chaire en 1971, il est Professeur à titre personnel en thérapeutique en 1974. Il sera consultant de 1989 à 1991.

La liste de ses travaux est impressionnante.

Elle comporte, entre 1951 et 1992, 309 publications que l'on peut classer en deux grandes catégories : l'hépato-gastroentérologie et la médecine interne, et l'alcoologie traitée sous son double aspect scientifique et de santé publique.

En médecine interne et hépato-gastroentérologie il mène ses études non seulement sur la pathologie de l'estomac, du grêle, du côlon et du rectum mais aussi sur la nutrition et la diététique, et en thérapeutique, non seulement sur la pathologie digestive mais aussi infectieuse, parasitaire, rénale et cardio-vasculaire.
Il étudie les rapports d'interdépendance entre l'appareil digestif et d'autres appareils (nerveux ou cardio-vasculaires), par exemple dans le concept de mégasplanchnie digestive d'origine nerveuse et ses rapports avec la sclérose latérale amyotrophique. Citons encore l'ulcère gastro-duodénal et les atteintes pariétales digestives d'origine nerveuse centrale, ou encore le rôle réflexogène de la région cardio-tubérositaire avec retentissement coronarien, phénomènes de collapsus ou poussées hypertensives.
Il publie une monographie sur la rectocolite hémorragique et purulente [12].
Il rédige huit chapitres du « *Précis des maladies de l'appareil digestif* » [13] et du manuel de *« Thérapeutique médicale »*[14].

L'alcoologie est son 2e grand sujet de préoccupation.

Il fait des recherches cliniques et biologiques et étudie une éventuelle composante génétique.
Il œuvre pour l'organisation de l'alcoologie en une spécialité et pour la création d'unités groupant des structures de prévention et de soins pour les alcoolo-dépendants.
Il développe divers enseignements dans le domaine.
Son *« Que sais-je ? »* [15] sur l'alcoolisme fait date.
Il participe à la rédaction du *« Dictionnaire de l'alcoologie »*.
Rédacteur en chef de la *« Revue de l'alcoolisme »*, il est, à partir de 1975, expert permanent puis membre du Haut Comité d'études et d'information sur l'alcoolisme.

[12] Expansion scientifique édit. Paris 1971
[13] Masson édit. Paris 1985
[14] Masson édit. Paris 1991
[15] PUF édit. Paris 1999

Il est membre titulaire de grandes sociétés savantes, nationales et internationales (notamment belge, espagnole, italienne) de gastroentérologie et d'alcoologie.
Il est cofondateur de la Société française d'alcoologie et membre de l'*European Society for medical research on alcoholism.*
Il fait connaître ses travaux par des communications à plus d'une dizaine de congrès internationaux hors de France : Prague, New York, Jérusalem, Rome, Varna, Bruxelles, Toronto, Kyoto, Helsinki, Santa Fé.

À l'Académie nationale de médecine il est élu correspondant national en 1984 et membre titulaire non résident en 1992, émérite en 2008.
Il est assidu aux séances du mardi auprès de son ami Georges David.
De 1983 à 2011 il a présenté 6 lectures à cette tribune, essentiellement sur l'alcoologie, si ce n'est la dernière du 20 mars 2011, une chronique historique sur la prévention des épidémies au XIXe siècle où resurgit l'historien.
Ce n'est qu'à partir de 2015 que des problèmes de santé nous ont privés de sa présence.

L'Homme a ses jardins secrets

La première et longue partie de cet exposé vous a conté Bernard Hillemand au sein d'une famille très unie.

Le 31 janvier 1953, il épouse Monique Philbert, ophtalmologiste, belle-sœur de Guy Offret, notre confrère. Les premières années du couple se passent à Paris. Ils habitent un appartement dans l'immeuble de la grand'mère de Bernard, rue Saint Placide. Bernard et Monique n'auront pas d'enfant.

En 1966 c'est Rouen où Bernard fera toute sa carrière hospitalo-universitaire.

À cette date il me confie la surveillance d'un traitement que son père ne doit interrompre sous aucun prétexte [16].

1991 c'est la retraite. Il regagne Paris, boulevard Malesherbes.

Dans l'hommage qu'il lui a rendu en l'église Saint Augustin, Michel Arsac écrit fort justement : *« La personnalité scientifique et humaniste de Bernard Hillemand était exceptionnelle et souvent insuffisamment appréciée en raison d'une discrétion personnelle extrême ».*

[16] Ma respectueuse sympathie pour Pierre Hillemand n'en fut que plus grande. Il avait été accueilli par Marcel Roux à l'hôpital de Vaugirard dès sa retraite. Il y donnait une consultation hebdomadaire mais surtout nous faisait bénéficier de sa très grande expérience et de la riche documentation iconographique qu'il avait accumulée au cours de sa carrière. Un jour, était-ce une grâce qui peut ne pas épargner un médecin ou malice de sa part, il me dit : *« Vous ne croyez pas, Hureau, que l'on pourrait arrêter le traitement. Mes rhumatismes vont mieux ».* C'était le diagnostic officiel qui lui avait été fourni. Comment pouvait-il y croire compte tenu de la spécificité du traitement ? Sa maladie était stabilisée. Je suis resté très ferme en dépit du caractère affirmé de mon patient : *« Il n'en n'est pas question, Monsieur, Bernard m'a demandé de continuer mes prescriptions. Je n'arrête rien ».* Grâce à ce traitement certes palliatif il survécut encore quelques années avant que la maladie ne l'emporte.

Outre son dévouement à ses malades, il exprime son humanisme de façon plus générale en fondant à Rouen un club du *Rotary International* qu'il fera participer à des actions locales mais également à de grands projets internationaux, en particulier en Afrique. Sa réintégration dans le Rotary parisien lui permet de poursuivre cette voie.

Bernard avait deux hobbies : l'histoire et les bateaux.

L'histoire, car en bon humaniste il croyait aux fondements de notre civilisation. C'est surtout l'histoire de la médecine qui l'intéresse, faisant revivre dans les divers domaines de ses spécialités les origines trop souvent méconnues ou plus ou moins volontairement oubliées de nos connaissances actuelles. Mais également l'histoire tout court en bon conteur des tranches d'actualité qu'il avait vécues, comme avait su le faire son père auparavant. C'est un historien confirmé qui sait mettre en doute les faits qu'il rapporte. Il a rendu hommage à sa sœur Anne dont les fonctions de documentaliste à la « Documentation française » lui ont été utiles.

La mer et les bateaux, c'est une passion depuis son enfance. Le Croisic est le port d'attache de toute la famille chaque été ; elle y a ses racines.
N'y a-t-il pas des gènes du côté maternel comme paternel ?

En effet Bernard, au fil de la plume, fait allusion à une branche normande maternelle de la famille [17] qui aurait construit des moteurs et des hélices pour les bateaux de transport maritime [18].
Si j'ajoute l'ancêtre de la branche Tahier, un certain Jéhan de Kerveno baptisé au Croisic le 25 juillet 1510 en l'église Notre Dame de Pitié, l'hérédité parle de loin.

Les Hillemand étaient par contre d'origine nantaise.

Le *« Bulletin des amis du Croisic »* publie, entre 1993 et 1998, 4 articles de Bernard où son talent d'historien le dispute à son goût pour la chose marine. Et pourtant me confie Anne, sa sœur, il n'avait pas tellement le pied marin.

---

[17] Ce sont les Mazeline-Cody. Ils avaient une grande propriété à Graville-Sainte Honorine dont Anne se souvient très bien.

[18] À propos de son retour d'Angleterre à la mi-août 1939 Bernard écrit : « Mon retour... se fit sur un bateau de la ligne Newhaven-Dieppe dont une écoutille ouverte laissait voir la machine frappée d'une inscription « Forges et Chantiers de la Méditerranée. Le Havre 19. ». J'étais sur un bateau construit par l'entreprise créée par des aïeux ». Dans la première moitié du XIXe siècle Mazeline-père exploite au Havre un atelier de forge et serrurerie rue St Jacques. Les deux fils, qui succèdent à leur père, développent l'activité et transfèrent les ateliers place Ste Cécile, puis acquièrent des terrains le long du canal Vauban.Vers 1844, les frères Mazeline commencent la fabrication de machines marines et d'hélices de bateaux: ils obtiennent la médaille d'or à l'exposition universelle de 1844. En 1847, l'effectif est de 360 salariés. En 1856, les Ateliers Mazeline deviennent « Chantiers et Ateliers du Canal Vauban, Mazeline et Cie ». En 1863, à la suite d'une fusion avec Monsieur Armand de Bordeaux, ils prennent le nom de « Cie Anonyme des Chantiers de l'Océan ». En 1871-1872, les « Forges et Chantiers de la Méditerranée », installés à la Seyne rachètent les chantiers Mazeline et achètent également des terrains qui formeront les « Chantiers de Graville ». L'effectif de « Mazeline » est à cette époque de 920 salariés. Actuellement, après de multiples rachats, les Ateliers Mazeline devenus « Dresser-Rand SA » sont spécialisés dans la fabrication de compresseurs centrifuges et alternatifs, de turbines à gaz, de turbines à vapeur et d'installations de forage.

Troisième d'une lignée d'anciens internes des Hôpitaux de Paris [19], Bernard doit se faire un prénom. Il y a parfaitement réussi. Il s'est fait un nom en hépato-gastroentérologie en suivant l'évolution de la discipline et en modernisant son service tout en gardant le goût paternel pour le mélange des genres, spécialement avec la neurologie.

L'alcoologie lui doit beaucoup et ses interventions dans notre académie dont il fut deux fois lauréat étaient écoutées sur le sujet.

Il était Officier des Palmes académiques.

2015 fut son année néfaste. Monique Hillemand décède le 30 mars. Moralement et physiquement il s'en remet très mal. Il ne lui survivra que 7 mois.

Ses obsèques ont été célébrées en l'église Saint Augustin, sa paroisse, le 2 novembre 2015, suivies de son inhumation auprès de son épouse dans le caveau familial du Croisic.

Au nom de l'Académie nationale de médecine à laquelle Bernard Hillemand était très attaché, j'exprime à sa sœur Anne qui n'a pu se déplacer et à sa famille toute notre sympathie attristée.

[19] Le grand-père Hillemand né en 1859 — IHP promotion 1884 ; le père, Pierre Hillemand, né en 1885 — IHP promotion 1921 ; le fils, Bernard Hillemand, né en 1923 — IHP promotion 1950.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1309-1313, séance du 20 septembre 2016

Séance dédiée : « La maladie de Lyme »

INTRODUCTION

La maladie de Lyme : quels enjeux médicaux et sociétaux ?

Mots-clés : Maladie de Lyme. Tiques

Lyme disease: Medical and social problems

Key-words: Lyme disease. Ticks

Patrick CHOUTET *

La maladie de Lyme est une zoonose transmise, en France, par la piqûre d'une tique, *Ixodes ricinus*. Due à une bactérie du genre *Borrelia*, elle est devenue un sujet d'actualité médiatique par la remise en cause, par des associations de malades et des médecins, de certaines conclusions et recommandations, notamment celles rédigées aux États-Unis en 2006 sur la Borréliose de Lyme et des maladies transmises par les tiques [1] et celles de la conférence de consensus qui a eu lieu en France la même année [2].

L'Académie nationale de médecine a souhaité organiser le 20 septembre 2016 une séance dédiée à la maladie de Lyme pour prendre position face à ces polémiques qui ont pour principale origine des souffrances de malades qui ne se sentent pas entendus et qui considèrent que leurs troubles sont liés à des piqûres de tiques ou à d'authentiques maladies de Lyme non diagnostiquées, non ou insuffisamment traitées.

ENJEUX MÉDICAUX ACTUELS DE LA MALADIE DE LYME

Les tiques considérées comme un danger émergent pour la santé humaine et un questionnement fortement médiatisé sur la maladie de Lyme sont des enjeux importants de santé publique et nécessitent une réponse institutionnelle forte.

* Université François Rabelais, Tours ; Institut National de Médecine Agricole (INMA), 14 rue Auguste Comte, 37000 Tours.

Les tiques

Les tiques sont des vecteurs de nombreux agents pathogènes infectieux, bactériens, viraux, parasitaires. Elles représentent un danger émergent pour la santé humaine du fait de l'augmentation des conditions favorisant leur développement : changements climatiques, augmentation de la surface forestière, augmentation des populations de réservoirs et d'hôtes. Si plusieurs agents pathogènes transmis après piqûres de tiques sont bien connus (*Borrelia*, virus de l'encéphalite à tiques...), d'autres ont été récemment retrouvés dans les tiques (*Anaplasma*, *Bartonella*, Neoehrlichia mikurensis...) dont le diagnostic biologique peut-être actuellement difficile ou non disponible et faisant discuter l'éventuelle responsabilité de ces agents infectieux à l'origine des symptômes dont se plaignent les malades après piqûres de tiques et l'éventualité de co-infections.

Questionnements sur la maladie de Lyme

Le diagnostic de maladie de Lyme repose sur la confrontation de données cliniques, biologiques et épidémiologiques. Si le diagnostic clinique des formes primaires sur la constatation d'un érythème migrant et la notion d'une piqûre de tique peut être facile, le diagnostic des formes secondaires et tertiaires bénéficie de l'apport de la biologie. Par contre le diagnostic peut être plus difficile notamment par des aspects cliniques inhabituels et par les limites ou une interprétation incertaine des examens biologiques.

Les traitements sont bien codifiés surtout pour les formes primo-secondaires et en règle générale permettent leur guérison.

La principale controverse vient de situations cliniques tardives invalidantes avec une sérologie positive, douteuse voire négative et l'absence de solutions thérapeutiques efficaces. S'agit-il d'authentiques maladies de Lyme nécessitant une prise en charge particulière (infection persistante, « Lyme chronique » ou « syndrome post-Lyme »), ou d'une co-infection ou d'une autre infection qui pourrait bénéficier d'un traitement spécifique, voire d'une autre maladie non infectieuse ?

Les principes de la **prévention des piqûres de tiques et de la maladie de Lyme** sont simples mais doivent être enseignés et appliqués : signalement des zones avec présence de tiques, des risques de piqûres et d'infections transmises ; port de vêtements couvrants ; utilisation éventuelle de répulsifs ; examen systématique du revêtement cutané après séjour en zone à risque ; extraction mécanique des tiques le plus rapidement possible après leur attachement ; surveillance des zones de piqûre et en cas de symptôme informer le médecin de l'existence de piqûres de tiques ou d'une possible exposition.

Recommandations

En France les premières recommandations sur les démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives de la Borréliose de Lyme ont été faites à la suite d'une

conférence de consensus organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) avec la participation de 6 autres sociétés savantes en décembre 2006 [2].

Suite à cette conférence des associations de malades et des médecins se sont progressivement regroupés pour une reconnaissance et une prise en charge adaptée des symptômes prolongés, « chroniques » après piqûre de tique.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a rédigé deux avis sur la maladie de Lyme : avis du 28 mars 2014 (saisine du Directeur Général de la Santé pour un état des connaissances et proposer des axes de recherche) et avis du 19 février 2016 (à propos des différents modes de transmission des *Borrelia*) [3, 4].

La SPILF a publié, en juillet 2016, une position à propos de la maladie de Lyme en réaction à la médiatisation importante de cette maladie [5]. Elle conclut que fonction des données récentes de la littérature médicale il n'y a pas lieu de réviser la conférence de consensus de 2006. Par contre elle soutient et s'implique dans des projets de recherche structurés chez des patients ayant des signes cliniques persistants après morsure de tique. Leurs résultats pourraient conduire à reconsidérer notre compréhension de ces situations difficiles et faire bénéficier les patients et leurs médecins de bilans exhaustifs standardisés et de répondre à leurs questions.

Aux États-Unis, l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) avait publié des guidelines en 2006 [1]. À la demande des autorités de santé et en raison de nombreuses controverses de la part de malades et de médecins notamment généralistes, une révision avait été faite en 2010 [6]. La persistance de ces questionnements, relayés par l'ILADS (International Lyme and Associated Diseases Society) et les prises de position des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ont conduit l'IDSA à publier un « project plan » de révision des guidelines avec plus de 80 questions à soumettre à un jury dont la composition était précisée. Ce projet a été soumis à consultation publique internationale en mars 2015 [7]. En avril 2016 l'IDSA a publié le nouveau projet tenant compte des remarques reçues. De nouvelles guidelines sont annoncées pour 2017.

En Europe il existe deux institutions impliquées : l'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) et l'EUCALB (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis). Les principaux experts de la Maladie de Lyme sont regroupés dans l'EUCALB et standardisent à l'échelle de l'Europe les stratégies de prise en charge, notamment les tests biologiques.

ENJEUX SOCIÉTAUX ACTUELS DE LA MALADIE DE LYME

Les relations entre les êtres humains et les animaux sont paradoxales. D'une part la promiscuité avec les animaux domestiques et sauvages augmente avec de nouveaux animaux de compagnie, porteurs d'agents pathogènes pour l'homme. D'autre part les tiques sont devenues une peur et la maladie de Lyme a pu être considérée comme un risque mortel.

Les comportements de l'homme vis-à-vis de son environnement témoignent de la non prise en considération qu'il fait partie du « système terre ». Les inter-réactions entre les différentes composantes de ce « système terre » nécessitent une connaissance des différents biotopes et écosystèmes et par voie de conséquence des risques notamment de transmission infectieuse. De cette connaissance découle une évaluation des risques et donc des comportements adaptés de prévention.

Les politiques de santé dans des sociétés libérales et démocratiques ont l'impérieuse obligation, pour être crédibles et éthiques, d'impliquer toutes les parties prenantes dans leur élaboration et leur suivi. Ces démarches participatives tiennent ainsi compte des professionnels de santé (humaine et vétérinaire), des chercheurs, des régimes de protection sociale, des associations de malades et selon les cas d'autres professionnels en sciences humaines et sociales.

Le politique, décideur, doit ainsi organiser cette consultation en instituant, de façon transparente et en prévenant tout conflit d'intérêt, une structure de pilotage pour assurer la cohérence de la démarche, son déroulement, ses conclusions et son évaluation.

Les médias ont un rôle essentiel comme révélateurs et amplificateurs des messages des parties prenantes. Piliers d'une société démocratique, leur métier est un des plus influents et leur responsabilité est donc majeure dans l'évolution des opinions du grand public. Les mots (parlés, écrits) et les images sont une « arme » redoutable qui peuvent nourrir des peurs...Que penser par exemple de titres lus dans la presse cet été : « Maladie de Lyme. L'épidémie qu'on vous cache » ou « Maladie de Lyme. Le tueur masqué » ? L'exercice des journalistes est difficile pour garder une bonne distance entre d'une part leurs missions d'information, d'éducation, d'interrogation, d'interpellation, d'investigation et d'explication et d'autre part leurs contraintes éditoriales et économiques. La mission délicate et nécessaire du journaliste est d'arriver au plus près de la vérité des faits, c'est-à-dire s'attacher à la véracité des données, c'est-à-dire à leur authenticité, sincérité et exactitude.

Cette **séance de l'Académie nationale de médecine** répond à sa mission d'aider les décideurs dans l'élaboration de leurs politiques de santé. D'autant plus que la ministre des affaires sociales et de la santé a annoncé, pour la fin du mois de septembre 2016, un plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques. Si le consensus est peut-être illusoire car c'est une articulation délicate entre le débat (rationnel) et le conflit (passionnel), reconnaître l'existence d'antagonismes, de controverses est une étape nécessaire pour organiser leur confrontation et faire progresser la connaissance et donc l'art médical [8]. L'Académie d'une part représente un des lieux qui permettent le contradictoire et aux experts de partager ce qui est reconnu et ce qui est incertain, et d'autre part peut proposer et soutenir des études et recherches nécessaires pour améliorer les connaissances et donc la prise en charge des patients.

Plusieurs intervenants ont été sollicités pour aider l'Académie à répondre à ces missions. Le professeur Daniel Christmann, médecin clinicien à Strasbourg, rap-

pelle ce qu'est la maladie de Lyme et les moyens d'en faire le diagnostic. Le Professeur Christian Perronne, médecin clinicien à Garches discute la responsabilité de la maladie de Lyme comme étiologie des sémiologies persistantes polymorphes après piqûre de tique. Le Professeur Benoît Jaulhac, responsable du Centre National de Référence des *Borrelia* à Strasbourg, présente les tests biologiques disponibles avec leurs performances et leurs limites ainsi que leurs interprétations selon les situations cliniques. Muriel Vayssier-Taussat, microbiologiste, directrice de l'unité mixte de recherche BIPAR (INRA-Ecole vétérinaire-Anses) à Maisons-Alfort, fait un point d'actualité sur les tiques et les différents agents pathogènes transmis par les tiques ainsi que les moyens de la prévention de leurs piqûres. Enfin le Professeur François Bricaire propose des recommandations au nom de l'Académie pour faire progresser ensemble nos connaissances sur les maladies transmises après piqûres de tiques dans le respect des bonnes pratiques de recherche et pour répondre au mieux aux interrogations des malades et de leurs médecins.

RÉFÉRENCES

[1] IDSA guidelines. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, Human granulocytic Anaplasmosis, and babesiosis : clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006 ; 43:1089-134. [En ligne] Disponible sur : www.idsociety.org

[2] SPILF. Conférence de consensus Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. Texte court. Med Mal Infect. 2007 ; 37:487-95. [En ligne] Disponible sur : www.infectiologie.com

[3] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis du 28 mars 2014. La borréliose de Lyme. [En ligne] Disponible sur : www.hcsp.fr

[4] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis du 19 février 2016. Avis relatif à la borréliose de Lyme (modes de transmission chez *Borrelia*). [En ligne] Disponible sur : www.hcsp.fr

[5] SPILF. Position de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française à propos de la Maladie de Lyme. Juillet 2016. [En ligne] Disponible sur : www.infectiologie.com

[6] IDSA Public Policy. Final report of the Lyme disease review panel of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010;51:1-5.

[7] IDSA/AAN/ACR. Panel response to public comments on the IDSA/AAN/ACR Lyme disease guideline development project plan. April 2016. [En ligne] Disponible sur : www.idsociety.org

[8] Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique. « Recommandations par consensus formalisé ». décembre 2010. [En ligne] Disponible sur : www.has-sante.fr

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1315-1323, séance du 20 septembre 2016

COMMUNICATION

Comment poser un diagnostic de maladie de Lyme ?

MOTS-CLÉS : *BORRELIA BURHDORFERI*. MALADIE DE LYME. TIQUES. IXODES

How set a diagnosis of Lyme disease?

KEY-WORDS : *BORRELIA BURGDORFERI*. LYME DISEASE. TICKS. IXODES

Daniel CHRISTMANN *

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

RÉSUMÉ

Infection due à des bactéries appartenant au complexe Borrelia burgdorferi *sensu lato, transmises par piqûres de tiques du genre* Ixodes*, la borréliose de Lyme est une infection qui peut être polysystémique. Ses manifestations cliniques, pour certaines anciennement décrites, sont mieux connues depuis l'identification des germes et la mise au point des techniques diagnostiques. À l'exception de quelques aspects très spécifiques, la symptomatologie clinique où dominent les atteintes neurologiques et articulaires, est très protéiforme pouvant être partagée avec d'autres pathologies. Sur la base des données anamnestiques et des tests sérologiques, le diagnostic sera en général facile à établir, conforté par une antibiothérapie adaptée efficace.*

SUMMARY

Lyme borreliosis is a polysystemic disease due to infection by bacteria belonging to the Borrelia burgdorferi *sensu lato complex, transmitted by* Ixodes *ticks. Clinical manifestations, some of which described for a long time, are better known since the identification of the bacteria and the development of diagnostic techniques. Except for some specific and characteristic features, clinical signs or symptoms, where prevail neurological and articular manifestations, are very protean and can be shared with other pathologies. On the basis of*

* Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Nouvel Hôpital Civil, 1 Place de l'Hôpital, Hôpitaux Universitaires, 67091 Strasbourg Cedex.

Tirés à part : Professeur Daniel CRISTMANN, même adresse
Article reçu le 25 août 2016, accepté le 19 septembre 2016

anamnestic data and serologic tests, the diagnosis, generally easy to establish, is consolidated by an effective adapted antibiotherapy.

COMMENT POSER UN DIAGNOSTIC DE MALADIE DE LYME ?

La borréliose de Lyme (BL) est une infection due à un spirochète du genre *Borrelia* dont il existe plusieurs espèces regroupées sous le complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato [1, 2]. Ces germes sont transmis par piqûre de tiques du genre *Ixodes*, *I. ricinus* en Europe de l'Ouest [3]. Si certaines manifestations cliniques sont anciennement décrites, leur cause n'était pas connue avant l'identification de ces bactéries au début des années 80, permettant sur la base de données biologiques, de reconnaître différents tableaux cliniques parmi lesquels les atteintes neurologiques et articulaires sont prédominantes.

En l'absence de traitement, l'évolution de cette infection va permettre de reconnaître 3 phases cliniques :

La première phase correspond à l'atteinte initiale qui fait suite à la contamination par la piqûre d'une tique infestée. La lésion cutanée qui apparaît est pathognomonique, l'érythème chronique migrant (ECM) ou érythème migrant (EM) ou érythème de Lipschütz [4, 5]. La lésion se développe en général une dizaine de jours après la piqûre, est érythémateuse d'extension centrifuge prenant un aspect en cocarde de taille très variable de quelques centimètres à plusieurs dizaines de centimètres, avec une bordure érythémateuse et une zone médiane ayant repris un aspect presque normal centrée par le point de piqûre [6]. Cette lésion est en général asymptomatique en dehors de l'aspect réalisé et peut donc passer inaperçue. Elle n'est pas accompagnée de fièvre et peut parfois être légèrement prurigineuse. La localisation est variable, dépend de la zone de piqûre, avec notamment chez l'enfant une localisation possible au cuir chevelu ou dans le région rétro-auriculaire [7]. Des formes moins typiques sont possibles prenant un aspect diffusément érythémateux, ou parfois vésiculeux au centre de la lésion [8]. En l'absence de traitement, l'ECM va progressivement disparaître en 4 à 6 semaines sans laisser de cicatrice. Cette lésion est typique et aucun examen complémentaire ne s'avère justifié. La sérologie est à ce stade souvent négative, situation qui pourrait être à l'origine d'un retard à la prise en charge thérapeutique.

En l'absence de traitement, les germes vont atteindre en profondeur de la peau, la microcirculation entrainant leur dissémination vers différents tissus à l'origine de la phase secondaire de la BL. Cette phase bactériémique, encore qualifiée de primo-secondaire peut se traduire dans 25 à 50 % des cas, par quelques symptômes discrets, rapidement régressifs en 1 mois comme une fébricule, des céphalées ou des arthralgies [9].

La phase secondaire va se traduire par des manifestations cliniques variées où prédominent les atteintes neurologique (70 à 80 %) et articulaires (50 %) en Europe. Il s'agit d'atteintes qui sont de nature infectieuse et qui peuvent se révéler 1 mois à 2 ans après la contamination initiale.

Au plan neurologique, les tableaux réalisés peuvent être une méningite isolée, une méningoencéphalite ou des atteintes nerveuses périphériques.

Les atteintes nerveuses concernent d'une part les nerfs périphériques et d'autre part les nerfs crâniens [10, 11, 12]. Les différents nerfs crâniens peuvent être concernés et leur atteinte a été rapportée dans la littérature. Néanmoins la paralysie du nerf facial prédomine et doit, notamment dans les zones géographiques à risque, faire systématiquement rechercher une BL. L'atteinte des nerfs périphériques va habituellement se traduire par un aspect de méningoradiculite sensitive, tableau qui avait été décrit la première fois en 1922 par Garin et Bujadoux, auteurs qui avaient déjà noté le rôle d'*Ixodes* dans cette atteinte [13].

L'atteinte méningée isolée est possible mais probablement sous-estimée car la symptomatologie est souvent discrète. Elle ne présente pas de caractère spécifique et régresse spontanément mais de façon plus rapide sous antibiothérapie [14].

L'atteinte du système nerveux central correspond à une encéphalite ou une méningoencéphalite qui peut s'exprimer de façon très variable : troubles de la mémoire, de la concentration, de l'humeur, asthénie inhabituelle marquée et prolongée [12, 14, 15]. Certains tableaux neurologiques comme des observations d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou d'hématomes intra-cérébraux restent discutés. Dans ces observations existait un antécédent de piqûre de tique, d'ECM ou d'autres manifestations neurologiques ou articulaires en rapport avec une BL. Des accidents ischémiques cérébraux transitoires, parfois récidivants, en l'absence de facteur de risque vasculaire ont été rapportés dans 1 % des neuroborrélioses en Europe [16, 17].

Quelques cas de tableaux psychiatriques ont fait l'objet de publication souvent sous forme d'observation isolée. Les signes étaient très variables, comportant des tableaux de dépression sévère, de délire paranoïaque, de catatonie, d'hallucinations, de troubles obsessionnels compulsifs, de tableaux de schizophrénie [18, 19]. Les examens complémentaires étaient anormaux avec des perturbations à l'EEG, une sérologie de Lyme positive dans le LCR et une synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia*. Dans certains cas autopsiques, *Borrelia* a pu être identifié dans le tissu nerveux. D'autre part une antibiothérapie adaptée permettait une évolution favorable dans la majorité des cas.

Les phénomènes articulaires sont prédominants aux USA mais ont probablement été initialement sous estimés en Europe. En effet, il semble que près de 50 % des patients rapportent de telles manifestations. Au début, il s'agit plutôt d'arthralgies de caractère inflammatoire touchant les grosses et moyennes articulations, alors que l'atteinte des petites articulations, notamment des doigts est rarement observée. Sans traitement et plus tardivement, s'installent de véritables arthrites associées alors à des épanchements articulaires d'importance variable [20]. Le tableau réalisé est plutôt celui de monoarthrites, parfois d'oligoarthrites asymétriques. L'évolution peut être prolongée mais la mise sous antibiotique permet d'obtenir une résolution plus rapide de ce tableau. Dans certains cas, et malgré un traitement adapté, la symptomatologie régresse très lentement, situation qui peut être associée à la

présence d'un groupe HLA-DR4 et HLA-DRB1 [21]. Il s'agit d'arthrites infectieuses. Les bactéries sont parfois présentes dans le liquide articulaire mais touchent régulièrement le tissu synovial. À l'analyse du liquide, on note une réaction inflammatoire ainsi qu'une réaction leucocytaire mais la culture standard est négative. À noter qu'à cette phase, l'examen radiologique des articulations atteintes est sans particularité.

Différentes autres localisations de l'infection ont été décrites au cours de la phase secondaire et doivent être systématiquement recherchées. L'atteinte cardiaque est rapportée dans environ 10 % des cas. Elle peut concerner le péricarde ou le myocarde alors qu'aucune lésion endocardique n'a été décrite. La péricardite est peu symptomatique. L'évolution est en général prolongée sur 1 à 2 ans mais ne se fait jamais vers la constriction [22]. L'atteinte myocardique est liée à la présence de *B. burgdorferi* dans le myocarde ainsi que l'a montrée l'analyse des biopsies du myocarde [23]. Le tableau clinique réalisé est soit celui de dysfonctionnement du myocarde s'exprimant par une insuffisance cardiaque, soit des troubles de la conduction atrio-ventriculaire de degré variable, pouvant être un bloc auriculo-ventriculaire complet, toujours réversible sous traitement mais nécessitant la mise en place d'une stimulation cardiaque transitoire [24-26].

L'atteinte musculaire présente dans 10 % des cas est une myosite infectieuse se manifestant par des myalgies, des crampes et une faiblesse musculaire d'évolution favorable sous traitement [27]. Les muscles orbitaires peuvent être touchés et être le siège d'un œdème à l'origine d'une exophtalmie [28].

L'atteinte ophtalmique est souvent transitoire, n'a pas de spécificité particulière et passe en général inaperçue en l'absence d'interrogatoire soigneux. À coté des myosites orbitaires, différents tableaux cliniques sont décrits : uvéite antérieure granulomateuse, chorio-rétinite, neuropathie optique, œdème papillaire de stase [29-32]. Cette atteinte serait plus marquée avec *B. garinii*.

Des troubles urinaires en rapport avec une dysfonction du détrusor ont été décrits [33].

Une atteinte est particulière et touche plutôt l'enfant. Il s'agit du lymphocytome cutané bénin borrélien (LCB), plus souvent associé à *B. afzelii* ou *B. garinii*, situation qui explique sa présence en Europe. Cette lésion infiltrée, parfois nodulaire, indolore correspond à un amas lymphocytaire qui au cours de la BL est surtout localisée au lobule de l'oreille, à la région périmamelonnaire ou au scrotum [7, 34, 35].

Au cours de cette phase, il est possible de noter de nouvelles lésions d'ECM en l'absence de nouvelle piqûre de tique. L'aspect clinique reste typique sans le point central lié à la piqûre. Cette situation est notée dans 5 % des cas en Europe et 50 % des cas aux USA [7, 36].

Dans son évolution naturelle, la BL peut se manifester jusqu'à 3 à 5 ans après la contamination dans le cadre de la phase tertiaire de l'infection. À ce stade, les

germes sont toujours présents dans certains tissus mais vont également être à l'origine de phénomènes inflammatoires ou de réactions dysimmunitaires, situation expliquant certaines manifestations cliniques où prédominent les atteintes neurologiques et articulaires.

L'atteinte articulaire se traduit par des tableaux d'arthrite prolongée qui touchent les mêmes articulations qu'en phase secondaire. L'articulation peut être le siège d'épanchement alors qu'à ce stade les données de l'imagerie traduisent des lésions cartilagineuses expliquant certaines douleurs résiduelles après le traitement [37, 38].

Au plan neurologique, plusieurs tableaux sont rapportés. L'atteinte méningée correspond à une méningite chronique avec essentiellement des céphalées persistantes. L'analyse du LCR révèle une réaction lymphocytaire associée à une protéinorachie modérée. L'ensemble de ces anomalies régresse lentement après le traitement antibiotique [39].

L'atteinte encéphalitique est plus polymorphe rappelant les tableaux neurologiques plus classiques de sclérose en plaque ou de sclérose latérale amyotrophique [40]. L'expression clinique est plus complexe parfois associée à des manifestations psychiatriques. L'IRM met en évidence des hypersignaux peu spécifiques dans la substance blanche. Certains aspects cliniques correspondent à des tableaux de neuropathies périphériques, sensitives ou sensitivo-motrices. Sous traitement ces symptômes régressent lentement, parfois incomplètement [41, 42].

Décrite dès la fin du XIX^{e} siècle, l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) ou maladie de Pick-Herxheimer, correspond à une infection chronique de la peau, plus souvent liée à *B. afzelii*. Elle touche un membre ou un segment de membre avec une première phase d'infiltration modérée de la peau puis secondairement une phase d'atrophie du derme laissant un épiderme très fin de coloration brunâtre non réversible malgré le traitement [43, 44].

Retenir le diagnostic de BL repose sur un certain nombre de critères. La notion essentielle de piqûre de tique n'est retrouvée que dans la moitié des cas. Les tableaux cliniques sont très variables et à l'exception de l'ECM et de l'ACA, différents diagnostics peuvent être envisagés devant les autres tableaux cliniques. Les examens complémentaires et notamment la sérologie correctement réalisée et interprétée permettra le diagnostic dans la majorité des cas [45, 46, 47]. Certains examens n'ont aucune valeur diagnostique, d'autres, comme les techniques d'amplification géniques sont du domaine de la recherche.

Au terme de ce bilan clinique et biologique est envisagé le traitement antibiotique qui doit satisfaire plusieurs données fondamentales en dehors de son activité sur *Borrelia*. Il s'agit d'une part du caractère tolérant des *Borrelia* vis à vis des pénicillines et d'autre part de leur localisation parfois intracellulaire comme l'ont montré différentes études [48, 49]. La durée du traitement reste basée sur la localisation de l'infection et de son délai diagnostique sans toutefois dépasser 4 semaines en particulier pour la phase tertiaire [50].

Au terme de cette prise en charge, seule une surveillance clinique est recommandée, les données sérologiques ne régressant que très lentement et incomplètement.

La borréliose de Lyme, de fréquence variable selon les régions, a vu sa symptomatologie se préciser après la découverte des bactéries responsables, permettant la mise au point de tests diagnostiques. Au terme d'une prise en charge antibiotique qui doit satisfaire certains critères, l'évolution est très habituellement favorable. Il faut toutefois noter que les anticorps développés par le patient ne sont pas protecteurs, expliquant l'absence actuelle de vaccin. La prévention reste donc essentielle et repose sur celle des piqûres de tiques.

RÉFÉRENCES

[1] Schramm F, Grillon A, De Martino S, Jaulhac B. La borréliose de Lyme. Rev Francophone des Laboratoires. 2013;457:35-49.

[2] Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease : a tick-borne spirochetosis ? Science. 1982;216:1317-24.

[3] Gern L, Estrada-Pena A A, Frandsen F, Gray JS, Jaenson TGT, Jondejan F, Kahl O, Korenberg E, Mehl R, Nuttal L. European reservoir hosts of Borrelia burgdorferi sensu lato. Zent. bl. Bakteriol. 1998;287:196-204.

[4] Afzelius A. Verhandlungen des dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm. Arch Dermatol Syph. 1910;101:405-6.

[5] Lipschütz B. Uber eine seltene Erythemform (erythema chronicum migrans). Arch Dermatol Syph. 1913;118:349-56.

[6] Asbrink E, Olsson I. Clinical manifestations of erythema migrans Afzelius in 161 patients. Acta Derm Venereol (Stockh). 1985;65:43-52.

[7] Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringner A, Elmrud H, Carlsson M, Runehagen A, Svanborg G, Norrby R. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N Engl J Med. 1995;333:1319-24.

[8] Lipsker D, Antoni-Bach N, Hansmann Y, Jaulhac B. Long term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. Br J Dermatol. 2002;146:872-6.

[9] Wormser GP, Mc Kenna D, Carlin J, Nadelman RB, Cavaliere F, Holmgren D, Byrne DW, Nowakowski J. Hematogenous dissemination in early Lyme disease Ann Intern Med. 2005; 142:751-5.

[10] Pachner AR, Steere AC. The triad of neuralgic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. Neurology. 1985;35:47-53.

[11] Kindstrand E. Lyme borreliosis and cranial neuropathy. J Neurol. 1995;242:658-63.

[12] Ragnaud JM, Morlat P, Buisson M, Ferrer X, Orgogozo JM, Julien J, Beylot J, Aubertin J. Neurologic manifestations of Lyme disease. A propos of 25 cases. Rev Med Interne. 1995; 16:487-94.

[13] Garin C, Bujadoux C. Paralysie par les tiques. J Med Lyon. 1922;71:765-7.

[14] Ochsmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schafer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. J Neurol. 1998;245:262-72.

[15] Halperin JJ, Luft BJ, Anand AK, Roque CT, Alvarez O, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Lyme neuroborreliosis : central nervous system manifestations. Neurology. 1989;39:753-9.

[16] Reik L Jr. Stroke due to Lyme disease. Neurology. 1993;43:2705-7.

[17] Scheid R, Hund-Georgiadis M, von Cramon DY. Intracerebral haemorrhage as a manifestation of Lyme neuroborreliosis ? Eur J Neurol. 2003;10:99-101.

[18] Fallon BA, Nields JA, Parsons B, Liebowitz MR, Klein DF. Pyschiatric manifestations of Lyme borreliosis. J Clin Psychiatry. 1993;54:263-8.

[19] Roelcke U, Barnett W, Wilder-Smith E, Sigmund D, Hacke W. Untreated neuroborreliosis : Bannwarth's syndrome evolving into acute schizophrenia-like psychosis. A case report. J Neurol. 1992;239:129-31.

[20] Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. Ann Intern Med. 1987;107:725-31.

[21] Steere AC, Dwyer E, Winchester R. Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR and HLA-DR2 alleles. N Engl J Med. 1990;323(4):219-23.

[22] Briant C, Roye K, Kutscher AH. Pericarditis as a manifestation of Lyme disease. J Emerg Nurs. 1997;23:525-9.

[23] Stanek G, Klein J, Bittner R, Glogar D. Isolation of Borrelia burgdorferi from the myocardium of a patient with a longstanding cardiomyopathy. N Engl J Med. 1990;323:249-52.

[24] Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, Alexander J, Berger HJ, Wolfson S, Malawista SE. Lyme carditis : cardiac abnormalities of Lyme disease. Ann Intern Med. 1980;93:8-16.

[25] Rosenfeld ME, Beckerman B, Ward MF, Sama A. Lyme carditis : complete AV dissociation with episodic asystole presenting as syncope in the emergency department. J Emergency Med. 1999;17:661-4.

[26] Resnick JW, Braunstein DB, Walsh RL, Smith CR, Wolfson PM, Gierke LW, Gorelkin L, Chandler FW. Lyme carditis. Electrophysiologic and histopathologic study. Am J Med. 1986; 81:923-7.

[27] Frey M, Jaulhac B, Piemont Y, Marcellin L, Boohs PM, Vautravers P, Jesel M, Kuntz JL, Monteil H, Sibilia J. Detection of Borrelia burgdorferi DNA in muscle of patients with chronic myalgia related to Lyme disease. Am J Med. 1998;104:591-4.

[28] Carvounis PE, Mehta AP, Geist CE. Orbital myositis associated with Borrelia burgdorferi (Lyme disease) infection. Ophtalmology. 2004;111:1023-8.

[29] Lesser RL. Ocular manifestations of Lyme disease. Am J Med. 1995;98:60S-62S.

[30] Jacobson DM, Frens DB. Pseudotumor cerebri syndrome associated with Lyme disease. Am J Ophtalmol. 1989;107:81-2.

[31] Isogai E, Isogai H, Kotake S, Yoshikawa K, Ichiishi A, Kosaka S, Sato N, Hayashi S, Oguma K, Ohno S. Detection of antibodies against Borrelia burgdorferi in patients with uveitis. Am J Ophtalmol. 1991;112:23-30.

[32] Rosenbaum JT, Rahn DW. Prevalence of Lyme disease among patients with uveitis. Am J Ophtalmol. 1991;112:462-3.

[33] Puri BK, Shah M, Julu PO, Kingston MC, Monro JA. Urinary bladder detrusor dysfunction symptoms in Lyme disease. Int Neurourol J. 2013;17:127-9.

[34] Picken RN, Strl F, Ruzic-Sabljic E, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et *al.* Molecular subtyping of Borrelia burgdorferi sensu lato isolates from five patients with solitary lymphocytoma. J Invest Dermatol. 1997;108:92-7.

[35] Colli C, Leinweber B, Mullegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. Borrelia burgdorferi-associated lymphocytoma cutis : clinicopathologic, immunophenotypic and molecular study of 106 cases. J Cutan Pathol. 2004;31:232-40.

[36] Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS et *al.* Lyme disease in children in southeastern Connecticut. N Engl J Med 1996;335:1270-4.

[37] Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med. 2001;345:115-25.

[38] Limbach FX, Jaulhac B, Puechal X, Monteil H, Kuntz JL, Piemont Y, Sibilia J. Treatment resistant Lyme arthritis caused by Borrelia garinii. Ann Rheum Dis. 2001;60:284-6.

[39] Halperin JJ, Little BW, Coyle PK, Dattwyler RJ, Lyme disease : cause of a treatable peripheral neuropathy. Neurology. 1987;37:1700-6.

[40] Schmutzhard E. Multiple sclerosis and Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr. 2002; 114:539-43.

[41] Halperin JJ. Lyme disease and the peripheral nervous system. Muscle Nerve. 2003;28:133-43.

[42] Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirkanen R, Asbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans — a late Borrelia manifestation. Acta Neurol Scand. 1997; 95:338-45.

[43] Grosshans E. La maladie de Pick Herxheimer. Ann Dermatol Venereol. 2002;129:1063-6.

[44] Brehmer-Andersson E, Hovmark A, Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans : histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. Acta Dermatol Venereol (Stockh). 1998;78:207-13.

[45] Wilske B. Diagnosis of Lyme borreliosis in Europe. Vector Borne Zoonotic Dis. 2003;3:215-27.

[46] Baranton G, Postic D, Saint Girons I, Boerlin P, Piffaretti JC, Assous M, et *al.* Delineation of Borrelia burgdorferi sensu stricto, Borrelia garinii sp. Nov., and group VS461 associated with Lyme borreliosis. Int J Syst Bacteriol. 1992;42:378-83.

[47] Norman GL, Antig JP, Bigaignon G, Hogrefe WR. Serodiagnosis of Lyme borreliosis by Borrelia burgdorferi sensu stricto, B. garinii and B. afzelii western blots (immunoblots). J Clin Microbiol. 1996;34:1732-8.

[48] Ma Y, Sturrock A, Weis JJ. Intracellular localization of Borrelia burgdorferi within human endothelial cells. Infect. Immun. 1991;59:671-8.

[49] Girschick HJ, Huppertz HI, Rüssmann H, Krenn V, Karch H. Intracellular persistence of Borrelia burgdorferi in human synovial cells. Rheumatol Int. 1996;16:125-32.

[50] Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et preventives 16e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse. [En ligne] Disponible sur : www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2006-lyme-long.pdf

DISCUSSION

M. Jean-Marc LÉGER

La question la plus souvent posée en neurologie est celle de la responsabilité éventuelle d'une maladie de Lyme dans l'étiologie d'une neuropathie multiple. L'European Federation of Neurological Societies *a émis il y a 5 ans des recommandations pour le neuro-Lyme et n'a retenu que l'existence d'anomalies dans le liquide céphalo-rachidien. Qu'en pensez-vous ? Faut-il proposer une ponction lombaire dans ces cas ?*

Idéalement ce type de situation devrait faire l'objet d'une ponction lombaire pour la réalisation d'une sérologie et l'évaluation d'une synthèse intra-thécale d'anticorps spéci-

fiques. Cette proposition permettra une meilleure discussion de l'antibiothérapie et de sa durée.

M. Jean-Jacques HAUW

Pouvez-vous préciser l'attitude thérapeutique qui s'impose dans les minutes ou les heures suivant la pique (ou morsure) de tique ?

La présence d'une tique ancrée au niveau de la peau nécessite son ablation complète sans usage préalable d'un produit qui pourrait éventuellement faciliter l'extraction (éther par exemple). Après son extraction, il faut simplement désinfecter puis surveiller localement la survenue d'un érythème migrant qui nécessitera un traitement immédiat. Deux exceptions : la femme enceinte où après l'ablation de la tique, il faut instituer une antibiothérapie (amoxicilline ou macrolide en cas de contre-indication à la pénicilline) pendant 10 à 15 jours compte tenu du risque de contamination embryonnaire ou fœtale, si la tique était contaminée (il ne faut pas attendre l'apparition d'un érythème). Il en est de même chez l'enfant de moins de 2 ans qui ne séjourne pas en zone rurale ou à proximité d'une forêt. Pour les enfants dans ces dernières situations, il convient de surveiller la peau et entreprendre une antibiothérapie (amoxicilline ou macrolide) pendant 15 jours en cas de début d'érythème.

M. Yves de PROST

Quelle est la durée des traitements dans les formes secondaires et tardives ?

Les traitements antibiotiques sont les mêmes dans les formes secondaires ou tardives (tertiaires) ; seule diffère la durée de l'antibiothérapie qui est de 15 à 21 jours dans les formes secondaires et de 21 à 28 jours dans les formes tertiaires.

Existe-t-il un traitement d'épreuve en cas de négativité sérologique ?

Il convient de ne pas faire de traitement antibiotique en cas de sérologie négative mais reprendre une démarche diagnostique étiologique plus exhaustive.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1325-1335, séance du 20 septembre 2016

COMMUNICATION

Performances des méthodes biologiques dans le diagnostic et le suivi de la borréliose de Lyme

Mots-clés : Borrélioses. *Borrelia*. Microscopie. Culture virale. Sérologie. Réaction de Polymérisation en chaîne

Performances of biological tests for diagnostic and follow-up of Lyme borreliosis

Key-words : *Borrelia* Infections. *Borrelia*. Microscopy. Virus Cultivation. Serology. Polymerase chain reaction

Benoît JAULHAC *

Benoît Jaulhac déclare des liens d'intérêt avec Siemens, Virbac et Bayer.

RÉSUMÉ

La borréliose de Lyme est une spirochétose transmise par piqûre de tique. La manifestation clinique la plus fréquente est l'érythème migrant. Les pathogènes peuvent ensuite disséminer par voie hématogène vers différents tissus et organes, incluant principalement le système nerveux, les articulations, et la peau. Les tests biologiques, principalement basés sur la sérologie, sont essentiels au diagnostic de la maladie, à l'exception de l'érythème migrant dont le diagnostic reste clinique. Les performances des tests biologiques sont exposées et discutées.

SUMMARY

Lyme borreliosis is caused by spirochaetes transmitted by ticks. The most common clinical manifestation is erythema migrans. The infecting pathogen can then spread to other tissues and organs, including the nervous system, the joints and the skin. Laboratory evidence of infection, mainly serology, is essential for the diagnosis of Lyme borreliosis, except in the

* CNR des *Borrelia-Borreliella* et EA 7290, Faculté de Médecine et Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Plateau Technique de Microbiologie, 1 rue Koeberlé, 67000 Strasbourg.

Tirés à part : Professeur Benoît Jaulhac, même adresse
Article reçu le 8 septembre 2016, accepté le 19 septembre 2016

case of typical erythema migrans. Performance of biological tests are presented and discussed.

INTRODUCTION

La borréliose de Lyme est la zoonose la plus fréquente de l'Hémisphère Nord [1]. Elle est, comme son nom l'indique, due à des spirochètes de la famille des *Borreliaceae* dont la taxonomie a été récemment remaniée. Les agents de la borréliose de Lyme sont transmis à l'Homme par piqûre de tique dite dure, du genre *Ixodes : Ixodes ricinus* en Europe, *I. scapularis* et *I. pacificus* en Amérique de Nord, *I. persulcatus* en Europe de l'Est et en Asie [2]. Bien que de l'ADN de *Borrelia* ait été détecté récemment chez des moustiques [3], cela ne constitue pas pour autant de preuve de compétence vectorielle, aucun des arthropodes autre qu'*Ixodes* ou insectes *(Dermacentor, Culex, Aedes* notamment) portant ces bactéries n'ayant à ce jour été montré compétent pour transmettre ces bactéries à l'Homme.

Le nom de la borréliose de Lyme provient de celui de la ville de Lyme (Connecticut, États-Unis) où, en 1977, les manifestations articulaires de la maladie ont été rapportées pour la première fois [4] alors que les premières aspects dermatologiques et neurologiques de la maladie ont été décrits au début du XX^{e} siècle en Europe [5], [6]. Les diverses manifestations cliniques de la maladie n'ont été regroupées dans le cadre nosologique de la borréliose de Lyme que dans les années quatre-vingt, après la découverte par Willy Burgdorfer de l'agent étiologique, dont l'espèce type, *Borrelia burgdorferi*, porte le nom.

Suite à un remaniement taxonomique récent [7, 8], deux genres bactériens sont maintenant distingués : les genres *Borrelia* et *Borreliella.* Le genre *Borrelia* comprend dorénavant exclusivement les espèces de *Borrelia* agents de fièvres récurrentes, responsables de syndromes fébriles avec des récurrences survenant après piqûre de tiques ou de poux. Parmi ces espèces, un intérêt récent est porté à l'espèce *Borrelia miyamotoi,* présente en Europe et pouvant donner soit des fièvres élevées potentiellement récurrentes, soit sur terrain profondément immunodéprimé des tableaux de méningo-encéphalites [9,10].

Le nouveau genre *Borreliella* comprend maintenant les espèces responsables de la borréliose de Lyme (correspondant à l'ancien complexe d'espèces *B. burgdorferi* sensu lato). *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. burgdorferi*, *B. bavariensis* sont les principales espèces isolées chez l'Homme [11, 12]: *B. valaisiana*, *B. bissetti*, *B. americana et B. andersonii* n'ont été à ce jour détectées chez l'Homme que par PCR [12-15]. Parmi les *Borreliella* agents de la borréliose de Lyme*,* une nouvelle espèce, *B. mayonii* isolée en 2016 aux USA chez l'Homme et chez *Ixodes scapularis*, est susceptible de donner une fièvre plus élevée que celle constatée dans la borréliose de Lyme, les quelques patients décrits présentant par ailleurs une sérologie de Lyme positive [16].

Comme les autres spirochètes d'intérêt médical, les bactéries des genres *Borrelia* et *Borreliella* ne sont visualisées ni en microscopie optique standard ni par coloration de Gram mais sont reconnaissables en microscopie optique à fond noir ou à contraste de phase. D'une longueur de 10 à 30 μm et d'un diamètre de 0,2 à 0,5 μm, les *Borrelia* se caractérisent par une ultrastructure particulière avec de 7 à 30 endoflagelles insérés aux extrémités d'un cylindre protoplasmique et dont l'enroulement autour de ce dernier confère à la bactérie à la fois sa mobilité caractéristique (associant des mouvements de rotation, de torsion et de compression) et sa forme spiralée.

Après une piqûre de tique infectée et laissée suffisamment longtemps en place pour transmettre *Borreliella*, la maladie évolue en deux phases, précoce et disséminée. La phase précoce est une infection localisée correspondant à l'apparition d'un érythème migrant (EM) qui constitue la plus fréquente des manifestations cliniques de la borréliose de Lyme, autour de 70 à 85 % selon les études [17]. Puis, en l'absence de traitement, succède à cet EM dans 10 % à 20 % des cas environ une phase disséminée qui correspond à la propagation du pathogène par voie sanguine vers ses organes cibles profonds (système nerveux central et périphérique, articulations, notamment) et la peau à distance du point de piqûre.

À la différence de ce qui est observée dans les fièvres récurrentes, cette bactériémie dans la borréliose de Lyme est modérée, de courte durée et n'intervient qu'au début de la dissémination. La recherche de la bactérie dans le sang quand le patient est apyrétique ou souffrant de signes chroniques n'a donc pas d'intérêt dans la borréliose de Lyme. Il a été montré que les rares données par microscopie allant dans ce sens correspondaient à des artefacts et non à des *Borrelia* ; aucune souche n'a été isolée à ce jour dans le sang de patient souffrant de troubles chroniques.

Le type et la fréquence des manifestations cliniques de la maladie ne sont pas les mêmes en Europe et aux États-Unis. Ces disparités sont en partie liées à la distribution géographique transatlantique très différente des espèces pathogènes de *Borrelia* et à l'existence d'un organotropisme relatif lié à l'espèce de *Borrelia* en cause. En effet, les manifestations cliniques de la borréliose de Lyme observées aux États-Unis sont presque exclusivement attribuées à *B. burgdorferi* ss. De façon schématique, *B. burgdorferi* ss est plus souvent associé aux manifestations articulaires de la borréliose de Lyme, *B. garinii* et *B. bavariensis* aux manifestations neurologiques et *B. afzelii* aux manifestations cutanées disséminés, lymphocytome et acrodermatite chronique atrophiante (ACA) [17].

En dehors de l'érythème migrant, les autres manifestations cliniques de la maladie ne sont pas spécifiques de la borréliose de Lyme. C'est pourquoi, à l'exception de l'EM typique, la positivité d'un test biologique est requise dans les recommandations diagnostiques de tous les pays européens, pour confirmer le diagnostic de borréliose de Lyme.

Diagnostic biologique de la borréliose de Lyme

Les techniques existantes pour un diagnostic biologique direct

La recherche directe des *Borreliella* est réalisable par culture ou biologie moléculaire sur biopsie (de peau ou synoviale) ou sur liquide (liquide articulaire, LCR).

La culture *in vitro* des *Borreliella* utilise des milieux liquides spécifiques : BSK-II, BSK-H (version modifiée commercialisée du précédent) et MKP, incubés à une température à 32-34 °C. Le temps de génération moyen des *Borreliella* est long (7 à 20 heures), d'où un délai de positivité des cultures en général supérieur à 15 jours, voire plusieurs semaines. La croissance de *Borreliella* ne troublant pas le milieu BSK, les cultures doivent être systématiquement vérifiées une fois par semaine au microscope à fond noir pendant 8 semaines avant de conclure à un résultat négatif [17]. Les *Borreliella* étant des bactéries très fragiles, les prélèvements doivent également être ensemencés immédiatement au lit du patient dans le milieu BSK.

En pratique, ces contraintes techniques aboutissent, dans le cas d'une utilisation sur échantillons humains, à un usage réservé en Europe à quelques laboratoires spécialisés employant un personnel expérimenté. Si les performances de la culture sont bonnes à partir de prélèvements d'EM, cette méthode manque en revanche très nettement de sensibilité (variant de 10 % à <1 %) lorsqu'elle est appliquée à d'autres échantillons (LCR, ACA, liquide articulaire). En France, le CNR des *Borrelia-Borreliella* est, avec le CNR allemand et un laboratoire de référence slovène, l'un des laboratoires européens ayant isolé le plus de souches humaines à partir de différents types d'échantillons biologiques ; ces souches sont régulièrement échangées entre les différents laboratoires.

La recherche directe de *Borreliella* par amplification génique *in vitro* (PCR principalement) présente l'avantage de s'affranchir de différentes contraintes liées à la culture, et permet d'identifier les différentes espèces de *Borreliella.* Les cibles génomiques utilisées sont variées, de même que les protocoles PCR, aboutissant à des performances disparates, tant en terme de sensibilité que de spécificité ou de spectre de détection [18], d'où l'importance pour les laboratoires utilisant cette méthode à but diagnostique de participer à des contrôles de qualité externes, ainsi que le recommande le Haut Comité de Santé Publique dans son rapport du 28 Mars 2014 [19]. À l'heure actuelle, quelques coffrets PCR commerciaux sont disponibles mais leurs performances sont mal connues ; le CNR français a observé des problèmes sur un coffret PCR testé. La PCR *Borreliella* n'est par ailleurs pas inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale.

En terme de performance, la sensibilité de la PCR est similaire à celle de la culture pour l'EM mais s'avère nettement supérieure à celle de la culture dans les manifestations disséminées et tardives cutanées et articulaires de la maladie [17]. Il est néanmoins important de garder à l'esprit qu'un résultat de PCR négatif ne permet

pas d'éliminer le diagnostic. L'utilisation de la PCR *Borreliella* pour confirmer un diagnostic en présence d'une sérologie négative n'est pas recommandée, hormis certaines situations particulières comme les lésions cutanées précoces atypiques et les neuroborrélioses débutantes [20]. À l'instar de la culture, la recherche directe des *Borreliella* par PCR reste donc actuellement l'apanage de laboratoires spécialisés.

Il est à noter que la place de la PCR est différente pour les *Borrelia* agents de fièvres récurrentes (*B. miyamotoi, B. crocidurae, B. hispanica* et autres espèces) pour lesquelles la PCR est actuellement le seul outil diagnostique disponible avec la microscopie, et est un test sensible quand il est appliqué au sang du patient. Il est possible que cette différence soit à l'origine de certaines confusions dans la place de cet outil. Aucun milieu de culture universel pour ces espèces de *Borrelia* agents de fièvres récurrentes n'est actuellement disponible et la sérologie des fièvres récurrentes ne constitue pas un outil performant.

L'examen microscopique au fond noir ou en contraste de phase, ne possède pas les performances suffisantes pour être un outil utile au diagnostic biologique de la borréliose de Lyme. Sa sensibilité est très faible en raison d'une charge bactérienne réduite dans les tissus ou les liquides de ponction. De plus, quelle que soit la technique microscopique utilisée (observation de l'état frais au microscope à fond noir, ou observation après fixation et coloration argentique ou coloration au Giemsa), la spécificité de l'examen direct est modérée, des artefacts pouvant en effet être responsables d'interprétations faussement positives, y compris par un observateur entraîné. Le récent engouement, en France ou dans d'autres pays, pour la microscopie à fond noir pour la détection de *Borreliella* et/ou de *Babesia* [21] est lié à une absence de validation de la méthode. Ainsi, lors d'une étude à l'aveugle, 85 % des échantillons sanguins de sujets contrôles indemnes étaient détectés positifs versus 66 % de ceux des sujets atteints de borréliose de Lyme. De plus, les échantillons contenant des éléments structuraux interprétés comme des *Borrelia* n'ont jamais été confirmés comme tels par PCR [22]. Cette mauvaise interprétation de la lecture de ces éléments pourrait avoir été à l'origine d'un signalement à l'Institut de veille sanitaire en 2014 et pour lesquels les évaluateurs ont conclu à l'absence de structures évoquant des *Borrelia* et à la présence de nombreux artefacts (rapport disponible auprès de Santé Publique France). Pour toutes ces raisons, l'examen direct n'est pas recommandé pour le diagnostic de la borréliose de Lyme et doit être limité au diagnostic des *Borrelia* agents fièvres récurrentes, où la charge bactérienne sanguine est nettement plus élevée.

Il apparaît donc clairement que, parmi les techniques directes, seules l'amplification génique *in vitro* et la culture sont, en tenant compte de leurs limites, réellement applicables et validées pour la recherche de ces bactéries.

Les outils du diagnostic biologique indirect

En raison des limitations des méthodes directes, la sérologie est la technologie actuellement majoritairement retenue pour étayer le diagnostic biologique des

formes disséminées et tardives de la borréliose de Lyme. La sérologie met en évidence la présence d'anticorps spécifiques de l'hôte dirigés contre des antigènes de *Borreliella* dans le sang et/ou dans le LCR. Les techniques ELISA, en permettant la détection séparée des IgG et des IgM, présentent une meilleure spécificité et une interprétation plus aisée des résultats que les techniques détectant les Ig totales, car l'apparition des IgM précède celle de IgG de plusieurs semaines.

Les tests sérologiques de première intention sont actuellement en France réalisés de façon largement majoritaire par ELISA. Les préparations antigéniques utilisées dans ces tests correspondent soit à des lysats bactériens complets (antigènes natifs), soit à des antigènes purifiés et/ou recombinants (comme les lipoprotéines de surface OspC, DbpA, p41i ou VlsE par exemple) soit à une association de lysats bactériens complets et d'antigènes recombinants. L'utilisation d'antigènes recombinants peut contribuer à améliorer la sensibilité et/ou la spécificité du test. Ces tests ELISA sont basés dans 80 % des cas sur une ou plusieurs des 3 espèces de *Borreliella* majoritaires en France et en Europe [19]. Le manque de spécificité des tests de première intention ne permet qu'un *screening* initial des patients suspects de borréliose de Lyme. Comme pour toute autre sérologie infectieuse, des faux positifs peuvent être dus à des réactions croisées lors d'autres pathologies infectieuses (syphilis, infections à EBV par exemple) ou de pathologies dysimmunitaires (lupus ou polyarthrite rhumatoïde par exemple).

Il est donc nécessaire, devant une sérologie positive ou douteuse en ELISA, de confirmer la spécificité des anticorps par immuno-empreinte (tests « maison » ou coffrets commerciaux) réalisés sur le sérum (et/ou LCR) [23, 24]. Les immuno-empreintes basées sur l'utilisation d'antigènes recombinants de *Borreliella* permettent une lecture plus aisée que les tests basés sur des antigènes natifs [24]. Des critères d'interprétation standardisés (basés sur le nombre et la nature des antigènes contre lesquels réagissent les anticorps du patient) ont été proposés [25, 26] mais leur application est limitée par la diversité et le manque de standardisation des antigènes utilisés. In fine, chaque fabricant commercialise actuellement un mélange qui lui est spécifique, assorti de critères de positivité qui lui sont propres, dont le contenu n'est pas toujours précisé dans les notices du fabricant [19]. Il a été ainsi demandé à l'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de clarifier les notices des fabricants pour la fin de l'année 2016. Parallèlement, le CNR des *Borrelia-Borreliella* évalue les performances (en termes de sensibilité, spécificité et praticabilité) de ces tests d'immuno-empreinte.

Les performances analytiques des trousses *Borreliella* (ELISA ou immuno-empreinte) sont variables d'un fabricant à l'autre, et le marquage CE des trousses commerciales n'est actuellement pas un critère suffisant pour garantir leur qualité. Au sein de l'ESCMID (European Society for Microbiology and Infectious Diseases), l'ESGBOR (European Study Group on Lyme Borreliosis), qui compte actuellement plus de 70 membres de 28 pays européens et dont le CNR français est membre depuis sa création en 2011, recommande une spécificité minimale de 90 %

pour les tests de première intention (soit moins de 10 % de faux positifs) et d'au moins 95 % pour les tests de confirmation par immuno-empreinte [27].

Indications, interprétation et limites des tests sérologiques

En cas de piqûre de tique isolée, aucun test biologique n'est justifié. La surveillance clinique simple de la zone piquée pendant un mois à la recherche du développement ultérieur d'un éventuel EM, associée à la surveillance de la survenue de signes généraux est suffisante.

Au stade d'érythème migrant, la sérologie n'est pas indiquée, car elle est négative dans 50 % des cas européens [17, 23]. En effet, comme toute infection localisée, l'EM, qui représente 70 à 85 % des formes cliniques de borréliose de Lyme, ne déclenche qu'une faible réponse du système immunitaire. La sérologie n'a donc aucun intérêt et risque même, en cas de négativité, de faire rejeter à tort le diagnostic, le patient courant alors le risque d'évoluer ultérieurement vers une atteinte disséminée, neurologique ou articulaire notamment. Lorsque les manifestations cutanées sont atypiques, la réalisation d'une biopsie cutanée, après avis spécialisé, est possible, par une *punch-biopsy* de 3 à 4 mm sur le pourtour de la lésion. Si un résultat positif obtenu par culture ou par PCR permet de lever le doute diagnostique, un résultat négatif ne permet pas d'exclure une borréliose de Lyme, la sensibilité de la culture et de la PCR étant équivalente, de l'ordre de 50 % [17].

Si le diagnostic de la phase cutanée initiale typique de la maladie (EM) ne nécessite aucun examen microbiologique, il n'en va pas de même des manifestations disséminées secondaires ou tardives dont le diagnostic, parfois difficile, repose sur la confrontation de données anamnestiques (contact possible avec le vecteur), cliniques et biologiques.

À la phase disséminée de la maladie, la sérologie est presque toujours positive. Elle est par contre d'interprétation délicate, la question principale étant de rattacher ou non une sérologie positive à une borréliose de Lyme évolutive. La présence d'anticorps anti-*Borreliella* chez des sujets exposés à des piqûres de tique répétées (forestiers, randonneurs...) peut en effet résulter d'une inoculation antérieure de *Borreliella* passée inaperçue, comme en témoigne la séroprévalence élevée d'anticorps anti-*Borreliella* chez les sujets sains dans les régions endémiques pour cette zoonose [28]. En effet, une infection par *Borreliella* génère le plus souvent la production d'anticorps sans développement d'une infection clinique. De plus, les tests sérologiques ne permettent pas actuellement de faire la distinction entre une infection active et une cicatrice sérologique [29]. Un taux d'anticorps spécifiques anti- *Borreliella* peut ainsi persister plus de 10 ans après un traitement efficace [30].

Lorsque le test ELISA est négatif, l'immuno-empreinte n'a pas d'utilité et ne doit pas être réalisée car un résultat positif est alors d'interprétation clinique délicate. Ainsi, une méta-analyse récente de la littérature sur les tests ELISA et immuno-empreintes, a montré que la sensibilité des tests par immuno-empreinte n'était globalement pas meilleure que celle des tests ELISA [31]. La réalisation isolée d'une

immuno-empreinte sans réalisation préalable d'un test ELISA réduit par ailleurs la probabilité pré-test d'une borréliose de Lyme, ce qui entraine une diminution de la valeur prédictive positive de la sérologie et génère une proportion importante de faux positifs [24] notamment pour les IgM ([32].

Le diagnostic biologique des manifestations neurologiques de la borréliose de Lyme repose sur l'analyse conjointe du sang et du LCR [33]. Celui-ci montre en général une hyperprotéinorachie modérée, associée à une réaction cellulaire de type lymphoplasmocytaire. Cette inflammation, présente dans plus de 93 % des méningoradiculites [33] peut être modérée au début des neuroborrélioses aiguës et dans les paralysies faciales isolées. La sérologie de Lyme est positive dans le sérum à la phase aiguë dans 72 à 93 % des cas ; cette sensibilité s'est améliorée avec les tests commercialisés depuis les années 2000 [31] et le taux de positivité dans le LCR est supérieur à 90 % [33]. La recherche d'une synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques est nécessaire pour confirmer le diagnostic de neuroborréliose, car elle permet de séparer une transsudation passive d'anticorps sériques à travers la barrière hémato-encéphalique d'une production intrathécale d'anticorps anti-*Borreliella* qui signe la neuroborréliose [23, 34]. La détermination de l'index de synthèse intrathécale spécifique repose sur la comparaison des taux d'anticorps spécifiques entre LCR et sérum prélevés le même jour, de préférence rapportée à l'index d'immunoglobulines totales ou d'albumine dans ce LCR et ce sérum [34]. En cas de doute diagnostique, la réalisation d'une PCR peut se discuter dans les 2 premières semaines de la maladie (malgré sa sensibilité < 30 %), car un résultat positif permet de rattacher valablement les manifestations neurologiques observées à une borréliose de Lyme.

Dans l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA), la sensibilité de la sérologie de Lyme est ≥98 % [31]. La très forte valeur prédictive négative de la sérologie doit alors faire remettre en cause le diagnostic évoqué en cas de négativité de la sérologie [50]. Les taux d'IgG dépistés par ELISA sont en général très élevés, sans constituer un critère de gravité. De même, la présence ou la persistance d'IgM à ce stade tardif de la maladie (dans 20 % des cas dans l'expérience du CNR) n'est pas un marqueur de gravité ou d'échec possible du traitement. Lorsqu'il subsiste un doute sur l'étiologie des lésions cutanées, l'histologie, la culture ou la PCR constitue une aide au diagnostic. À la différence des manifestations neurologiques de la borréliose de Lyme, la PCR présente ici l'avantage d'une bien meilleure sensibilité (> 60 %) que la culture (10 % à 30 % selon les séries) et devrait être privilégiée dans cette indication [17, 35].

Le diagnostic d'arthrite de Lyme repose sur l'association d'une sérologie sérique positive et d'un faisceau d'arguments cliniques et anamnestiques compatibles. Comme pour l'ACA, la séropositivité est ≥ 95 % avec des taux élevés d'anticorps habituellement [31], et un résultat sérologique négatif doit faire rediscuter le diagnostic. L'analyse du liquide articulaire confirme le caractère inflammatoire de l'épanchement et l'examen bactériologique standard permet d'éliminer une arthrite septique. La mise en évidence d'anticorps spécifiques dans le liquide articulaire est possible mais n'apporte pas d'information supplémentaire par rapport à la sérologie

sanguine. La recherche directe par PCR dans le liquide articulaire et/ou sur biopsie synoviale est possible en cas de doute diagnostique, avec une sensibilité beaucoup plus élevée de la PCR par rapport à la culture [11].

Il est à noter que même après traitement efficace, les anticorps anti-*Borreliella* (IgM compris) peuvent persister pendant des mois, voire des années après la guérison [30]. La sérologie n'est donc d'aucune utilité pour le suivi des patients traités, et la présence d'IgM n'est pas synonyme d'une infection active à *Borreliella* [35].

CONCLUSION

La maladie ou borréliose de Lyme est une pathologie infectieuse liée à des bactéries du genre *Borreliella*, récemment séparé taxonomiquement des *Borrelia*. Son diagnostic associe des critères épidémiologiques, anamnestiques, cliniques et biologiques compatibles avec une borréliose de Lyme. Le plus souvent, les outils biologiques reposent sur la sérologie, fondée sur le dépistage d'anticorps spécifiques par une technique ELISA, complétée devant un résultat positif ou douteux par une immuno-empreinte qui confirmera ou infirmera la spécificité de ces anticorps anti *Borreliella*. La recherche directe de *Borrelia ou de Borreliella* par culture ou par PCR reste l'apanage de laboratoires spécialisés mais représente une aide précieuse pour le diagnostic des formes atypiques de la maladie ou lorsque les données cliniques n'ont pas permis d'établir de façon certaine le diagnostic étiologique.

Il est donc important, devant des signes cliniques persistant depuis plusieurs mois avec une sérologie bien conduite et négative, de rechercher d'autres hypothèses étiologiques qu'une infection à *Borreliella*. En effet, l'association d'une clinique non spécifique avec des éléments biologiques parfois complexes, peut parfois donner lieu à des interprétations disparates voire des diagnostics erronés chez des patients en grande souffrance présentant des symptomatologies complexes inexpliquées.

L'enjeu de ces futures années est celui de la recherche, de la recherche collaborative entre cliniciens, biologistes et chercheurs, et tel est notre devoir de médecins respectueux de la souffrance d'autrui. C'est de la confrontation de points de vue différents que naît la créativité et les avancées médicales, pour le plus grand bénéfice des patients au service desquels nous sommes tous et qui méritent toute notre attention.

RÉFÉRENCES

[1] Medlock JM, Hansford KM, Bormane A, Derdakova M, Estrada-Peña A, George JC, et *al.* Driving forces for changes in geographical distribution of Ixodes ricinus ticks in Europe. Parasit Vectors. 2013;6:1.

[2] Piesman J, Eisen L. Prevention of tick-borne diseases. Annu Rev Entomol. 2008;53:323-43.

[3] Melaun C, Zotzmann S, Santaella VG, Werblow A, Zumkowski-Xylander H, Kraiczy, P, Klimpel S. Occurrence of *Borrelia burgdorferi* s.l. in different genera of mosquitoes (Culicidae) in Central Europe. Ticks Tick Borne Dis. 2016;7(2):256-63.

[4] Steere AC, Malawista SE, Snydman DR, et *al.* Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. Arthritis Rheum. 1977; 20(1):7-17.

[5] Lipschütz, B. Uber eine seltene Erythemform (Erythema Chronicum Migrans). Arch Dermatol Syph. 1913;118:349-356.

[6] Garin, C., and C. Bujadoux. Paralysie par les tiques. J Med Lyon. 1922;77:765-767.

[7] Oren A, Garrity GM. List of new names and new combinations previously effectively, but not validly, published Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2015;65:1105-1111.

[8] Adeolu M, Gupta RS. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera: the emended genus *Borrelia* containing only the members of the relapsing fever *Borrelia*, and the genus Borreliella gen. nov. containing the members of the Lyme disease *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi* sensu lato complex). Antonie Van Leeuwenhoek 2014;105(6):1049-72.

[9] Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA, Toporkova MG, et *al.* Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. Emerg Infect Dis. 2011; 17(10):1816-23.

[10] Hovius JW, de Wever B, Sohne M, Brouwer MC, Coumou J, Wagemakers A, et *al.* A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. Lancet. 2013;382(9892):658.

[11] Stanek G, Reiter M. The expanding Lyme *Borrelia* complex-clinical significance of genomic species ? Clin Microbiol Infect. 2011;17(4):487-93.

[12] Girard YA, Fedorova N, Lane RS. Genetic diversity of *Borrelia burgdorferi* and detection of *B. bissettii*-Like DNA in serum of North-coastal california residents. J Clin Microbiol. 2011; 49(3):945-54.

[13] Diza E, Papa A, Vezyri E, Tsounis S, Milonas I, Antoniadis A. *Borrelia valaisiana* in cerebrospinal fluid. Emerg Infect Dis. 2004;10(9):1692-3.

[14] Rudenko N, Golovchenko M, Mokrácek A, Piskunová N, Ruzek D, Mallatová N, et *al.* Detection of *Borrelia bissettii* in cardiac valve tissue of a patient with endocarditis and aortic valve stenosis in the Czech Republic. J Clin Microbiol. 2008;46(10):3540-3.

[15] Clark KL, Leydet BF, Threlkeld C. Geographical and genospecies distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA detected in humans in the USA. J Med Microbiol. 2014;63(Pt 5):674-84.

[16] Pritt BS, Mead PS, Johnson DK, Neitzel DF, Respicio-Kingry LB, Davis JP, et *al.* Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2016 pii: S1473-3099(15)00464-8.

[17] Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis. *In*: Lipsker D, Jaulhac B. Curr Probl Dermatol. Basel:Karger ; 2009.p. 51-110.

[18] Faller M, Hiergeist A, Reischl U, Margos G, Hizo-Teufel C, Koloczek J et *al.* EU-wide external quality assessement study on the sensitivity and specificity of different amplication protocol for détection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. 14th International Conference on Lyme Borreliosis and other tick-borne disease. Vienna, 27-30 Spetember 2015.

[19] Avis du HCSP relatif à la borréliose de Lyme — du 28 Mars 2014.

[20] Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of lyme borreliosis. Clin Microbiol Rev. 2005;18(3):484-509.

[21] Laane MM, Mysterud I. A simple method for the detection of live *Borrelia* spirochaetes in human blood using classical microscopy techniques. Biol and Biomed Reports. 2013; 3(1):15-28

[22] Aase A, Ondrej H, Øjvind Ø, et *al.* Validate or falsify: lessons learned from a microscopy method claimed to be useful for detecting *Borrelia* and *Babesia* organisms in human blood. Infect Dis. 2016;48(6):411-9.

[23] Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, Kristoferitsch W, O'Connell S, Ornstein K, Strle F, Gray J. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect. 2011;17(1):69-79.

[24] Hunfeld KP, Kraiczy P. When is the best time to order a Western blot and how should it be interpreted? In: Lipsker D, Jaulhac B, editors. Curr Probl Dermatol. Basel:Karger ; 2009.p.167-77.

[25] Robertson J, Guy E, Andrews N, et *al.* A European multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of Lyme borreliosis. J Clin Microbiol. 2000;38(6):2097-102.

[26] Hauser U, Lehnert G, Lobentanzer R, et *al.* Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. J Clin Microbiol. 1997; 35(6):1433-44.

[27] European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB). Serology: diagnostic guidelines.

[28] Rigaud E, Jaulhac B, Garcia-Bonnet N, Hunfeld KP, Féménia F, Huet D, et *al.* Seroprevalence of seven pathogens transmitted by the Ixodes ricinus tick in forestry workers in France. Clin Microbiol Infect. 2016 pii: S1198-743X(16)30141-0.

[29] Halperin JJ, Baker P, Wormser GP. Common misconceptions about Lyme disease. Am J Med. 2013;126(3):264 e1-7.

[30] Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to Borrelia burgdorferi 10-20 years after active Lyme disease. Clin Infect Dis. 2001;33(6):780-5.

[31] Leeflang MM, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, et *al.* The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2016;16:140.

[32] Seriburi V, Ndukwe N, Chang Z, et *al.* High frequency of false positive IgM immunoblots for *Borrelia burgdorferi* in clinical practice. Clin Microbiol Infect. 2012;18(12):1236-40.

[33] Ogrinc K, Lusa L, Lotrč-Furlan S, Bogovič P, Stupica D, Cerar T, Ruži-SabljiE, Strle F. Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. Clin Infect Dis. 2016;63(3):346-53.

[34] Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de Seze J, de Martino SJ, Remy V, Blaison G, Hansmann Y, Christmann D, Tranchant C. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. Neurology. 2007;69(10):953-8.

[35] Lenormand C, Jaulhac B, Debarbieux S, Dupin N, Granel-Brocard F, Adamski H, et *al.* Expanding the clinicopathological spectrum of late cutaneous Lyme borreliosis (acrodermatitis chronica atrophicans [ACA]): A prospective study of 20 culture-and/or polymerase chain reaction (PCR)-documented cases. J Am Acad Dermatol. 2016;74(4):685-92.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1337-1348, séance du 20 septembre 2016

COMMUNICATION

Les tiques : infections, co-infections et moyens de prévention

Mots-clés : Vecteurs arthropodes. Ixodes. Maladies transmises par les tiques

Ticks : infection, co-infections and prevention

Key-words : Arthropod vectors. Ixodes. Tick-Borne diseases

Muriel VAYSSIER-TAUSSAT *

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

RÉSUMÉ

En Europe, la maladie transmise par les tiques la plus importante en termes de santé publique est la maladie de Lyme, relativement bien connue, diagnostiquée et guérie par une antibiothérapie adaptée. Cependant, dans les mois ou les années qui suivent une morsure de tique, certains patients se plaignent de symptômes très polymorphes et invalidants. Il est alors fréquent d'évoquer une maladie de Lyme, bien que dans un certain nombre de cas, il soit impossible d'en faire la preuve. Depuis la découverte dans les années 80 de la bactérie responsable de cette maladie, Borrelia burgdorferi*, d'autres espèces impliquées ont été identifiées et de nombreux autres microorganismes transmis par les tiques sont encore découverts. Ces agents pathogènes et les pathologies qu'ils provoquent sont très peu connus du milieu médical et pour certaines, aucun test diagnostique n'est encore disponible. Cet article fait une revue des différents agents pathogènes que la tique est susceptible de transmettre (ou co-transmettre) et propose des moyens de prévention simple contre les maladies à tiques.*

SUMMARY

In Europe, the most important tick-borne disease in terms of public health is Lyme disease, relatively well known, diagnosed and cured with appropriate antibiotic therapy. However, in

* INRA, UMR BIPAR, Anses, 14 rue Pierre et Marie Curie 94 700 Maisons-Alfort

Tirés à part : Professeur Vayssier-Taussat, même adresse
Article reçu le 19 août 2016, accepté le 19 septembre 2016

the months or years after a tick bite, some patients complain of very polymorphic and disabling symptoms. It is then common to refer to Lyme disease, although in some cases it may be impossible to prove. Since the discovery in the 80s of the bacterium responsible for the disease, Borrelia burgdorferi*, many other species involved in Lyme and other diseases have been identified and many other microorganisms transmitted by ticks are still being discovered. These pathogens and the diseases they cause are little known by general practitioners and for some of them, no diagnostic test are available yet. This article reviews the tick borne pathogens and offers means of prevention against tick diseases.*

INTRODUCTION ET GÉNÉRALITÉS SUR LES TIQUES

Les tiques sont des arthropodes hématophages d'intérêt en médecine humaine et vétérinaire. Elles véhiculent un grand nombre d'agents pathogènes qu'elles acquièrent et transmettent à des hôtes vertébrés au cours de leurs repas sanguins. En Europe, les tiques sont les premiers vecteurs de maladies infectieuses [1, 2]. Ces invertébrés font partie du sous-embranchement des Chélicérates et de la classe des Arachnides ; l'ordre auquel ils appartiennent, les Acariens, rassemble plus de 30 000 espèces et constitue un groupe très hétérogène et adapté à de nombreux environnements [3]. Il existe trois familles de tiques :

— les Nuttalliellidae, représentées uniquement par l'espèce *Nuttalliella namaqua*, qui reste très peu connue.

— les Argasidae (ou tiques molles), qui comptent environ 180 espèces réparties dans trois genres principaux : *Argas*, *Otobius* et *Ornithodoros*. Leur tégument est dépourvu de sclérification, ce qui leur vaut le qualificatif de tiques molles.

— les Ixodidae (ou tiques dures), comprenant 13 genres et environ 650 espèces, sont en Europe les tiques les plus importantes en termes de santé animale et humaine. Au sein de cette famille, *Ixodes ricinus* est l'espèce la plus largement répandue en France et en Europe [4], et la plus notable en terme de santé publique. Elle se nourrit sur plus de 300 espèces d'hôtes et ses trois stades de développement sont susceptibles de s'attaquer à l'homme. Elle est vectrice des espèces bactériennes à l'origine de la maladie de Lyme en Europe, mais également d'autres bactéries telles que *Anaplasma phagocytophilum*, *Candidatus* Neoehrlichia mikurensis*, Coxiella burnetii, Rickettsia* spp.*, Bartonella* spp., du virus de l'encéphalite à tique et de *Babesia* spp. [4].

CYCLE BIOLOGIQUE DES TIQUES « DURES »

Les Ixodidae sont des acariens mesurant entre 2 mm et 30 mm selon leur stade évolutif (larve, nymphe ou adulte), caractérisés par l'existence d'une plaque dure sur la partie dorsale du corps, dénommée « scutum ». Chez les adultes mâles, cette plaque recouvre entièrement la surface dorsale. Chez les larves, les nymphes et les adultes femelles, seule la partie antérieure est recouverte, le reste du corps étant

revêtu par un tégument extensible qui se distend lors du repas sanguin. Ce n'est qu'au stade adulte que les mâles et les femelles peuvent être morphologiquement différenciés. Chaque stade se termine par un unique repas sanguin qui dure plusieurs jours (de 2 à 3 jours pour les larves et jusqu'à 7 à 13 jours pour les adultes femelles), et est suivi d'une mue pour les larves et les nymphes ou d'une ponte pour les adultes femelles. Les larves et les nymphes muent respectivement en nymphes et en adultes. Les mâles adultes, quant à eux, ne se nourrissent pas. L'accouplement a lieu sur l'hôte ou sur le sol et est régulé par des phéromones sexuelles. La fécondation de la femelle est indispensable pour que celle-ci puisse finir son repas sanguin. Une fois gorgées, les tiques femelles accouplées se laissent tomber de leur hôte et cherchent un endroit ombragé pour pondre une très grande quantité d'œufs (environ 20 000 œufs pour *I. ricinus*). Les tiques *Ixodes* ont un cycle gonotrophique et les femelles meurent de dessiccation après l'oviposition [3]. Contrairement à d'autres arthropodes hématophages, les tiques dures ont la particularité de se gorger sur une longue durée. Une fois sur l'hôte, elles se déplacent afin de trouver une zone fortement vascularisée, puis s'ancrent solidement à l'aide de leur hypostome. Lorsque les tiques se préparent à insérer l'hypostome dans la peau de l'hôte, un flux de salive est produit puis dirigé vers les pièces buccales. Du cément entre dans la plaie et baigne l'hypostome et les chélicères : il durcit très rapidement et permet aux pièces buccales d'être fermement fixées [3]. Afin d'éviter toute réaction de défense de l'hôte, la tique a développé des mécanismes d'adaptation lui permettant de dissimuler sa présence. Elle se fixe généralement dans un endroit discret et de façon indolore. Ses chélicères sont capables de couper l'épiderme sans douleur, sa salive peut digérer progressivement les tissus de l'hôte et ouvrir graduellement la voie à la pénétration de l'hypostome dans la peau, sans éveiller l'attention de l'hôte. Par la suite, la tique alterne des cycles d'ingestion de sang et de sécrétions salivaires. C'est au cours de ce processus de gorgement que les agents pathogènes présents chez l'hôte sont ingérés par la tique par le biais du sang et/ou que les agents pathogènes infectant la tique vont être transmis par la salive.

Les tiques *I. ricinus* sont principalement associées aux forêts, mais sont également présentes dans des habitats ouverts tels que les pâtures [5] et, de plus en plus fréquemment, dans les jardins et les parcs des villes [4]. La densité des tiques est autant liée aux associations végétales, à l'hygrométrie, aux cycles saisonniers qu'à la diversité des hôtes. Le climat, qui influence la végétation, les températures et l'hygrométrie, est essentiel à la présence de tiques. Lorsque les conditions climatiques ne sont pas favorables, elles entrent alors en diapause, état caractérisé par une chute du métabolisme et un développement retardé. Les tiques *I. ricinus* sont actives entre 7 et 25° C, alors qu'elles sont quasiment inactives à des températures inférieures ou lorsque la chaleur est intense et que l'hygrométrie est basse. En France, leur période d'activité s'étend de mai à octobre, avec un ralentissement en juillet-août, et elles sont présentes sur tout le territoire à l'exception du proche pourtour méditerranéen (*I. ricinus* est en effet détectée dans l'Hérault ou le Var, à l'intérieur des terres). Les tiques passent plus de 90 % de leur temps en vie libre [6]. Elles ont

développé un système de détection sensible à des stimuli divers indiquant la présence d'un hôte tels que les gaz produits par les ruminants [7], les vibrations de l'air, la variation de température associée à la présence d'un animal à sang chaud [1, 2]. Après avoir décelé l'existence d'un hôte potentiel, elles se postent à l'affût au sommet d'une brindille. Lors du passage de l'hôte, elles s'attachent à ce dernier afin d'effectuer leur repas sanguin.

AGENTS PATHOGENES TRANSMIS PAR LES TIQUES DU GENRE *IXODES*

La tique *I. ricinus* est capable de transmettre à l'homme un très grand nombre d'agents pathogènes (virus, bactéries et parasites), acquis soit au cours de son repas sanguin, soit qu'elle maintient dans sa descendance par transmission transovarienne. La très grande diversité des agents pathogènes transmis est en grande partie expliquée par le très large spectre d'hôte de *I. ricinus*. En effet, les trois stades évolutifs de cette tique peuvent se nourrir sur plus de 300 espèces animales différentes, allant des oiseaux aux mammifères de tout gabarit. Les larves se nourrissent de préférence sur des micromammifères ou des petits oiseaux. Les nymphes vont se gorger indifféremment sur tous types de mammifères et les adultes vont privilégier les animaux de grande taille [8, 9]. L'homme est, quant à lui, un hôte possible pour chacun des trois stades.

Parmi les agents pathogènes transmis par *I. ricinus*, les plus connus sont ceux responsables de la maladie de Lyme. Ce sont les spirochètes appartenant au groupe nommé *Borrelia bugdorferi* sensu lato (s.l), qui compte au moins cinq espèces pathogènes (*B. burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii, B. garinii*, *B. spielmanii*, *B. valaisiana*) en Europe [10, 11]. Toutes sont impliquées dans la maladie de Lyme. En France, les taux d'infection des tiques par ces bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi* varient en fonction des régions : 6 % dans l'ouest de la France [12] et dans la région des Combrailles du Massif central [13], 20 % dans la forêt de Sénart — forêt la plus visitée de la région parisienne — [14], 32 % dans les Ardennes françaises et en Alsace [15, 16]. Toutefois, lorsqu'un sujet est mordu par une tique porteuse de borrélies, le risque qu'il développe la maladie de Lyme est estimé à 10 %.

Parallèlement aux bactéries responsables de la maladie de Lyme, de nombreux autres agents pathogènes peuvent être véhiculés par les tiques (Tableau) et la majorité d'entre eux ont été découverts durant les deux dernières décennies du fait des avancées des techniques de biologie moléculaire durant cette période. Ainsi, de nouvelles espèces, souches ou nouveaux variants de microorganismes pathogènes sont décelés régulièrement dans ces arthropodes, notamment dans *I. ricinus*. Parmi eux, figure *A. phagocytophilum* mis au jour au début des années 90 aux USA [17] qui est l'agent de l'ehrlichiose granulocytaire humaine et bovine [18]. De nombreux cas humains d'infection par cette bactérie de l'ordre des Rickettsiales sont décrits tous les ans aux USA, alors qu'en France et plus généralement en Europe, cette ehrlichiose a rarement été diagnostiquée jusqu'à présent.

Certains microorganismes ont été révélés dans les tiques plusieurs années avant même que leur pouvoir pathogène pour l'homme ou l'animal ne soit démontré. C'est le cas de *Borrelia miyamotoi*, isolée pour la première fois en 1995 au Japon à partir d'extraits de *Ixodes* [19, 20] et longtemps considérée comme une bactérie endogène de la tique, dénuée de pathogénie, jusqu'à ce qu'elle soit détectée chez des malades russes en 2011 [21]. Depuis, des cas humains d'infection à *B. miyamotoi* ont été décrits aux USA [22-24] et plus récemment aux Pays-Bas [24, 25]. En France, nous avons identifié ce spirochète dans les tiques *Ixodes ricinus* et dans les campagnols [26], mais aucun cas humain d'infection par *B. miyamotoi* n'a été rapporté dans notre pays ; toutefois, les symptômes cliniques induits par cette borrélie sont peu spécifiques et peuvent être confondus avec ceux induits par d'autres agents pathogènes mieux connus des médecins. Un autre exemple de bactérie transmise par les tiques est *Bartonella henselae*, l'agent de la maladie des griffes du chat qui est communément propagé à l'homme lors de griffures ou de morsures d'un chat infecté par cette bactérie [27]. En effet, des cas humains d'infection à *B. henselae* ont été observés chez des sujets sans contact avec ces animaux. L'implication des tiques dans la transmission de *B. henselae* a été suspectée pendant longtemps [28] et un lien direct entre une morsure de tique et une infection à *B. henselae* a été établi en 2010 par Angelakis et coll [29]. Toutefois, l'importance épidémiologique des tiques dans la transmission de cette bactérie reste l'objet de débats.

Enfin, au cours de la dernière décennie, de l'ADN d'une nouvelle espèce bactérienne intracellulaire de la famille des *Anasplasmatacae*, *Candidatus* Neoehrlichia mikurensis, a été détecté dans les tiques et les rongeurs de différents pays d'Europe et d'Asie. En 2011, les premiers cas humains d'infection par cette bactérie ont été diagnostiqués en Suède, en Allemagne, en Suisse et en République Tchèque [30-32]. Les symptômes causés par cette bactérie ne sont pas spécifiques (fièvre, toux, anémie, maux de tête, fatigue extrême,...), ce qui rend le diagnostic particulièrement difficile. De nombreuses équipes, y compris la nôtre, ont identifié cette bactérie dans des tiques ou des animaux sauvages d'autres pays européens [33], et le fait qu'elle n'ait pas été encore isolée de sujets vivant dans ces contrées est probablement dû à l'absence de tests de diagnostic appropriés. Le dernier virus identifié dans des tiques et pathogène pour l'homme a été découvert en 2014 aux USA et appartient à la famille des Thogotovirus. Il a été isolé d'un patient ayant retiré de son épaule une tique gorgée et qui a présenté, plusieurs jours plus tard, des nausées, une grande fatigue, des maux de tête et d'intenses douleurs musculaires. Malgré une antibiothérapie, l'état du patient s'aggrava et sa mort survint une dizaine de jours après l'apparition des premiers symptômes. Des tests sérologiques et/ou moléculaires contre tous les agents pathogènes connus transmis par les tiques furent réalisés et seul un séquençage d'ADN à haut débit permit la mise en évidence, à partir du sang du malade, d'un nouveau virus [34]. Un autre cas humain d'infection dû à ce même virus vient d'être diagnostiqué aux USA.

IMPORTANCE DES CO-INFECTIONS DES TIQUES PAR DES AGENTS PATHOGÈNES ET CONSÉQUENCES SUR LES CO-INFECTIONS HUMAINES

Lorsque l'ensemble des agents pathogènes susdits est recherché chez des tiques, on constate que les co-infections sont la règle plutôt que l'exception [35]. En France, la moitié de ces arthropodes hébergent au moins un des agents infectieux précédemment décrits, et il convient de souligner qu'une même tique peut véhiculer jusqu'à cinq microorganismes distincts. Ainsi co-infectées, des tiques peuvent transmettre simultanément à l'homme, au moins en théorie, des bactéries, des virus et des protozoaires (Tableau). Ces co-infections humaines sont très peu décrites. Une récente étude américaine portant sur 311 patients manifestant un érythème migrant après une piqûre de tique a révélé que 3 à 10 % des sujets (selon la méthode de détection utilisée) étaient infectés à la fois par *Borrelia burgdorferi* s.l et *Anaplasma phagocytophilum* [36]. Similairement, des chercheurs hollandais ont détecté dans des biopsies cutanées pratiquées chez des sujets atteints de la maladie de Lyme, la présence concomitante de *B.afzelii* et de *Rickettsia monanencis,* ainsi que de *B. burgdorferi* et *A. phagocytophilum* [34]. L'importance de ces co-infections est inconnue tout comme leur impact sur les symptômes, notamment leur aggravation. Par ailleurs, si les maladies transmises par les tiques sont difficiles à diagnostiquer, les co-infections le sont encore davantage. Enfin, les antibiotiques peuvent théoriquement être utilisés efficacement pour contrecarrer des infections bactériennes mixtes ; ce n'est pas le cas lorsque des bactéries sont associées à des virus ou à des parasites et de telles co-infections pourraient expliquer l'échec de l'antibiothérapie dans certains cas de maladie de Lyme.

QUELS SONT LES MOYENS DE PRÉVENTION CONTRE LES TIQUES ?

À titre individuel, le moyen le plus efficace de ne pas se faire piquer par les tiques est d'éviter leur contact et de ce fait, il est recommandé de limiter les promenades dans les herbes hautes en particulier dans les bois, mais aussi dans les jardins (en particulier si ils sont en contact avec la nature et qu'ils sont visités par des animaux sauvages) et dans les pâtures des animaux d'élevage en particulier aux saisons où leur activité est maximale (automne et printemps). Toutefois, il est aussi à préciser qu'en fonction de la température, on peut rencontrer des tiques en hiver et en été.

Il est également recommandé de porter des vêtements couvrants, éventuellement imprégnés de répulsifs dans les régions fortement infestés par les tiques et de s'inspecter après chaque sortie en forêt (ou autre milieu à risque). Si une tique est retrouvée non fixée, il n'y a aucun risque de transmission d'agents pathogènes et donc de développer des maladies. Si la tique est retrouvée fixée à la peau, il faut l'enlever avec un tire-tique (vendu en pharmacie), désinfecter le site de piqûre et

TABLEAU — Tiques d'importance en France et agents infectieux transmissibles à l'homme et aux animaux qu'elles véhiculent.

Espèces de tiques	**Agents pathogènes**	**Maladies (espèce(s) cible(s))**	**Réservoirs**
Ixodes ricinus	Borrelia burgdorferi sensu lato (*B. burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. valaisiana*, *B. spielmanii*, *B. lusitaniae*, *B. bavariensis*)	Maladie de Lyme (homme, bœuf, chien, cheval)	Rongeurs, oiseaux, reptiles
	Borrelia miyamotoi	Fièvre récurrente* (homme)	Rongeurs, oiseaux
	Anaplasma phagocytophilum	Anaplasmose (homme, bœuf, chèvre, mouton, chien)	Rongeurs, ruminants
	Babesia spp.	Babésiose (homme, bœuf)	Chevreuil, bœuf, rongeurs
	Coxiella burnetii	Fièvre Q (homme, chèvre, mouton...)	Rongeurs
	Francisella tularensis	Tularémie (homme, rongeurs, chèvre, mouton, ...)	Lièvre
	Bartonella spp.	Bartonellose (homme, chien)	Rongeurs, chat, bœuf, ...
	Virus de l'encéphalite à tiques	Encéphalite à tiques (homme, chien)	Rongeurs
	Candidatus Neoehrlichia mikurensis	Fièvre (homme, chien)	Rongeurs
	Rickettsia helvetica (suspecté)	Fièvre (homme) ?*	Inconnu
Dermacentor spp.	*Anaplasma ovis*	Anaplasmose (chèvre, mouton)	Inconnu
	Babesia caballi	Babésiose (cheval)	Inconnu
	Theileria equi	Theilériose (cheval)	Inconnu
	Rickettsia slovaca, R Rickettsia raoulti	TIBOLA (*TIck-BOrne LymphAdenopathy*) (homme)	Inconnu
Haemaphysalis spp.	*Babesia* spp.	Babésiose (homme, bœuf, chien)	Inconnu
	Theileria spp.	Theilériose (bœuf)	Inconnu
Hyalomma spp.	*Theileria annulata**	Theilériose (bœuf)	Inconnu
	Virus de la fièvre hémorragique Crimée-Congo*	Fièvre hémorragique (homme)	Rongeurs, oiseaux ?
Rhipicephalus sanguineus	Rickettsia conorii	Fièvre boutonneuse méditerranéenne (homme)	Chien
	Ehrlichia canis	Ehrlichiose (chien)	Chien

* Jamais rapporté en France.

observer l'apparition d'un éventuel érythème migrant ou de symptômes pseudo-grippaux qui pourraient apparaître quelques jours après la piqûre. Si de tels symptômes apparaissent il est recommandé de consulter son généraliste. Une fois enlevée, la tique peut être jetée, toutefois nous recommandons de conserver le spécimen (à 4° dans un pilulier ou au congélateur), il pourra faire l'objet d'une identification ultérieure. Plus la tique est enlevée tôt après le début de la piqûre moins le risque de transmission d'agents pathogènes est élevé.

Les animaux sauvages constituent les réservoirs majeurs des agents pathogènes transmis par les tiques et ils sont aussi la source de nourriture des tiques, une gestion contrôlée de leur nombre est de ce fait directement en lien avec la densité de tique. De manière alternative, l'efficacité d'action pour réduire la contamination des animaux (soit par les tiques, soit par les agents pathogènes qu'elles transmettent) est à l'essai. À titre d'exemple, aux USA, des chercheurs étudient la possibilité de vacciner les rongeurs contre l'agent responsable de la maladie de Lyme et dans certains parcs américains, des systèmes pour nourrir les cervidés sont installés de telle sorte que les animaux, pour se nourrir doivent passer leur tête dans une cavité recouverte d'acaricide.

À titre collectif, la prévention doit impérativement s'accompagner de campagne d'information pas encore totalement efficace en France, si on compare avec d'autres pays. Par exemple aux USA, et dans de nombreux pays d'Europe, des panneaux avertissant du risque lié aux tiques et rappelant les gestes simples à réaliser après une promenade sont présents dans de nombreux lieux publics à risques. En France, l'installation de tels panneaux est laissée au bon vouloir des municipalités et ce n'est pas là où ils seraient le plus utiles qu'on les trouve. Par exemple, ils sont présents à l'entrée de tous les espaces verts à Paris où le risque lié aux piqûres de tiques même si il existe est relativement bas, et absent aux abords de la forêt de Sénart qui est la forêt plus visitée de France et où les densités de tiques infectées sont élevées. Un plan ministériel contre les maladie à tiques qui sera présenté en automne 2016 devrait permettre d'améliorer la situation.

CONCLUSION

Pour combattre les maladies à tiques, il est primordial de bien connaître la biologie des tiques, les agents pathogènes qu'elles véhiculent et les conséquences que leur transmission peuvent avoir sur la santé humaine et animale. Ces connaissances requièrent des expertises multidisciplinaires. Les maladies transmises par les tiques sont un exemple typique de pathologies nécessitant une approche « *One Health* » (http://www.onehealthinitiative.com) pour mieux les connaître et les combattre. L'agence nationale de la recherche (ANR) vient de financer un projet de recherche collaboratif entre chercheurs en santé animale, humaine et en écologie, médecins et vétérinaires. Les connaissances sur ces maladies devraient donc être renforcées dans le futur. Outre la nécessité de mieux les connaitre, l'un des défis des maladies transmises par les tiques concerne une meilleure connaissance par le public et les professionnels de santé des risques liés aux tiques puisque la lutte contre les maladies à tiques reposent sur des moyens de préventions relativement simple, à condition d'être à la fois bien informé et impliqué. À ce titre l'INRA est en train de préparer un projet de science participative (Citicks). Ce projet aura pour objectif de proposer des stages de recherche pour un large public (chercheurs, patients, naturalistes, chasseurs, randonneurs, forestiers ...) pour apprendre à se familiariser avec la démarche

scientifique, à recueillir et reconnaître les différentes espèces de tiques, et à caractériser les agents pathogènes qu'elles véhiculent. Parallèlement, sera adaptée une application smartphone qui permettra aux personnes mordues par des tiques d'indiquer quand et où elles ont été mordues. Les tiques pourront être envoyées à un laboratoire qui les analysera ; les données seront automatiquement analysées et permettront de générer en temps réel une cartographie des risques par les utilisateurs de l'application. L'application fournira également une surveillance des signes cliniques pour les personnes mordues en collaboration avec les professionnels de la santé.

RÉFÉRENCES

[1] Parola P, Raoult D. Tick-borne bacterial diseases emerging in Europe. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2001;7(2):80-83.

[2] Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2001;32(6):897-928.

[3] Anderson JF, Magnarelli LA. Biology of ticks. Infectious disease clinics of North America. 2008;22(2):195-215.

[4] Rizzoli A, Silaghi C, Obiegala A, Rudolf I, Hubalek Z, Foldvari G, Plantard O, Vayssier-Taussat M, Bonnet S, Spitalska E et *al*. Ixodes ricinus and Its Transmitted Pathogens in Urban and Peri-Urban Areas in Europe: New Hazards and Relevance for Public Health. Frontiers in public health. 2014;2:251.

[5] Boyard C, Barnouin J, Gasqui P, Vourc'h G. Local environmental factors characterizing Ixodes ricinus nymph abundance in grazed permanent pastures for cattle. Parasitology. 2007; 134(Pt 7):987-994.

[6] Needham GR, Teel PD. Off-host physiological ecology of ixodid ticks. Annual review of entomology. 1991;36:659-681.

[7] Donze G, McMahon C, Guerin PM. Rumen metabolites serve ticks to exploit large mammals. The Journal of experimental biology. 2004;207(Pt 24):4283-4289.

[8] Estrada-Pena A, Guglielmone AA, Mangold AJ. The distribution and ecological 'preferences' of the tick Amblyomma cajennense (Acari: Ixodidae), an ectoparasite of humans and other mammals in the Americas. Annals of tropical medicine and parasitology. 2004;98(3):283-292.

[9] Estrada-Pena A, Quiez J, Sanchez Acedo C. Species composition, distribution, and ecological preferences of the ticks of grazing sheep in north-central Spain. Medical and veterinary entomology. 2004;18(2):123-133.

[10] Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, Vourc HG, Neteler M, Rosa R. Lyme borreliosis in Europe. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2011;16(27).

[11] Vandenesch A, Turbelin C, Couturier E, Arena C, Jaulhac B, Ferquel E, Choumet V, Saugeon C, Coffinieres E, Blanchon T et *al*. Incidence and hospitalisation rates of Lyme borreliosis, France, 2004 to 2012. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2014;19(34).

[12] Cotte V, Bonnet S, Cote M, Vayssier-Taussat M. Prevalence of five pathogenic agents in questing Ixodes ricinus ticks from western France. Vector Borne Zoonotic Dis. 2010;10(8):723-730.

[13] Halos L, Bord S, Cotte V, Gasqui P, Abrial D, Barnouin J, Boulouis HJ, Vayssier-Taussat M, Vourc'h G . Ecological factors characterizing the prevalence of bacterial tick-borne pathogens in Ixodes ricinus ticks in pastures and woodlands. Applied and environmental microbiology. 2010;76(13):4413-4420.

[14] Reis C, Cote M, Paul RE, Bonnet S. Questing Ticks in Suburban Forest Are Infected by at Least Six Tick-Borne Pathogens. Vector Borne Zoonotic Dis. 2010.

[15] Cosson JF ML, Chotte J, Le Naour E, Cote M, Devillers E, Poulle ML, Huet D, Galan M, Geller J, Moutailler S and Vayssier-Taussat M. Genetic characterization of the Human Relapsing Fever Spirochete Borrelia miyamotoi in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France. Vectors & Parasites [In press].

[16] Ferquel E, Garnier M, Marie J, Bernede-Bauduin C, Baranton G, Perez-Eid C, Postic D. Prevalence of Borrelia burgdorferi sensu lato and Anaplasmataceae members in Ixodes ricinus ticks in Alsace, a focus of Lyme borreliosis endemicity in France. Applied and environmental microbiology. 2006;72(4):3074-3078.

[17] Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, Walker DH. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease. Journal of clinical microbiology. 1994; 32(3):589-595.

[18] Bakken JS, Dumler JS. Human Granulocytic Anaplasmosis. Infectious disease clinics of North America. 2015;29(2):341-355.

[19] Fukunaga M, Koreki Y. The flagellin gene of Borrelia miyamotoi sp. nov. and its phylogenetic relationship among Borrelia species. FEMS microbiology letters. 1995;134(2-3):255-258.

[20] Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y, Matsushita O, Ralph D, McClelland M, Nakao M. Genetic and phenotypic analysis of Borrelia miyamotoi sp. nov., isolated from the ixodid tick Ixodes persulcatus, the vector for Lyme disease in Japan. International journal of systematic bacteriology. 1995;45(4):804-810.

[21] Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA, Toporkova MG, Maleev VV, Fish D, Krause PJ. Humans infected with relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi, Russia. Emerging infectious diseases. 2011;17(10):1816-1823.

[22] Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, Rollend L, Fikrig E, Lepore T, Barbour A, Fish D. Human Borrelia miyamotoi infection in the United States. The New England journal of medicine. 2013;368(3):291-293.

[23] Chowdri HR, Gugliotta JL, Berardi VP, Goethert HK, Molloy PJ, Sterling SL, Telford SR. Borrelia miyamotoi infection presenting as human granulocytic anaplasmosis: a case report. Annals of internal medicine. 2013;159(1):21-27.

[24] Gugliotta JL, Goethert HK, Berardi VP, Telford SR, 3rd. Meningoencephalitis from Borrelia miyamotoi in an immunocompromised patient. The New England journal of medicine. 2013; 368(3):240-245.

[25] Hovius JW, de Wever B, Sohne M, Brouwer MC, Coumou J, Wagemakers A, Oei A, Knol H, Narasimhan S, Hodiamont CJ et *al.* A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete Borrelia miyamotoi in Europe. Lancet. 2013;382(9892):658.

[26] Cosson JF, Michelet L, Chotte J, Le Naour E, Cote M, Devillers E, Poulle ML, Huet D, Galan M, Geller J et *al.* Genetic characterization of the human relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France. Parasites & vectors. 2014;7:233.

[27] Biancardi AL, Curi AL. Cat-scratch disease. Ocular immunology and inflammation. 2014; 22(2):148-154.

[28] Cotte V, Bonnet S, Le Rhun D, Le Naour E, Chauvin A, Boulouis HJ, Lecuelle B, Lilin T, Vayssier-Taussat M. Transmission of Bartonella henselae by Ixodes ricinus. Emerging infectious diseases. 2008;14(7):1074-1080.

[29] Angelakis E, Pulcini C, Waton J, Imbert P, Socolovschi C, Edouard S, Dellamonica P, Raoult D. Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by Bartonella henselae after Tick Bite. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010; 50(4):549-551.

[30] Diniz PP, Schulz BS, Hartmann K, Breitschwerdt EB. " Candidatus Neoehrlichia mikurensis " infection in a dog from Germany. Journal of clinical microbiology. 2011;49(5):2059-2062.

[31] von Loewenich FD, Geissdorfer W, Disque C, Matten J, Schett G, Sakka SG, Bogdan C. Detection of " Candidatus Neoehrlichia mikurensis " in two patients with severe febrile illnesses: evidence for a European sequence variant. Journal of clinical microbiology. 2010; 48(7):2630-2635.

[32] Welinder-Olsson C, Kjellin E, Vaht K, Jacobsson S, Wenneras C. First case of human " Candidatus Neoehrlichia mikurensis " infection in a febrile patient with chronic lymphocytic leukemia. Journal of clinical microbiology. 2010;48(5):1956-1959.

[33] Vayssier-Taussat M, Le Rhun D, Buffet JP, Maaoui N, Galan M, Guivier E, Charbonnel N, Cosson JF. Candidatus Neoehrlichia mikurensis in bank voles, France. Emerging infectious diseases. 2012;18(12):2063-2065.

[34] Tijsse-Klasen E, Sprong H, Pandak N. Co-infection of Borrelia burgdorferi sensu lato and Rickettsia species in ticks and in an erythema migrans patient. Parasites & vectors. 2013;6:347.

[35] Moutailler S, Valiente Moro C, Vaumourin E, Michelet L, Tran FH, Devillers E, Cosson JF, Gasqui P, Van VT, Mavingui P et *al.* Co-infection of Ticks: The Rule Rather Than the Exception. PLoS neglected tropical diseases. 2016;10(3):e0004539.

[36] Horowitz HW, Aguero-Rosenfeld ME, Holmgren D, McKenna D, Schwartz I, Cox ME, Wormser GP. Lyme disease and human granulocytic anaplasmosis coinfection: impact of case definition on coinfection rates and illness severity. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;56(1):93-99.

DISCUSSION

M. Jean-Louis DUFIER

On a l'habitude de voir les tiques sur les herbes hautes. Peuvent-elles être localisées sur les arbres, feuillus ou résineux ?

Les tiques montent effectivement sur les herbes pour se porter à l'affût d'hôtes sur lesquels elles prendront leur repas sanguin. Les adultes, du fait de leur plus grande taille montant sur les herbes les plus hôtes. En revanche les tiques ne peuvent pas monter sur les arbres mais peuvent se trouver sur des animaux qui eux-mêmes sont sur les arbres (en particulier les oiseaux) et si elle tombe de l'animal alors que celui-ci se trouve sur un arbre, on peut avoir l'impression que la tique tombe de l'arbre.

M. André VACHERON

Les vétérinaires préconisent le port de colliers anti-tiques chez les chiens. Quelles substances répulsives contiennent les colliers ?

De nombreuses compagnies pharmaceutiques spécialisées en santé animale commercialisent des colliers anti-tiques (ou des pipettes contenant des produits anti-tiques) mais

elles ne communiquent pas sur les substances répulsives qui composent ces produits. Il est important de savoir que les produits à appliquer sur les chiens peuvent être toxiques pour l'Homme ou d'autres espèces animales et ne doivent être strictement utilisés que sur l'espèce cible pour lesquels ils ont été conçus.

M. Claude JAFFIOL

Y a-t-il des différences dans la prévalence de borrelia dans les tiques en fonction de l'origine géographique de leur provenance et de la nature des animaux qu'elles parasitent ?

Oui tout à fait, les prévalences de *Borrelia* dans les tiques dépendent des régions géographiques qui seront plus ou moins infectées en fonction de la présence d'animaux de la faune sauvage qui sont réservoirs des *Borrelia*. Chaque espèce de *Borrelia* infecte une ou quelques espèces animales. Par exemple, *B. garinii* infectent préférentiellement les oiseaux, *B. afzelii* les petits mammifères (les rongeurs), *B. lisitaniae* les lézards.

Quelle influence peut avoir le changement climatique sur la prolifération des tiques ?

Les tiques sont très sensibles aux conditions climatiques donc on peut imaginer que le changement climatique va avoir une influence sur la prolifération des tiques et sur leur aire de répartition. Toutefois il est difficile de prévoir si les effets à long terme seront en faveur ou en défaveur d'*Ixodes ricinus*.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1349-1350, séance du 20 septembre 2016

Maladie de Lyme : prise de position de l'Académie nationale de médecine

Une polémique se développe et s'amplifie actuellement en France comme aux USA sur la maladie de Lyme. L'Académie nationale de médecine a décidé de consacrer sa séance du 20 septembre 2016 à ce sujet. À l'issue, les remarques et propositions suivantes ont été formulées :

1. La maladie de Lyme, au sens strict du terme, est une maladie infectieuse bien individualisée sur le plan microbiologique (*Borrelia*), épidémiologique, clinique, sérologique, même si les tests diagnostiques sont, à ce jour, imparfaits. La sensibilité des *Borrelia* aux antibiotiques permet un traitement efficace à la condition de respecter posologies et durée, notamment dans les formes primaires. L'érythème migrant est suffisant pour porter le diagnostic, la confirmation sérologique n'est pas nécessaire. Les formes secondaires (phase de dissémination du germe) comportent de façon variable des localisations neurologiques, articulaires, cardiaques, cutanées...
2. Les difficultés peuvent apparaître à la phase tertiaire correspondant à une forme non diagnostiquée précocement et/ou non traitée, caractérisée par des signes le plus souvent objectifs cutanés, neurologiques ou articulaires. La réponse au traitement antibiotique est plus lente, plus aléatoire en raison d'une participation immunologique à l'origine de la symptomatologie.
3. Les controverses concernent surtout ce que certains appellent « Lyme chronique », ce qui correspond à une phase tardive et qu'il vaut mieux rapprocher des phases tertiaires de l'infection. Elles sont caractérisées par des signes cliniques le plus souvent subjectifs et persistants (douleurs articulaires, musculaires, céphalées, asthénie, troubles du sommeil, perte de mémoire...). Ce sont les données sérologiques parfois positives, ailleurs incertaines, voire négatives, qui conduiraient à incriminer la maladie de Lyme.
4. Le débat se dégrade si l'on tente d'intégrer dans la maladie de Lyme L des tableaux neurologiques s'apparentant à des Scléroses en Plaques (SEP) ou des Scléroses latérales amyotrophiques (SLA), ou même à la maladie d'Alzheimer- ...que la sérologie soit positive, douteuse, voire négative !
5. Pour répondre à la question de fond concernant la responsabilité de la maladie de Lyme dans les « formes chroniques » plusieurs éléments doivent être soulignés :

— Il faut reconnaître le polymorphisme de la maladie de Lyme, qui en fait une infection complexe, à l'instar de ce qu'était en son temps une autre spirochettose, la syphilis.

— Même si les *Borrelia* sont extra et intra cellulaires, susceptibles de se modifier, d'échapper partiellement au système immunitaire, même si des réactions immunes éventuellement excessives peuvent survenir dans ces « formes tardives », on comprend mal pourquoi cette maladie infectieuse à germe sensible serait une exception, au point de nécessiter des mois de traitement ou davantage, des cures successives, ou des associations d'anti-infectieux avec des antiparasitaires ou des antifungiques ou avec des immunomodulateurs, prescriptions que certains préconisent.

— Les tests diagnostiques sont imparfaits sans doute mais la communauté internationale reconnaît la validité de certains d'entre eux, recommandés dans tous les pays, en Europe, y compris en Allemagne par les organismes officiels.

— Il faut rappeler qu'une sérologie positive vis-à-vis d'un germe ne témoigne que d'un contact antérieur avec le dit agent infectieux et en aucune façon ne témoigne obligatoirement d'une maladie infectieuse évolutive.

— L'efficacité supposée des traitements prolongés ou associant diverses molécules n'a jamais été démontrée dans la littérature scientifique. *A contrario* une récente étude néerlandaise parue dans le N. Engl. J. Med. a montré l'inefficacité et même les dangers des traitements prolongés dans ces « formes chroniques ».

— La multiplicité des *Borrelia*, l'existence d'autres agents infectieux transmis également par les tiques est à prendre aussi en considération.

Il importe jusqu'à preuve dûment et scientifiquement établie de rester dans les limites assignées à la maladie en faisant, en cas de doute, bénéficier le malade d'un traitement antibiotique selon les bonnes règles : choix, durée et posologie.

La maladie de Lyme pourrait être une mauvaise réponse à une question légitime de malades qui souffrent, insatisfaits par la prise en charge de leurs troubles, qui veulent être écoutés et auxquels de faux espoirs seraient donnés.

Il importe de progresser en proposant :

— la poursuite des recherches sur la responsabilité d'autres agents infectieux ;

— la mise au point et l'amélioration des différents tests de diagnostic ;

— surtout la mise en place de protocoles thérapeutiques, contrôlés, s'appuyant sur des choix rationalisés de molécules, versus placebo, avec des malades volontaires sélectionnés pour constituer des groupes homogènes et comparables. Cette démarche difficile, longue est à la fois raisonnable et éthique.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1351-1362, séance du 27 septembre 2016

Séance dédiée : « La santé des médecins »

COMMUNICATION

La santé des médecins : quelques éléments de discussion à partir d'une analyse textométrique de la littérature

Mots-clés : Médecins. Addiction. Suicide. Psychologie médicale. Traitement du langage naturel

Physicians' health: some elements of debate from a textual analysis of the literature

Key-words : Physicians. Behavior, Addictive. Suicide. Psychology, Medical. Natural Language Processing

Bruno FALISSARD *

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

RÉSUMÉ

Qu'en est-il de la santé des médecins ? Comment est-elle étudiée ? Quelles sont les questions abordées par la littérature internationale ?

À partir d'une analyse textométrique de la littérature de langue anglaise portant sur la question de la santé des médecins, il est possible de mettre en évidence trois clusters thématiques : « 1. Quand le médecin devient malade », « 2. Épidémiologie de la santé des médecins » et « 3. Vocabulaire méthodologiques et termes généraux ». Le cluster 1 est le plus important comprend trois sous-clusters : « 1.a. L'impact sur le patient » (études de l'impact des caractéristiques cliniques du médecin sur la santé et la symptomatologie de ses patients), « 1.b. Les programmes de prise en charge » (correspondants aux Physicians Health Programs des médecins américains ayant un trouble addictif) et « 1.c. Le médecin

* CESP, Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, UVSQ, Paris, France
INSERM U1178, Maison de Solenn, 96 Bd de Port Royal, 75679 Paris Cedex 14

Tirés à part : Professeur Bruno Falissard, même adresse
Article reçu le 2 septembre 2016, accepté le 19 septembre 2016

en souffrance » (la souffrance au travail des médecins et leur façon d'envisager le soin). Le cluster 2 est homogène et le cluster 3 compte un sous-cluster : « Le bonne santé des médecins », regroupant des études sur leur hygiène de vie.

Cette analyse souligne un manque de la littérature, la non prise en compte de la psychologie du médecin face à la mort et à la maladie. Or ce domaine est à la fois riche et complexe.

SUMMARY

What about Physicians' health? How is it studied? What are the issues addressed by the international literature?

From a textual analysis of the English-language literature on the issue of physicians' health, it is possible to identify three thematic clusters: " 1. When the doctor becomes sick, " " 2. Epidemiology of physicians' health " and " 3. Methodological terms and vocabulary " Cluster 1 is the most important and counts three sub-clusters: " 1.a. Impact on patients " (studies of the impact of the physicians' problems on the patients' symptoms), " 1.b. Physicians Health Programs "(corresponding to the programs proposed to US physicians who suffer from an addiction) and " 1.c. The physicians' suffering ". The cluster 2 is homogeneous and the Cluster 3 has a sub-cluster: " The physicians' health " (studies on physicians' lifestyle).

This analysis points to a lack of literature, not taking into account the psychology of the doctor facing sickness and death. Yet, this is a both rich and complex area.

INTRODUCTION

Medice cura te ipsum. « Médecin soigne-toi toi-même » ou encore « Exige de toi-même ce que tu exiges des autres ». Cette ancienne maxime met en avant une problématique médicale peu habituelle : le médecin, dont la vie est dédiée à la santé de ses semblables, s'occupe-t-il aussi bien de sa propre santé ? Et, au bout du compte, les médecins sont-ils en bonne santé ?

Ces questions n'ont rien d'évident et dépassent largement le cadre de l'anecdote.

Elles n'ont rien d'évident car le médecin présente à la fois des facteurs de protection et des facteurs de risque pour ce qui est de sa santé. Parmi les facteurs de protection, il y a bien sûr une connaissance intime des symptômes précurseurs des maladies. Parfois source d'anxiété, ces connaissances n'en permettent pas moins de dépister précocement de possibles maladies et au final de mieux les prendre en charge. Le médecin connaît également très bien les modes de vie favorables et défavorables à la santé. Et, pour lui, il ne s'agit pas seulement de considérations livresques. Il constate tous les jours, dans sa patientèle, que le tabac, l'alcool, la sédentarité ont un réel impact sur la survenue de cancers, de diabète, de pathologies coronariennes. Le médecin devrait donc avoir une motivation maximum pour préserver sa santé, d'autant plus qu'il est, de fait, un exemple pour ces patients. Il sait bien que la crédibilité de ses prescriptions de règles hygiéno-diététiques dépendra étroitement du mode de vie qu'il affiche.

Le médecin est cependant également à risque. Une charge de travail importante, des prises de décisions répétées, mettant en jeu la vie de personnes, un savoir qui n'est jamais suffisant pour être assuré de faire le mieux : le métier de médecin est source d'un stress chronique, facteur de risque bien connu d'un grand nombre de pathologies [1, 2]. Par ailleurs se pose la question paradoxale de l'accès au soin. La tentation est grande de se soigner soi-même (le dicton nous y invite au demeurant), or fusionner en une seule et même personne le soignant et le soigné soulève de nombreuses difficultés parmi lesquelles le déni, l'impossibilité de prendre du recul et de se dégager d'interférences émotionnelles, sans compter les difficultés techniques inhérentes à la réalisation sur soi-même d'un examen clinique digne de ce nom. Mais alors si le médecin ne peut et ne devrait pas se soigner lui-même, qui le fera ? Il n'est pas simple d'aller voir un confrère et de se retrouver à la place des patients que l'on voit tous les jours. Cela n'est pas simple pour le collègue qui vous examine non plus. Voilà qui n'encourage par le médecin à aller consulter.

Rien d'évident donc, et rien d'anecdotique non plus. Nous l'avons vu, le médecin constitue inévitablement un exemple pour ses patients, il a donc presque le devoir de faire attention à sa santé. Mais au-delà de cela, la maladie du médecin peut interférer avec sa pratique et être à l'origine de problèmes déontologiques, éthiques et juridiques. Un médecin atteint de tuberculose, de dépression, d'alcoolisme est susceptible de nuire à ses patients. Il y a donc une absolue nécessité de tracer une ligne au-delà de laquelle le praticien doit savoir se retirer et se soigner.

Alors, au bout du compte, qu'en est-il de la santé des médecins ? Comment est-elle étudiée ? Quelles sont les questions abordées par la littérature internationale ?

C'est ce que nous allons voir dans les pages qui suivent. Nous adopterons une démarche méthodologique originale, celle d'une analyse textométrique des résumés des publications internationales réalisées sur le sujet. Cette analyse, totalement objectives jusqu'à la phase d'interprétation des résultats, permet de mettre à plat de la façon la plus neutre possible le contenu d'un corpus de publications.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Constitution de la base de données

La base de données *medline* a été interrogée à partir du site pubmed. Une première recherche a été réalisée sans contrainte particulière. Cette recherche a conduit à deux constatations :

1. les mots clés « physicians health », « physician health », « physician illness », « physicians illness » étaient présents dans les titres et/ou résumés d'une grande majorité d'articles.
2. 10 articles particulièrement pertinents ont par ailleurs été mis en évidence.

À la suite de cela, une recherche systématique a été conduite : à partir des mots-clés trouvés en 1. (soit quatre requêtes différentes), et à partir de l'outil « similar articles » utilisé avec les 10 articles particulièrement pertinents de 2. un total de 590 articles a été recueilli.

Dans un second temps, les titres et si besoin les résumés de ces 590 articles ont été lus dans le but d'éliminer les articles non pertinents, 202 articles ont été sélectionnés à ce stade.

Dans un troisième temps, il a fallu éliminer les éditoriaux, commentaires et articles d'opinion qui ne contiennent pas de résumés. C'est finalement 125 résumés qui seront analysés.

Gestion des données avant analyse (data management)

Les 125 résumés ont été importés dans le logiciel R (3.0.0). Une réduction du corpus a été réalisée en trois phases : suppression des signes de ponctuation et des mots triviaux (« or », « and », « I », « the », etc.), racinisation, puis lemmatisation, toutes trois réalisées avec les librairies « tm », « Rstem » et « SnowballC ».

La racinisation des éléments du corpus consiste à transformer les mots en leur racine (par exemple (« fishing », « fished », « fish » et « fisher » donneront « fish »). La lemmatisation est une étape plus complexe, qui regroupe les différentes formes d'un mot (par exemple « better » deviendra « good »).

Analyse textométrique

Elle est réalisée à l'aide des librairies « tm », « wordcloud », « igraph » et « ape » du logiciel R.

La première étape est univariée et consiste en un comptage des formes réduites de mots. Les formes présentes plus de 25 fois dans le corpus général sont conservées pour une représentation graphique par « nuage de mots » (voir plus bas).

La deuxième étape de l'analyse est bivariée et largement multidimensionnelle. Une matrice « documents * termes » est constituée. Cette matrice indique dans quels résumés est présent chaque forme réduite de mot. Une analyse par classification hiérarchique ascendante (CHA) est ensuite réalisée sur la matrice termes * documents. Compte tenu du grand nombre de formes réduites de mots le dendrogramme obtenu est difficile à interpréter. Il est alors transformé à l'aide d'un algorithme de représentation de graphe dirigé par des forces (*force-directed based drawing*), l'algorithme de Fruchterman-Reingold a été utilisé.

Résultats

Une fois éliminé les formes fréquentes mais triviales : « physician, health, introduction, method, conclusion, background, object », les 20 formes les plus fréquentes

sont, par ordre décroissant : « use, studi, program, medic, practic, report, among, women, care, monitor, compar, profession, work, patient, group, state, like, survey, year, particip ». La forme « use » est présente 144 fois et « particip » 61 fois. Au total, 122 formes sont présentes plus de 25 fois dans le corpus des 125 résumés. Ce sont ces 122 formes qui seront finalement étudiées. Une représentation sous forme de « wordcloud » en visualise les fréquences (figure 1).

Fig. 1. — Représentation sous forme de « wordcloud » des fréquences relatives des 122 formes les plus fréquentes. Les mots les plus fréquents sont écrits avec une police de caractère de corps plus important.

Le résultat le plus intéressant est en rapport avec la représentation graphique de la matrice termes * document par CHA (figure 2). Compte tenu du grand nombre de variables représentées (les 122 formes de mots), ce dendrogramme est délicat à

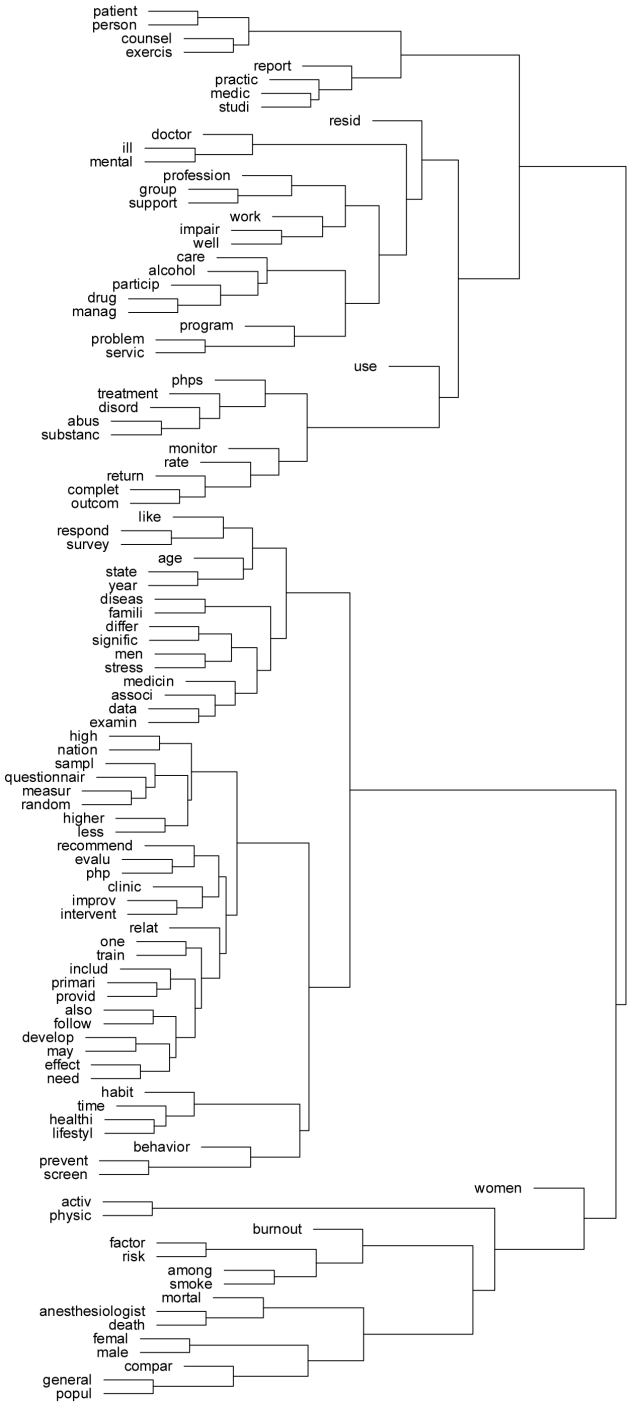


FIG. 2. — Représentation de la matrice termes * documents à l'aide d'une classification hiérarchique ascendante (métrique de Ward).

interpréter. Il est préférable de le déployer sous forme d'un graphe (figure 3), qui propose en outre de désigner chaque variable avec une police de caractère dons le corps est proportionnel à la fréquence de la forme représentée.

Sur la figure 3, trois groupes de formes lexicales apparaissent clairement. À partir de la sémantique de leur contenu il est possible de proposer les dénominations suivantes : 1. « Quand le médecin devient malade », 2. « Épidémiologie de la santé des médecins », le troisième groupe contient des formes lexicales moins spécifiques (en particulier tous les termes techniques et statistiques des études cliniques et épidémiologiques), il est dénommé de ce fait : 3. « Vocabulaire méthodologiques et termes généraux ».

Compte tenu de la nature hiérarchique de la classification réalisée, ces groupes de formes lexicales peuvent être découpés à leur tour en sous-groupes.

Pour le groupe 1, cette nouvelle segmentation est particulièrement importante puis que l'on trouve : « 1.a. L'impact sur le patient », « 1.b. Les programmes de prise en charge » et « 1.c. Le médecin en souffrance ». Il est à noter qu'une majorité de publications sont écrites par des auteurs américains or, aux États-Unis, tout médecin atteint d'un trouble addictif (en particulier) est tenu de participer à un programme spécifique (« PHP pour « Physician Health Program »), assez strict (avec dosage urinaire de substances), sous peine de perdre sa licence. Ces programmes font débat, voilà pourquoi de nombreux travaux s'y intéressent [3] et pourquoi le sous-groupe 1.b est d'une telle importance. Les deux autres sous-groupes (« L'impact sur le patient », « Le médecin en souffrance ») étaient prévisibles. Avec, par exemple, dans le premier cas des études sur l'impact des caractéristiques cliniques du médecin sur la santé et la symptomatologie de ses patients [4] et, dans le second cas, des études sur la souffrance au travail des médecins et sur leur façon d'envisager le soin [5, 6]. Dans tous les cas, il est frappant de voir que ce sont les troubles psychiatriques et addictifs qui sont mis en avant.

Le groupe 2 est homogène, il correspond à toutes les études de morbi-mortalité s'intéressant au personnel médical [7]. On remarquera l'intérêt tout particulier que certaines études portent sur le « burn out » des medecins [8], sur la santé des médecins féminins [9] ou sur la santé des anesthésistes [8].

Enfin, le groupe 3 est d'un intérêt moindre, du fait de son hétérogénéité et de la technicité de ses formes lexicales. À noter cependant un sous-groupe homogène concernant la « bonne santé des médecins », regroupant des études sur leur hygiène de vie par exemple [10].

DISCUSSION

La méthodologie utilisée dans cet article a permis de réduire statistiquement l'information contenue dans un grand nombre de résumés d'articles en anglais traitant de la santé des médecins. Cette réduction a permis de mettre en évidence deux facettes :

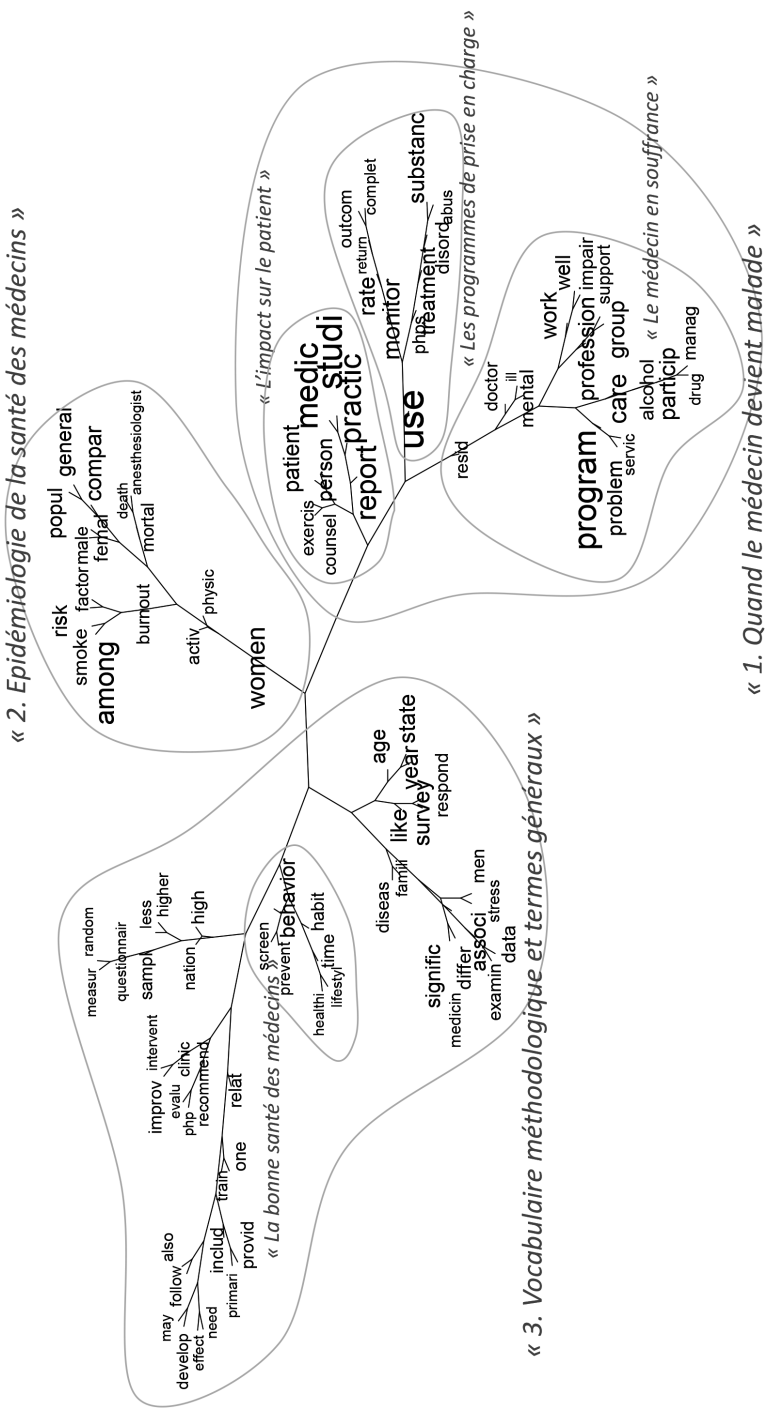


FIG. 3. — Déploiement du dendrogramme de la figure 2 sous forme d'un graphe.

Il y a d'une part les caractéristiques particulières de la morbidité des médecins : ils sont globalement en bonne santé, peut-être même en meilleure santé que la population générale [4]. Mais, vraisemblablement du fait d'un investissement professionnel important associé à des prises de responsabilité répétées, ils sont à risque de problèmes psychiatriques et addictifs.

Il y a d'autre part, l'impact potentiel de cette morbidité sur la pratique médicale et sur les risques que peuvent encourir les patients d'un médecin en souffrance. Dans certains pays (États-Unis par exemple), il existe de ce fait des injonctions de soins très strictes, qui soulèvent des questions déontologiques et éthiques. Les médecins ne sont bien sûr pas les seuls à être dans une telle situation. La santé des pilotes de ligne est sujette à une problématique similaire, comme nous le rappelle le suicide récent d'un pilote de ligne allemand ayant entraîné dans sa mort l'ensemble de l'équipage et des passagers de son avion.

On ne peut qu'être étonné d'un manque évident dans cette littérature. Aucun article sur la psychologie du médecin dans sa relation à la maladie et à la mort... Il y a là pourtant un véritable objet d'étude qui permettrait sûrement de mieux comprendre et prévenir les problèmes psychiatriques et addictifs des médecins. Nous en avons évoqué quelques-uns dans l'introduction précédente, il y en a bien d'autre.

La mort est un impensable. Le médecin la suit de près dans son quotidien. Parfois, lors de la découverte d'un cancer très péjoratif il va voir en accéléré le choc de l'annonce diagnostique, la détérioration de l'état général, la préparation de l'entourage à l'issue inéluctable, le décès et le deuil des proches. Bien que parfaitement au fait de ce déroulé, le médecin ne peux pas réellement le penser pour lui-même. Il peut le savoir, le concevoir, mais pas le penser.

Le médecin est également confronté à la part considérable de contingence qu'il y a dans la survenue de la maladie. Tel homme ou telle femme, de son âge, de l'âge de son conjoint ou d'un de ses enfants, sans facteur de risque particulier, déclenche une maladie gravissime. Pourquoi ? Pourquoi ne serait-il pas confronté demain à la même tragédie ?

La pratique médicale est bien plus que le simple déploiement d'une expertise ou d'un savoir technique. C'est sûrement pour cela qu'au cours du XX^{e} siècle plusieurs courants de pensée médicale ont tenté de théoriser les liens complexes existant entre le médecin, le malade et la maladie. On pensera par exemple aux travaux de Michael Balint [11] et à la mise en place de groupes de supervision ou d'intervision qui en ont découlé. Mais le médecin du XXI^{e} siècle est devenu davantage scientifique, rationnel, féru de physiologie, de biologie moléculaire, de statistiques. On ne peut pas, on ne *veut* peut-être pas imaginer que ce même médecin puisse être en proie à des interrogations intimes aux limites de la métaphysique. Le temps est peut-être venu à un peu plus de modestie et de lucidité.

RÉFÉRENCES

[1] Everson-Rose SA, Roetker NS, Lutsey PL, Kershaw KN, Longstreth WT, Sacco RL, et *al.* Chronic stress, depressive symptoms, anger, hostility, and risk of stroke and transient ischemic attack in the multi-ethnic study of atherosclerosis. Stroke J Cereb Circ. 2014;45(8):2318-23.

[2] Sinha R, Jastreboff AM. Stress as a common risk factor for obesity and addiction. Biol Psychiatry. 2013;73(9):827-35.

[3] Boyd JW, Knight JR. Ethical and managerial considerations regarding state physician health programs. J Addict Med. 2012;6(4):243-6.

[4] Frank E. PHysician health and patient care. JAMA. 2004;291(5):637-637. George S, Hanson J, Jackson JL. Physician, heal thyself: a qualitative study of physician health behaviors. Acad Psychiatry J Am Assoc Dir Psychiatr Resid Train Assoc Acad Psychiatry. 2014;38(1):19-25.

[5] Tyssen R. Health Problems and the Use of Health Services among Physicians: A Review Article with Particular Emphasis on Norwegian Studies. Ind Health. 2007; 45(5):599-610.

[6] Frank E, Biola H, Burnett CA. Mortality rates and causes among U.S. physicians. Am J Prev Med. 2000;19(3):155-9.

[7] Doppia M-A, Estryn-Béhar M, Fry C, Guetarni K, Lieutaud T, comité de pilotage de l'enquête SESMAT. [Burnout in French doctors: a comparative study among anaesthesiologists and other specialists in French hospitals (SESMAT study)]. Ann Fr Anesthèsie Rèanimation. 2011;30(11):782-94.

[8] Frank E, Brogan DJ, Mokdad AH, Simoes EJ, Kahn HS, Greenberg RS. Health-related behaviors of women physicians vs other women in the United States. Arch Intern Med. 1998;23:158(4):342-8.

[9] Bazargan M, Makar M, Bazargan-Hejazi S, Ani C, Wolf KE. Preventive, lifestyle, and personal health behaviors among physicians. Acad Psychiatry J Am Assoc Dir Psychiatr Resid Train Assoc Acad Psychiatry. 2009;33(4):289-95.

[10] Balint M. Le médecin, son malade et la maladie. Payot ; 1996;418 p.

DISCUSSION

M. Roger HENRION

Dans l'analyse de la santé des médecins, vous n'avez pas évoqué un certain nombre de facteurs qui semblent jouer un rôle important: l'irruption d'internet mettant à la disposition des patients de multiples informations, la pression des associations de malades, la violence verbale et physique de plus en plus fréquente constatée, en particulier, dans l'exercice de la médecine générale, aux urgences et en obstétrique, enfin la sensation d'une perte de reconnaissance, le médecin devenant un prestataire de service. Ces facteurs ne doivent-ils pas être pris en considération?

Ces facteurs participent à une situation de stress chronique que vivent un grand nombre de médecins. Stress chronique qui est connu comme facteur de risque majeur de nombreuses pathologies, somatiques ou psychiatriques (troubles de l'humeur et addictions notamment).

M. Pierre BÉGUÉ

Les médecins urgentistes sont-ils particulièrement exposés aux problèmes de santé, en particulier au burn out ?

Les données ne sont pas claires. Les récents travaux de l'Académie ont mis en lumière la complexité de la notion de *burn out* et en particulier les difficultés d'interprétation des données épidémiologiques.

M. Jacques MILLIEZ

Y a-t-il une limite d'âge pour exercer nos professions ?

Une décision récente vient d'imposer une limite d'âge pour la pratique à l'hôpital. En libéral je n'ai pas cette notion.

M. Bernard LECHEVALIER

Avez-vous envisagé les agressions physiques dont les médecins peuvent être victimes ? À Rouen, il y a trois ans, un médecin a été tué d'un coup de couteau par un de ses malades atteint d'une pathologie psychiatrique. Personnellement j'ai été victime de trois agressions physiques très désagréables ? Le médecin est exposé physiquement.

Ces agressions sont des facteurs de stress aigus et chroniques mentionnés dans la littérature. Sans compter bien sûr les séquelles somatiques des maltraitances ainsi subies.

M. Pierre BÉGUÉ

L'enseignement auprès des malades, en salle de consultation, est nécessaire pour acquérir l'expérience du dialogue médecin-patient. Or, la diminution considérable des lits d'hospitalisation réservés aux pathologies graves et les recommandations du respect des patients en limitant le nombre d'étudiants présents auprès d'eux a considérablement changé le mode d'enseignement à l'hôpital. Ne pensez-vous pas que cela justifie un enseignement théorique supplémentaire, même s'il doit être associé à l'enseignement clinique indispensable ?

La relation médecin-malade s'apprend par la pratique, une longue pratique mais également par des enseignements théoriques. Il existe aujourd'hui un corpus de psychologie médicale fort intéressant et qui repose sur des données expérimentales solides. On ne peut que regretter la maigreur de ces enseignement dans nos UFR médicales (5 à 20 heures durant l'ensemble du cursus).

M. Jean-Roger LE GALL

Pourquoi les anesthésistes sont-ils plus exposés aux addictions et au suicide ?

Une réponse souvent suggérée est la proximité des anesthésistes avec les substances psychoactives qu'ils utilisent dans leurpratique.

M. Claude JAFFIOL

Les internes ont de plus en plus de difficultés à établir un contact attentif et sympathique avec leurs patients, privilégiant l'analyse des examens et des bilans sur l'ordinateur. Cette insuffisance est certainement un facteur anxiogène et la source d'échecs. Qu'en pensez-vous ?

Ces difficultés conduisent à des situations de déni de la relation médecin malade, déni efficace à court terme mais délétère sur le long terme.

Quelle différence y a-t-il entre femmes et hommes médecins dans les risques pour la santé ?

Un élément majeur concerne le risque des femmes médecins lorsqu'elles sont enceintes. Le risque de prématurité est supérieur à celui observé en population générale. Il y a un conflit de loyauté : doivent-elles privilégier leurs patients ou l'enfant qu'elles portent ?... C'est à la société et à nous en particulier de les aider à s'investir au mieux dans leur maternité.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1363-1378, séance du 27 septembre 2016

COMMUNICATION

Risque suicidaire et risque addictif chez le médecin

MOTS-CLÉS : MÉDECINS. ADDICTION. ÉPUISEMENT PROFESSIONNEL. SUICIDE. DOULEUR.

KEY-WORDS: PHYSICIANS. BURNOUT. ADDICTION. SUICIDE. PAIN

Ana-Maria SAJIN * et Louis JEHEL **

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

RÉSUMÉ

Introduction : Les facteurs de risques occupationnels sont des entités sociologiques qui caractérisent certaines professions et sous-groupes sociaux et qui sont susceptibles de varier selon l'évolution chronologique de la société qu'ils décrivent.

Matériel et Méthodes : Notre travail s'attache à étudier les spécificités de la population médicale contemporaine en s'appuyant sur une recherche bibliographique exhaustive. L'offre informative dans ce sujet est peu fournie et les publications à ce sujet sont éparses.

Résultats : Plusieurs institutions s'attachent à l'étude et promotion de la santé des médecins. La population médicale peut bénéficier de l'offre de soins cliniques et psychiatriques habituellement disponibles en population générale mais aussi des modalités de prise en charge qui lui sont spécifiques : des organisations nationales comme « L'académie nationale de médecine », « L'Ordre national des médecins », l' « Institut national de veille sanitaire », désormais section de l'Agence Sante Publique France, lui fournissent un encadrement par des recommandations éthiques ou basées sur des données épidémiologiques.

Conclusions : À la différence des autres sous-groupes populationnels dont la pathologie est intrinsèquement nuisible, dans le cadre de la population médicale, des retombées sociétales complexifient le raisonnement quant à l'importance des maladies. Il a été prouvé (1) que la qualité des soins prodigués par les médecins en bonne santé sont supérieures à ceux fournis par des confrères atteints. Ces observations ouvrent la voie à des considérations liées à la sécurité des patients, des éventualités de mauvaises pratiques et aux modalités adaptées à proposer de l'aide à nos confrères.

* Université des Antilles, CHU de Martinique, INSERM CESP — Outre mer, France

** INSERM U1018, CESP, Université Paris-Sud, UVSQ, Université Paris Saclay Villejuif. CHU - Martinique, Université des Antilles, France.

Tirés à part : Professeur Louis JEHEL, même adresse

Article reçu le 27 septembre 2016

SUMMARY

Introduction: Occupational risk factors are sociological entities that describe professions and social groups. They are likely to vary with the chronological evolution of the society they are characterizing.

Materials and methods: Our study is aimed to ascertain specificities of the contemporary medical population by considering an exhaustive assessment of the published literature up to date. Information offer in this field is scarce and publication on this subject is rare.

Results: Several institutions are aimed at questioning and promoting physician's health in France. The medical population may benefit from usually available health services of different medical specialities including psychiatry and also from specifically care practices which are dedicated to it. National organizations like " National Academy of Medicine" , " The French National General Medical Council ", and the " National Health Watch Institute " are providing a framework based on ethical recommendation issued on epidemiological data overseeing.

Conclusions: Unlike other groups of population who's suffering is mostly self-harming in the case of the medical doctors additional aspects obscure the issue since social consequences are implied. It has been proved(1) that the attainment of care performed by healthy physicians is better both for treatment as for prevention. These aspects show uncertainties on the patient's security subject as well as on malpractice and suitable ways to offer health care to our colleagues.

SPÉCIFICITÉS DE LA POPULATION MÉDICALE

Depuis l'antiquité « code de Hammourabi 2030 BCE [4] » un cadre légal est fourni à la profession médicale, notamment en ce que concerne les fautes réalisées [3]. Le droit romain reconnaît l'erreur médicale comme un tort légalement admis. Le serment d'Hippocrate 440-360 BCE définit la personne du médecin dont les attributs constituent une somme d'idéaux. Le médecin [5] se doit d'être un partenaire loyal, un enseignant généreux, un capable d'un diagnostic judicieux et un pharmacien soigneux. Il se doit de cultiver sa conscience éthique et d'éviter de perpétrer du mal, de mettre le bien du patient au-dessus de tout, d'être empathique, compatissant et perspicace, respectueux des coutumes, protégeant la confidentialité, donnant espoir, aimant la vie et l'art de la médecine. Cette approche semble dresser un tableau qui exclut une pléiade des aspects humains communs : les moments de besoin d'aide, les périodes de détresse, d'effondrement, les moments où le médecin devient lui-même souffrant, voire un patient.

Du point de vue de la santé, les médecins représentent une catégorie populationnelle favorisée. La mortalité est moindre que celle de la population générale [6, 7]. L'âge de décès des médecins hommes est plus grand que celui des pairs de sexe masculin de la population générale et des avocats hommes [8] dans la société occidentale selon une étude américaine effectuée dans les états de l'Utah et du Michigan ainsi que pour une étude norvégienne [9]. La population médicale est plus avantagée par le

respect des règles hygiéno-diététiques. Aux États-Unis, seulement 4 % des médecins sont fumeurs, contre 25 % de la population générale. Les médecins observent plus précisément les recommandations en ce qui concerne la participation aux programmes de dépistage précoce des néoplasies, l'alimentation diversifiée, la pratique d'une activité physique régulière. Pourtant la probabilité de décès par suicide est plus grande [6, 7] que celle de la population générale dans les conditions de privation de sommeil inhérentes à la profession médicale.

Une étude effectuée par l'ordre national des médecins [12] se penchant sur la santé des étudiants en médecine, des internes et des jeunes médecins souligne un dépassement conséquent de la durée de travail préconisée légalement. 40 % des participants à l'enquête ont déclaré travailler entre 48h et 60h par semaine et 27 % ont déclaré travailler entre 35h et 48h par semaine. Même si, dans la majorité des cas, cette jeune population médicale se dit en bonne santé, on peut s'apercevoir de ses représentations et de ses plaintes à travers les arrêts médicaux de travail dont elle bénéficie. Près d'une fois sur cinq, ils sont de cause psychique, le reste ayant une origine somatique. 95 % des répondants déclarent avoir été exposés à une situation stressante pendant les trois mois précédant le recueil de données. Un quart d'entre eux dit avoir eu des idées suicidaires. Cette étude a été avalisée par le décret du 26/02/2015, publié au Journal officiel, qui définit les obligations de service de l'interne [13].

L'investissement professionnel dans un domaine aussi demandeur que la médecine par l'acceptation des missions de soin, exige un parcours scolaire où les acquisitions ne trouvent pas seulement des sanctions universitaires mais constituent la garantie de la pertinence de l'acte soignant. La responsabilité envers la personne de l'autre, de conseiller des décisions et de prescrire des habitudes, la revendication de l'amélioration pronostique et de la qualité de vie peut être justifiée seulement à condition d'une probité morale et professionnelle exemplaire. Dans la littérature de spécialité, cet astreignant choix professionnel a été mis en rapport avec plusieurs facteurs traumatiques qui risquent de rendre difficilement supportable [14] pour les médecins la situation de dépendance, d'incapacité et d'absence de contrôle, qui sont propres à la situation de patient. Glenn Gabbard [15] s'est penché sur la psychologie des médecins en documentant des traits comme : la distance affective, le perfectionnisme, la détermination, le besoin de contrôler les autres, des aspirations de dépendance inaccomplies, le doute, les sentiments de culpabilité et un sens de la responsabilité exagéré. Il a mis en évidence la quête des médecins pour l'approbation par le biais des patients, des collègues et du monde en général, souvent au détriment des besoins affectifs d'une épouse ou d'un enfant. Si des médecins adultes investissent des fantaisies « héroïques » à thèmes de guérison de leurs patients et s'impliquent par cela dans des questions passionnantes de vie et de mort, ils peuvent prétendre s'estimer importants aux yeux d'un très proche parent. George Vaillant [16] a fait connaître des enfances chaotiques avec une instabilité émotionnelle chez les médecins adultes spécialistes en médecine interne, psychiatrie, obstétrique gynécologie, et pédiatrie travaillant en première ligne de soins. Il a formulé l'hypothèse que les médecins utilisent le rôle de soignant pour prodiguer la sollicitude qui leur a manqué

étant enfants. Il a aussi mis en évidence l'utilisation fréquente par les médecins de l'altruisme, du masochisme, de la formation réactionnelle et de l'hypocondrie comme mécanismes de défense. Ces éclairages rendent compréhensible le fait que plutôt que d'accepter un rôle de patient, les médecins atteints préfèrent adopter des attitudes qui semblent objectives, émotionnellement distantes, comme si on procédait à la résolution d'un problème. Si les médecins prennent bien soin de leur santé sur un plan somatique, ils peinent à s'y investir en ce qui concerne le plan émotionnel.

Ceci rend encore plus difficile de donner un conseil à un confrère en difficulté où l'intervention proposée par un supérieur hiérarchique ou par un collègue, rencontre de la part du médecin vulnérable une réaction au début marquée par la peur et l'anxiété avec la crainte de l'exclusion. [18]

FACTEURS DES RISQUES LIÉS À L'EXERCICE DE LA PROFESSION MÉDICALE

Les questions que le traitement des patients implique, peuvent se montrer exceptionnellement difficiles et toujours dignes du respect conféré aux professions soignantes par la société. La douleur causée par l'exposition fréquente à la mort et à l'évolution néfaste de patients connus depuis longue date ; les sentiments d'impuissance liés aux incertitudes des choix thérapeutiques et aux limitations inhérentes à la nature humaine ; l'exténuation liée aux longues heures de travail et à la privation de sommeil qui en découle ; les incitations à assumer une culpabilité liée au déclin précipité de l'état de santé de certains patients ; la culture médicale négative envers les erreurs ; les difficultés liées au partage des informations avec des collègues en quête de perfection ; d'importantes interférences entre l'activité professionnelle et la vie personnelle ; l'absence de contrôle de l'activité des gardes et astreintes sont des spécificités professionnelles responsables de stress.

La profession médicale implique fréquemment une exposition au trauma [20] directe ou indirecte. C'est le cas des secouristes qui prennent en charge des événements sanglants, ou des psychologues et psychiatres qui partagent le récit de tels évènements, elle peut aussi provenir des autres médecins ou bien de patients exposés [23]. Dans les deux cas, les sentiments suscités ne trouvent pas la possibilité d'expression immédiate. Du fait de l'impératif de prise en charge de la victime, une attitude de défense par la tentative de suppression des émotions négatives est prioritairement pratiquée et des sentiments paralysants comme celui d'horreur, d'aversion ou d'effroi quittent rapidement le champ de la conscience. La prise en charge d'un traumatisme direct [21] permet la manipulation des objets réels dans un but de sauvetage, alors que, dans le cas de l'écoute d'un récit traumatique, le soignant se voit imposer une situation de complète impuissance, d'autant plus forte s'il n'a pas les outils théoriques et cette expérience clinique. Aucune partie de la scène, vécue par le patient, ne lui est accessible, le souvenir traumatique ne lui appartient pas et il n'est pas habilité à altérer le discours traumatique pour s'en protéger [22]. Une

forme de traumatisme peut alors apparaître, le traumatisme vicariant [19] qui représente l'impact sur le médecin du récit des victimes des traumatismes. Une étude [17] qui a fait appel à 15 directeurs-coordonnateurs des services sociaux a analysé le vécu des 51 employés dans le domaine social, en recourant à des évaluations quantitatives. Il a trouvé une relation de proportionnalité entre le traumatisme vicariant, de développement d'un syndrome de stress post-traumatique et les antécédents de traumatisme dans la propre histoire de vie des personnes évaluées.

Un sous-groupe qui est particulièrement exposé aux risques professionnels dans le cadre de la profession médicale est celui des femmes médecins. L'appréciation statistique de ces données est difficile, du fait du changement important de la prévalence de cette situation. Le nombre des femmes médecins a été multiplié par neuf entre 1950 et 1990. L'étude WPHS « Women Physicians Health Study » retrouve que la santé des femmes médecins est meilleure que celle des homologues hommes. Des sentiments de culpabilité peuvent apparaître chez les médecins femmes, comme si leur choix familial impliquait un reniement de leur investissement professionnel. Des attitudes sexistes peuvent se traduire par une mise en compétition de la vie familiale et la vie professionnelle, ce qui amène une souffrance, et peut constituer le noyau d'une dépression sous-jacente. Le fait de se conformer à des standards masculins de ne pas paraître vulnérables et d'éviter d'être vues comme faibles peut diminuer la disponibilité des femmes médecins pour chercher de l'aide. Dans le cas d'un choix de travail à mi-temps peuvent naître des sentiments d'exclusion du groupe des paires, ce qui peut être déstabilisant personnellement et professionnellement.
Des difficultés particulières dans le travail, s'accompagnant parfois des troubles de l'adaptation peuvent surgir dans le cas des médecins appartenant aux communautés minoritaires. L'unicité des valeurs portées par les individus provenant de pays étrangers, ou appartenant à la communauté homosexuelle peut constituer des attributs différenciant et pesants.

Si la culture majoritaire est irrespectueuse de ces dissemblances [25], les propensions divergentes peuvent renforcer des sentiments de honte risquant de rendre accablant un vécu d'auto-accusation, d'inutilité et d'aliénation. Ces tendances autodépréciatives peuvent se creuser surtout par l'absence de partage du vécu, et par l'émergence d'une singularité à taire. De telles discordances peuvent constituer le cœur des troubles cliniquement décelables d'anxiété, dépression et même conduire à l'abus de substances et idées suicidaires. Si dans de telles situations, une aide est proposée, l'évaluation clinique de la personne du médecin appartenant à une communauté minoritaire peut précipiter des types uniques de contretransfert. Pour illustrer des différences de contretransfert en fonction de l'appartenance ethnique, on peut citer une étude [26] dans laquelle une différence significative avait été mise en évidence pour la perception par le thérapeute de la détresse du patient. Les thérapeutes blancs percevaient plus de détresse pour les patients de couleur que les thérapeutes de couleur. Pourtant les efficacités thérapeutiques des couples thérapeute-patient étaient identiques.

Au contraire, dans des communautés médicales comme celle de la psychiatrie, une attitude non seulement d'acceptation mais de valorisation de la différence est majoritairement préconisée. De ce fait, ces communautés ouvertes ont aussi du mal à observer, comprendre et réagir de façon adaptée aux éventuels vécus internalisés de haine des médecins minoritaires envers leurs propres différences [24]. L'altérité, une fois acceptée socialement, est considérée comme insignifiante et les souffrances personnelles qui en découlent pour leurs porteurs deviennent, par voie de conséquence, regardées comme injustifiées. Ceci engendre en retour, de nouveau, une absence d'espace de parole, une omission des échanges mutuels en ce que concerne l'identité culturelle et une carence de la mise en commun des assomptions de normalité familiale, éthiques ou historiques. Une étude [27] met en lumière le fait que les personnes qui arrivent à déclarer leur orientation sexuelle ont plus de facilité à demander de l'aide en cas de dépression.

INDICATEURS PSYCHOPATHOLOGIQUES

Un rapport publié par l'Institut National de Veille Sanitaire datant de 2010, intitulé « Suicide et activité professionnelle en France » [7] mesure le comportement suicidaire par catégorie professionnelle après la prise en compte des données systématiquement recueillies depuis 1969. Les taux de mortalité standardisés par suicide pour les hommes ont toujours été élevés pour les domaines de travail lié à la santé et à l'action sociale pour tous les quinquennats recensés. Le taux général rapporté, celui qui est déterminé globalement, situe les métiers de la santé comme étant les plus à risque de suicide parmi tous les groupes socio-professionnels en France depuis 1976. Les taux de mortalité standardisée par suicide pour 100.000 habitants sont 34,3 pour le domaine « Santé et action sociale ». Il devance celui des « Ouvriers » 31,8/100000 qui est le deuxième plus grand et celui de « l'Administration publique » 29,8/100000. La catégorie professionnelle le moins à risque est celle de « l'Éducation » pour laquelle on mesure un taux de 15,6/100000, en dehors des enseignants de la fonction publique d'état. Pour mémoire le taux de mortalité dans la population générale est de 25,1 pour 100000 sur la période de 1976 à 2002. Ce taux est augmenté par la mortalité par suicide des personnes en « Absence d'activité salariée » qui présentent un taux de 58,1 pour 100.000, dans cette période.

STRESS, SURMENAGE, BURNOUT

Le syndrome d'épuisement professionnel, désigné spécifiquement par l'anglicisme burnout, a fait récemment l'objet d'un rapport et d'une prise de position de l'Académie Nationale de Médecine. ANM [28]. Le collectif d'auteurs reprend le concept d'épuisement professionnel introduit par Claude Veil [30] et rappelle que le du terme burnout a été employé pour le dénommer par Herbert Freudenberger [31] dont le choix a été inspiré par le constat que les bénévoles investis dans le travail près

des consommateurs des toxiques présentaient, un an après l'initiation de leur travail des troubles émotionnels et psychiques d'épuisement. Pour définir le burnout, l'Académie adopte les trois dimensions proposées et mesurées par le teste MBI « Maslach Burnout Inventory » [32] identifiées en 1980 par une chercheuse de « Palo Alto », Christina Maslach [34] : épuisement émotionnel, dépersonnalisation (nommée souvent déshumanisation de la relation] et réduction de l'accomplissement personnel. Ainsi on se penche sur un nouveau défi, une entité mal définie et pas encore délimitée, dont on aperçoit l'origine à travers les facteurs de risques, et les mécanismes psychodynamiques à travers des diagnostiques différentiels dont elle partage les caractéristiques cliniques. Une des limites de la démarche du collectif d'auteurs est d'éviter de préciser le fait qu'un diagnostic différentiel par rapport aux autres entités psychopathologiques caractérisées par une souffrance psychique est permis pas la caractérisation clinique circonstancielle. Selon Kleber Chapmann [29] : « L'allègement des symptômes pour un clinicien quittant l'hôpital est la condition « sine qua non » pour prendre en considération une situation de burnout ». Ainsi une distinction peut être faite entre des troubles déjà identifiés dans la littérature de spécialité comme le trouble d'adaptation, le syndrome de stress posttraumatique, l'épisode dépressif, le harcèlement professionnel, et cette nouvelle entité clinique.

Kleber Chapmann [29] propose comme comme dynamique d'installation du burnout une spirale qui part de l'hyper investissement professionnel, [52] dans lequel le médecin serait tellement ancré qu'il négligerait des besoins de base comme celui de dormir, de manger ou de développer des relations amicales. La prise de conscience de cette situation inadaptée, amène une distorsion cognitive qui fait conclure que plus de travail est nécessaire pour atteindre son but. Cette spirale continue avec le déni des besoins personnels et un isolement social progressif, avec un risque de dépersonnalisation, un sentiment de vide intérieur et plus encore parfois un tableau d'épisode dépressif caractérisé.

Les facteurs de risque d'un burnout ont été étudiés par l'INSEE [35] et le rapport du collège d'expertise qui a été agréé par l'Académie Nationale de Médecine [28] a identifié six catégories de facteurs de risque professionnels : A : les exigences du travail, B : les exigences émotionnelles, C : le manque d'autonomie et de marges de manœuvre, D : le manque de soutien social et de reconnaissance au travail, E : les conflits de valeurs, F : l'insécurité de l'emploi et du travail. Les médecins sont exposés par la nature de leur profession au développement d'un burnout, qui les engage à se conformer à de hautes exigences et à faire face à des situations émotionnellement éprouvantes, ce qui fait que cette dynamique est susceptible de se mettre en place pour les médecins en général, mais la catégorie la plus exposée serait celle des médecins encore internes. L'internat [33] est une période stressante dans la formation d'un médecin, pendant laquelle des aptitudes professionnelles doivent être acquises en même temps qu'une bonne qualité de soins est attendue. Ceci représente une responsabilité élevée couplée avec un niveau bas d'autonomie. Malgré ces considérations explicatives qui nous font escompter des chiffres plus élevés qu'en population générale et médicale, on est étonné par l'ampleur du

phénomène de burnout observé par certaines études. Une publication [34] de La Colombie Britannique, dans laquelle les auteurs ont conduit deux focus groupes sur dix personnes, retrouve un pourcentage de 70 % de burnout chez les internes en médecine générale. Une étude européenne depuis 2014 [33] investiguant auprès des résidents de toutes spécialités retrouvent un taux global de burnout de 25,5 %.

L'American Medical Association Journal [36] publie une étude qui met en évidence une prise de conscience médicale des risques élevés de burnout encourus par les internes. En France, cette prise de conscience a amené à préciser un cadre concret à l'activité hospitalière des internes : le décret du 26/02/2015, publié au Journal officiel, comporte des dispositions applicables au 01/05/2015, et définit les obligations de service de l'interne à savoir huit demi-journées en stage.

Pour la population des jeunes médecins, les études sont moins suggestives, du fait du faible taux de réponse des médecins questionnés. En Allemagne [37] dans le cadre d'une investigation utilisant l'échelle MBI Maslach Burnout Inventory ou seulement 40 % des médecins sollicités avaient répondu, 21,3 % des personnes correspondaient au critère d'épuisement émotionnel, 9,9 % se plaignaient d'une dépersonnalisation. Le domaine où l'insatisfaction était le plus souvent rapportée était l'accomplissement personnel : 36,3 %. Onze pour cent des participants déclaraient des scores élevés pour les trois sous-échelles, Et, au contraire, 35 % ne présentaient de score élevé pour aucune. L'étude met ces résultats en lien avec des vœux de changement de lieu de pratique, ce que suggère une attribution au lieu de travail de la causalité de l'insatisfaction par les médecins interviewés. En ce qui concerne les risques pour les médecins chirurgiens, une augmentation des incidents a été remarquée en lien avec les conflits inter-confraternels et le burnout [38]. Le risque des accidents de la voie publique, ainsi que des lésions percutanées et celui de dépression est mis en lien avec le temps travaillé, par une méta-analyse [39] portant sur le nombre d'heures passées au travail en Europe.

Globalement, une fois cette situation sociale identifiée, elle est considérée et traitée de manière symptomatique par les hautes instances décidantes qui proposent simplement un allégement de la durée de travail des médecins. Le grand mérite de l'ANM est de relativiser l'utilité de cette attitude sommaire et d'inviter, dans ses recommandations, au dialogue et à l'effort de compréhension de cette manifestation des tensions interpersonnelles dans le cadre du travail. Il semble utile de mener une réflexion sur le rôle social et l'importance du symptôme de burnout dans l'économie psychique des médecins et étudiants en médecine. Si autant d'entre eux choisissent ce comportement, c'est bien pour une utilité intrapsychique. Mises à part les initiatives salutaires qui réduisent le temps de présence hospitalière des jeunes internes, il serait peut-être intéressant de s'informer sur leur capacité à identifier des modèles motivationnels dans les conditions d'une société de plus en plus individualiste [40] et sur la disponibilité des médecins à fournir ces modèles à leurs jeunes collègues et internes étant donné l'effort que constitue la formation médicale permanente. Il a été dit [41] que tout savoir passe par une crise. Cependant, serait-il possible de s'attarder sur l'hypothèse que cette expérience évaluée par des auto-

questionnaires comme stressante, dépersonnalisante, de vide affectif et de faible niveau de son accomplissement, couramment rencontrée (20 % à 70 % des internes selon les études] corresponde à une expérience souhaitable pour la maturation du jeune professionnel ?

COMPORTEMENTS D'UTILISATION DES SUBSTANCES ADDICTIVES CHEZ LES MÉDECINS

Dans les suites des considérations sur le Burnout, l'ANM mène une réflexion sur des tentatives personnelles et inadaptées des médecins devant ce problème [28] : « Les sujets en burnout adoptent souvent des conduites d'automédication avec des psychostimulants (amphétamines, cocaïne, caféine, modafinil) pour tenter de recouvrer un niveau élevé de performances professionnelles, l'alcool et les anxiolytiques pour réduire l'angoisse de résolution de ce problème ». Par définition, toutes les addictions ont comme but de calmer un sentiment subjectif d'inconfort et ce constat lie d'une manière étiologique le comportement d'utilisation des substances addictives aux troubles anxieux.

Les conduites d'abus de substances ont été, chronologiquement, les premiers troubles de santé à être mis en évidence chez les médecins. Depuis l'époque victorienne, Sir James Paget décrivait dans sa recherche sur l'éducation médicale ses observations sur 1 000 étudiants dont 66 auraient raté à cause des « malheureuses habitudes ». Aux temps modernes, de grandes avancées pour la prise en charge des médecins affaiblis ont été faites, à partir de 1969 dans l'état Florida et 1971 au Texas où la ratification des « Sick doctor statutes » [42] permet la prise en considération des besoins d'aide des médecins, sans qu'un tort au patient soit préalablement causé. Les soins à la personne affaiblie sont disponibles, sans qu'une assertion de « malpraxis » ait été rapportée par des patients. Depuis, aux États Unis plusieurs programmes de traitement confidentiel et facilitant l'accès aux soins des médecins ayant des conduites d'abus de substances ont été adoptés par les gouvernements des états, et des comités de protection de la santé des médecins ont été mis en place. Ces comités et le cadre légal régissant leurs activités qui étaient initialement focalisés sur la question des addictions, ont été progressivement ouverts vers d'autres champs psychopathologiques qui pourraient altérer la santé des médecins. L'efficacité thérapeutique de ces programmes [43-50] est importante, avec près de 75 % de rémission du comportement addictif et maintien des résultats de contrôle pour des durées entre 2 et 8 ans. Des programmes similaires ont été instaurés ailleurs dans le monde [51].

Des études traitant de la prise en charge en France des comportements d'abus de substance des médecins ont rarement été rapportées [53]. Des consommations addictives ont été mises en évidence pour une population de médecins anesthésistes [54] et d'autres évaluations manquent dans la littérature. Cette étude retrouve, après un recrutement à intention nationale, que 30 % des médecins contactés sont répon-

dants, soient 3.476 personnes. Dans cet échantillon 22,7 % étaient des fumeurs quotidiens, 10,9 % étaient dépendants d'autres substances que le tabac, parmi lesquelles l'alcool 59 %, les hypnotiques 41 %, le cannabis 6,3 %, les opiacées 5,5 % et 1,9 % du pourcentage qui déclarait des conduites addictives utilisait des psychostimulants. Les médecins anesthésistes présentant des comportements addictifs rapportaient aussi d'une manière plus fréquente des troubles du sommeil et une perception négative de l'environnement du travail. Deux études [59] et [57] mettent en évidence l'utilisation épisodique à but utilitaire des substances psychoactives par les fédéralistes et par les étudiants en médecine nancéens.

La représentation sociétale et celle du corps médical pour l'abus de substances psychotropes [55-57] explique partiellement les réticences que les médecins ressentent devant l'idée de s'adresser à un de leurs confrères pour les aider dans le cas d'une addiction. Une étude [58] met en évidence le lien entre une attitude défaitiste où les médecins se vivaient comme inefficaces dans leurs préconisations par rapport l'arrêt du tabac et moins de de recommandations à des catégories sociales à risque, comme par exemple les femmes enceintes. J. Marshall [60] explique que les praticiens résistent à la prise en compte de leurs propres conduites d'utilisation des substances addictives par du secret, et luttent contre un vécu de honte par des mécanismes défensifs comme le déni et l'intellectualisation.
Le risque d'être identifié comme malade expose à une perte de chance en particulier dans le cas des soins psychiques. Des perceptions autocritiques sur des propres attitudes mal adaptées et dysfonctionnelles s'associent à un vécu d'insécurité et d'anxiété quant à son avenir professionnel. Le besoin de maintenir l'image de soi dans les conditions d'une réalité symptomatique cachée mène progressivement à un isolement social et professionnel. Ceci justifie le souci de confidentialité avec lequel le Conseil National de l'Ordre des Médecins procède pour recueillir des demandes d'aide des confrères en souffrance par une ligne téléphonique dédiée.

DÉPRESSION ET CONDUITES D'AUTOLYSE

Il existe dans la littérature de spécialité [61, 62] l'hypothèse d'un chevauchement psychopathologique du Burnout et de la dépression. Même si la fréquence d'apparition de ces deux phénomènes est très différente, une relation de cause à effet a été inférée, et les auteurs suggèrent de manière implicite qu'un lien causal est peut-être sous-tendu par une aggravation du tableau de burnout. Est-ce un processus physiopathologique similaire, est-on en présence de deux entités cliniques distinctes et les similarités perçues viennent-elles de ressemblances de la formulation des expressions de désarroi entre ces deux échelles ?

Ainsi, une étude nationale autrichienne, qui a essayé de contacter pour l'étude 40 093 personnes, les médecins autrichiens, a obtenu des taux de réponse à la hauteur de 15,8 %. Les médecins avaient rempli des autoévaluations à visée diagnostique pour la dépression Major Depression Inventory (MDI) et pour le burnout le

Hambourg Burnout Inventory (HBI). De cette manière sont diagnostiqués comme étant atteints d'une dépression 10,3 % des répondants et les auteurs ont suggéré que 50 % des répondants seraient atteints de Burnout. Un diagnostic de dépression était identifié pour 3 % des médecins parmi ceux qui ne souffraient pas de burnout (score faible), mais 10 % pour ceux qui avaient un score modéré de burnout et 46,9 % pour ceux qui avaient un score élevé de burnout avec la HBI.

La dépression est un symptôme facilement identifiable par les patients, leur témoignage en consultation est d'une grande fiabilité. Pourtant la catégorie socioprofessionnelle des médecins a du mal à identifier ses caractéristiques subjectives, en commençant avec le vécu de tristesse, le ralentissement psychomoteur, jusqu'aux manifestations somatiques évidentes comme l'insomnie ou les troubles de l'appétit et du transit. Cette mauvaise identification et cette non acceptation des symptômes dépressifs peuvent donner lieu à un passage en état maniaque. Pourtant la fréquence de cette pathologie n'est pas sensiblement différente pour les médecins et en population générale, selon une étude publiée par l'AMA, donc 13 % pour les hommes et 20 % pour les femmes, prévalence à vie.

Pourtant, la dépression reste un important facteur de risque de suicide. Il est étonnant de constater pour une étude qui a déterminé la fréquence du suicide par catégorie socioprofessionnelle [6], que malgré le fait que la moyenne des chiffres de suicide des cadres représente un faible taux de suicide 10,7, les professions sociales et de la santé ont le plus élevé taux de suicide au niveau national : 34,3 pour 100 000 habitants. Ceci nous amène à formuler l'hypothèse que, malgré leur statut de cadre, les médecins ont un fort taux de suicide. Les données relevées aux États Unis semblent soutenir ce point de vue : car on enregistre [63] 300-400 des suicides de médecins par an, soit un suicide de médecin par jour. Effectivement selon une parution de l'American Medical Association [67] le suicide est une cause particulièrement élevée de mortalité parmi les médecins, spécialement les femmes médecins qui, à la différence de la population générale où leur taux est 4 fois inférieur à celui des hommes, présentent un taux équivalent. Pour les hommes médecins aussi leur mortalité proportionnelle par suicide est une fois et demie celle des autres professionnels hommes.

En suivant une réflexion explicative, l'on peut remarquer que les facteurs proposés comme motivant le choix de la profession de médecin, et qui seraient de nature traumatique [18] se recoupent avec les facteurs de risque des conduites suicidaires selon le rapport [69].

Ainsi une publication de Mayo Clinic depuis 1981 [18], identifie des facteurs traumatiques qui peuvent motiver le choix de carrière de médecin. Une énumération [5] précise : négligence émotionnelle domestique ou des parents froids ou consommateurs des substances ; des demandes importantes de la part des parents pour devenir médecin dans un but de remplir des attentes sociales ; la compétition avec un parent médecin ; maladies, hospitalisation et chirurgie pendant l'enfance, immigration traumatique, perte d'un frère pendant l'enfance ; des efforts soutenus d'appren-

tissage ; des handicaps physiques ; peur de la soumission passive envers une personne maltraitante sexuellement, émotionnellement ou physiquement. Ces traits traumatiques trouvent des échos dans les facteurs de risque de suicide identifiés dans le rapport de Février 2016, [69] édité par l'Observatoire national du suicide : agressions dans l'enfance, pessimisme, antécédents familiaux de conduites suicidaires, antécédents personnels de tentative de suicide, impulsivité agressive, troubles psychiatriques, évènements de vie stressante.

Ces antécédents vulnérants concordent avec des découvertes de neuro-imagerie qui suggèrent que dans le suicide, des zones sensibles aux aléas du rejet social sont dans ce même sens activées. C'est le cas dans le cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur où une hyperactivation orbitofrontale est enregistrée à la vue des visages colériques, montrant l'hyperréactivité aux signaux de rejet, mais une hypoactivité du cingulum antérieur est enregistrée à la présentation des visages souriants ce qui souligne les difficultés des personnes suicidaires à repérer des signaux positifs dans l'entourage quand ces signaux ne sont pas clairs [69]. Cette observation renforce notre réflexion sur les risques de perception d'une exclusion sociale et son impact dans le cas des conduites d'autolyse, ouvrant ainsi des voies d'intervention dans ces situations de crises.

CONCLUSION

La population médicale apparait [2] moins exposée à des troubles somatiques que la population générale mais beaucoup plus atteinte par des troubles émotionnels : un syndrome de burnout pouvant mener à une dépression puis aux pensées suicidaires et à l'abus de substances. La prise en compte de ces symptômes peut amener un vécu d'anxiété lié à des préoccupations quant à ses habiletés professionnelles, plutôt qu'à un sentiment réconfortant. La stigmatisation liée aux soins psychiatriques rend encore difficilement acceptable le plus souvent un dialogue à ce sujet. La spécificité de la population médicale qui partage généralement l'avis que la résolution des situations déplaisantes puisse apparaitre en intensifiant la qualité du travail, est une des prémices du burnout. Tous ces déterminants font que l'étude de la pathologie de la population médicale est difficile et que l'information à ce sujet est malaisément disponible. Des démarches spécifiques sont donc à construire avec les médecins pour renforcer les facteurs de protections de ces professionnels et leur ouvrir des modalités d'aide spécifiques dans le respect de leur confidentialité et de leurs convictions, dès le départ de leur formation académique. Ne faudrait-il pas envisager des stratégies innovantes qui permettraient d'intégrer ces connaissances avec de nouvelles modalités d'actions que nous pourrions considérer aujourd'hui ?

RÉFÉRENCES

[1] Taub S, Morin K, Goldrich MS, Ray P, Benjami R. Occupational Medicine 2006;56:77-82 doi:10.1093/occmed/kqj025 Physician health and wellness

[2] Tyssen R. Health problems and the use of health services among physicians: a review article with particular emphasis on Norwegian studies. Ind Health. 2007; 45(5):599-610.

[3] Kass JS, Rose RV American Medical Association Journal of Ethics. 2016; 18(13):299-310.

[4] Bal BS. An introduction to medical malpractice in the United States. Clin Orthop Relat Res. 2009;467(2):339-47.

[5] Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry 11th Edition. pg 2703.

[6] Geoffroy-Perez B, Département santé travail, Institut de veille sanitaire Comité de pilotage de l'étude : Guy Desplanques, Département de la démographie, Institut national de la statistique et des études économiques Béatrice Geoffroy-Perez, Département santé travail, Institut de veille sanitaire Marcel Goldberg, Département santé travail, Institut de veille sanitaire Ellen Imbernon, Département santé travail, Institut de veille sanitaire Isabelle Robert-Bobée Analyse de la mortalité et des causes de décès par secteur d'activité de 1968 à 1999 à partir de l'Échantillon démographique permanent Etude pour la mise en place du programme Cosmop : Cohorte pour la surveillance de la mortalité par profession.

[7] Cohidon C, Geoffroy-Perez B, Fouquet A, Le Naour C, Goldberg M, Imbernon E. Suicide et activité professionnelle en France : premières exploitations de données disponibles 2010.

[8] Weissman JS, Cooper Z, Hyder JA, Lipsitz S, Jiang W, Zinner MJ, Prigerson HGJAMA. 2016;315(3):303-5. doi: 10.1001/jama.2015.17408. End-of-Life Care Intensity for-Physicians, Lawyers, and the General Population.

[9] Rafnsson V, Gunnarsdóttir HK. Causes of death and incidence of cancer in physicians and lawyers in Iceland. Nord Med. 1998;113:202-7 [Article in Swedish]

[10] Smith DR, Leggat PA. An international review of tobacco smoking in the medical profession: 1974-2004. BMC Public Health. 2007;7:115.

[11] Les différences sociales de mortalité : en augmentation chez les hommes, stables chez les femmes Christian Monteil et Isabelle Robert-Bobée.

[12] Jean-Marcel Mourgues, Gwénaëlle Le Breton-Lerouvillois « la santé des étudiants et jeunes médecins » 2016 commission jeunes médecins — section santé publique et démographie médicale.

[13] Le décret du 26/02/2015, publié au Journal officiel, comporte des dispositions applicables au 01/05/2015. Il définit les obligations de service de l'interne : 8 demi-journées en stage ; 2 demi-journées hors stage : 1 demi-journée de temps de formation, sous la responsabilité du coordonnateur de sa spécialité, 1 demi-journée de temps personnel de consolidation des connaissances et des compétences.

[14] Myers MF, Gabbard GO. The physician as a patient: A Clinical Handbook for Mental Health Professionals. Washington DC: American Psychiatric Publishing ; 2008.

[15] Gabbard G, Menninger R. Medical Marriages, Washington, DC: American Psychiatric Press ; 1988.

[16] Vaillant GE, Sobowale NC, McAthur C. Some psychologic vulnerabilities of physicians. N Engl J Med. 1972;287:372.

[17] Cosden M, Sanford A, Koch LM, Lepore CE.Vicarious Trauma and Vicarious Posttraumatic Growth among Substance Abuse Treatment Providers. Subst Abus. 2016.

[18] Martin MJ. Psychiatric problems of physicians and their families. Mayo Clin Proc. 1981; 56(1):35-44.

[19] Cocker F, Joss N Compassion Fatigue among Healthcare, Emergency and Community Service Workers: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2016 ; 13(6). pii: E618. doi: 10.3390/ijerph13060618.

[20] Sun B, Hu M, Yu S, Jiang Y, Lou B. Validation of the Compassion Fatigue Short Scale among Chinese medical workers and firefighters: a cross-sectional study. BMJ Open. 2016 ; 6(6):e011279. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011279.

[21] Quevillon RP, Gray BL, Erickson SE, Gonzalez ED, Jacobs GA. Helping the Helpers: Assisting Staff and Volunteer Workers Before, During, and After Disaster Relief Operations. J Clin Psychol. 2016. doi: 10.1002/jclp.22336.

[22] Marriage S, Marriage K. Too many sad stories: clinician stress and coping. Can Child Adolesc Psychiatr Rev. 2005;14(4):114-7.

[23] Pietrantoni L, Prati G. Resilience among first esponders.Afr Health Sci. 2008;8 Suppl 1:S14-20.

[24] McDonald PE, Wykle ML. Predictors of health-promoting behavior of African-American and white caregivers of impaired elders. J Natl Black Nurses Assoc. 2003;14(1):1-12.

[25] Bell CC. Impaired black health professionals: vulnerabilities and treatment approaches. J Natl Med Assoc. 1986;78(10): 925-30.

[26] Jones EE. Psychotherapists' impressions of treatment outcome as a function of race. J Clin Psychol. 1982;38(4):722-31.

[27] Rutter TM, Flentje A, Dilley JW, Barakat S, Liu NH, Gross MS, et *al.* Sexual orientation and treatment-seeking for depression in a multilingual worldwide sample. J Affect Disord. 2016; 206:87-93. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.003.

[28] Olié JP, Légeron P, Acker A, Adolphe M, Allilaire JF, Chamoux A, et *al.* Le burn-out, Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie dans sa séance du mardi 23 février 2016. Bull Acad Natle Méd. 2016;200(2):349-65.

[29] Khleber Chapman Attwell, MPH Jones and Bartlett. 100 Questions and Answers About Anxiety. 2006;207 pp.

[30] Veil Cl. « Les états d'épuisement ». Le Concours médical, Paris, 1959;p. 2675-2681.

[31] Freudenberger, H.J. " Staff burn out ". Journal of social issue.1974.30(1):159-65.

[32] Maslach C, Leiter MP. World Psychiatry. 2016;15(2):103-11.
doi: 10.1002/wps.20311Understanding the burnout experience: recent research and its implications for psychiatry.

[33] Zis P, Anagnostopoulos F, Sykioti P. Burnout in medicalresidents: a study based on the job demands-resources model. Scientific World Journal. 2014;673279. doi: 10.1155/2014/673279. Epub 2014 Oct 30.

[34] Canadian Medical Education Journal 2014, 5(1) e13 Canadian Medical Education Journal. Major Contribution / Research Article Family medicine residency training and burnout: a qualitative study Kimberly Rutherford,1 Joanna Oda1 1Department of Family Practice, University oCristina Mach.

[35] Maslach C., Jackson S.E. " Maslach Burnout Inventory ". Research Edition. Consulting Psychologists Press. Palo Alton (California), 1981.

[36] Gollac M., « Mesurer les facteurs psychosociaux de risque au travail pour les maîtriser ». Rapport du collège d'expertise sur le suivi des RPS au travail réuni à la demande du ministre du Travail et des Affaires sociales, Paris, 2011.

[37] Thomas NK. " Resident burnout, " Journal of the American Medical Association. 292(23):2880-9.

[38] Open Access Burnout among young physicians and its association with physicians' wishes to leave: results of a survey in Saxony, Germany Birte Pantenburg, Melanie Luppa, Hans-Helmut

König and Steffi G. Riedel-Helle Pantenburg et *al.* Journal of Occupational Medicine and Toxicology. 2016;11:2.

[39] Bittner JG, Khan Z, Babu M, Hamed O. Bull Am Coll Surg. Stress, burnout, and maladaptive coping: strategies for surgeon well-being. 2011;96(8):17-22.

[40] Maria Cruz Rodriguez-Jareño, Evangelia Demou, Sergio Vargas-Prada, Kaveh A Sanati, Alenka kerjanc, Pedro G Reis, Ritva Helimäki-Aroet al. BMJ Open 2016 European Working Time Directive and doctors' health: a systematic review of the available epidemiological evidence.

[41] Bourdieu, Pierre Les structures sociales de l'économie. Paris : Seuil, 2000;289 p. (Liber). Jean-Michel Labadie Psychologie du criminel Broché — 21 avril 2004.

[42] IC McManus, Sir James Paget's research into medical education. The Lancet. 2005 ; 366(9484):506-13.

[43] Laurence B. McCullough J, James W, Baruch A, Brody. Surgical Ethics. New York:1998, New York Oxford University Press.

[44] Bohigan GM, Croughan JL, Bondurant R. Substance abuse and dependence in physicians: the Missouri Physicians Health Program—an update (1995—2001). Mo Med. 2002;99:161-5.

[45] Bohigan GM, Croughan JL, Sanders K et *al.* Substance abuse and dependence in physicians: the Missouri Physicians' Health Program. South Med J. 1996;89:1078-80.

[46] Shore JH. The Oregon experience with impaired physicians on probation: an eight year follow-up. J Am Med Assoc. 1987;257:293-4.

[47] Talbott GD, Gallegos KV, Wilson PO et *al.* The Medical Association of Georgia's Impaired Physicians Program. Review of the ûrst 1000 physicians: analysis of speciality. J Am Med Assoc. 1987;257:2927-30.

[48] Crowley TJ. Doctors'drug abuse reduced during contingency contracting treatment. Alcohol Drug Res. 1985;6:299-307.

[49] Skipper GE. Treating the chemically dependent health professional. J Addict Dis 1997; 16:67-73.

[50] Gallegos KV, Lubin BH, Bowers C et *al.* Relapse and recovery: ûve to ten year follow-up study of chemically dependent physicians—the Georgia experience. Md Med J. 1992;41:315-319.

[51] Cunningham GM. A treatment program for physicians impaired by alcohol and other drugs. Ann R Coll Physicians Surg Can. 1994;27:219-21.

[52] Palhares-Alves HN, Vieira DL, Laranjeira RR, Vieira JE, Nogueira-Martins LA. Clinical and demographic profile of anesthesiologists using alcohol and other drugs under treatment in a pioneering program in Brazil. Rev Bras Anestesiol. 2012 ; 62(3):356-64. doi: 10.1016/S0034-7094(12)70136-8.

[53] Rezvani A, Bouju G, Keriven-Dessomme B, Moret L, Grall-Bronnec M. Workaholism: are-physicians at risk? Occup Med (Lond). 2014;64(6):410-6. doi: 10.1093/occmed/kqu081. Epub 2014 Jul 14.

[54] Rolland B, Paille F, Gillet C, Rigaud A, Moirand R, Dano C, et *al.* Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. CNS Neurosci Ther. 2016; 22(1):25-37. doi: 10.1111/cns.12489

[55] Beaujouan L, Czernichow S, Pourriat JL, Bonnet F [Prevalence and risk factors for substance abuse and dependence among anaesthetists: a national survey]. Ann Fr Anesth Reanim. 2005; 24(5):471-9. Epub 2005 Apr 12.

[56] Jaussent S, Labarère J, Boyer JP, François P. [Psychometric characteristics of questionnaires designed to assess the knowledge, perceptions and practices of health care professionals with regards to alcoholic patients]. Encephale. 2004;30(5):437-46.

[57] Lagrue G, Mautrait C, Cormier S, Visier J. [The fight against addiction to smoking is difficult, even for future physicians]. Presse Med. 2003;32(40):1875-7.

[58] Laure P, Binsinger C. [Consumption of " performance-enhancing " products by general practitioners]. Therapie. 2003;58(5):445-50.

[59] Josseran L, King G, Velter A, Dressen C, Grizeau DJ. Smoking behavior and opinions of French general practitioners. Natl Med Assoc. 2000;92(8):382-90.

[60] Laure P. [Consumption of performance-enhancing drugs by medical students in Nancy]. Therapie. 2000;55(3):383-9.

[61] Marshall EJ. Doctors' health and fitness to practise: treating addicted doctors. Occup Med (Lond). 2008;58(5):334-40. doi: 10.1093/occmed/kqn081.

[62] Wurm W, Vogel K, Holl A, Ebner C, Bayer D, Mörkl S, et *al.* Depression-Burnout Overlap in Physicians. PLoS One. 2016;11(3):e0149913. doi: 10.1371/journal.pone.0149913. eCollection 2016.

[63] Karaoglu N, Pekcan S, Durduran Y, Mergen H, Odabasi D, Ors R. A sample of paediatric residents' loneliness-anxiety-depression-burnout and job satisfaction with probable affecting factors. J Pak Med Assoc. 2015;65(2):183-9.

[64] Eckleberry-Hunt J, Lick D. Physician Depression and Suicide: A Shared Responsibility. Teach Learn Med. 2015;27(3):341-5. doi: 10.1080/10401334.2015.1044751.

[65] Goldman ML, Shah RN, Bernstein CA Addressing Depression and Suicide Among Physician Trainees-Reply. JAMA Psychiatry. 2015;72(8):848-9. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0639.

[66] Brook I. A physician as a cancer of the neck patient: overcoming depression after laryngectomy. Palliat Support Care. 2012;10(1):63-4. doi: 10.1017/S1478951511000605. No abstract available.

[67] Brown SD, Goske MJ, Johnson CM. Beyond substance abuse: stress, burnout, and depression as causes of physician impairment and disruptive behavior. J Am Coll Radiol. 2009; 6(7):479-85. doi: 10.1016/j.jacr.2008.11.029. Review.

[68] Lim M. Physician depression and suicide. Virtual Mentor. 2003;5(9).
pii: virtualmentor.2003.5.9.jdsc2-0309. doi: 10.1001/virtualmentor.2003.5.9.jdsc2-0309.

[69] Wise TN. Depression and fatigue in the primary care physician. Prim Care. 1991;18(2):451-64.

[70] Observatoire National du Suicide : rapport février 2016 : « SUICIDE Connaître pour prévenir : dimensions nationales, locales et associatives 2e rapport ».

[71] Center C, Davis M, Detre T, et *al.* Confronting depression and suicide in physicians: a consensus statement. JAMA. 2003;289:3161-2.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1379-1390, séance du 27 septembre 2016

COMMUNICATION

La santé somatique des médecins

Mots-clés : Médecins. Enquêtes De Santé. Cause De Décès

Physical health status of physicians

Key-words : Physicians. Health Surveys. Cause Of Death

Jean-François GEHANNO *

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

RÉSUMÉ

La santé somatique des médecins a fait l'objet de nombreuses interrogations depuis le début du XX^e^ siècle, et d'un nombre conséquent de publications. Si les plus anciennes d'entre elles étaient alarmantes, la grande majorité des études s'accorde désormais sur le fait que les médecins ont globalement une mortalité et une morbidité moindre que celle de la population générale, en particulier pour les cancers du poumon et les pathologies cardio-vasculaires ou respiratoires. C'est le reflet d'habitudes de vies plus saines (moins de tabagisme) mais également éventuellement d'un biais de sélection. Ce tableau, rassurant, ne doit pas masquer des disparités selon les spécialités et l'incidence parfois plus élevée de pathologies spécifiques de certaines expositions professionnelles. Il ne doit pas non plus occulter la mauvaise préparation des médecins à devenir des patients (absence de médecin traitant, autodiagnostics, auto traitements, participation insuffisante aux programmes de dépistage, etc.).

SUMMARY

Physical health of physicians has been a matter of concern since the beginning of the 20th century, and therefore many papers were published about it. Whereas the oldest ones were alarming, most of the studies performed in the last decades have concluded that the physicians have lower morbidity and mortality ratios than the general population, especially for lung cancers, cardio-vascular or respiratory diseases. It reflects a healthier life style

* CHU de Rouen, 1 rue de Germont, 76000 Rouen

Tirés à part : Professeur Jean-François Gehanno, même adresse
Article reçu le 1^er^ septembre 2016, accepté le 19 septembre 2016

(physicians smoke less), but may be also the consequence of a selection bias. This comforting picture should not hide the disparities that exist, in mortality or morbidity among specialties, and a sometimes higher incidence of diseases related to specific occupational exposures. It must not either hide the fact that physicians are not prepared to become patients (most of them are their own doctor, self-diagnosis and self-treatment are common, they tend to make less use of primary health care and of some screening programs...).

« Si vous vous êtes jamais demandé comment des individus arrivent à travailler avec des malades en restant eux même en bonne santé ... la réponse est qu'ils ne peuvent pas ».

Pour lapidaire et provocatrice qu'elle soit, cette assertion, formulée en 1976 par Jeanne Mager Stellman, éditrice en chef de la 4e édition de l'*Encyclopedia of Occupational Health and Safety*, avait le mérite de relancer le débat sur la santé des soignants en général, et des médecins en particulier. Elle reposait sur une littérature déjà importante, mais parcellaire et parfois ancienne.

De nombreuses publications se sont intéressées depuis à la santé, somatique et psychique, des médecins avec une accélération depuis les années 90 en raison du lien, longtemps ignoré mais désormais avéré, entre leur santé et la qualité des soins prodigués aux patients [1-3].

Après un bref aperçu démographique, nous tenterons ainsi de brosser le tableau de la santé somatique des médecins, la santé psychique faisant l'objet d'un autre exposé.

Entre 1979 et 2016, le nombre de médecins est passé en France de 118 842 à 285 840 soit une augmentation de 140 % [4]. Ce chiffre global masque pourtant d'importantes disparités régionales. Ainsi, au 1er janvier 2016, la densité médicale métropolitaine moyenne était de 284,4 médecins pour 100 000 habitants, avec des extrêmes de 232,7 médecins pour 100 000 habitants en région Centre et 350 médecins pour 100 000 habitants en région PACA.

Au 1er janvier 2016, les médecins inscrits en activité régulière au tableau de l'Ordre étaient âgés en moyenne de 51,3 ans, mais les médecins âgés de 60 ans et plus représentaient 27,1 % des effectifs alors que les médecins âgés de moins de 40 ans ne représentaient que 18,6 % des effectifs.

Les médecins généralistes constituent le plus fort contingent, le tableau de l'Ordre en recensant 88 886 en activité régulière, tous modes d'exercice confondus. Ils sont âgés de 52 ans, en moyenne, mais 27,3 % sont âgés de 60 ans et plus, alors que les moins de 40 ans ne représentent que 16 % des effectifs. C'est une population majoritairement masculine (54 %).

En termes de modes d'exercice, on constate un équilibre entre médecins salariés (45,8 %) et libéraux exclusifs (43,9 %). Les 10,3 % des médecins restant allient un exercice mixte, libéral et salarié.

Pour tenter d'apprécier la santé des médecins, une des plus anciennes approches a consisté à étudier la mortalité de cette population particulière.

Trois études successives ont ainsi été menées aux États-Unis, sur les registres des médecins américains, en 1925, 1938-1942 et 1949-1951 [5-7]. Deux d'entre elles montraient qu'après ajustement sur l'âge, l'espérance de vie des médecins était notablement supérieure à celle des hommes de la population générale, la troisième n'observant pas de différence significative.

Williams et *coll.* ont utilisé une approche différente, en suivant jusqu'en 1970 l'évolution de 1193 étudiants en médecine diplômés d'Harvard entre 1923 et 1944 [8]. Ils ont confirmé la moindre mortalité des médecins par rapport à la population générale de même origine ethnique.

Ces résultats ont été reproduits par la suite dans différentes études. L'analyse des décès des médecins américains entre 1984 et 1995 a ainsi montré leur meilleure espérance de vie (73 ans pour les médecins d'origine caucasienne et 68,7 ans pour les afro-américains) que les actifs dans d'autres professions [9].

Toutes ces études présentaient toutefois une limite notable, celle de comparer les médecins à la population générale, alors qu'ils constituent un groupe socio-économique spécifique. Williams et *coll*. postulaient ainsi déjà en 1971 que la moindre mortalité des médecins pouvait résulter d'un biais de sélection [8]. La comparaison de leur mortalité avec des groupes professionnels de niveau socio-économique comparable, réalisée ultérieurement, a apporté du crédit à cette hypothèse en donnant des résultats plus contrastés. Ainsi, si l'étude américaine de Frank et coll. montrait que les médecins américains avaient une espérance de vie supérieure aux avocats [9], une étude finlandaise a rapporté un excès de mortalité par rapport aux architectes ou aux ingénieurs [10].

Plusieurs études ont tenté d'apprécier plus finement les causes de mortalité, ou de morbidité, des médecins, soit par type de pathologie, soit par spécialité.

Une des premières, publiée en 1926 et portant sur 134 361 médecins, a observé que la mortalité spécifique par maladies cardio-vasculaires, pneumopathie et diabète était supérieure à celle des actifs américains d'âge équivalent [5]. Les études ultérieures ont toutefois montré des résultats disparates, un excès de mortalité par maladies cardiovasculaires ayant été confirmé en 2000 chez les médecins américains [9], mais pas chez des médecins anglais, estoniens ou coréens [11-13]. Les études menées au cours des dernières décennies ne retrouvaient par ailleurs pas d'excès de mortalité par diabète ou maladies respiratoires chez les médecins par rapport à la population générale.

La mortalité par cancer chez les médecins est, dans la majorité des études publiées, inférieure à celle de la population générale [10, 11], en raison d'une moindre incidence du cancer du poumon [14, 15]. La consommation de tabac, historiquement élevée dans cette population, avait d'ailleurs été rendue responsable d'un excès de maladies cardio-vasculaires ou respiratoire dans l'étude anglaise de Doll et Peto en 1977 [16]. Des études finlandaises [14], américaines [17], irlandaises [18], suisses [19] ou françaises [20], ont néanmoins montré que cette consommation était

désormais moins importante chez les médecins que dans la population générale, à l'exception de la Grèce [21].

Cette faible incidence du cancer du poumon peut toutefois masquer les effets de certaines expositions professionnelles spécifiques (rayonnements ionisants, risques infectieux ou travail de nuit, par exemple). Une étude Taïwanaise récente sur une cohorte de 22 309 médecins a ainsi montré une moindre incidence globale des cancers, par rapport à la population générale (HR = 0,73 ; IC95 % 0,70-0,76), avec toutefois une incidence significativement supérieure des cancers de la thyroïde, de la prostate et du sein [22]. Cet excès de cancers du sein chez les femmes médecins avait également été retrouvé en Estonie [12].

Outre les expositions professionnelles, les autres addictions que le tabagisme peuvent également jouer un rôle. Ainsi, la consommation d'alcool des médecins est, selon plusieurs études, supérieure à celle de la population générale [18, 23]. Cette observation a d'ailleurs également été faite chez les étudiants en médecine [24].

Cette addiction ne peut être considérée comme indépendante de la charge de travail et des contraintes psychiques qui pèsent sur les médecins. Plusieurs études, dont certaines anciennes, ont d'ailleurs montré avec une certaine constance un excès de suicide chez les médecins [7, 9, 25].

Les troubles musculo-squelettiques, autrement appelés pathologies d'hypersollicitation, ne sont pas l'apanage des « cols bleus » et touchent également les médecins, qui sont exposés, selon leur spécialité, à des postures contraignantes (chirurgiens, dentistes), à des gestes répétitifs (échographistes), à une station assise, ou au contraire debout, prolongée [26-30].

Outre l'approche par pathologie, plusieurs études ont tenté de rechercher l'effet de la spécialité exercée sur la mortalité ou la morbidité des médecins.

Une des premières, réalisée aux États-Unis entre 1923 et 1970, notait que les médecins avaient une mortalité significativement supérieure aux chirurgiens, dans les 25 premières années d'exercice, mais que cette différence disparaissait par la suite [8].

Toutefois, des analyses ultérieures de mortalité par discipline ont montré des différences parfois importantes. Une étude portant sur une cohorte historique de 20 526 médecins anglais a ainsi observé un excès de mortalité par cirrhose chez les anesthésistes [11]. L'exploitation des causes de mortalité de 26 086 médecins Suédois entre 1993 et 1999 a par ailleurs mis en évidence que la mortalité des pédiatres et des anesthésistes était, respectivement, inférieure de 24 % et supérieure de 46 % à la mortalité moyenne des médecins [31]. Cet excès de mortalité des anesthésistes avait également été démontré par comparaison aux internistes dans une étude américaine antérieure [32]. Toutefois, d'autres études, au Danemark, en Norvège, en Finlande ou aux États-Unis n'ont pas mis en évidence de surmortalité ou de mortalité prématurée des anesthésistes par rapport à d'autres spécialités [33-36].

Les radiologues ont également fait l'objet d'une attention spécifique. Ce groupe professionnel a en effet payé un lourd tribut aux progrès de l'imagerie dès la fin

du XIX^e^ siècle, pour des pathologies déterministes (radiodermites, nécroses des extrémités), mais également stochastiques (leucémies, tumeurs cutanées et tumeurs du sein), bien que leur identification ait été plus tardive [37, 38]. Une étude britannique, menée sur 1 338 radiologues masculins ayant débuté leur carrière entre 1897 et 1954, avait ainsi mis en évidence un excès de mortalité par cancer significatif par rapport à la population générale, mais également par rapport aux autres spécialités médicales, uniquement toutefois chez ceux ayant commencé leur carrière entre 1897 et 1920 [39].

Les radiologues avaient pris très tôt la mesure des dangers et le premier congrès international de radiologie, en 1925, fut à l'origine de la création de la Commission Internationale de Radioprotection en 1928, commission qui a contribué au cours du XX^e^ siècle, à faire abaisser progressivement les valeurs limites d'exposition aux rayonnements ionisants, au profit des patients comme des professionnels. Si la radiologie conventionnelle ne génère désormais plus d'exposition significative, le développement de la radiologie et de la cardiologie interventionnelle, ainsi que l'utilisation de l'imagerie dans les blocs opératoires entraîne désormais des expositions des extrémités et des yeux qui peuvent avoir des effets délétères. Le risque de cataracte fait ainsi l'objet d'une attention soutenue. Cette pathologie a été longtemps considérée comme déterministe avec un seuil d'apparition important (2 Grays au cristallin), mais ce seuil est désormais remis en question et la fréquence des cataractes chez les médecins exposés pourrait être en augmentation dans le futur [40]. Une étude scandinave récente menée auprès de 59 médecins a ainsi montré un excès de risque d'opacité sous capsulaire postérieure de 0,13 par tranche de 10 mSv d'exposition cumulée [41].

Enfin, la question du genre fait l'objet d'une littérature croissante, qui observe, pour les femmes médecins, des contraintes et une charge de travail supérieure à celle d'autres femmes de même niveau socio-économique mais également à celle de leurs collègues masculins [42-44].

Outre les études observationnelles portant sur santé somatique des médecins, d'autres approches se sont intéressées à la santé perçue. Ainsi, en France, 80 % des médecins généralistes s'estiment en bonne ou très bonne santé, mais cette proportion est plus réduite que celle des cadres et professions intellectuelles supérieures en activité [20]. De plus, dans une étude récente menée auprès de 7858 étudiants en médecine par le Conseil National de l'Ordre des Médecins, seuls 75,6 % d'entre eux estimaient leur état de santé bon ou excellent [45]. Ce chiffre chutait même à 69 % pour les étudiants de deuxième cycle des études médicales.

Il ressort au total de ces études que les médecins ont globalement un état de santé plutôt meilleur que celui de la population générale, mais qu'ils ne sont bien sûr pas à l'abri de la maladie, et qu'ils glissent alors du statut de médecin à celui de patient. Sont-ils pour autant de « bons » patients, puisqu'ils sont médecins ?

Les données de la littérature semblent aller contre cette hypothèse et le fait que le médecin soit en général un patient « compliqué » était déjà évoqué dans les années 70 [8].

L'étude, en 1991, d'un échantillon représentatif de 2 610 internistes membres de l'American College of Physicians, avait observé que 50 % des répondants n'avaient pas de médecin personnel et que 55 % n'avaient pas eu d'examen clinique en 3 ans [46]. Bien que 74 % des répondants de 50 ans et plus avaient eu une recherche de sang dans les selles, et 58 % avaient bénéficié d'une sigmoïdoscopie, leurs pratiques des dépistages, pour eux-mêmes, n'étaient pas toujours en rapport avec les recommandations de bonne pratique en vigueur. Cette application insuffisante des préconisations de dépistage a été confirmée dans d'autres études ultérieures, y compris en France [20, 47]. Ainsi, dans l'enquête de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) menée en 2008 sur un panel de 1 900 généralistes, seuls 36 % des hommes et 34 % des femmes de plus de 50 ans avaient réalisé une recherche de sang occulte dans les selles [20].

Une étude récente menée auprès de 141 médecins anglais a par ailleurs noté que 63 % d'entre eux se reposaient sur un autodiagnostic et un auto-traitement [48], confirmant des résultats antérieurs similaires chez des médecins finlandais [49].

Une enquête réalisée en 2008 auprès de 552 médecins libéraux de Haute Normandie, a également montré que moins d'un médecin sur cinq avait désigné un médecin traitant autre que lui-même (26,5 % pour les spécialistes, 15,6 % pour les généralistes ; p. = 0,01), qui se trouvait être un confrère « ami » dans plus de la moitié des cas. Cette étude a permis de confirmer la difficulté pour un médecin de prendre en charge un confrère car 77 % des répondants estimaient que la relation avec les médecins consultés était influencée par le fait qu'ils soient eux-mêmes médecins, et 62 % des médecins qui avaient des patients eux-mêmes médecins estimaient que cela influençait cette relation médecin-malade particulière [50].

En dépit de leurs problèmes de santé, les médecins ont traditionnellement moins d'arrêt de travail que les autres professionnels. Dans une enquête menée en 1993 parmi 1476 médecins norvégiens, Rosvold et Bjertness avaient ainsi montré que 80 % des participants avaient travaillés dans l'année précédente avec une pathologie pour laquelle ils auraient prescrit un arrêt de travail si cela avait touché un de leurs patients [51]. Ce comportement n'était pas significativement différent chez les médecins salariés par rapport aux médecins libéraux.

Au total, en termes de santé somatique, les médecins ont globalement une mortalité et une morbidité moindre que celle de la population générale, en particulier pour les cancers du poumon et les pathologies cardio-vasculaires ou respiratoires. C'est le reflet d'habitudes de vies plus saines (moins de tabagisme) mais également éventuellement d'un biais de sélection. Ce tableau, rassurant, ne doit pas masquer des disparités selon les spécialités et l'incidence parfois plus élevée de pathologies spécifiques de certaines expositions professionnelles. Il ne doit pas non plus occulter la mauvaise préparation des médecins à devenir des patients (absence de médecin traitant, autodiagnostics, auto traitements, participation insuffisante aux programmes de dépistage ...).

Par ailleurs, la santé psychique du corps médical, traitée dans un autre exposé, est une source croissante de préoccupation, tant pour les médecins que les étudiants en médecine, et doit être mise en relation avec des causes multiples (charge de travail, isolement, manque de reconnaissance, perte du sens du travail) et des conséquences fâcheuses (dépressions, addictions, suicides).

La prise de conscience des médecins de leurs difficultés et des risques qu'ils encourent, individuellement et collectivement via les conseils de l'Ordre, a entrainé au cours des dix dernières années la création de dispositifs d'aides, d'entre-aide ou d'écoute pour les libéraux, dont on peut espérer qu'ils contribuent à l'amélioration de leur suivi et de leur état de santé.

Pour les médecins salariés, leur utilisation croissante des services de santé au travail témoigne d'une réelle prise de conscience et devrait contribuer également à cet objectif.

Enfin, la formation initiale et continue des médecins doit être renforcée pour mieux les préparer à affronter les difficultés, en termes de santé comme de conditions d'exercices, auxquelles ils seront confrontés.

RÉFÉRENCES

[1] Gaba DM, Howard SK. Patient safety: fatigue among clinicians and the safety of patients. N Engl J Med. 2002;347(16):1249-55.

[2] Wallace JE, Lemaire JB, Ghali WA. Physician wellness: a missing quality indicator. Lancet Lond Engl. 2009;374(9702):1714-21.

[3] Dyrbye LN, Shanafelt TD. Physician burnout: a potential threat to successful health care reform. JAMA. 2011;305(19):2009-10.

[4] Conseil National de l'Ordre des Médecins. Atlas de la démographie médicale en France. 2016. [En ligne] Disponible sur : https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_de_la_demographie_medicale_2016.pdf (consulté le 27 septembre 2016)

[5] Emerson H, Hughes HE. Death rates of male white physicians in the United States, by age and cause. Am J Public Health NYN 1912. 1926;16(11):1088-93.

[6] Dublin LI, Spiegelman M. The longevity and mortality of American physicians, 1938-1942; a preliminary report. J Am Med Assoc. 1947;134(15):1211-5.

[7] Dickinson FG, Martin LW. Physician mortality, 1949-1951. J Am Med Assoc. 1956; 162(16):1462-8.

[8] Williams SV, Munford RS, Colton T, Murphy DA, Poskanzer DC. Mortality among physicians: a cohort study. J Chronic Dis. 1971;24(6):393-401.

[9] Frank E, Biola H, Burnett CA. Mortality rates and causes among U.S. physicians. Am J Prev Med. 2000;19(3):155-9.

[10] Rimpelä AH, Nurminen MM, Pulkkinen PO, Rimpelä MK, Valkonen T. Mortality of doctors: do doctors benefit from their medical knowledge? Lancet Lond Engl. 1987; 1(8524):84-6.

[11] Carpenter LM, Swerdlow AJ, Fear NT. Mortality of doctors in different specialties: findings from a cohort of 20000 NHS hospital consultants. Occup Environ Med. 1997;54(6):388-95.

[12] Innos K, Rahu K, Baburin A, Rahu M. Cancer incidence and cause-specific mortality in male and female physicians: a cohort study in Estonia. Scand J Public Health. 2002;30(2):133-40.

[13] Shin Y-C, Kang J-H, Kim C-H. (Mortality among medical doctors based on the registered cause of death in Korea 1992-2002). J Prev Med Public Health Yebang λihakhoe Chi. 2005; 38(1):38-44.

[14] Asp S, Hernberg S, Collan Y. Mortality among Finnish doctors, 1953-1972. Scand J Soc Med. 1979;7(2):55-62.

[15] Juel K, Mosbech J, Hansen ES. Mortality and causes of death among Danish medical doctors 1973-1992. Int J Epidemiol. 1999;28(3):456-60.

[16] Doll R, Peto R. Mortality among doctors in different occupations. Br Med J. 1977 4; 1(6074):1433-6.

[17] Frank E, Brogan DJ, Mokdad AH, Simoes EJ, Kahn HS, Greenberg RS. Health-related behaviors of women physicians vs other women in the United States. Arch Intern Med. 1998; 158(4):342-8.

[18] McGrady FP, McGlade KJ, Cupples ME, Tully MA, Hart N, Steele K. Questionnaire survey of PHysical activITy in General Practitioners (PHIT GP Study). Ulster Med J. 2007; 76(2):91-7.

[19] Sebo P, Bouvier Gallacchi M, Goehring C, Künzi B, Bovier PA. Use of tobacco and alcohol by Swiss primary care physicians: a cross-sectional survey. BMC Public Health. 2007;7:5.

[20] Despres P, Grimbert I, Lemery B, Bonnet C, Aubry C, Colin C. Santé physique et psychique des médecins généralistes. Etudes Résultats. 2010;(731):1-8.

[21] Sotiropoulos A, Gikas A, Spanou E, Dimitrelos D, Karakostas F, Skliros E, et *al.* Smoking habits and associated factors among Greek physicians. Public Health. 2007;121(5):333-40.

[22] Lin S-Y, Lin C-L, Hsu W-H, Wang I-K, Chang C-C, Huang C-C, et *al.* A comparison of cancer incidence among physician specialists and the general population: a Taiwanese cohort study. J Occup Health. 2013;55(3):158-66.

[23] Nutbeam D, Catford J. Modifiable risks for cardiovascular disease among general practitioners in Wales. Public Health. 1990;104(5):353-61.

[24] Newbury-Birch D, White M, Kamali F. Factors influencing alcohol and illicit drug use amongst medical students. Drug Alcohol Depend. 2000;59(2):125-30.

[25] Aasland OG, Hem E, Haldorsen T, Ekeberg Ø. Mortality among Norwegian doctors 1960-2000. BMC Public Health. 2011;11:173.

[26] Dolan LM, Martin DH. Backache in gynaecologists. Occup Med Oxf Engl. 2001; 51(7):433-8.

[27] Auerbach JD, Weidner ZD, Milby AH, Diab M, Lonner BS. Musculoskeletal disorders among spine surgeons: results of a survey of the Scoliosis Research Society membership. Spine. 2011; 36(26):E1715-1721.

[28] Oude Hengel KM, Visser B, Sluiter JK. The prevalence and incidence of musculoskeletal symptoms among hospital physicians: a systematic review. Int Arch Occup Environ Health. 2011;84(2):115-9.

[29] Liang CA, Levine VJ, Dusza SW, Hale EK, Nehal KS. Musculoskeletal disorders and ergonomics in dermatologic surgery: a survey of Mohs surgeons in 2010. Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al. 2012;38(2):240-8.

[30] Kazancioglu HO, Bereket MC, Ezirganli S, Ozsevik S, Sener I. Musculoskeletal complaints among oral and maxillofacial surgeons and dentists: a questionnaire study. Acta Odontol Scand. 2013;71(3-4):469-74.

[31] Svärdsudd K, Wedel H, Gordh T. Mortality rates among Swedish physicians: a population-based nationwide study with special reference to anesthesiologists. Acta Anaesthesiol Scand. 2002;46(10):1187-95.

[32] Alexander BH, Checkoway H, Nagahama SI, Domino KB. Cause-specific mortality risks of anesthesiologists. Anesthesiology. 2000;93(4):922-30.

[33] Aasland OG. Mortality of anesthesiologists, pediatricians, and other specialists in Norway. Acta Anaesthesiol Scand. 2002;46(10):120-2.

[34] Juel K, Husum B, Viby-Mogensen J, Viskum S. Mortality among anesthesiologists in Denmark, 1973-95. Acta Anaesthesiol Scand. 2002;46(10):1203-5.

[35] Ohtonen P, Alahuhta S. Mortality among Finnish anesthesiologists from 1984-2000. Acta Anaesthesiol Scand. 2002;46(10):1196-9.

[36] Katz JD. Do anesthesiologists die at a younger age than other physicians? Age-adjusted death rates. Anesth Analg. 2004;98(4):1111-1113, table of contents.

[37] Doll R. Mortality of british radiologists: a lecture note. J Radiat Res (Tokyo). 2005; 46(1):123-9.

[38] Linet MS, Kim KP, Miller DL, Kleinerman RA, Simon SL, Berrington de Gonzalez A. Historical review of occupational exposures and cancer risks in medical radiation workers. Radiat Res. 2010;174(6):793-808.

[39] Berrington A, Darby SC, Weiss HA, Doll R. 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897-1997. Br J Radiol. 2001;74(882):507-19.

[40] Wassilieff S. Cataracte et rayonnements ionisants. Radioprotection. 2009;44(4):505-17.

[41] Mrena S, Kivelä T, Kurttio P, Auvinen A. Lens opacities among physicians occupationally exposed to ionizing radiation-a pilot study in Finland. Scand J Work Environ Health. 2011; 37(3):237-43.

[42] Sundquist J, Johansson SE. Impaired health status, and mental health, lower vitality and social functioning in women general practitioners in Sweden. A cross-sectional survey. Scand J Prim Health Care. 1999;17(2):81-6.

[43] Wilhelmsson S, Foldevi M, Akerlind I, Faresjö T. Unfavourable working conditions for female GPs. A comparison between Swedish general practitioners and district nurses. Scand J Prim Health Care. 2002;20(2):74-8.

[44] Mathonnat MD, Filloux I, Tanguy G, Eschalier B, Pereira B, Vorilhon P. (Quality of life of women GPs in Auvergne). Presse Médicale Paris Fr 1983. 2013;42(10):e377-384.

[45] Le Breton-Lerouvillois G. La santé des étudiants et jeunes médecins (Internet). Conseil National de l'Ordre des Médecins ; 2016. [En ligne] Disponible sur : https://www.conseil-national.medecin.fr/node/1726 (consulté le 27 septembre 2016)

[46] Schwartz JS, Lewis CE, Clancy C, Kinosian MS, Radany MH, Koplan JP. Internists' practices in health promotion and disease prevention. A survey. Ann Intern Med. 1991;114(1):46-53.

[47] Tyssen R. Health problems and the use of health services among physicians: a review article with particular emphasis on Norwegian studies. Ind Health. 2007;45(5):599-610.

[48] Steffen MW, Hagen PT, Benkhadra K, Molella RG, Newcomb RD, Murad MH. A survey of physicians' perceptions of their health care needs. Occup Med Oxf Engl. 2015;65(1):49-53.

[49] Töyry S, Räsänen K, Kujala S, Aärimaa M, Juntunen J, Kalimo R, et *al.* Self-reported health, illness, and self-care among finnish physicians: a national survey. Arch Fam Med. 2000; 9(10):1079-85.

[50] Kuntz A. La santé des médecins libéraux en Haute-Normandie: analyse des besoins et mise en place de l'expérimentation d'un service de médecine préventive (Thèse d'exercice). (France): Université de Rouen ; 2011.

[51] Rosvold EO, Bjertness E. Physicians who do not take sick leave: hazardous heroes? Scand J Public Health. 2001;29(1):71-5.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1379-1390, séance du 27 septembre 2016

DISCUSSION

M. Jean-Marc LÉGER

Avez-vous une idée du pourcentage de médecins salariés, par exemple dans votre institution, qui se soumettent aux procédures régulières de suivi par les services de santé au travail ?

Ce chiffre varie en fonction des services et des médecins, notamment de leur statut, mais j'estime entre un quart à un tiers la proportion de médecins qui bénéficient, et non se soumettent, à un suivi périodique.

Toutefois, je constate depuis quelques années une augmentation des sollicitations de la part des médecins et des internes pour être reçu en consultation en cas de problème de santé ou de relations de travail conflictuelles.

M. Géraud LASFARGUES

On parle de la santé du médecin en général. Mais le lieu d'exercice ne joue-t-il pas un rôle important (exercice urbain ou rural) ?

Le lieu d'exercice peut en effet avoir des conséquences sur l'état de santé du médecin, soit par la charge de travail auquel il expose le médecin (exercice en milieu rural dans une zone peu médicalisée par exemple), soit par l'environnement (exposition aux violences urbaines). Toutefois, il existe des exercices urbains dans des zones peu médicalisées et des violences en milieu rural. L'impact n'est donc pas si univoque.

Enfin, comme l'avait montré l'étude menée en 2008 sur un panel de médecins généralistes, la zone géographique d'installation et l'âge n'étaient que peu associés à l'existence d'idées et de projets de suicide, alors que le mode d'exercice l'était : les médecins généralistes qui exerçaient seuls étaient plus nombreux que les autres à avoir eu des projets de suicide.

M. Paul VERT

Je voudrais évoquer la problématique de la femme médecin enceinte. Une expérience de néonatologiste montre que l'accouchement prématuré n'est pas rare chez elle, alors que je n'ai pas souvenir d'avoir vu un prématuré d'une sage-femme.

D'autre part il a été décrit un risque tératogène majoré pour les enfants de femmes anesthésistes (statistiques de compagnies d'assurances américaines).

La question de la grossesse chez les femmes médecins est complexe car elles peuvent être exposées à de nombreux risques pour leur grossesse, dont des risques infectieux (varicelle, rougeole, rubéole, coqueluche), des risques physiques (nombreuses heures de travail, déplacements avec risques de chutes, rayonnements ionisants) et parfois des risques chimiques.

Dans cette dernière catégorie se trouvent les gaz anesthésiques, dont le protoxyde d'azote.

Si l'accroissement de son utilisation doit être salué au titre des progrès réalisés dans le domaine de l'analgésie, notamment chez l'enfant, les modalités d'utilisation (absence de ventilation spécifique des locaux en particulier) engendrent des expositions parfois très supérieures aux valeurs limites d'exposition professionnelles. Les données expérimentales et épidémiologiques sur la reprotoxicité du protoxyde d'azote sont disparates mais l'observation chez les assistantes dentaires ou les personnels de salles d'opération exposés d'une augmentation du délai de conception et de la fréquence des avortements spontanés dans les années 70 doit faire réduire les expositions autant qu'il est techniquement possible, et en tout état de cause ne pas accepter une utilisation dans des salles sans aucune ventilation.

M. Gilles CRÉPIN

Parmi les types de pratique médicale, il y a celle des médecins hospitaliers. Ils sont de plus en plus souvent aux exigences médicales mais sont soumis à une pression envahissante des tutelles administratives. Quel est votre point de vue sur le sujet ?

La littérature récente confirme en effet les difficultés rencontrées chez les médecins hospitaliers, notamment en France.

Les axes de compréhension de ce phénomène me semblent, au vu de la littérature et de mon expérience, triples.

Le premier est le modèle dit de Karasek et Theorell, reposant sur un équilibre entre demande psychologique et latitude décisionnelle, en prenant en considération le soutien social. En effet, si la demande psychologique est toujours forte, et intrinsèque aux fonctions de médecin, la latitude décisionnelle est vécue comme en diminution de la part de nombreux médecins hospitaliers, notamment en raison des multiples contraintes de formalisation et de traçabilité, ainsi que de l'augmentation des tâches décrites comme « administratives ».

Le second est le modèle Effort/récompense de Siegrist, qui peut être invoqué pour comparer la charge de travail, importante, des médecins hospitaliers avec une reconnaissance perçue comme en diminution, de la part de l'administration, mais également des patients, comme en témoigne notamment la judiciarisation croissante des rapports soignant/soigné. Le déficit perçu de reconnaissance de l'administration peut d'ailleurs également s'analyser en terme de « soutien social » dans le modèle de Karasek et Theorel.

Le troisième est un des axes du rapport de 2009 sur les risques psychosociaux, dit rapport Gollac. Il concerne les conflits de valeur. De nombreux médecins considèrent en effet que l'accroissement des tâches dites « administratives » empiète sur le temps dédié aux patients et donc sur la qualité des soins. La pression administrative, vécue par certains médecins comme un choix de la quantité au dépend de la qualité, contribue également à ce phénomène.

Au total, la « pression envahissante des tutelles administratives » que vous évoquez est multiforme, et a des objectifs divers, voire divergents : améliorer la productivité du système de santé et améliorer la qualité des soins, ou au moins la sécurité des patients.

Elle me semble néanmoins en effet contribuer au malaise des médecins hospitaliers.

M. Christian GÉRAUT

Le témoignage est celui d'un chef de service de médecine préventive qui a été responsable de la surveillance de la santé d'environ 1 500 médecins d'un CHU pendant plus de 30 ans.

Autrefois les problèmes aigus étaient ceux des radiologues exposés massivement aux rayonnements ionisants. Ce problème a été considérablement minimisé mais la radiologie interventionnelle reste préoccupante.

Les expositions au sang ont été à l'origine de graves hépatites B. La couverture vaccinale des médecins s'est améliorée. Actuellement les menaces de suicide et le burn out, l'alcoolisme et les troubles addictifs, notamment chez les anesthésistes sont une préoccupation majeure, les médecins ne consultant qu'au dernier moment. J'ai souvent travaillé pour ces dernières pathologies en groupe pluridisciplinaire : psychiatre, médecin du travail mais aussi direction des affaires médicales et président de CME. De bons résultats ont été obtenus. Avez-vous la même expérience ?

En effet, et je partage votre avis sur l'intérêt de la pluridisciplinarité dans ces approches de prévention. J'ajouterai même que l'implication des professionnels de santé eux-mêmes (représentants des internes, des praticiens hospitaliers, des hospitalo-universitaires) est fondamentale, à la fois pour renforcer l'efficacité des actions mais également pour avoir une vision plus juste des problématiques.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1391-1395, séance du 27 septembre 2016

Conclusion : L'Observatoire Santé des Médecins

Patrick BOUET *

Envisager aujourd'hui une prise en charge globale des problèmes de santé, sociaux et de prévention du corps médical est une priorité qui s'impose aux acteurs institutionnels. L'Ordre, chargé par la loi d'être l'organe régulateur de la profession de médecin et l'acteur de l'entraide confraternelle, entend y jouer pleinement son rôle.

LE DÉFI

Je ne reviendrai pas sur le constat accablant d'inorganisation collective et de carence individuelle.

Les médecins aujourd'hui sont confrontés à des indices de pénibilité majeure dans leurs exercices. La souffrance au travail, qu'il soit en mode libéral, hospitalier, salarié, n'est plus à démontrer et cette souffrance est précoce puisqu'elle touche les étudiants, les internes, au même titre et avec des conséquences dramatiques.

Nous sommes confrontés, comme d'autres professions exposées, aux risques majeurs qui lient tous ces métiers piliers, régulateurs de l'équilibre de notre société.

LES OBJECTIFS

Ils sont pluriels et forment un tout indissociable que l'Ordre aujourd'hui a décidé d'investir au-delà de sa mission classique.

Se posent aujourd'hui plusieurs problèmes à des temps différents de la vie professionnelle.

* Président du Conseil national de l'Ordre des médecins

Tirés à part : Professeur Patrick Bouet, même adresse
Article reçu le 27 septembre 2016

LES ÉTUDES

L'aptitude à exercer la profession de médecin :

La sélection par les connaissances, sans notion d'aptitude physique ou psychologique, est aujourd'hui source de fragilité, voire d'abandon et de réorientation par l'échec des étudiants.

Un chiffre : sur 100 étudiants ayant réussi le concours, nous n'inscrivons, 4 ans après l'obtention du DES, que 75 % de ces étudiants. Nous perdons donc 25 % des membres de la cohorte ; beaucoup par inaptitude à l'exercice du métier qu'ils découvrent trop tardivement ou à l'apparition ou réapparition de troubles de santé et de fragilisation (troubles psychologiques).

Une prise en charge de prévention, d'aptitude et d'accompagnement est donc indispensable pour ces générations. Une analyse des conditions de formation est nécessaire. Une relecture du rôle et du statut des étudiants, des internes et chefs de clinique s'impose à nous.

L'EXERCICE

Le médecin, dès lors qu'il entre dans la carrière et même dans un cadre collectif hors libéral, se trouve en totale autonomie pour gérer sa prise en charge santé avec un rôle de sachant.

Nous n'avons pas construit les bases d'une adaptation des moyens techniques de la prévention, des messages spécifiques de celle-ci, ni des analyses épidémiologiques de recherche sur les prises en charge.

Le soignant n'est pas, par essence, un malade, ni à priori en risque psycho-social. Ceci est un dogme faux, le médecin doit être pris en charge par un système dédié à ces 2 axes. Nous devons donc construire un système épidémiologique, acquérir des données sur cette cohorte spécifique.

Nous devons éduquer, dès leurs études, les médecins à une prévention, un dépistage précoce, une prise en charge rapide. Il n'y a pas de pire médecin que le médecin pour soi-même et nous avons envisagé que le médecin ne puisse être son propre médecin traitant.

Nous devons donc apporter, en tant que structure responsable, les moyens de :

PRÉVENTION

Épidémiologique

- Système vitale, carte CPS, données anonymisées sur cohorte avec incidence des pathologies, moment des prises en charge, conséquences sociales.

Nous travaillons à construire avec la CNIL et les acteurs producteurs de data, un système d'acquisition de données et souhaitons ouvrir, avec les chercheurs, les universités ce domaine spécifique de travaux et recherche.

PRISE EN CHARGE

- Ouvrir l'accès à tous les médecins ou des consultations de prévention dans lesquelles leurs exigences spécifiques seraient préservées.
  - → Délocalisation.
  - → Préservation des contenus.
  - → Démarches préventives des soignants pris en charge.
- Construire un système avec un numéro national d'appel — plateforme de prise en charge.
- Plateforme sociale et professionnelle — liens avec les acteurs institutionnels :
  - → Assurance maladie.
  - → CARMF.
  - → CNG.
  - → Universités

L'Ordre organise actuellement.

- Travail avec les structures associatives de prise en charge.
- Travail avec les associations de prise en charge des soignants. L'Ordre aujourd'hui est au pilotage des associations par le biais des initiatives locales et je salue « AAPML » - « APSS » - « ARENE » - « ASRA » - « ERBM » - « MOTS » - qui, aujourd'hui, sont sur le terrain.

  Il nous reste à assurer l'accessibilité et l'équité de la prise en charge sur l'ensemble du territoire. Protocoliser les chartes, stabiliser les financements. Nous construisons aujourd'hui cette fédération.
- Travail avec les centres de prise en charge des soins.

  On ne traite pas un soignant dans les mêmes conditions qu'un autre patient car il s'agit d'un sachant, lui-même système expert de santé, qui doit être traité à distance de son lieu d'exercice dans des conditions d'anonymisation exigée par tous.

Il faut donc que nous agissions pour contractualiser, protocoliser, assurer, sur l'ensemble des territoires, cette prise en charge. C'est un lourd travail auprès des établissements publics et privés. De même les professionnels de santé doivent s'engager dans ce soin et cette prise en charge, nous les y aidons.

LE RISQUE SANTÉ — FACTEUR DE RISQUE SOCIAL ET DE MARGINALISATION.

L'Ordre aujourd'hui, comme la République le fait, doit pouvoir proposer un chemin de prise en charge des conduites de marginalisation sociale.

- Prévention professionnelle et dépistage des risques ; ensemble à construire pour dépister les ruptures sociales (paiement des charges, conflit d'équipe, retard citoyen).
- Égalité sociale — En effet, aujourd'hui, la maladie n'a pas le même impact social suivant les statuts : libéral et carence d'indemnités nécessitant l'assurance complémentaire, premiers arbitrages financiers lors de difficultés.
  - → Praticiens contractuels précaires par définition.
  - → Salariés et conditions contractuelles.
  - → Femmes — Hommes.
  - → Jeunes — Générations plus âgées.

Nous devons reconstruire le pacte social médecin/société et garantir les prises en charges solidaires.

- Marginalisation sur le lieu de travail.
  - → Conduites addictives psychologiques, alcool, jeux, drogues, sont autant de domaines dans lequel tout reste à faire.
  - → Gestion des équipes, du stress, des responsabilités.
  - → Aide dans les problèmes de responsabilité professionnelle.
  - → Aide dans le management.
- Enfin, médecin et condamnation car, aujourd'hui, et je l'affirme, il est de la responsabilité de l'Ordre de considérer qu'un médecin condamné de doit pas être abandonné et qu'il n'est pas, dans la majorité des cas, perdu pour la médecine.
  - → Réorientation
  - → Formation
  - → Entretien des connaissances
  - → Exercice partiel

Sont autant de pistes.

Les maladies, les addictions, les conduites à risque sont les portes d'entrée de la marginalisation des professionnels et de la rupture des carrières et c'est de la responsabilité de la profession, donc de l'Ordre, de conduire ces actions.

Nous ne le ferons pas seul, nous le ferons pour les médecins et, agissant ainsi, nous le ferons pour les patients car, je continuerai à le dire, les médecins sont un trésor pour notre société. Ils sont un des piliers de son équilibre et sont des producteurs de richesse collective. Mais ils sont des hommes et des femmes, des citoyens qu'il faut protéger, aider, accompagner. Lutter contre l'isolement, la lassitude, la dévalorisation de son image parfois ressentie en devant un malade.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1397-1406, séance du 4 octobre 2016

Séance dédiée à l'épilepsie

COMMUNICATION

Actualités thérapeutiques en épilepsie : apport des nouveaux médicaments, focus sur la chirurgie et sur la stimulation

MOTS-CLÉS : ÉPILEPSIE, TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX. CHIRURGIE. STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE. STIMULATION DU NERF VAGUE

New therapies in epilepsy: contribution of new drugs, focus on surgery and stimulation

KEY-WORDS: EPILEPSY, DRUG THERAPY. SURGERY. DEEP BRAIN STIMULATION. VAGUS NERVE STIMULATION

Sophie DUPONT *

Déclaration de liens d'intérêts :
L'auteur déclare avoir reçu des honoraires en tant que consultante ou oratrice des laboratoires : EISAI, UCB, GSK et Novartis.

RÉSUMÉ

L'arsenal thérapeutique anti-épileptique s'est considérablement enrichi depuis de nombreuses années. Cet arsenal comprend : les molécules antiépileptiques de nouvelle génération, la chirurgie et les nouvelles méthodes de stimulation.

L'apport des nouveaux médicaments antiépileptiques, outre un profil pharmacocinétique et de tolérance globalement plus favorable, est d'étoffer considérablement notre choix pour un patient donné, en tenant compte notamment de son terrain (femme en désir de procréation ou de contraception, sujet âgé, enfant... mais aussi de ses éventuelles comorbidités : « le bon médicament pour le bon patient ». Malheureusement, l'avènement de ces nouveaux médicaments antiépileptiques n'a pas permis de réduire la proportion de patients épileptiques pharmacorésistants qui demeure de l'ordre de 30 %.

* Unité d'épileptologie, Clinique Paul Castaigne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, UPMC, CRICM 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris.

Tirés-à-part : Professeur Sophie DUPONT, même adresse.
Article reçu le 17 octobre 2016.

Face à des cas avérés de pharmacorésistance (échec à deux médicaments antiépileptiques bien conduits), il faut envisager très rapidement des solutions thérapeutiques alternatives- dont la chirurgie d'exérèse. La délimitation du foyer épileptique et l'aide à la planification de l'étendue du geste chirurgical ont énormément profité des progrès de l'imagerie fonctionnelle et de l'imagerie nucléaire, diminuant ainsi le nombre de recours à l'exploration invasive par électrodes intracérébrales.

Lorsque la chirurgie s'avère elle-même un échec ou est impossible (foyer trop étendu ou localisé en zone fonctionnelle), les techniques palliatives de stimulation peuvent apporter un bénéfice aux patients. Au premier rang de ces techniques, on trouve la stimulation du nerf vague qui permet une réduction de moitié de la fréquence des crises chez près de 40 % des patients.

SUMMARY

The antiepileptic therapeutic arsenal has expanded considerably for many years. This arsenal includes: the next generation molecules antiepileptic drugs, surgery and new methods of stimulation.

The contribution of new antiepileptic drugs, in addition to overall more favorable pharmacokinetic profile and safety, has greatly expanded our choices for a given patient, taking particular account of his profile (woman with desire of procreation or contraception, elderly person, child... but also of possible comorbidities: " the right drug for the right patient ".

Unfortunately, the advent of these new antiepileptic drugs did not reduce the proportion of drug-resistant epilepsy that remains of around 30 %.

To address proven cases of drug resistance (failure of two well-administered antiepileptic drugs) may lead to consider very quickly alternative treatment options, including surgical resection.

The delineation of the epileptic focus and the assistance in planning the extent of surgical procedure benefited enormously from the progress of the functional and nuclear neuroimaging, thus reducing the use of invasive exploration by intracerebral electrodes.

When the surgery itself proves a failure (overextended focus or focus located in a functional area), alternative stimulation techniques may provide benefit to patients. Chief among these techniques is the vagus nerve stimulation that allows a reduction of almost 50 % of seizures in nearly 40 % of patients.

INTRODUCTION

L'épilepsie est une maladie fréquente (environ 600 000 patients en France), mais aussi l'une des rares maladies neurologiques offrant de bonnes chances de rémission voire de guérison des patients grâce à un large arsenal thérapeutique allant des médicaments à la chirurgie de l'épilepsie, en passant par la stimulation intracérébrale. L'arsenal thérapeutique médicamenteux anti-épileptique s'est énormément enrichi depuis 20 ans, mais qu'ont réellement apporté ces nouvelles molécules ?

Apport des nouveaux médicaments antiépileptiques

Les médicaments antiépileptiques (MAE) peuvent être répartis en trois classes :

— molécules d'ancienne génération : barbituriques (primidone, phénobarbital), benzodiazépines (clobazam, clonazepam, diazepam), carbamazepine, éthosuximide, phénytoïne, valproate de sodium,
— molécules de nouvelle génération : eslicarbazepine, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, lacosamide, oxcarbazepine, pregabaline, rétigabine, tiagabine, topiramate, zonisamide et perampanel,
— molécules avec restriction d'utilisation : felbamate, rufinamide, stiripentol, vigabatrin.

Apport en matière d'efficacité des MAE de nouvelle génération

Soixante dix pour cent des épilepsies sont pharmacosensibles sont totalement contrôlées par un simple traitement anti-épileptique en monothérapie. On estime que 50 % des patients sont contrôlés efficacement par la première monothérapie antiépileptique mise en œuvre, 10 % par la seconde monothérapie alternative et 10 % complémentaires par le recours à des associations médicamenteuses [1].

En matière d'efficacité, les MAE de nouvelle génération n'ont pas apporté de révolution puisque la proportion de patients phamacorésistants reste identique (environ 30 %). Les essais en monothérapie des nouvelles molécules versus les anciennes ne montrent pas de gain d'efficacité significatif [2-4]. Néanmoins, il ne faut pas oublier que les études montrent que même en cas de pharmacorésistance avérée, l'essai de nouvelles molécules anti-épileptiques peut s'avérer profitable aux patients voire supprimer leurs crises. Luciano et Shorvon [5] ont ainsi étudié l'effet de 265 essais d'ajout de nouvelles molécules anti-épileptiques chez un panel de 155 patients avec épilepsie pharmacorésistante évoluant depuis au moins 5 ans. Ils ont montré que l'ajout d'une nouvelle molécule avait permis une complète cessation des crises chez 16 % des patients sur une période d'un an minimum. Callaghan et *al.* [6] ont également démontré que l'ajout d'une nouvelle molécule dans une population d'épileptiques pharmacorésistants permettait d'obtenir une rémission de 6 mois sans crises chez 15 % des patients. Les facteurs prédictifs d'une non rémission étaient : l'existence d'un retard mental, une longue durée de pharmacorésistance (à durée égale d'évolutivité de l'épilepsie), des antécédents d'état de mal épileptique.

Apport concernant la tolérance des MAE de nouvelle génération

La tolérance est un des critères clé dans l'instauration d'un traitement antiépileptique.

Concernant la tolérance des MAE, on distingue trois grands types d'effets secondaires :

— les effets classe (effets dits SNC (pour système nerveux central)) communs à la grande majorité des MAE, souvent plus notables à l'introduction du traitement (atténuation ou accoutumance des patients avec le temps) et fortement majorés par une titration rapide : vertiges, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie, troubles de l'accommodation, confusion, agitation ;

— les effets propres à certains MAE que l'on peut classer en mineurs (exemple : acné, variation de poids, irritabilité....) ou majeurs (toxicité hématologique, hépatique, réaction immunoallergique, pancréatite...).

— les effets cognitifs et psychiatriques : les effets cognitifs des MAE sont encore mal appréhendés mais existent à l'évidence.

Globalement, le profil de tolérance des MAE de nouvelle génération est meilleur avec moins d'effets secondaires SNC, moins d'effets secondaires majeurs de toxicité d'organe et moins d'effets secondaires cognitifs [7]. On gardera néanmoins à l'esprit que de tels effets secondaires sont néanmoins susceptibles de survenir avec la nouvelle génération. Par ailleurs, avec cette nouvelle génération de MAE, on découvre des effets secondaires psychiatriques à type d'irritabilité, de dépression voire de risque de décompensation psychotique qui n'avaient pas été retrouvés avec l'ancienne génération de MAE globalement beaucoup plus normothymique. Les effets secondaires psychiatriques se rencontrent plus souvent chez des patients « à risque » avec antécédent personnel ou familial psychiatrique.

Apport concernant le profil pharmacocinétique des MAE de nouvelle génération

Le profil pharmacocinétique des MAE de nouvelle génération est beaucoup plus favorable avec moins de médicaments inducteurs enzymatiques permettant des co-prescriptions médicamenteuses sans interaction, notamment en matière de contraception orale chez la femme.

Apport général des MAE de nouvelle génération

De nombreux critères sont à prendre en compte au moment de choisir un médicament antiépileptique : certains propres au patient (type d'épilepsie [8], sexe, âge, co-morbidité ...), d'autres propres au médicament (profil de tolérance [7], spectre d'efficacité [9-11], pharmacocinétique, mécanisme(s) d'action, AMM, coût).

La nouvelle génération de MAE a permis d'ajuster le choix du médicament aux spécificités du patient en terme :

— d'âge : on privilégiera les molécules de nouvelle génération non sédatives et non inductrices enzymatiques chez le sujet âgé [12-13] ;

— de sexe : chez une femme en âge de procréer et en désir de contraception, on privilégiera en priorité des traitements anti-épileptiques non inducteurs enzymatiques, en cas de désir de grossesse, on évitera au maximum le Valproate de sodium [14-15] et on se tournera vers des molécules, le plus souvent de nouvelle génération, à moindre risque tératogène [16-17] ;

— de co-morbidités : l'existence de pathologies conjointes (migraine, névralgies, neuropathies, dépression, troubles bipolaires, anxiété, obésité, maigreur excessive, troubles du sommeil...) peuvent amener à choisir des médicaments antiépileptiques ayant une double valence d'action [18-21].

Focus sur la chirurgie

Quand une épilepsie partielle s'avère authentiquement pharmacorésitante, monofocale avec un foyer épileptogène situé dans une zone non fonctionnelle, une chirurgie d'exérèse peut être proposée pour tenter de guérir l'épilepsie. Il faudra alors orienter le patient vers un centre de chirurgie de l'épilepsie où un bilan préchirurgical exhaustif sera entrepris pour déterminer avec certitude la localisation du foyer et son absence de conséquence fonctionnelle en cas d'exérèse chirurgicale avec souvent de bons résultats post-opératoires à la clé surtout dans le cadre de l'épilepsie temporale [22-23].

Différents gestes de chirurgie peuvent être envisagés :

— chirurgie sur mesure, avec le geste de résection adapté aux données issues du bilan pre-chirurgical ayant permis la délimitation du foyer épileptogène ;

— chirurgie standardisée (lobectomie temporale antérieure, amygdalo-hippocampectomie) très utilisée dans les tableaux d'épilepsie de la face médiale du lobe temporal.

Les progrès de l'imagerie standard et de l'imagerie nucléaire ont été un facteur clé des progrès de la chirurgie. À côté de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) morphologique standard, de plus en plus performante dans la détection des lésions potentielles grâce à des séquences et des plans adaptés, et de nouvelles méthodologies d'analyse (volumétrie, segmentation), différents examens dérivés ont été développés : IRM fonctionnelle (IRMf), spectroscopie, IRM de diffusion, électroencéphalogramme sous IRMf qui apportent des renseignements complémentaires tout à la fois cliniques et physiopathologiques. Enfin, des techniques dérivées de l'imagerie nucléaire (tomographie d'émission monophotonique [TEMP], tomographie par émission de positons [TEP]) sont aujourd'hui utilisées en routine clinique dans le bilan préchirurgical des patients épileptiques pharmacorésistants pour faciliter la localisation du foyer [24-28].

Stimulation

Lorsqu'il existe plusieurs foyers ou lorsque la zone n'est pas accessible à la chirurgie du fait de sa fonctionnalité, d'autres alternatives thérapeutiques peuvent être proposées dont la stimulation : stimulation du nerf vague, stimulations diverses des ganglions de la base, stimulation intracérabrale.

La plupart de ces techniques sont soit palliatives, soit en cours d'évaluation, hormis la stimulation du nerf vague [29-31], procédé largement utilisé de par le monde et qui

a fait preuve d'une certaine efficacité (1/3 de répondeurs, c'est-à-dire de patients présentant une réduction de plus de 50 % de la fréquence de leurs crises). Cette procédure consiste à implanter une électrode sur le nerf vague gauche reliée à un dispositif sous-cutané type pace maker qui envoie toutes les minutes une impulsion électrique. Le nerf vague ainsi stimulé de façon régulière va à son tour stimuler le locus coeruleus qui projette massivement sur de très nombreuses structures corticales et sous-corticales. La physiopathologie exacte de l'efficacité de la stimulation du nerf vague reste mal connue et le procédé demeure palliatif.

Des études de stimulation avec des électrodes directement implantées dans le foyer cortical sont en cours.

CONCLUSION

La prise en charge du patient épileptique a beaucoup évolué ces dernières années grâce notamment à l'essor des nouvelles molécules antiépileptiques et au développement de centres de chirurgie de l'épilepsie. Il convient néanmoins de garder à l'esprit que cette prise en charge ne peut être que multimodalitaire : thérapeutique certes, mais aussi éducative, sociale et psychologique si besoin.

RÉFÉRENCES

[1] Kwan P et Brodie MJ Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000;342(5):314-9.

[2] Bill P, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro C, Kochen S, Saffer D, et *al.* A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. Epilepsy Research. 1997;27:195-204.

[3] Brodie M, Chadwick D, Anhut H, Otte A, Messmer S, Maton S, et *al.* Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. Epilepsia. 2002;43:993-1000.

[4] Brodie M, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke H, Group LMS. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Neurology. 2007;68:402-8.

[5] Luciano AL et Shorvon S Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. Annals of Neurology. 2007;62: 375-81.

[6] Callaghan et *al.*, Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. Annals of Neurology. 2007;62:382-9.

[7] Toledano R, Gil-Nagel A. Adverse effects of antiepileptic drugs. Semin Neurol. 2008;28:317-27.

[8] Dupont S. Syndromic approach of epilepsy: usefulness for therapeutic choices. Rev Prat. 2005;55:251-8.

[9] Bill P, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro C, Kochen S, Saffer D, et *al.* A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. Epilepsy Research. 1997;27:195-204.

[10] Brodie M, Chadwick D, Anhut H, Otte A, Messmer S, Maton S, et *al.* Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. Epilepsia. 2002;43:993-1000.

[11] Brodie M, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke H, Group LMS. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Neurology. 2007;68:402-8.

[12] Aukakh J, Hawkins J, Athwal H, Sheikh J, Yesavage J, Tinklenberg J. Tolerability and effectiveness of lamotrigine in complex elderly patients. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2005;18:8-11.

[13] Brodie MJ, Overstall P, Giorgi L. Multicentre, double-blid, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. Epilepsy Research. 1999; 37:81-7.

[14] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F, for the EURAP study group Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry Lancet Neurol. 2011;10: 609-17.

[15] Meador K, Baker G, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell D, Cohen M, et *al.* Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med. 2009;360:1597-605.

[16] Harden C, Meador K, Pennell P, Hauser W, Gronseth G, French J, et *al.* Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia. 2009;50:1337-246.

[17] Holmes L, Harvey E, Coull B. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. NEJM. 2001; 344:1132-8.

[18] Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy-a review. Epilepsia. 2007;48:42-5.

[19] Fakhoury T, Miller J, Hammer A, Vuong A. An evaluation of lamotrigine on mood in older adults with epilepsy and comorbid depressive symptoms. Epilepsia. 2005;46:174.

[20] Mula M, Trimble M, Sander J. Are psychiatric adverse events of antiepileptic drugs a unique entity? A study on topiramate and levetiracetam. Epilepsia. 2007;48:2322-6.

[21] Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. Epilepsy Research 1995;22:65-95.

[22] Tellez-Zenteno J, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. Brain. 2005;128:1188-98.

[23] Yoon H, Kwon H, Mattson R, Spencer D, Spencer S. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. Neurology. 2003;61:445-50.

[24] Whiting P., Gupta R., Burch J., Mota R., Wright K., Marson A, et *al.* A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of neuroimaging assessments used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery. Health Technol. Assess. 2006;10:1-250.

[25] Mehta S., Grabowski T., Trivedi Y., Damasio H. Evaluation of voxel-based morphometry for focal lesion detection in individuals. Neuroimage 200;20:143-54.

[26] Kaiboriboon K., Bertrand M., Osman M., Hogan R. Quantitative analysis of cerebral blood flow patterns in mesial temporal lobe epilepsy using composite SISCOM. J. Nucl. Med. 2005; 46:38-43.

[27] Woermann F.G., Mc Lean M.A., Bartlett P.A., Barker G.J., Duncan J.S. Quantitative short echo time proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of malformations of cortical development causing epilepsy. Brain. 2001;124:427-36.

[28] Thivard L., Lehericy S., Krainik A., Adam C., Dormont D., Chiras J, et *al.* Diffusion tensor imaging in medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Neuroimage. 2005;28: 682-90.

[29] Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et *al.* Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures a randomized active-control trial. Neurology. 1998;51:48-55.

[30] Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et *al.* Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures A randomized active-control trial. Epilepsia. 1998;51:48-55.

[31] Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. Epilepsia. 1998;39:677-86.

DISCUSSION

M. Jean-Marc LÉGER

Reste-t-il une place pour les dosages sériques des médicaments anti-épileptiques dans le suivi des patients traités pour épilepsie ?

Oui dans certaines situations spécifiques : suspicion de non observance, signes de surdosage, interactions complexes, pharmacocinétique non linéaire, grossesse.

M. Daniel COUTURIER

La stimulation vagale au cou si elle est efficace pour traiter certaines formes d'épilepsie implique-t-elle des effets secondaires en rapport avec le rôle physiologique du nerf pneumo-gastrique notamment sur l'appareil digestif ?

Sur le tube digestif, non, mais il y a de possibles effets secondaires dans la sphère ORL (dysphonie/toux).

Le formulaire d'accord de soin pour assurer la délivrance de la Depakine par le pharmacien est-il efficace, défaillant, mal utilisé ? Comment se situe le rôle de cette procédure dans la mise en cause de ce médicament chez la femme enceinte ?

Elle est efficace et nécessaire. Elle sert à réguler la délivrance de Dépakine à la femme en âge de procréer.

M. Bernard LECHEVALIER

Quand vous parlez de chirurgie du lobe temporal, s'agit-il du lobe temporal externe ou de l'hippocampe ?

Essentiellement l'hippocampe.

Observez-vous des séquelles sur le langage après le traitement chirurgical du lobe temporal gauche ?

Très peu, parfois un léger manque du mot en cas d'exérèse du pôle temporal (rôle reconnu du lobe temporal basal dans le langage).

M. Pierre BÉGUÉ

La neuro-imagerie a fait d'immenses progrès et elle peut apporter une réponse utile à certaines épilepsies. Faut-il considérer que ces examens sont à discuter au cas par cas ou au contraire pensez-vous que toute épilepsie devrait avoir eu une investigation d'imagerie moderne pour éliminer les causes chirurgicalement améliorable ou curable ?

Tout patient épileptique doit bénéficier d'une IRM de bonne qualité sauf cas très particulier des épilepsies généralisées idiopathiques.

M. Jean COSTENTIN

Connaît-on le mécanisme d'action neurobiologique de la stimulation du pneumogastrique ?

Nous la connaissons mal, le nerf X projette sur le locus coeruleus du tronc cérébral qui à son tour a de fortes projections corticales.

M. Jean-François ALLILAIRE

Que sait-on des mécanismes neurobiologiques des anti-épileptiques à l'heure actuelle ? Et en particulier y a-t-il un dénominateur commun connu entre effet anti-épileptique et effet prophylactique de la bipolarité (on sait que tous les anti-épileptiques sont peu ou prou efficaces pour la bipolarité) ? Ces mécanismes d'action sont-ils un critère de choix pour l'indication de telles molécules ?

Les anti-épileptiques agissent soit en réduisant l'excitabilité, par le blocage des canaux sodiques ou calciques présynaptiques ou leur fixation sur les récepteurs glutamatergiques postsynaptiques, soit en renforçant l'inhibition GABAergique, par stimulation des récepteurs GABAa ou par diminution de la dégradation de GABA dans la fente synaptique en privilégiant sa recapture présynaptique.

On connaît mal les dénominateurs communs avec certaines maladies psychiatriques mais la comorbidité est certaine, on se pose la question d'un substratum génétique commun.

Pour l'instant, les mécanismes d'action ne sont pas un critère de choix des médicaments antiépileptiques, on évite juste d'associer (pour des raisons de tolérance plusieurs molécules ayant le même mécanisme d'action, comme les bloqueurs sodiques).

M. Jacques-Louis BINET

Où en est-on dans le problème de la conduite automobile chez les épileptiques ?

La conduite pour le permis B est autorisée au bout d'un an sans crises.

M. Claude HURIET

La presse et l'opinion dénoncent dans les mêmes termes le « drame du médiator » et la « chaîne de la Depakine », mettant en cause les médecins prescripteurs et le laboratoire

pharmaceutique, alors qu'ils sont profondément différents : pas d'alternative thérapeutique et traitement nécessaire et efficace. Est-ce un « aléa » ou « un accident non fautif » ? Un accident dû à un produit défectueux ? Existe-t-il des associations de patients, soit pour contribuer à éclairer l'opinion, soit pour obtenir des sanctions ou une compensation du grave préjudice subi ?

Effectivement, les deux problèmes sont très différents. Il existe des associations de patients

M. Jacques PHILIPPON

Quel est le rapport entre les résultats de la chirurgie et la durée de l'évolution pré-chirurgicale ?

Il n'y a pas de lien vraiment direct sur les taux de guérison, même si dans certaines études une longue durée d'évolution de l'épilepsie peut apparaître comme un facteur péjoratif. Par contre, plus le patient est opéré tard, plus il y a une morbidité postopératoire.

Y a-t-il toujours une place pour certaines interventions plus agressives, type callosotomie ?

Chez l'enfant, dans les crises avec chutes.

M. Paul VERT

Un rappel historique montre que dans les années 1980 les neurologues avaient pensé que la génétique pourrait expliquer à la fois l'épilepsie de la mère et les anomalies chez l'enfant. Que pense-t-on actuellement de l'effet délétère possible des crises convulsives chez le nourrisson ou le jeune enfant indépendamment de l'étiologie connue ?

Il existe certainement un effet délétère possible de certaines crises convulsives compliquées chez le nourrisson ou le jeune enfant comme en témoigne le modèle de l'épilepsie temporale avec sclérose hippocampique.

Où en est-on de la conduite vis-à-vis des convulsions hyperthermiques du nourrisson ?

Abstention thérapeutique face à une convulsion fébrile simple unique.

M. Jacques MILLIEZ

Quelle est la liberté de choix d'une femme enceinte dépendante de la Depakine ?

Elle est réduite. Il faut tout faire, néanmoins, pour tenter de ne plus commencer de grossesses sous traitement par la Dépakine.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1407-1408, séance du 11 octobre 2016

Séance dédiée : « Prise en charge actuelle des déficits sensoriels sévères. Aspects médicaux et socio-économiques »

INTRODUCTION

Patrice TRAN BA HUY *

La perte d'une fonction sensorielle constitue un handicap qui ne menace certes pas la durée de vie mais en affecte parfois sévèrement la qualité. Au cours des dernières années, des avancées thérapeutiques significatives ont été obtenues notamment dans le domaine de l'audition ou de la vision. Mais ces avancées soulèvent elles-mêmes de nouveaux problèmes à la fois médicaux et socio-économiques que cette séance se propose d'exposer.

C'est ainsi que la prise en charge de la surdité totale ou profonde bilatérale a été totalement transformée par l'implantation cochléaire et je tiens ici à rappeler que c'est Claude-Henri Chouard qui en fut le promoteur au niveau mondial et qui, pour des raisons liées, beaucoup d'entre nous en sont convaincus, à la puissance des lobbys industriels, s'est vu injustement privé l'an passé du prix Lasker.

Quoiqu'il en soit l'implantation cochléaire restaure chez l'adulte devenu sourd une audition pratiquement normale et permet à l'enfant d'accéder à l'oralité, lui évitant ainsi les redoutables conséquences développementales de son isolement sonore. Mais si sa technique en est aujourd'hui parfaitement réglée, l'IC soulève de nouveaux problèmes : i) *technologiques* avec l'arrivée de nouveaux procédés de stimulation et d'amplification du signal qui permettent d'envisager dans un avenir proche de surmonter les limites actuelles de ce procédé de réhabilitation liées à l'extrême sophistication de la physiologie cochléaire et des mécanismes engagés dans l'appréhension des messages complexes, comme la musique par exemple ; ii) *d'indications* car ces progrès permettent d'ores et déjà d'étendre les indications à d'autres types de surdité ; iii) *de responsabilité médicale* compte-tenu de l'implication croissante et très prégnante du monde, j'allais dire du complexe économico-industriel dans la réhabilitation de la surdité, d'où une possible cause de conflit d'intérêt. L'éthique médicale doit donc rester au cœur de la décision thérapeutique et le médecin le chef d'orchestre de l'équipe multidisciplinaire.

J'ai donc demandé à André Chays, membre correspondant de notre institution, qui avait ici même évoqué il y a deux ans les problèmes posés par le dépistage néonatal

de la surdité en France, de nous présenter les nouveaux défis posés par cette technique de réhabilitation.

En ce qui concerne la vision, l'une des causes les plus fréquentes sinon la plus naturelle de déficit est le vieillissement, définissant la presbytie aux multiples conséquences parfois redoutables dont un retentissement sur la mobilité du sujet âgé. Les mesures de prévention visant à prévenir l'entrée dans la dépendance et les accidents qui l'accompagnent sont donc ici essentielles.

Mais à ce processus physiologique malheureusement inéluctable, viennent s'ajouter des pathologies comme le glaucome, la rétinopathie ou la dégénéresence maculaire liée à l'âge qui représente une cause majeure de malvoyance. Son traitement longtemps décevant a été transformé par l'apparition des agents anti-angiogéniques qui entraînent la régression de l'hypervascularisation pathologique caractéristique de la maladie. Mais cette technique connait quelques limites : i) *d'indications* car cette nouvelle arme thérapeutique n'est efficace que dans la forme dite « humide » de la maladie ; ii) *d'efficacité à long terme* car la répétition des injections induit une fibrose non contrôlable ; iii) *de coût* et l'on a ici une illustration, comme pour l'IC, de la place prégnante de l'industrie pharmaceutique et de l'innovation thérapeutique dans la prise en charge des déficits sensoriels. C'est donc aborder aussi les implications industrielles, administratives voire politiques.

C'est bien sûr notre collègue Jean-Louis Dufier qui va nous exposer la prise en charge actuelle de ce redoutable déficit sensoriel.

Quant à l'odorat, son importance n'est consciemment perçue des patients que lorsqu'il vient à leur manquer. Ce sens longtemps considéré comme archaïque et vulgaire, vestige de notre animalité et s'étant, dit-on, atrophié en raison inverse de l'intelligence, joue en réalité un rôle essentiel dans quelques-unes de nos activités les plus courantes, telles la régulation de notre alimentation, l'appréhension de notre environnement olfactif ou la détection d'odeurs dangereuses. Sa base neuroanatomique explique par ailleurs les relations qu'il entretient avec les structures de la mémoire, du plaisir, bref des émotions.

Sa perte retentit donc de façon considérable sur la qualité de vie et impose un bilan rigoureux à la recherche d'une étiologie inflammatoire rhino-sinusienne, tumorale voire cognitive car l'on sait qu'elle peut constituer un marqueur préclinique précédant de quelques années l'apparition de troubles mnésiques et d'une démence de type Alzheimer. C'est dire l'attention qu'il faut savoir porter à une hypo ou une anosmie inexpliquée au-delà de la cinquantaine avec pour effet collatéral le redoutable problème de l'annonce d'une affection vis-à-vis de laquelle nous sommes encore démunis. C'est assez dire la vive actualité que revêt aujourd'hui ce sujet.

C'est à Pierre Bonfils, chef du service ORL de l'HEGP, qui nous parlera de ce sujet. Il était venu il y a deux ans nous exposer la physiologie de l'olfaction. Il me semblait donc tout particulièrement compétent pour nous parler aujourd'hui de sa pathologie et de sa prise en charge.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1409-1424, séance du 11 octobre 2016

COMMUNICATION

Réhabilitation des surdités totales ou profondes par implant cochléaire

Mots-Clés : Implantation cochléaire. Surdité. Perte d'audition

Rehabilitation of profound and severe hearing loss with cochlear implant

Key-words: Cochlear implantation. Deafness. Hearing loss

André CHAYS *, Marc LABROUSSE *, Xavier DUBERNARD *

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

RÉSUMÉ

Poursuivant les travaux français de A.Djourno et C.Eyries, C.H. Chouard et son équipe de Saint Antoine vont inventer, mettre au point, développer, breveter et mettre en place le premier implant intracochléaire mutiélectrodes en septembre 1976. Pour de multiples raisons économiques et industrielles, quarante ans plus tard, la fabrication et la commercialisation des implants cochléaires ont hélas échappé à notre pays, tâches maintenant assurées par seulement quatre sociétés australiennes, suisse, autrichienne et danoise. À ce jour, plus de 350 000 implants ont été réalisés dans le monde ; en France, adultes et enfants confondus, le flux est de 1500 implantations annuelles.

Les auteurs décrivent l'implant et les développements technologiques attendus dans un futur proche. Ils situent la place du clinicien, véritable chef d'orchestre dans une démarche qui permet de maintenir les patients sourds profonds bilatéraux dans la communication orale.

SUMMARY

Thanks to the French work of A. Djourno and C. Eyries, C.H. Chouard and his team of Saint Antoine have invented, developed, patented and implanted the first intracochlear

* Service ORL et chirurgie cervico-faciale — CHU Reims Avenue du Général Koenig — 51092 — Reims Cedex.

Tirés à part : Professeur André Chays, même adresse.
Article reçu le 14 décembre 2016

multi-electrodes in Paris on September 1976. Forty years later, due to many economic and industrial causes, the manufacture and marketing of cochlear implants unfortunately escaped our country, tasks now performed by only four Australian, Swiss, Austrian and Danish companies. To date, more than 350,000 implants have been implemented world-wide ; in France, adults and children combined 1,500 annual procedures are made by a year.

The authors describe the implant and the technological developments expected in the near future. They describe the place of the clinician, as a conductor in a procedure that allows to keep bilateral severe hearing loss or deaf patients in oral communication.

HISTOIRE DE L'IMPLANTATION COCHLÉAIRE

Les pionniers

Le 2 juillet 1957, Messieurs André Djourno, Charles Eyries et Bernard Vallencien présentent devant l'Académie nationale de médecine une communication orale intitulée *« premiers essais d'excitation électrique du nerf auditif chez l'homme par micro-appareils inclus à demeure »*. Ils rapportent qu'en février de la même année, ils ont mis en place chez un patient totalement sourd de façon bilatérale, un induit noyé dans la masse musculaire temporale dont la borne excitatrice était reliée au nerf auditif. Après des suites opératoires jugées « normales » ils délivrent grâce à un inducteur à circuit magnétique des stimulations électriques de fréquence variable que le patient jugera comme des sensations auditives analogues « au cri du grillon, au sifflet à roulettes, à des chocs successifs... » : l'implant cochléaire est né et il est français.

Quatre ans plus tard, W. House, otologiste à Los Angeles reprend les travaux de Eyries : il met au point un implant mono-électrode fiable et codifie l'intervention en utilisant un porte électrode introduit dans la rampe tympanique. La stimulation ne permettait alors et seulement que de reconnaître les rythmes de la parole, dans le but d'améliorer la qualité de la lecture labiale.

En France, dès le début des années 70, C.H. Chouard et son équipe de Saint Antoine démontrent, pour améliorer les performances de la stimulation électrique la nécessité et l'intérêt de stimulations multiples et délivrées en divers points de la cochlée. Avec P. Mac Leod, ils mettent alors au point un système « multi-électrodes » qu'ils implantent pour la première fois chez un homme le 22 septembre 1976.

Dans la foulée, ils organisent à Paris du 21 au 24 septembre 1978 le premier cours international sur l'implant cochléaire multi-électrodes.

Depuis, ce type d'implant, multi-électrodes, s'est imposé et, à ce jour, il est toujours et le seul constamment utilisé pour remplacer une cochlée déficiente et stimuler électriquement le nerf acoustique.

Le développement industriel

Dès les années 75, plusieurs sociétés industrielles, nourries du fruit du travail des pionniers, investissent pour mettre au point de nombreux types d'implants.

Rapidement, l'implant multi-électrodes intra-cochléaire démontre sa supériorité pour obtenir une discrimination verbale acceptable sans l'aide systématique de la lecture labiale.

Dans le même temps, l'équipe de Saint Antoine travaille à résoudre le problème de la transmission du signal électrique au travers de la peau, transmission réalisée jusque là par le biais de véritables prises de courant transcutanées dont on imagine l'incidence des problèmes inhérents à la traversée cutanée, notamment infectieux.

Ces étapes de développement ne pouvant être le fruit exclusif du laboratoire de recherche de Saint Antoine, l'équipe de C.H. Chouard sollicite alors l'aide et la collaboration d'une société française, originale, novatrice et dynamique en matière de recherche et développement, la Société BERTIN.

Ensemble, guidés par le génie de P. Mac Leod associant la double connaissance de l'informatique naissante et de la physiologie de l'audition, le groupe met au point le premier implant intra-cochléaire multi électrodes avec transmission électromagnétique transcutanée et séquentielle de l'information sonore.

C'est ce dispositif qui permettra la première implantation à Saint Antoine le 22 septembre 1976. Le brevet nº 77/07824 en sera déposé le 16 mars 1977 tombé 20 ans plus tard dans le domaine public [3] et rapidement utilisé, après avoir été contourné, par tous les fabricants d'implants.

Hélas pour la France, le décès prématuré de Jean Bertin, la restructuration de son entreprise puis le désengagement progressif de la nouvelle société vont entraîner un considérable gâchis financier permettant aux industriels étrangers de progresser n'hésitant pas à contourner, copier la licence française tout en prenant garde de la mettre aux oubliettes de leurs publications.

Pour un temps, la société française MXM-Neurelec aura efficacement repris le flambeau tricolore puisqu'ayant racheté le brevet Bertin elle va développer, en France, un implant numérique, miniaturisé avec un porte-électrodes parfaitement adapté. Elle tiendra une belle place parmi les leaders mondiaux jusque très récemment, moment où elle sera rachetée par un groupe danois.

À ce jour, quatre fabricants ont résisté aux dures lois du marché :

— l'Australien Cochlear,
— l'Autrichien Med-El,
— le Suisse Phonak — Sonova,
— le Danois Oticon — Neurelec.

Leurs produits sont présentés sur la figure 1.

FIG. 1. — Implants cochléaires — au milieu partie externe, en bas partie implantable — fabriqués et commercialisés par quatre industriels

Les Chinois, de même que les Indiens s'intéressent à ce marché et commercialisent depuis peu un implant. Leur fiabilité n'est pas démontrée pour l'heure.

L'IMPLANT COCHLÉAIRE À CE JOUR

Ses constituants et son fonctionnement

Il s'agit d'un dispositif visant à remplacer le fonctionnement d'une cochlée absente ou malade, incapable de transformer le signal acoustique mécanique en un signal électrique, seul compréhensible par les centres supérieurs.

L'implant récupère donc le signal sonore fait de vibrations acoustiques, le code en un message numérique qu'il adresse à une dizaine d'électrodes capables de délivrer une stimulation électrique directement aux fibres du nerf auditif au contact duquel elles ont été placées chirurgicalement.

Il est donc constitué de deux parties l'une externe, amovible, portée désormais comme un contour d'oreille, l'autre implantée chirurgicalement.

La partie externe contient (fig 2) :

— une réserve d'énergie constituée de piles ou de batteries rechargeables,
— un ou plusieurs microphones captant l'énergie sonore,
— un processeur vocal, transformant, à l'aide de vocodeurs, le signal sonore en signal numérique,
— une antenne qui émet le signal électromagnétique destiné à traverser la peau pour être reçu par une antenne réceptrice implantée en regard sous la peau. Cette antenne transmet donc à la partie implantée l'énergie nécessaire et le signal sonore codé.

Fig. 2. — Implant cochléaire partie externe.
1. compartiment pour piles — 2. microphone — 3. codeur numérique — 4. réglages manuels — 5. antenne

La partie interne (fig 3) contient :

— une antenne réceptrice entourant un aimant destiné à maintenir, en regard, l'antenne externe,

— un dispositif électronique permettant de générer à partir du signal numérique des impulsions électriques à destination des électrodes,

— un porte-électrode introduit dans la cochlée et véhiculant vers diverses électrodes ces impulsions électriques capables enfin de stimuler par contigüité les fibres afférentes du nerf auditif.

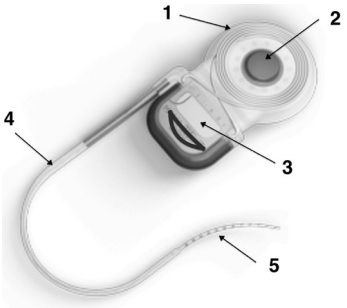


Fig. 3. — Implant cochléaire partie interne.
1. antenne réceptrice — 2. aimant — 3. stimulateur — 4. porte électrodes — 5. électrodes

Si chaque constructeur conserve sa stratégie de codage propre, globalement, on est parvenu à l'heure actuelle à une certaine « standardisation ». Les vocodeurs qui « découpent » le signal sonore en bandes de fréquence, le numérisent, l'analysent, le filtrent et le compriment, sont similaires. Selon le constructeur, certaines parties de

l'information sonore seront privilégiées et modulées. Les porte-électrodes varient aussi en fonction de leurs caractéristiques mécaniques, le but étant d'être le moins traumatique possible lors de leur insertion. L'expérience a appris également qu'il ne sert à rien de multiplier le nombre d'électrodes et que le chiffre retenu actuellement est de l'ordre de 12 à 20. Certaines électrodes courtes sont désormais disponibles pour des insertions partielles indiquées lorsque l'on veut, lors de l'implantation, préserver des fréquences graves encore fonctionnelles.

Ses indications et sa mise en place

Schématiquement, l'implantation cochléaire est indiquée chez les sujets porteurs de cophoses bilatérales voire de surdités profondes ou sévères bilatérales qui ne permettent pas l'acquisition du langage chez l'enfant né sourd ou de maintenir une communication orale chez l'enfant ou l'adulte devenu sourd.

En ce qui concerne l'enfant prélingual, donc né cophotique bilatéral, l'implantation est recommandée de façon précoce, avant la deuxième année si possible, afin d'éviter les séquelles centrales et définitives sur les voies auditives « déafférentées », d'où l'importance d'un dépistage à la naissance [4, 5].

En ce qui concerne l'adulte ou l'enfant devenu sourd, l'implantation est recommandée lorsque les systèmes d'aides auditives les plus performantes et parfaitement adaptées ne permettent plus l'oralité, ce qui correspond à un trouble de l'intelligibilité en champ libre de l'ordre de 70dB chez un patient correctement appareillé.

Avec le temps, on constate que les indications de l'implantation s'élargissent vers les surdités seulement « sévères », voire unilatérales avec acouphènes invalidants ou encore vers les surdités profondes dans les fréquences aigües avec une perception dans les fréquences graves conservées. L'implantation bilatérale est également possible chez l'enfant.

L'acte chirurgical est parfaitement codifié : il nécessite un abord postérieur des cavités de l'oreille moyenne au travers d'une mastoïdectomie permettant l'accès à la fenêtre ronde. Le porte-électrodes est inséré délicatement au travers de celle-ci dans la rampe tympanique. L'antenne interne et le dispositif électronique sont à ce point tellement miniaturisés que leur mise en place se fait sous le plan musculo-aponévrotique rétro-auriculaire, sans même nécessité d'y créer une loge osseuse ; ils sont simplement fixés à l'os par une ou deux vis. Des mesures électrophysiologiques sont réalisables en peropératoire permettant de s'assurer de la bonne place de l'implant et du bon fonctionnement électronique du système implanté. La durée d'hospitalisation est courte, au plus un ou deux jours ; un certain nombre de centres réalisent maintenant l'implantation dans le cadre de la chirurgie ambulatoire. Un simple contrôle radiologique confirme la bonne position des électrodes dans la cochlée et l'activation a lieu dès le premier mois suivant l'implantation.

Ses aspects réglementaires et économiques

Les centres d'implantations doivent être agréés par l'ARS, au niveau de ses agences régionales. Elles exigent d'eux qu'un dossier de demande d'agrément leur soit présenté et leur imposent une activité seuil de 10 implantations par an chez l'enfant et autant chez l'adulte pour un centre désireux de prendre en charge les deux populations.

Un contrôle régional de cette activité et de sa qualité est réalisé chaque année.

Dans le même temps, un registre national est constitué, recensant par centre le nombre d'implantations réalisées, les éventuelles complications rencontrées, les échecs ainsi que de nombreux autres paramètres épidémiologiques.

Le nombre total d'implantés dans le monde est à ce jour de 350 000 environ.

Le nombre d'implantations annuelles en France dépasse les 1 500, enfants et adultes confondus.

Le coût de l'implantation cochléaire comprend le prix de l'implant, intégré désormais à la liste des prestations et des produits remboursables (LPPR). Il est fixé de façon identique pour tous les fabricants, à 16 000 € pour la partie implantable et 6 000 € pour sa partie externe. Il faut y ajouter le prix du bilan pré-implantation, le prix de l'hospitalisation, de l'acte chirurgical et de la rééducation. Toutes ces dépenses sont prises en charge par la couverture sociale nationale.

Ces chiffres, si importants soient-ils sont à comparer à ce que coûte économiquement ne serait-ce que l'apprentissage scolaire d'un enfant sourd profond bilatéral en milieu spécialisé ou du coût socio-économique de la prise en charge d'un adulte devenu sourd profond. Le bilan seulement économique est déjà, à lui seul et évidemment en faveur de l'implantation.

Ses résultats

Ils ne sont plus à démontrer.

Si l'on s'intéresse à l'enfant prélingual dépisté et implanté avant l'âge de deux ans :

— 70 % de ces enfants sont oralisants exclusif,
— un enfant sur quatre est scolarisé individuellement en milieu ordinaire, sans aide,
— un enfant sur quatre est scolarisé individuellement en milieu ordinaire, avec aide,
— un enfant sur deux est scolarisé en milieu spécialisé.

Les résultats dépendent avant tout de deux facteurs :

— le caractère isolé ou non de la surdité,
— le milieu socio-économique parental.

On peut ainsi dire que face à une surdité totale, bilatérale, isolée, diagnostiquée précocement et survenant chez un enfant, familialement soutenu et entouré, l'on sait remplacer ses cochlées déficientes lui permettant une bonne communication orale et une acquisition scolaire de qualité.

Il faut cependant admettre des résultats nettement moins brillants dans les surdités syndromiques, en cas de malformations associées, en particulier centrales et survenant dans un contexte familial défaillant [6, 7].

Chez l'adulte ou l'enfant post-lingual, les résultats sont encore meilleurs sous réserve d'une « déprivation » auditive raisonnable quant à son ancienneté et du caractère isolé de la surdité.

Ses limites actuelles et leurs raisons

Même si les résultats de l'implantation sont souvent excellents, il n'en demeure pas moins que l'implanté rencontre encore de sérieuses difficultés dans la reconnaissance fine de la parole ou dans l'écoute en milieu bruyant. Par exemple, pour bon nombre d'entre eux, la musique n'est pas ou mal identifiée.

Ceci tient principalement au fait de la stratégie de codage, du mode de stimulation électrique et de la réaction inflammatoire induite par le porte électrodes dans la rampe tympanique.

Les stratégies de codage

À ce jour, les fabricants et chercheurs ne savent coder que l'intensité du signal sonore, c'est à dire sa « quantité » sans pouvoir encore coder sa « qualité ». Ils savent, en fait, ne traiter que l'enveloppe du signal mais en rien sa structure fine ce qui permettrait de le reconnaître mieux. Des recherches sont permanentes à ce niveau, intégrant de jour en jour les formidables progrès technologiques de l'électronique et de l'informatique. Plus le codage sera précis et fin, moins lourd sera le besoin de rééducation orthophonique pour aboutir à une perception de qualité.

Mode de stimulation électrique

Théoriquement, chaque électrode ne devrait stimuler électriquement qu'un nombre très restreint de fibres du nerf auditif afin de conserver une sélectivité fréquentielle et, en conséquence, un signal non dégradé. Or, dans les faits, le signal électrique diffuse de façon « sphérique » dans les liquides labyrinthiques, venant ainsi stimuler des fibres qui ne devraient pas l'être et dégradant par là même la qualité du message véhiculé par le nerf auditif ainsi plus difficile à reconnaître.

Ceci est d'autant plus vrai que l'on utilise — pour des raisons d'encombrement — une stimulation monopolaire, bien moins ciblée que ne le serait une stimulation bipolaire mais alors plus encombrante et consommatrice d'énergie.

Les réactions inflammatoires

Le porte-électrodes introduit dans la rampe tympanique induit une réaction inflammatoire comme le fait tout corps étranger implanté dans un organisme. Cette réaction provoque une fibrose péri-électrodes, fibrose qui va empêcher une stimulation ciblée tout en diminuant fortement sa puissance.

L'IMPLANT COCHLÉAIRE DEMAIN

Dans l'immédiat

Tous les fabricants proposent régulièrement des avancées technologiques que l'on pourrait qualifier de « classiques ». Elles concernent principalement :

— *la miniaturisation* constamment gagnée au fil du temps au niveau de chacun des composants,

— *l'apport énergétique*, spectaculairement transformé si l'on se souvient des premiers enfants implantés porteurs de leurs piles dans un sac-à-dos ! Dans un avenir très proche, les fabricants sauront proposer des systèmes de batterie implantées et rechargeables par induction,

— *un implant totalement étanche* et utilisable en plongée est déjà commercialisé,

— *la capacité de l'implant* à ne plus rendre impossible la réalisation d'une exploration radiologique par IRM, jusque là contre-indiquée chez les porteurs,

— *des systèmes « tout implantables »* déjà développés, bientôt mis sur le marché, le microphone étant alors placé sous la peau rétro-auriculaire,

— *des systèmes hybrides*, permettant une implantation partielle en même temps qu'une stimulation électro-acoustique par voie du méat acoustique externe,

— *des spécificités concernant les stratégies de codage*, notamment dans l'espoir d'une meilleure reconnaissance de la musique,

— *des stratégies d'échanges de signaux* entre les deux côtés chez les malades implantés bilatéralement.

Toutes ces avancées s'inscrivent dans la permanence et la continuité, forcément bienvenues pour le bien-être des patients, expliquant aussi le coût de la recherche et développement dans ce domaine.

Les espoirs actuellement partiellement déçus

Les cellules souches

On a espéré remplacer à l'aide de cellules souches les cellules ciliées internes malades ou détruites. Ces espoirs sont actuellement tempérés par le fait que si l'on sait dès à

présent obtenir, à partir de cellules souches, des cellules ciliées bien différenciées, on ne sait pas les « greffer » dans la scala media très riche en potassium, milieu hautement toxique pour ces cellules souches.

Un autre espoir consiste à tenter de « reprogrammer » les cellules de soutien pour les dédifférencier et les orienter alors vers le type cilié interne.

Le système efférent

Par un double système médian croisé et latéral homolatéral, des fibres efférentes viennent au cœur même de la cochlée contrôler l'activité des cellules ciliées internes afférentes. On a espéré utiliser ce système pour moduler, réparer, mieux qualifier le signal électrique.

Mais à ce jour, le système efférent, le latéral plus encore que le médian garde tous ses mystères physiologiques et pathologiques.

Les espoirs en cours

Ils résident dans trois domaines prometteurs :

— réduire la fibrose induite au contact des électrodes,
— coupler la thérapie génique avec la stimulation électrique,
— coupler la thérapie génique avec la stimulation optique.

Réduction de la réaction inflammatoire péri-électrodes

Il s'agit d'utiliser le porte-électrodes pour véhiculer au cœur de la cochlée des substances « anti-inflammatoires » et/ou protectrices des structures anatomiques [8]. La réduction de la fibrose permet une stimulation électrique moins diffusante et plus ciblée donc plus spécifique et moins consommatrice d'énergie.

Des injections de corticoïdes ont été faites déjà chez l'Homme mais avec des résultats régulièrement discutés. D'autres substances, antimitotiques par exemple, ont été utilisées chez l'animal avec des résultats plus convaincants...

Thérapie génique et stimulation électrique

Par thérapie génique, on peut injecter dans l'épithélium de la scala media des fragments d'ADN codant pour une neurotrophine. Libérée par stimulation électrique, cette substance a le pouvoir d'attirer les fibres nerveuses vers l'électrode la détournant véritablement de son trajet anatomique et rendant ainsi le couplage electrode-fibre nerveuse quasi parfait, réduisant ainsi considérablement la délétère diffusion du signal [8].

Thérapie génique couplée à la stimulation optique

Cette technique consiste d'abord à transfecter le neurone en lui injectant un ADN exogène codant pour une protéine capable d'ouvrir alors un canal membranaire sous l'effet de la lumière [9, 10, 11, 12]. Le porte électrodes deviendrait alors un « porte fibres optiques » : plutôt que d'adresser un signal électrique on envoie un signal lumineux capable alors de créer la dépolarisation du neurone sensible à cette lumière. Il serait alors possible de multiplier par 10 le nombre « d'électrodes » et ainsi d'augmenter considérablement la tonotopie. Ces techniques sont encore exclusivement mises au point dans les laboratoires de recherche mais les industriels y investissent dès à présent et massivement et leur utilisation ne leur apparaît en rien déraisonnable à moyen terme.

LA PLACE DU CLINICIEN DANS L'IMPLANTATION COCHLÉAIRE

On peut légitimement la « chercher » tant il est vrai que le rôle des chercheurs et industriels paraît proéminent. Mais en réalité, c'est bien le clinicien et lui seul qui doit intervenir à tous les niveaux, dépistage, certitude du diagnostic et annonce, bilan préimplantatoire, acte chirurgical, prise en charge médico-sociale et, enfin, évaluation des résultats de l'implantation, faisant retour de toutes ces acquisitions vers les chercheurs et les industriels.

Dépistage

Il a fait l'objet d'une communication orale publiée dans le bulletin de l'Académie nationale de médecine.

Si ce dépistage ne pose guère de problème chez l'adulte devenu sourd, il n'est pas simple chez le nouveau-né, le nourrisson et le petit enfant. Sans politique de dépistage systématique, le diagnostic de la surdité n'est porté qu'à l'âge de 18 mois, voire 24 mois et l'on a rapporté plus haut le caractère irréversible des effets délétères sur les voies auditives suite à une déafférentation précoce et de longue durée.

C'est la raison pour laquelle un programme de dépistage systématique a été mis en place laborieusement à l'échelon national après qu'un arrêté en date du 13 avril 2012 a rendu ce dépistage obligatoire.

Sa mise en place, confiée aux Agences Régionales de Santé, souffre encore de nombreuses disparités régionales et si elle est achevée et efficiente dans plusieurs régions françaises elle n'est qu'en cours dans d'autres. On peut estimer seulement, car il n'existe pas encore de registre national, qu'en métropole, environ 2 nouveau-nés sur 3 sont dépistés à la naissance.

Diagnostic positif et annonce

Il est infiniment plus grave d'annoncer à tort une surdité que de prendre un peu de retard quant à l'éventuelle annonce diagnostique. Le diagnostic s'appuie sur un faisceau d'arguments où se mêlent observation, examen clinique, audiométrie comportementale, audiométrie « classique », mesures électrophysiologiques... C'est bien au médecin que revient la charge de gérer chacune des étapes qui mèneront à la certitude diagnostique, en insistant sur le fait que toute annonce est interdite tant que la certitude diagnostique n'est pas obtenue.

Survient alors le moment de l'annonce, moment éprouvant pour les parents, où l'art du praticien est de faire passer le moins douloureusement possible les parents, du statut de « parents d'un enfant normal et idéalisé » en celui de « parents d'un enfant sourd ».

Dès le moment de l'annonce il est donc urgent de proposer une prise en charge thérapeutique, ce qui doit être fait, par un médecin forcément entouré de tous ceux qui auront à prendre en charge le patient en particulier à ce stade, les orthophonistes et les audioprothésistes

Le bilan préimplantatoire

Il associe les compétences de différentes spécialités médicales, ORL, pédiatriques, génétiques pour les plus importantes mais aussi celles des collaborateurs orthophonistes, audioprothésistes, psychologues, rééducateurs...

C'est encore au praticien de gérer cette démarche complexe qui conduira à l'éventuelle indication.

En ce qui concerne le nouveau-né, seul un enfant sur cinq dépistés nécessite, à un an, la mise en place d'un implant cochléaire.

L'acte chirurgical

Il est désormais parfaitement codifié : mastoïdectomie, tympanotomie postérieure, abord de la fenêtre ronde, cochléostomie, mise en place du porte-électrodes s'enroulant dans la rampe tympanique cochléaire, étanchéité au niveau de la fenêtre ronde, fixation à l'os de la partie implantable électronique et antenne.

Les complications infectieuses ou d'atteinte du nerf facial doivent rester très rares.

L'activation de l'implant a lieu dans le mois qui suit l'acte chirurgical.

La prise en charge médico-sociale

L'implant activé, l'enfant ou l'adulte doit être aidé de même que sa famille. C'est ainsi que le médecin doit prendre toute la dimension sociale du problème de l'implantation, surtout chez l'enfant.

Il s'agit, pour l'équipe médico-sociale, « d'éduquer » un enfant différent car porteur d'une surdité profonde bilatérale mais avec le même objectif que celui retenu pour un enfant « normal », c'est à dire aller à l'école et apprendre...

De très nombreuses structures médico-sociales existent en France et elles sont pour l'heure très disparates car nées d'initiatives locales mais toutes placées maintenant sous le contrôle des ARS. C'est au médecin de les recenser, de les connaître et de confier à celles qui lui paraissent les plus adaptées médicalement et socialement, la prise en charge du malentendant concerné.

L'évaluation des résultats de l'implantation

De façon incessante, il est du devoir et du ressort du praticien d'évaluer les bénéfices de l'implantation cochléaire et de ses progrès technologiques : de ce fait, il lui revient d'informer continûment les chercheurs et les fabricants jugeant ainsi des résultats qu'il observe en les qualifiant et les quantifiant.

C'est ainsi que, grâce à cet indispensable et précieux « feed-back », il occupe une place prépondérante dans les activités de recherche et développement.

CONCLUSION

Permettant de réhabiliter les surdités profondes et sévères de l'adulte et de l'enfant en leur permettant une communication orale, l'implantation cochléaire a largement démontré son utilité et son efficacité si tant est que cette technologie soit correctement indiquée puis expliquée aux patients et leurs familles et enfin acceptée par eux. De par le monde, ce sont plus de 350 000 patients qui en ont, à ce jour, bénéficié.

Néanmoins, l'implant d'aujourd'hui ne permet pas encore de remplacer parfaitement une cochlée absente ou déficiente d'où les nombreux travaux de recherche et industriels bénéficiant continûment de formidables progrès ; les malentendants peuvent raisonnablement en espérer de nombreux dans un proche avenir.

Si les places des chercheurs, des industriels, des autorités de tutelle médicales et sociales paraissent proéminentes dans l'acte d'implantation cochléaire, en réalité, c'est bien au médecin et à son équipe que revient le rôle de véritable chef d'orchestre au cœur de toutes ces complexes et puissantes structures.

Loin de tout conflit d'intérêt dont on devine toutefois le risque d'existence et de nuisance, le médecin se doit de ne proposer au candidat à l'implantation puis à l'implanté que la route médico-sociale qu'il juge, entouré de son équipe, la meilleure et la plus efficace pour ce dernier.

RÉFÉRENCES

[1] Djourno A, Eyries C. Auditory prosthesis by means of a distant electrical stimulation of the sensory nerve with the use of an indwelt coiling. Presse Med. 1957;65(63):1417.

[2] Chouard CH, Meyer B, Josset P, Buche JF. The effect of the acoustic nerve chronic electric stimulation upon the guinea pig cochlear nucleus development. Acta Otolaryngol. 1983 ; 95(5-6):639-45.

[3] Chouard CH, Mac Leod P, Meyer B, Pialoux P. Appareillage électronique implanté chirurgicalement pour la réhabilitation des surdités totales et des surdi-mutités. Ann. Oto-Laryng. (Paris). 1977;94:353-63.

[4] Chays A. Éthique et surdité de l'enfant. In Ethique et Recherche Biomédicale (Rapport 2008 du Comité Consultatif National d'Ethique), Ethique et Recherche biomédicale, Rapport 2008, p. 107-28.

[5] Lina-Grenade G, Truy E, Porot M, Collet L, Disant F. Surdités de l'enfant : un diagnostic précoce est impératif. Arch Pediatr. 2000;7:991-1000.

[6] Gangloff P. Devenir à court et moyen terme des enfants déficients auditifs, implantés cochléaires, pris en charge par le groupe « Audition Champagne-Ardenne » — Thèse de Médecine — Faculté de Médecine de REIMS — 13 septembre 2013.

[7] Van Goethem-Chabot A. Prise en charge et devenir des enfants déficients auditifs moyen à sévère dépistés à la naissance : l'expérience en Champagne-Ardenne de janvier 2004 à décembre 2011 — Thèse de Médecine — Faculté de Médecine de REIMS — 17 décembre 2013.

[8] Jia H, Francois F, Bourien J, Eybalin M, Lloyd RV, Van de Water TR, et *al.* Prevention of trauma-induced cochlear fibrosis using intracochlear application of anti-inflammatory and antiproliferative drugs. Neuroscience. 2016;316:261-78.

[9] Jeschke M, Moser T. Considering optogenetic stimulation for cochlear implants. Hear Res. 2015;322:224-34.

[10] Wu BM, Leng TD, Inoue K, Li J, Xiong ZG. Effect of Redox-Modifying Agents on the Activity of Channelrhodopsin-2. CNS Neurosci Ther. 2016.

[11] Wu T, Ramamoorthy S, Wilson T, Chen F, Porsov E, Subhash H, et *al.* Optogenetic Control of Mouse Outer Hair Cells. Biophys J. 2016;110(2):493-502.

[12] Guo W, Hight AE, Chen JX, Klapoetke NC, Hancock KE, Shinn-Cunningham BG, et *al.* Hearing the light: neural and perceptual encoding of optogenetic stimulation in the central auditory pathway. Sci Rep. 2015;5:10319.

DISCUSSION

M. François LEGENT

Je voudrais remercier le Professeur André Chays pour la clarté de son exposé qu'on ne peut entendre sans émotion lorsqu'on a vécu ces 40 années d'évolution de l'implant cochléaire. Une question concernant la surdité des adultes : telle que celles de l'otospongiose évoluée comportant des acouphènes, que deviennent-ils après implantation ?

L'otospongiose lorsqu'elle évolue vers une surdité profonde bilatérale voire une cophose, situation rare mais non exceptionnelle peut constituer une bonne indication à l'implan-

tation cochléaire avec d'excellents résultats chez ces adultes post-linguaux. Le devenir de leurs acouphènes est peu rapporté dans la littérature.

Concernant les acouphènes, indépendamment de leur étiologie, un certain nombre d'implantations ont été réalisées pour tenter de soulager des sourds profonds unilatéraux porteurs d'acouphènes homolatéraux invalidants. Si les résultats sont « prometteurs », l'indication d'implantation pour acouphènes invalidants n'est pas, à ce jour, recommandée.

M. Jacques PHILIPPON

Qu'en est-il actuellement de la possibilité d'implants directs dans le tronc cérébral (stries acoustiques) et quels en sont les résultats ?

Parallèlement à l'implantation cochléaire se sont logiquement développées les implantations au niveau du tronc cérébral. Elles sont exclusivement indiquées chez des patients aux cochlées détruites et aux nerfs acoustiques inaccessibles à une stimulation, dans la plus grande majorité des cas en raison d'une neurofibromatose et après chirurgie d'exérèse dans l'angle ponto-cérébelleux. Ces cas s'ils ne sont pas exceptionnels restent rares.

Se trouver, lors de l'implantation au niveau du tronc, malheureusement privé de la mise en forme du signal sonore par la cochlée et de sa présence mécanique pour maintenir le porte-électrodes, entraîne évidemment de nettement moins bons résultats. Toutefois, ces implants permettent souvent de délivrer un message d'alerte, ce qui est loin d'être négligeable pour les patients ; ailleurs et plus rarement ils permettent une certaine qualité de discrimination.

M. Bernard SALLE

Pourquoi seulement 80 % des nouveau-nés sont dépistés en France ?

C'est en avril 2012 qu'a été publié au Journal Officiel l'arrêté rendant obligatoire le dépistage à la naissance dont la mise en place a été confiée aux ARS. Certaines régions, telle la Champagne-Ardenne réalisaient depuis fort longtemps déjà un dépistage systématique et ont simplement poursuivi leur travail. D'autres régions étaient en cours d'organisation, d'autres encore n'avaient pas encore réalisé la moindre démarche. Enfin, beaucoup de ce dépistage repose sur la bonne volonté des soignants si ce n'est leur bénévolat... Ceci explique le caractère encore très disparate de l'efficience nationale du dépistage et ce résultat optimiste rapporté de 80 % de nouveau-nés dépistés !

M. Gérard MILHAUD

Peut-on espérer une application prochaine de vos techniques au traitement de la presbyacousie ?

Ce serait nier tout progrès et toute espérance technologique que de répondre par la négative. Toutefois et à ce jour, la presbyacousie est, dans l'immense majorité des cas, prise en charge l'audioprothèse dite « conventionnelle » avec le plus souvent, contour d'oreille miniaturisé et embout ouvert, très discret, intraméatique. Les résultats en sont

bons. Par ailleurs, il faut noter que les progrès technologiques au service de l'audioprothèse le sont aussi au service de l'implant cochléaire et réciproquement pour la raison qu'il s'agit dans les deux cas d'un traitement numérique du signal acoustique codé.

M. Bernard NORDLINGER

L'oreille interne a aussi un rôle pour assurer l'équilibre. Quels sont les risques que le traitement des troubles de l'audition par les implants induisent des troubles de l'équilibre par atteinte du labyrinthe ?

La question est de grande importance : labyrinthe postérieur et cochlée sont intimement liés phylogénétiquement, embryologiquement et anatomiquement : aussi, introduire le porte-électrodes dans le limaçon vient forcément perturber le fonctionnement du vestibule, parfois l'altérer sévèrement voire même le détruire. Au moment de l'indication, le chirurgien préfèrera toujours implanter du côté où le labyrinthe est le plus atteint. Après l'acte chirurgical, il n'est pas rare de constater la présence de troubles de l'équilibration en principe passagers du fait de la compensation vestibulaire. Le problème est tout autre chez le nourrisson ou le petit enfant : l'on sait que l'implantation cochléaire entraîne une aréflexie vestibulaire dans 10 % des cas et que l'aréflexie vestibulaire bilatérale génère de nombreuses et graves pathologies ; c'est la raison pour laquelle certains s'opposent à l'implantation bilatérale en un seul temps chirurgical.

M. Claude HURIET

Voici 15-20 ans j'ai été témoin des querelles qui ont opposé les tenants de l'apprentissage de la langue des signes par les jeunes sourds et les promoteurs des implants cochléaires. Qu'en est-il aujourd'hui ?

Au cours des siècles passés les incompréhensions entre médecins et sourds profonds ont été très nombreuses. La technologie de l'implant cochléaire proposée pour permettre une communication orale à ceux qui jusque là ne pouvaient communiquer que par la langue des signes a été à l'origine d'une opposition souvent violemment exprimée à l'encontre des pionniers de l'implantologie en particulier. Avec le temps, les explications, les résultats d'année en année meilleurs, l'ouverture d'esprit, la tolérance de chacun, les querelles sont devenues plus rares et moins virulentes mais elles persistent encore, au point qu'elles ont été, il y a peu de temps, récupérées par certains politiciens...

En réalité, l'implantation cochléaire n'exclut en rien l'apprentissage de la langue des signes et il est hors de question d'implanter un patient sans le plein accord du patient lui-même ou de ses parents s'il s'agit d'un enfant ; mais il faut bien prendre le temps d'expliquer aux parents qu'une implantation tardive, au delà de l'âge de deux ans induit une perte de chance quant à l'oralité car elle n'aura pas l'efficacité d'une implantation plus précoce.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1425-1432, séance du 11 octobre 2016

COMMUNICATION

Incidences de la vision sur la mobilité au cours du vieillissement

MOTS-CLÉS : VISION. MOBILITÉ. VIEILLISSEMENT

Sight involvement in mobility in the course of aging

KEY WORDS : SIGHT. MOBILITY. AGING

Jean-Louis DUFIER *

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

RÉSUMÉ

La sénescence de l'œil est un phénomène physiologique continu commencé dès l'enfance et se terminant au soir de la vie. Elle est jalonnée par la disparition de l'hypermétropie physiologique, la fin de la maturation des voies visuelles à l'âge de six ans et la diminution régulière du pouvoir accommodatif du cristallin perceptible à partir de l'âge de quarante-cinq ans, qui marque ainsi l'entrée dans la presbytie.

Au cours du vieillissement, l'affaiblissement progressif des fonctions visuelles aggravé par la survenue éventuelle de pathologies oculaires volontiers familiales : glaucome chronique, rétinopathie diabétique ou hypertensive, dégénérescence maculaire liée à l'âge, vont peu à peu retentir sur la mobilité, la fragiliser et exposer à des accidents dont le coût socio-économique est non négligeable, quand ils n'engagent pas directement le pronostic vital.

L'importance du facteur héréditaire dans la sénescence tant dans le domaine de la physiologie que de la pathologie montre que nous ne sommes pas tous égaux devant le vieillissement et justifie le rôle prépondérant donné à la prévention. Celle-ci s'appuie sur le dépistage par un examen ophtalmologique systématique surtout dans les familles à risque.

Ce dépistage est recommandé vers l'âge de quarante-cinq ans et sa faisabilité confortée par la promulgation imminente d'un décret ayant pour objet d'étendre les compétences des Orthoptistes, par délégation de tâches des Ophtalmologistes, grâce à des « protocoles organisationnels ».

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Article reçu le 30 septembre 2016, accepté le 10 octobre 2016

INTRODUCTION

Si l'on a pu, quelquefois, entendre que la vieillesse était un naufrage, fait éminemment brutal et accidentel, en revanche la sénescence de l'œil est un phénomène physiologique lentement progressif s'étendant depuis l'enfance jusqu'au soir de la vie.

Il est ponctué de deux moments remarquables : à l'âge de six ans, perte de l'hypermétropie physiologique du fait de l'arrêt de la croissance de l'œil et fin de la maturation des voies visuelles, qui ont fait dire à Ajuriaguerra « qu'à l'âge de six ans un enfant est achevé d'imprimer » ; puis à quarante-cinq ans, entrée dans la presbytie en raison de la diminution, devenue perceptible, de la puissance accommodative du cristallin.

En outre, la survenue d'un processus pathologique, glaucome chronique, rétinopathie diabétique ou hypertensive, cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), pourra perturber ce processus physiologique.

L'un et l'autre de ces deux phénomènes et les moyens de les prévenir seront successivement abordés.

Mais auparavant, qu'il soit permis de citer René Descartes qui, dès 1637, en préambule de son Traité de la Dioptrique écrivait « toute la conduite de notre vie dépend de nos sens entre lesquels celui de la vue étant le plus universel et le plus noble, il n'y a point de doute que les inventions qui servent à en augmenter la puissance ne soient des plus utiles qui puissent être » [1].

Le plus universel, rien n'est plus vrai, tant le phénomène de la vision recouvre de fonctionnalités : acuité visuelle, champ visuel, sens chromatique, sensibilité aux contrastes, vision du relief (vision binoculaire) mais aussi tout ce qui a trait à l'oculomotricité.

LES CONSÉQUENCES PHYSIOLOGIQUES DE LA SÉNESCENCE

Elles vont tendre vers une diminution régulière et inexorable des fonctions visuelles.

— La diminution de la sensibilité des photo-récepteurs rétiniens, cônes et bâtonnets, entraîne un affaiblissement de l'acuité visuelle, c'est-à-dire de la faculté de percevoir distinctement deux points distants d'une minute d'arc , soit la distance séparant deux cônes maculaires, mais aussi une altération de la vision colorée, de la sensibilité aux contrastes, du champ visuel et de la vision nocturne (bâtonnets), un allongement du temps de réaction puis de récupération aux stimuli visuels après éblouissement, si gênants dans la conduite automobile de nuit.

— La réserve accommodative de quatorze dioptries dont dispose le nourrisson va peu à peu se réduire et sa perte, jusque-là insensible, se fera sentir à partir de

45 ans, âge de la presbytie chez le Caucasien, un peu plus tôt chez l'Africain, pour tendre à zéro vers l'âge de 65 ans.

Ce phénomène physiologique altère tous les yeux, quel que soit leur statut de myope, d'hypermétrope ou d'astigmate.

Sa correction, toujours a minima, par la prescription des premières lunettes de presbyte, devrait être l'opportunité d'un examen ophtalmologique systématique dans le but d'un dépistage précoce du glaucome chronique, des rétinopathies diabétique et hypertensive, et des signes précurseurs d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge.

L'autocorrection, sans aucun contrôle, de la presbytie dans la grande distribution, l'expansion commerciale de l'offre de verres correcteurs sur Internet, non seulement privent de cette action de prévention mais sont sources d'erreurs de la formule optique et surtout d'imprécision du centrage des verres. Ceci est particulièrement à redouter avec les verres progressifs dont un centrage imparfait, outre une sensation pénible d'inconfort, expose aux chutes dans les escaliers et en terrain accidenté.

Cette autocorrection devrait donc être formellement évitée.

— L'allongement des chronaxies au cours du vieillissement retentit sur l'oculomotricité et par voie de conséquence sur la vision binoculaire. Ces perturbations sensorio-motrices induisent une mauvaise évaluation de la distance des obstacles, facteur de chute.

Une étude comparative des mouvements oculaires dans l'espace tridimensionnel chez des personnes âgées présentant des antécédents de chute a montré, chez les sujets chuteurs, une lenteur accrue de tous les mouvements oculaires se traduisant par un retard du déclenchement et un ralentissement de la vitesse d'exécution de ces mouvements oculaires [2].

Par ailleurs, l'usage immodéré des psychotropes, hypnotiques, antidépresseurs, qui altèrent la vigilance, ne fait qu'aggraver ou décompenser une fonction déjà fragilisée par le vieillissement. Il constitue, en outre, la première cause de sécheresse oculaire si invalidante et malheureusement définitive.

En résumé, les conséquences physiologiques de la sénescence par l'allongement du temps de réaction visuelle devant un imprévu, la diminution de la sensibilité rétinienne, la moindre résistance à l'éblouissement, la limitation visuo-spatiale éventuellement aggravée par une arthrose cervicale, se devraient d'être présentes à l'esprit des personnes âgées et de ceux qui les côtoient dans la rue, sur la route, et à la tombée de la nuit.

On sait qu'un véhicule roulant à 50 km/h parcourt 14 m/s, et 8 m/s à 30 km/h.

En cas de collision, la violence du choc est proportionnelle au carré de la vitesse : pour un piéton percuté à 60 km/h, la probabilité d'être tué est de 100 %, à 50, km/h, 60 %, à 30 km/h, 15 % d'où l'intérêt porté par les pouvoirs publics au développement « *des zones 30* » en ville.

De son côté, l'Académie nationale de médecine a demandé que soient prises en compte un certain nombre de préconisations dans un « *Rapport sur l'aptitude médicale à la conduite* » adopté le 17 juin 2003 [3].

LES PATHOLOGIES OCULAIRES AU COURS DU VIEILLISSEMENT

Elles sont largement dominées par l'hérédité.

Glaucome, diabète et même DMLA toutes potentiellement cécitantes, sont génétiquement déterminées et montrent bien que nous ne sommes pas tous égaux devant le vieillissement.

Bien qu'au second plan, les facteurs exogènes, tabagisme, alimentation déséquilibrée, obésité, maladie générale, corticothérapie, viennent renforcer le risque de leur survenue.

Une étude épidémiologique (Framingham study, Leibovitz 1960) montre dans les pays développés la prévalence de la cataracte 15,5 %, suive par la DMLA 8,5 % loin devant le glaucome chronique 3,3 % et la rétinopathie diabétique 3,1 % (Tableau I).

Tableau 1. — Prévalence des affections oculaires en fonction de l'âge framingham study : Leibowitz (1980)

Âge	52-64 (n = 1293)	65-74 (n = 787)	75-85 (n = 397)	Total (52-85) (n = 2477)
DMLA	1,6 %	11 %	28 %	8,8 %
Cataracte	4,4 %	18 %	46 %	15,5 %
Glaucome	1,4 %	5 %	7 %	3,3 %
Rét Diabétique	2,1 %	3 %	7 %	3,1 %

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Les symptômes de la DMLA sont bien connus du fait de leur large diffusion dans les médias : baisse de l'acuité visuelle, déformation des images, perte de la vision des couleurs et de la sensibilité aux contrastes, pour finir par la tache noire du scotome central. Seules les formes oedémateuses liées au développement de néo-vaisseaux sous-rétiniens sont accessibles au traitement par injection intra-vitréenne directe d'anticorps monoclonal (*anti vascular endothelium growth factor, VEGF*).

En France une seule molécule le ranibizumab a reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la DMLA. Son coût élevé en a fait le médicament le plus cher des prescriptions extra-hospitalières publiques en 2013.

Un équivalent moins onéreux, le bevacizumab, dont le laboratoire n'a pas fait de demande d'AMM pour la DMLA, a bénéficié d'un arrêté de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour les ophtalmologistes hospitaliers dans cette

indication à partir de septembre 2015 car il nécessite un reconditionnement qui doit se faire dans de parfaites conditions d'asepsie [4] .

Mais la DMLA ne frappe pas indistinctement avec le vieillissement : il y a des familles de DMLA en particulier lorsque la macula est le siège de dépôts lipofuchsiniques (Drûsen) secondaires à un trouble du métabolisme de l'épithélium pigmenté de la rétine transmis de parents à enfants sur le mode dominant autosomique. Le tabagisme, les antécédents cardio-vasculaires, l'exposition excessive à la nocivité des rayons ultraviolets sont les facteurs exogènes adjuvants.

Il s'ensuit que le remplacement du cristallin par un implant (pseudo-phaquie) qui, au contraire de la lentille d'origine, ne filtre pas de façon satisfaisante les rayons ultraviolets, justifie la protection permanente des yeux opérés de cataracte par des verres filtrants.

Qui plus est, la présence de ces drüsen maculaires chez un futur opéré de la cataracte doit inciter à la plus grande prudence et retarder autant que possible le geste opératoire pour éviter leur décompensation en DMLA.

La cataracte

La cataracte est actuellement l'intervention la plus pratiquée dans le monde (environ 500 000 actes en France).

Pour peu que ses indications en aient été posément évaluées, elle procure à l'opéré et à son chirurgien les plus grandes satisfactions et est effectuée dans les meilleures conditions : chirurgie ambulatoire, anesthésie locale, mise en place d'un cristallin artificiel personnalisé, protection anti UV post-opératoire systématique par des verres filtrants.

Le glaucome chronique

Le glaucome chronique, particulièrement traître dans son évolution, sans rougeur oculaire, sans douleur, sans perte de l'acuité visuelle, mais au prix d'une lente dégradation du champ visuel, relève d'une prévention par la mesure systématique et annuelle de la pression oculaire à partir de l'âge de 45 ans, éventuellement plus tôt dans les familles à risque comportant déjà des cas de glaucome chronique.

La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique n'apparaît qu'après au moins sept années d'évolution d'une glycémie mal équilibrée (hémoglobine glycosylée supérieure à six).

Malgré les différents traitements en particulier par photo-coagulation au laser des zones d'ischémie rétinienne, elle reste une affection cécitante par la gravité de ses complications : œdème maculaire cystoïde, occlusion de l'artère ou de la veine centrale de la rétine, décollement de la rétine tractionnel.

CONCLUSION

L'importance du facteur héréditaire dans la sénescence tant dans le domaine de la physiologie que de la pathologie montre que nous ne sommes pas tous égaux devant le vieillissement ce qui justifie le rôle prépondérant donné à la prévention. Celle-ci s'appuie sur le dépistage par un examen ophtalmologique systématique surtout dans les familles à risque.

Recommandation

Ce dépistage est recommandé à partir de l'âge de quarante cinq ans et sa faisabilité confortée par la promulgation imminente d'un décret ayant pour objet d'étendre les compétences des Orthoptistes par délégation de tâches des Ophtalmologistes grâce à des « protocoles organisationnels ».

RÉFÉRENCES

[1] Descartes R. Discours premier à quatrième de la Dioptrique. Extraits du Discours de la Méthode pour bien conduire sa raison à chercher la vérité dans les Sciences. Edition Angot Paris 1668. p.65-87 ; Edition originale Leyde 1637.

[2] Kapoula Z, Yang Q, Orssaud C, DuFier JL. Anomalies des mouvements oculaires dans l'espace 3D chez des sujets âgés présentant des antécédents de chutes. Assoc. Française de Strabologie clinique. Genève 7 XI 2003.

[3] Hamard H. Sur l'aptitude médicale à la conduite. Bull. Acad. Natle Med. 2004; 188(1):139-40.

[4] Huguier M, Milhaud G, Denoix de Saint Marc R, Bouvenot G. Observations et propositions sur le coût des nouveaux traitements et solidarité nationale. Bull. Acad. Natle Med. 2016;200(3) 623-37.

DISCUSSION

M. André VACHERON

À quel âge doit-on dépister l'hypertonie oculaire chez un patient ayant des antécédents de glaucome dans sa famille ?

L'âge de la presbytie, à partir de 45 ans chez le caucasien, constitue le moment opportun d'un examen ophtalmologique qui comprendra la mesure de la pression intraoculaire au tonomètre à aplanation, l'observation de la papille optique à l'examen du fond d'œil et éventuellement le relevé du champ visuel au campimètre automatisé.

Dans les familles à risque, où l'on connaît l'existence d'autres cas de glaucome chronique dans l'entourage, ce contrôle ophtalmologique se fera annuellement à partir de l'âge de 20 ans. Il débutera dès l'enfance dans de rares familles où l'on retrouve à la fois des

membres atteints de glaucome congénital et d'autres de glaucome chronique, tous mutés dans le gène CYP1BI.

Pourquoi n'existe-t-il encore un traitement efficace de la DMLA dite sèche ?

À côté de la forme œdémateuse (humide) liée à la présence de néo-vaisseaux sous-rétiniens accessibles à un traitement par injections intravitréennes d'anticorps monoclonaux anti-angiogéniques, il y a place pour une forme atrophique (sèche) qui peut être considérée comme l'évolution terminale cicatricielle de la maladie. Toute les tentatives chirurgicales de transposition rétinienne ou de greffes de tissu rétinien ont été jusqu'à présent vouées à l'échec.

La génération de photo-récepteurs à partir de cellules humaines induites à la pluripotence, la différenciation de cellules humaines IPS en cellules rétiniennes, le relargage de facteurs de croissance à partir d'implants intravitréens contenant des cellules modifiées génétiquement, constituent actuellement d'intenses voies de recherche thérapeutique.

M. Amar AÏLEM

La DMLA dans sa forme exsudative est éligible au traitement anti VEGF qui n'est ni curatif, ni préventif, mais simplement suspensif donc répétitif. Combien d'injections intravitréennes peut supporter un globe oculaire ?

La prescription usuelle comporte une série de trois injections intra-vitréennes, chacune à trois semaines d'intervalle, dont l'effet est chaque fois évalué par un examen ophtalmologique comprenant, entre autres, un examen de la macula par tomographie en cohérence optique.

Comme vous le soulignez, l'effet simplement suspensif ne peut que laisser prévoir des séries répétitives, autant que de besoin, en fonction de l'évolution et de l'effet thérapeutique obtenu. De sorte qu'il est rare de devoir aller au-delà de cinq séries d'injections...

M. Yves GROSGOGEAT

Il est prouvé que la vision joue un rôle important dans les troubles de l'équilibre. Par quel mécanisme ? Et quelle est la pathologie oculaire le plus souvent en cause ?

La motilité oculaire et la vision binoculaire influent notablement sur le sens de l'équilibre. Toute perturbation de la vision binoculaire (hétérophories) a fortiori toute paralysie oculomotrice sont source de fausses orientations qui perturbent gravement le sens de l'équilibre et sont facteur de chutes. La prise en charge des hétérophories et de l'insuffisance de convergence constitue une part importante de l'activité des orthoptistes dont les séances de rééducation vont corriger de façon souvent spectaculaire ces troubles de l'équilibration.

M. Pierre BÉGUÉ

Quels sont les examens que peuvent pratiquer les orthoptistes pour le dépistage et la surveillance de lé dégénérescence maculaire liée à l'âge et le glaucome ?

Les dispositions régissant l'exercice des Orthoptistes leur ouvrent non seulement la capacité de la mesure de l'acuité visuelle et donc de la mesure de la réfraction, l'examen

de la vision colorée et la rétinographie sans mydriatique si importants dans l'exploration de la macula, mais aussi le relevé du champ visuel et la mesure de la pression intraoculaire au tonomètre sans contact par jet d'air pour le dépistage et le suivi du glaucome chronique,

M. Claude HURIET

Voici 4 ou 5 ans, Sh. Yamanaka a reçu le Prix Nobel pour un travail sur les cellules souches adultes et leur utilisation dans le traitement de la DMLA. Où en sommes-nous aujourd'hui ?

Si les travaux sur les cellules souches adultes font naître des espoirs thérapeutiques, entre autres, dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à large, la faisabilité et la réalisation au niveau de la rétine maculaire restent encore du domaine des études physiopathologiques et de la recherche thérapeutique. Mardi prochain, la prochaine réunion des membres correspondants de la deuxième Division est précisément consacrée à cette thématique.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1433-1448, séance du 11 octobre 2016

COMMUNICATION

Approche diagnostique, pronostique et thérapeutique des troubles olfactifs liés à l'âge

Mots-clés : Odorat. Vieillissement. Maladie d'Alzheimer

Diagnosis, prognosis and treatment of olfactory disorders related to age

Key-words : Smell. Aging. Alzheimer disease

Pierre BONFILS *

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

INTRODUCTION

Les systèmes sensoriels vieillissent et l'odorat n'est pas épargné. Bien que de nombreux sujets âgés de plus de 60 ans ne se plaignent pas de déficit olfactif, les études menées depuis une trentaine d'années mettent clairement en évidence que le sens olfactif diminue de façon importante avec l'âge, avec des conséquences importantes aussi bien sur l'alimentation que le risque de ne pas dépister une fuite de gaz ou un incendie. Bien qu'un nombre non négligeable de ces pertes olfactives liées à l'âge puissent être attribuées aux diverses maladies pouvant affecter le neuroépithélium olfactif durant toute la vie, l'effet intrinsèque du vieillissement est néanmoins particulièrement net. À partir des années 1980, devant l'émergence du problème de la maladie d'Alzheimer, le système olfactif a été particulièrement étudié chez les patients ayant des troubles cognitifs. Ces travaux ont permis de souligner l'importante dégradation de cette fonction sensorielle dans la maladie d'Alzheimer mais également chez les patients ayant des troubles cognitifs légers. Il s'est alors posé la question de l'utilité d'une étude clinique de l'odorat chez les patients âgés ayant des troubles cognitifs afin de suspecter, de façon précoce, la possible évolution vers une

* Service d'ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, Hôpital Européen Georges Pompidou et Hôpital Cochin, Faculté de Médecine Paris Descartes, Université Paris V, Paris.

Tirés à part : Professeur Pierre Bonfils, même adresse.
Article reçu le 6 septembre 2016, accepté le 10 octobre 2016

maladie d'Alzheimer. Le but de cet article est de faire une synthèse des données de la littérature sur le vieillissement normal et pathologique du système olfactif chez l'homme.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE ET EXPLORATION DEVANT UN TROUBLE DE L'ODORAT

Les consultations pour perte de l'odorat (ou de la flaveur) sont courantes après l'âge de 60 ans. Les possibilités thérapeutiques varient considérablement en fonction du diagnostic.

Dans un premier temps, le diagnostic doit être topographique afin de différencier une hyposmie (ou une anosmie) de transmission, d'une hyposmie (ou une anosmie) de perception. Les hyposmies de transmission sont liées à une pathologie nasale ou sinusienne : rhinosinusite diffuse, rhinite chronique allergique ou non allergique, tumeur naso-sinusienne. Il n'y a jamais de parosmie associée. Outre l'examen fibroscopique réalisé lors de la consultation initiale, un examen tomodensitométrique des cavités naso-sinusiennes, en coupes axiales et coronales, sans injection de produit de contraste, sera réalisé. Le traitement des hyposmies de transmission repose sur la corticothérapie (locale et/ou générale en fonction du diagnostic retenu) qui permet d'obtenir une amélioration de l'odorat. En l'absence de pathologie transmissionnelle, le diagnostic est celui d'une hyposmie de perception. Dans ce cadre, deux étiologies dominent : les séquelles de traumatisme crânien et la dysosmie post-rhinitique. Une parosmie est souvent associée à l'hyposmie. Ces deux diagnostics sont des diagnostics d'interrogatoire. Les autres étiologies des dysosmies de perception sont rares (<1 %). En l'absence d'étiologie devant une hyposmie de perception, notamment après 60 ans, deux problèmes se posent : (*i*) dépister un éventuel méningiome olfactif d'évolution lente : une imagerie cérébrale (IRM) est alors indiquée, (*ii*) en l'absence de tumeur intra-crânienne, il est licite de se poser la question d'un vieillissement normal ou surtout pathologique débutant (trouble cognitif léger, maladie d'Alzheimer). Il n'y a aucun traitement des hyposmies de perception [1].

L'exploration de l'odorat lors du vieillissement normal ou pathologique repose sur les tests olfactifs dont il existe deux types : les tests objectifs et les tests subjectifs. Les tests olfactifs objectifs sont des tests électrophysiologiques. L'électro-olfactogramme (EOG) enregistre l'activité électrique du neuroépithélium olfactif en réponse à une stimulation olfactive. Les potentiels évoqués olfactifs (PEO) enregistrent l'activité électrique cérébrale induite par une stimulation olfactive. Ces deux techniques nécessitent un appareillage très complexe visant à délivrer une stimulation olfactive de courte durée, en tenant compte de la respiration naturelle du sujet, avec une fréquence élevée permettant une sommation des potentiels induits. Un tel matériel n'est à disposition que de quelques laboratoires de recherche dans le monde et n'est pas accessible en clinique.

Mais la plupart des travaux publiés sur le vieillissement du système olfactif ont utilisé des tests subjectifs. Ces tests comportent (*i*) un système de délivrance des molécules odorantes (*i.e.*, les systèmes sont variés comme des flacons ou des sticks) et (*ii*) une gamme plus ou moins étendue d'odeurs (adaptées à la culture locale) et à des concentrations calibrées variables. Aux Etats-Unis, le test le plus souvent utilisé est le test UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) [1] ; en Europe, il s'agit du « Sniffin Sticks » [2, 3]. Différentes mesures peuvent être pratiquées avec ces olfactomètres. La recherche du seuil de détection consiste à déterminer, pour une molécule donnée (souvent le n-butanol), la concentration la plus faible pour laquelle un sujet détecte une odeur sans pouvoir l'identifier : « je sens quelque chose ». Ce principe de mesure ne met pas en jeu la mémoire olfactive. La recherche du seuil de discrimination consiste à déterminer la concentration la plus faible pour laquelle le sujet est capable, devant trois flacons contenant pour d'eux d'entre eux les mêmes molécules odorantes, de montrer correctement le flacon qui sent différemment des deux autres. Ce principe de mesure ne met pas en jeu la mémoire olfactive. La recherche du seuil d'identification consiste à déterminer la concentration la plus faible pour laquelle le sujet est capable d'identifier l'odeur perçue : « je sens telle odeur que je nomme ». Ce principe de mesure met en jeu la mémoire olfactive. Outre ces mesures liminaires, des approches psycho-olfactives supraliminaires peuvent être pratiquées : soit des tests de mémorisation, soit des tests permettant de déterminer les courbes entrée-sortie pour une molécule odorante.

ODORAT ET ÂGE

Une altération de l'odorat est un symptôme usuel chez les sujets âgés [4-7]. Pourtant de nombreux sujets âgés ne reconnaissent pas leur altération olfactive, sous-estimant son intensité. Ce déficit olfactif n'est souvent pas la première plainte du patient âgé qui consulte avant tout pour une perte de la flaveur (définie comme l'ensemble des sensations ressenties lors de la dégustation d'un produit alimentaire), induisant des distorsions dans le comportement alimentaire, sans pourtant relier cette altération de la flaveur à un trouble d'origine olfactive. Plus de cent cinquante publications relatent les altérations de l'odorat liées à l'âge, à la fois sur le plan clinique mais également à partir de modèles expérimentaux [4-7]. Quel que soit le mode d'exploration de l'odorat dans ces publications (tests olfactifs subjectifs ou objectifs), l'ensemble des résultats est cohérent : l'âge affecte le fonctionnement du système olfactif. Cette altération de l'odorat a été observée lors de l'emploi de tests subjectifs utilisant aussi bien les seuils de détection et de discrimination (n'utilisant pas la mémoire) que les seuils d'identification.

Données cliniques

Peu d'études comprenant un large échantillon de sujets ont été réalisées afin d'approcher la prévalence des troubles de l'odorat liés à l'âge. Sur un échantillon de

2491 sujets âgés de 53 à 97 ans examinés sur une période de 5 ans dans le Wisconsin (USA), un test olfactif d'identification des odeurs a été réalisé. La prévalence des troubles olfactifs était de 24,5 % sur l'ensemble de la population mais il atteignait 62,5 % dans le sous-groupe des sujets âgés de 80 à 97 ans. Seulement 9,5 % des sujets se plaignaient de déficit olfactif ; ce taux de plainte spontanée n'était que de 12 % chez les hommes et 18 % chez les femmes pour le sous-groupe des sujets âgés de 80 à 97 ans. Le déficit olfactif était plus important chez les hommes que chez les femmes [8].

La figure 1 montre les scores d'identification des odeurs obtenus avec le test américain UPSIT [1] chez 1955 sujets âgés de 5 à 89 ans. Les seuils olfactifs obtenus sont plus mauvais chez les enfants avant 10 ans, avec un écart interquartile important, du fait des difficultés d'identification des substances odorantes avant 5 à 6 ans: l'enfant a des difficultés à nommer l'odeur perçue. À partir de l'âge de 10 ans, les possibilités d'identification sont acquises et les seuils d'identification ne varient pas, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, jusqu'à l'âge de 60 ans. L'écart interquartile est faible et constant entre les âges de 20 et de 60 ans. Entre 60 et 70 ans, les seuils d'identification s'altèrent très modérément mais on observe une nette augmentation de l'écart interquartile. À partir de l'âge de 70 ans, les seuils d'identification s'effondrent et les écarts interquartiles augmentent considérablement (d'un facteur supérieur à 3). La figure 2 montre les scores de détection, de discrimination et d'identification des odeurs avec le test européen « Sniffin Sticks » [2]. On note, pour chaque tranche d'âge (5-15 ans, 16-35 ans, 36-55 ans, plus de 55 ans), que le seuil de détection est plus bas que le seuil de discrimination, lui-même plus bas que le seuil d'identification. Les trois types de seuils chutent après l'âge de 55 ans. Le seuil d'identification est particulier par le fait qu'il peut être altéré lorsque le sujet a des difficultés d'associer un nom à une odeur (mémorisation), même si l'odeur semble reconnue [9].

Parmi les tests supraliminaires, l'étude de la courbe entrée-sortie de la réponse psycho-olfactive en fonction de différentes concentrations de stimuli a permis de montrer que les courbes entrée-sortie des sujets jeunes et des sujets âgés ont la même pente. Il ne se produit donc pas de phénomène de distorsion à forte intensité de stimulation comme on peut le voir dans le système auditif [10]. Parmi les explorations objectives du système olfactif, l'étude des PEO en fonction de l'âge a mis en évidence une augmentation de la latence (onde N1) et une diminution de l'amplitude des PEO (ondes N1 et P2) avec l'âge [11].

L'étude de l'effet du vieillissement sur la mémorisation olfactive est rendue difficile du fait des interactions possibles avec le vieillissement des mécanismes intrinsèques de la mémoire. Le système olfactif a une structure neuroanatomique unique par rapport aux autres systèmes sensoriels car la transmission corticale ne se fait pas via un relais thalamique. L'information olfactive atteint, via le bulbe olfactif et le cortex olfactif piriforme, deux structures importantes vis-à-vis de la gestion de la mémoire et des émotions : l'amygdale (émotions) et l'hippocampe (mémoire) [12]. Ces données expliquent le fort lien existant entre odorat et émotion [13], mais aussi

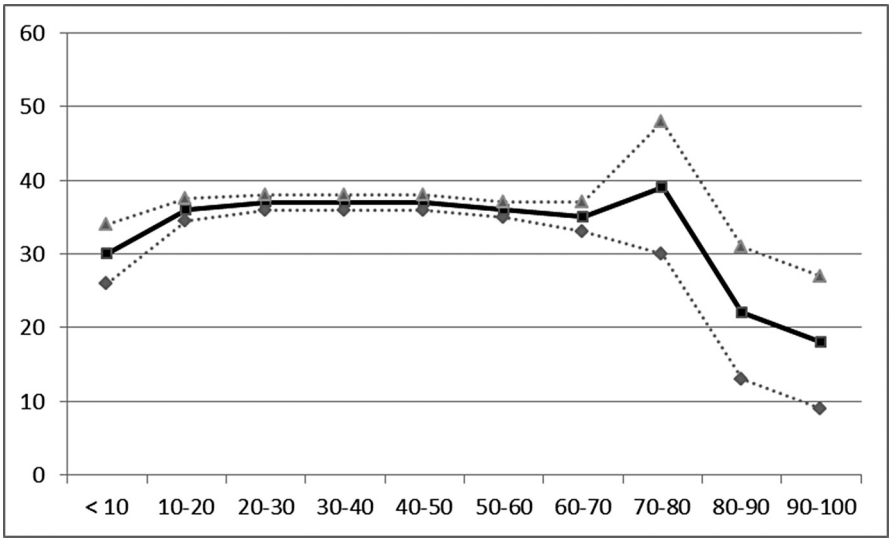


Fig. 1. — Scores d'identification des odeurs obtenus avec le test américain UPSIT (en ordonnées) en fonction de l'âge (en abscisse) chez 1955 sujets âgés de 5 à 89 ans [à partir des données de l'article réf. 5]. Le score moyen est en trait plein, l'écart interquartile est en traits pointillés. On observe un très important élargissement de la distribution du score d'identification des odeurs après l'âge de 70 ans.

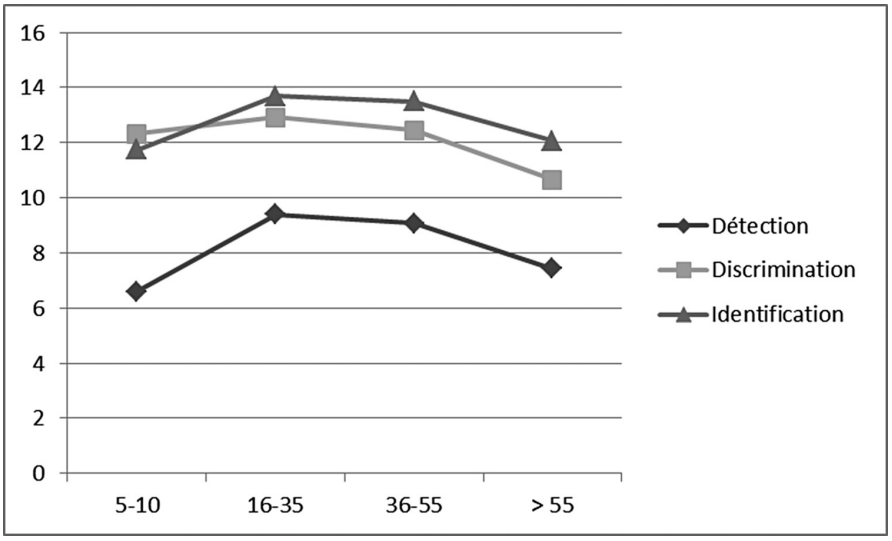


Fig. 2. — Seuils de détection, de discrimination et d'identification (Sniffin Sticks) chez 3 282 sujets selon quatre tranches d'âge (5-10 ans, 16-35 ans, 36-55 ans, plus de 55 ans) [à partir des données de l'article réf. 6].

l'association au monde des odeurs d'une forte mémoire autobiographique [14]. Les tests explorant la mémoire olfactive peuvent consister à demander au sujet soit de nommer l'odeur sans aucune aide extérieure (méthode 1), soit de retrouver parmi 3 ou 4 propositions verbales laquelle caractérise l'odeur perçue (méthode 2). La seconde méthode facilite le travail de mémoire du patient et donne donc de meilleurs résultats [15]. Le vieillissement de la mémoire olfactive se traduit par une difficulté aussi bien à nommer l'odeur sans aide (méthode 1) qu'à identifier l'odeur parmi 3 ou 4 propositions verbales (méthode 2). Ainsi, entre 60 et 66 ans, seulement 26 % des sujets peuvent nommer une odeur perçue sans aide (méthode 1) et 81 % des sujets peuvent retrouver le nom de l'odeur parmi plusieurs propositions verbales (méthode 2). Ces taux chutent à 18 % (méthode 1) et 73 % (méthode 2) entre 72 et 78 ans. Ils sont à 12 % (méthode 1) et 65 % (méthode 2) entre 81 et 87 ans, et finalement à 8 % (méthode 1) et 18 % (méthode 2) après 90 ans. Ces altérations de la mémorisation olfactive sont beaucoup plus sévères que les altérations de la mémorisation obtenue avec d'autres systèmes sensoriels comme la vision et l'audition [15].

Est-ce que cette altération de la fonction olfactive avec l'âge varie en fonction de paramètres annexes ? Plusieurs études ont été réalisées en ce sens. Ces travaux suggèrent qu'un traitement hormonal substitutif (THS) prescrit chez des femmes en période post-ménopausique améliore les résultats des tests de discrimination, d'identification et de mémorisation olfactive (test UPSIT) par rapport aux femmes sans THS [16]. Une importante étude (3005 sujets âgés de 57 à 85 ans) a été menée aux USA afin d'étudier les altérations olfactives liées à l'âge en fonction du profil ethnique des sujets. Il a été clairement mis en évidence que les américains d'origine africaine ou hispanique avaient une plus forte altération de leur odorat avec l'âge que les américains blancs ($p<0{,}001$). Dans une analyse multifactorielle, il a clairement été mis en évidence que cette différence n'était pas liée à des facteurs d'éducation, des facteurs cognitifs ou physiques ou de santé mentale. Une susceptibilité génétique différente selon les origines ethniques pourrait être une cause essentielle [17].

Une importante étude a été menée sur l'impact de la taille des molécules odorantes sur le vieillissement olfactif. Les altérations olfactives liées à l'âge varient selon la taille des molécules odorantes. Des molécules odorantes de petite taille (poids moléculaire < 150 g/mol) et de grande taille (poids moléculaire > 150 g/mol) ont été testées à la fois chez des sujets jeunes (18-30 ans, âge moyen : 25 ± 3 ans) et des sujets plus âgés (50-70 ans, âge moyen : 59 ± 7 ans). Dans son ensemble, le groupe des sujets plus âgés avait des scores olfactifs plus mauvais que le groupe des sujets jeunes. Les sujets jeunes avaient de très bons scores olfactifs pour les molécules de petite et de grande taille ; les sujets plus âgés avaient des scores particulièrement altérés pour les molécules de grande taille. La perte de l'odorat liée à l'âge serait donc différente en fonction du poids moléculaire des molécules odorantes testées [18].

Conséquences de l'altération de l'odorat

Il est unanimement admis qu'une perte de l'odorat affecte la qualité de vie des sujets [19], en particulier chez les sujets âgés [20]. Les conséquences observées sont des troubles du comportement alimentaire avec une diminution de l'appétit, des modifications dans les habitudes alimentaires et une perte de poids [21]. Ce retentissement de la perte de l'odorat sur une activité alimentaire — et non sur la perception propre des odeurs — explique que nombre de sujets ne relie pas « perte de la flaveur » et « perte de l'odorat » ce qui conduit à une sous-estimation de l'importance du déficit olfactif. L'absence de pouvoir de détection lié à l'odorat majore le risque d'intoxication alimentaire et conduit à l'absence de détection d'une fuite de gaz ou d'un incendie pouvant générer des accidents domestiques graves. Enfin, dans des analyses multivariées, il apparait un lien entre perte de l'odorat du sujet âgé et dépression [22]. Il en résulte un risque de surmortalité chez les sujets âgés ayant des troubles olfactifs [23].

Bases physiopathologiques

La physiopathologie des déficits olfactifs du sujet âgé n'est pas univoque ; en effet, outre les effets de l'âge sur ce système sensoriel, de nombreux évènements de la vie du sujet âgé ont pu modifier la physiologie olfactive périphérique ou centrale [24]. C'est le cas des pathologies naso-sinusiennes, particulièrement fréquentes à tout âge (12,5 % de la population, [25]), des traumatismes crâniens, des dysosmies post-rhinitiques etc. Néanmoins, il apparait clairement que l'âge *per se* affecte le fonctionnement du système olfactif. Ces modifications olfactives liées à l'âge affectent toutes les structures neurologiques du système olfactif, aussi bien périphériques (le neuroépithélium olfactif) que centrales [4, 6, 24].

La propriété unique dans l'économie neurosensorielle du neuroépithélium olfactif est sa capacité de neurogenèse permanente [12]. Les neurones olfactifs primaires sont constamment renouvelés à partir de protoneurones : les cellules basales. Une telle neurogenèse est affectée par le vieillissement du système olfactif comme en témoignent les modèles expérimentaux chez la souris : le nombre de cellules basales quiescentes augmente tandis que le nombre de neurones olfactifs primaires diminue avec l'âge [26]. Les conséquences de ce défaut de renouvellement cellulaire sont un amincissement du neuroépithélium olfactif, la colonisation de la lame criblée par un épithélium respiratoire banal, une diminution de la vascularisation du neuroépithélium olfactif et la diminution de la taille et du nombre des orifices de la lame criblée de l'ethmoïde [4,24]. Les mécanismes cellulaires à la base de ces changements sont actuellement mal élucidés [27].

Les mécanismes de défense enzymatique et immunologique du neuroépithélium olfactif sont altérés avec l'âge. C'est le cas de la synthèse des enzymes métabolisant des substances xénobiotiques (xenobiotic metabolizing enzymes, XME) qui est

diminuée avec l'âge. Or, les XME [3, 5] appartiennent à une large famille d'enzymes permettant d'éliminer les molécules xénobiotiques. Les possibilités de pénétration de molécules xénobiotiques vers le cerveau par voie olfactive expliqueraient l'importance des XME au niveau de l'organe de l'odorat. Des XME ont été mises en évidence dans de nombreuses espèces animales ; chez l'homme, certains enzymes sont spécifiquement humains comme le CYP2G1 (un cytochrome P450) ou l'UDG-glucuronosyltransferase UGT2A1 [28, 29]. Une altération de ces capacités de défense pourrait ainsi expliquer la diminution du nombre de neurones olfactifs primaires.

Au niveau cellulaire, l'expression des gènes des récepteurs olfactifs situés sur les dendrites des neurones olfactifs primaires diminue également avec l'âge mais les conséquences fonctionnelles d'une telle diminution semblent relativement limitées [30].

Le premier relais neuronal du système olfactif est le bulbe olfactif. Que ce soit chez l'animal ou chez l'homme, le volume du bulbe olfactif diminue avec l'âge, dès la quatrième décade, par une diminution de l'épaisseur de chacune des couches du bulbe olfactif [31]. Cette diminution est liée à une atrophie neuronale et une augmentation de l'astroglie. Le volume moyen du bulbe olfactif humain passe de 50 mm^3 à l'âge de 20 ans, à 43 mm^3 à 60 ans et 36 mm^3 à 95 ans. Parallèlement, le nombre moyen de cellules mitrales bulbaires passe, pour les mêmes âges, de 51 000 à 33 000 puis à 14 000. Il a été mis en évidence depuis les années 1940 que les pertes cellulaires dans le bulbe olfactif étaient directement liées aux pertes cellulaires dans le neuroépithélium olfactif dans toutes les étiologies de l'atteinte périphérique [4]. Ainsi, plusieurs auteurs concluent que le volume du bulbe olfactif est un marqueur général du dysfonctionnement olfactif sans préjuger de l'étiologie [32]. L'étude des centres olfactifs supérieurs a été réalisée chez des hommes entre 50 ans et 77 ans grâce à l'imagerie IRM 3-Tesla. Le volume de la substance grise des cortex entorhinal et périrhinal ainsi que de l'amygdale droite diminuent avec l'âge ; cette diminution est corrélée aux résultats cliniques des tests olfactométriques [33]. Ces données morphologiques ont été confirmées sur le plan fonctionnel. L'IRMf après une stimulation olfactive met en évidence une activation importante du cortex olfactif primaire, du cortex entorhinal, de l'hippocampe, du cortex orbitofrontal. Cette activation diminue de façon significative avec l'âge [34].

ODORAT ET MALADIE D'ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative d'apparition progressive conduisant à une dégradation globale des fonctions cognitives. Un intérêt tout particulier est actuellement porté aux personnes présentant un trouble cognitif léger (*i.e.*, « *mild cognitive impairment* ») ; ce syndrome, avec plusieurs sous-groupes sémiologiques, se traduit par une détérioration d'une ou de plusieurs fonctions cognitives sans perturbation des activités de la vie quotidienne. Les données épidé-

miologiques rapportent un taux d'évolution annuel moyen vers une maladie d'Alzheimer de 10 % à 20 % pour les sujets présentant un trouble cognitif léger, et 1 % à 2 % dans la population normale. L'odorat a été très étudié à la fois dans la maladie d'Alzheimer et dans les troubles cognitifs légers, en particulier afin de savoir si une expertise de la fonction olfactive pouvait apporter des renseignements cliniques visant à prédire un passage du trouble cognitif léger vers la maladie d'Alzheimer.

Données cliniques

Le vieillissement normal s'accompagne d'un déficit olfactif qui s'aggrave avec l'âge. La figure 1 met clairement en évidence une forte augmentation de l'écart interquartile après l'âge de 70 ans. Une telle augmentation de l'écart interquartile, initialement attribuée seulement à l'âge, a permis de suggérer que ces grandes variations de déficit olfactif selon les individus pourraient également être liées au développement de maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer ou le trouble cognitif léger. Les premières publications rapportant une altération des capacités olfactives dans la maladie d'Alzheimer datent d'une trentaine d'années [35]. Depuis la publication princeps de 1987, de très nombreuses études ont été publiées confirmant une diminution importante de tous les seuils olfactifs (détection, identification, mémorisation) dans cette maladie [36].

Le problème s'est alors posé du pattern temporel entre l'apparition des déficits olfactifs et l'apparition des troubles cognitifs. Chez les patients âgés ayant un trouble cognitif léger, l'atteinte du système olfactif est un élément prédictif important de la conversion vers une maladie d'Alzheimer [37]. Dans cette récente étude de la Mayo Clinic, 1430 sujets sans trouble cognitif, dont l'âge moyen était de 79 ans (49 % d'hommes), ont été examinés (tests olfactifs et cognitifs) tous les 15 mois durant 10 ans. 17 % des sujets ont développé des troubles cognitifs légers dans un délai moyen de 3 ans et demi. Les altérations des tests olfactifs étaient associées aussi bien au développement de ces troubles cognitifs légers que du passage ultérieur de ces troubles cognitifs légers vers une maladie d'Alzheimer. Ainsi, il semble donc exister un lien étroit entre le déficit olfactif et le déficit cognitif chez les sujets âgés [38]. Une altération de l'identification des odeurs a une valeur prédictive supérieure à une altération de la mémoire épisodique verbale afin de prédire un déclin cognitif chez des sujets âgés sans altération de la cognition [39]. De nombreuses autres études ont également pu mettre en évidence que le déficit olfactif précède les troubles cognitifs de plusieurs années [36].

On peut résumer cette assertion en deux points : (*i*) l'importance du déficit olfactif chez des patients sans trouble cognitif est un marqueur du développement d'un trouble cognitif léger, (*ii*) l'importance du déficit olfactif chez des patients ayant un trouble cognitif léger est un marqueur du développement d'une maladie d'Alzheimer. Il est important de noter que si ces études ont une valeur statistique sur d'importantes séries de sujets, il est essentiel, au niveau individuel, de pouvoir

affirmer que la perte olfactive est bien liée à une maladie neurodégénérative et non pas à d'autres pathologies, que ces pathologies soient périphériques (*i.e.*, rhinite, rhinosinusite etc.) ou centrales (*i.e.*, anosmie post-rhinitique, trauma crânien, radiothérapie etc.) [12]. L'ensemble de ces données suggère que les tests olfactifs devraient être plus largement utilisés dans le cadre de l'expertise des troubles cognitifs du sujet âgé. Néanmoins, il faut rester prudent dans l'analyse des résultats des tests olfactifs : un déficit ne signe pas forcément une atteinte liée à une maladie neurodégénérative ; le résultat doit être interprété en fonction de l'état clinique, notamment rhinologique, du patient.

Données anatomopathologiques

De nombreuses études anatomopathologiques ont été effectuées sur le système olfactif dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. Rappelons que le système nerveux central olfactif [12] comprend un premier relais : le bulbe olfactif dont les cellules princeps sont les cellules mitrales regroupées dans les glomérules bulbaires. Les neurones issus des glomérules (cellules mitrales et neurones à panache) se projettent directement et homolatéralement vers le cortex olfactif primaire en passant par le tractus olfactif latéral. De rares connections décussent par la commissure antérieure. Ce cortex olfactif primaire comprend le cortex piriforme, le noyau olfactif antérieur, la tenia tecta, le tubercule olfactif, le noyau cortical antérieur de l'amygdale, le cortex périamygdalien et le cortex entorhinal [12]. Toutes ces structures reçoivent des projections directes du bulbe olfactif. Ainsi, les voies olfactives centrales sont marquées par une projection directe, via deux neurones, des neurones sensoriels sur le cortex sans le relais thalamique. Le cortex piriforme est l'élément majeur du cortex olfactif. Le cortex entorhinal appartient à la région parahippocampique richement connectée avec l'hippocampe qui joue un rôle majeur dans les processus mnésiques. L'amygdale joue un rôle important dans l'attribution au stimulus olfactif d'une dimension émotionnelle. Il existe également une projection efférente, centrifuge, de toutes les structures centrales (excepté le tubercule olfactif) sur le bulbe olfactif.

Les plaques amyloïdes (peptide bêta amyloïde) et la dégénérescence neurofibrillaire (protéine tau phosphorylée) affectent l'ensemble du système sensoriel olfactif, aussi bien périphérique [40] que central [36, 41].

Dans le neuroépithélium olfactif, de nombreuses études ont mis en évidence des plaques amyloïdes et des lésions de dégénérescence neurofibrillaire beaucoup plus importantes chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer que chez des sujets de même âge sans trouble cognitif [36]. En outre, cette distribution des lésions dans le neuroépithélium olfactif est proportionnelle à la distribution observée dans le bulbe olfactif et le cortex olfactif [36]. Ces marqueurs de la maladie d'Alzheimer présents dans le neuroépithélium olfactif ont conduit certains auteurs à suggérer que des biopsies du neuroépithélium — du fait de leur accessibilité — pourraient être utilisées dans l'exploration des patients ayant des troubles cognitifs ; néanmoins, de

telles biopsies ne sont pas sans danger compte-tenu de la finesse de la lame criblée sur laquelle le neuroépithélium olfactif repose.

Dans le bulbe olfactif, la dégénérescence neurofibrillaire a été retrouvée aussi bien chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer que chez les patients ayant un trouble cognitif léger ou, plus rarement, chez des sujets âgés sans trouble cognitif [36]. Ces lésions du bulbe olfactif, liées à la protéine tau, sont proportionnelles aux lésions observées dans le cortex entorhinal. L'étude la plus aisée du bulbe olfactif consiste à mesurer son volume par une imagerie par résonnance magnétique. Une étude comparant les résultats des tests olfactifs et le volume du bulbe olfactif dans trois populations (un groupe témoin d'âge moyen de 69 ans, un groupe de patients ayant un trouble cognitif léger d'âge moyen de 74 ans, et un groupe de patients ayant une maladie d'Alzheimer d'âge moyen de 73 ans) a permis de montrer l'absence de corrélation entre le volume du bulbe olfactif, les résultats des tests olfactifs et la présence d'une pathologie cognitive. L'IRM du bulbe olfactif ne semble donc pas avoir actuellement d'intérêt clinique dans l'expertise d'un trouble cognitif du sujet âgé [42].

Les plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire sont fortement présentes dans le cortex olfactif, en particulier dans le cortex entorhinal. Plusieurs études ont montré l'existence d'une forte corrélation entre l'importance des lésions neuropathologiques dans le cortex olfactif et les capacités d'identification des odeurs chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer [36]. Ces lésions affectent précocement le cortex entorhinal comme le montre l'étude de la distribution de la pathologie tau par le ^{18}F-AV-1451, un radiotraceur tau-sélectif pour imagerie TEP. Dans une étude récente réalisée sur trois groupes de sujets d'âge moyen voisin de 72 ans (un groupe témoin, un groupe de patients ayant un trouble cognitif léger, et un groupe de patients ayant une maladie d'Alzheimer), le marquage au ^{18}F-AV-1451 était significativement augmenté seulement dans le cortex entorhinal chez les sujets ayant un trouble cognitif léger tandis qu'il s'étend à de nombreuses régions corticales chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer [43]. Ces lésions du cortex entorhinal sont donc présentes très précocement, dès le stade de trouble cognitif léger [36].

Données génétiques

Nous avons pu observer la grande variabilité des résultats des tests olfactifs chez le sujet âgé (les écarts interquartiles augmentent considérablement d'un facteur supérieur à 3 au-delà de l'âge de 70 ans). De nombreux travaux ont cherché à mettre en évidence des facteurs génétiques liés à ce déficit olfactif. De nombreuses études ont montré que les résultats des tests olfactifs sont moins bons chez les sujets ayant des antécédents familiaux de démence ou de maladie d'Alzheimer [44]. Cette approche génétique de la maladie d'Alzheimer a permis de mieux comprendre la physiopathologie de cette pathologie. Certains gènes sont impliqués dans le métabolisme du peptide amyloïde comme les gènes codant pour l'apolipoprotéine E (APOE). Ainsi, le fait d'être porteur respectivement d'un ou de deux allèles 4 du gène de l'APOE

multiplie le risque d'être affecté par la maladie d'Alzheimer d'un facteur 2 (un allèle) à 15 (2 allèles). Dans une étude récente comprenant le suivi de 1087 sujets âgés de 45 à 90 ans sur une période de 10 à 20 ans, couplant des tests olfactifs et une évaluation de la mémoire épisodique, il a été détecté 324 porteurs de l'allèle 4 du gène de l'APOE. Seuls les sujets porteurs de cet allèle 4 ont eu une altération concomitante de leur mémoire épisodique et de leur capacité olfactive. Chez les sujets n'ayant pas cet allèle 4, il n'y avait pas de lien entre l'altération de la mémoire épisodique et de leur capacité olfactive. Ces données suggèrent que les porteurs de l'allèle 4 du gène de l'APOE développent un profil d'atrophie corticale plus développé sur les régions du lobe temporal médio-latéral qui supporte à la fois les fonctions de mémoire épisodique et de l'olfaction [45].

ASPECTS THÉRAPEUTIQUES DES TROUBLES DE L'ODORAT DU SUJET ÂGÉ

Il n'existe au traitement des déficits neurosensoriels olfactif.

Chez les patients ayant un trouble cognitif, le système olfactif est parfois utilisé dans le cadre des procédés de stimulation multisensorielle. L'analyse de la littérature avec les mots-clés : « odorat », « traitement » et « Alzheimer » ou « vieillissement » ou « trouble cognitif » ne permet de retrouver que de très rares articles centrés sur les effets de la stimulation multisensorielle, comprenant une stimulation olfactive parmi d'autres stimulations auditives, visuelles, tactiles, gustatives et vestibulaires, chez les personnes démentes [46]. La part de la stimulation olfactive dans ce cadre n'est pas étudiée. Les rares données sur les effets de l'aromathérapie et de la stimulation olfactive ne permettent d'apporter aucune conclusion.

L'un des importants problèmes liés à la perte de l'odorat avec l'âge est la perte de la fonction de détection d'un incendie, d'une fuite de gaz ou même d'aliments avariés [19]. Récemment, des sociétés innovantes ont développé des « nez artificiels » qui permettent d'analyser les molécules odorantes présentes dans l'air et d'informer les sujets de la teneur olfactive du contenu aérien. De tels analyseurs seront probablement à l'avenir d'intéressants compléments thérapeutiques permettant d'éviter des accidents ménagers.

CONCLUSION

Les nombreux travaux réalisés, aussi bien sur le plan clinique qu'anatomopathologique, sur le système olfactif dans le vieillissement normal et pathologique, soulignent que l'altération de la fonction olfactive est probablement un important marqueur des processus physiopathologiques précoces devant conduire à l'apparition d'une maladie d'Alzheimer. L'exploration du système olfactif, couplé à d'autres marqueurs (imagerie, génétique etc.) pourrait être donc utilisée avec succès dans la détection précoce des sujets évoluant vers une maladie d'Alzheimer.

RÉFÉRENCES

[1] Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, et *al.* Smell identification ability: changes with age. Science. 1984;226:1441-3.

[2] Hummel T, Kobal G, Gudziol H, et *al.* Normative data for the " Sniffin' Sticks " including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2007;264:237-43.

[3] Sorokowska A, Schriever VA, Gudziol V, et *al.* Changes of olfactory abilities in relation to age: odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2015;272:1937-44.

[4] Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. Front. Psychol., 2014;5:1-20.

[5] Wysocki CJ, Gilbert AN. National Geographic Smell Survey. Effects of age are heterogenous. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1989;561:12-28.

[6] Mobley AS, Rodriguez-Gil DJ, Imamura F. et *al.* Aging in the olfactory system. Trends Neurosci. 2014;37:77-84.

[7] Biacabe B, Nores JM, Bonfils P. Analyse des troubles olfactifs liés à l'âge. Presse Med. 1999:28:1729-35.

[8] Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, et *al.* Prevalence of olfactory impairment in older adults. JAMA ; 2002;288:2307-12.

[9] Larsson M, Oberg C, Bäckman L. Recollective experience in odor recognition: influences of adult age and familiarity. Psychol. Res. 2006;70:68-75.

[10] Stevens JC, Plantinga A, Cain WS. Reduction of odor and nasal pungency associated with aging. Neurobiol. Aging. 1982;3:125-32.

[11] Morgan CD, Murphy C. Differential effects of active attention and age on event-related potentials to visual and olfactory stimuli. Int. J. Psychophysiol. 2010;78:190-9.

[12] Bonfils P. Olfaction : du nez au cortex. Bull. Acad. Natl. Med. 2014;198:1109-20.

[13] Willander J, Larsson M. Olfaction and emotion: the case of autobiographical memory. Mem. Cognit. 2007;35:1659-63.

[14] Larsson M, Willander J. Autobiographical odor memory. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2009;1170:318-323.

[15] Larsson M, Hedner M, Papenberg G, et *al.* Olfactory memory in the old and very old: relations to episodic and semantic memory and APOE genotype. Neurobiol. Aging. 2016;38:118-26.

[16] Doty RL, Tourbier I, NG V, et *al.* Influences of hormone replacement therapy on olfactory and cognitive function in postmenopausal women. Neurobiol. Aging. 2015;36:2053-9.

[17] Pinto JM, Schumm LP, Wroblewski KE, et *al.* Racial disparities in olfactory loss among older adults in the United States. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2014;69:323-9.

[18] Sinding C, Puschmann L, Hummel T. Is the age-related loss in olfactory sensitivity similar for light and heavy molecules? Chem. Senses. 2014;39:383-90.

[19] Bonfils P, Faulcon P, Tavernier L, et *al.* Home accidents associated with anosmia. Presse Med. 2008;37:742-5.

[20] Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life-an updated review. Chem. Senses. 2014;39:185-94.

[21] WysokiΔski A, Sobów T, K_oszewska I, Kostka T. Mechanisms of the anorexia of aging-a review. Age (Dordr) ; 2015;37:9821.

[22] Gopinath B, Anstey KJ, Kifley A, Mitchell P. Olfactory impairment is associated with functional disability and reduced independence among older adults. Maturitas. 2012;72:50-5.

[23] Gopinath B, Sue CM, Kifley A, Mitchell P. The association between olfactory impairment and total mortality in older adults. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2012;67:204-9.

[24] Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and Aging: A Mini-Review. Gerontology. 2015; 61:485-90.

[25] Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. J. Allergy Clin. Immunol. 2011;128:693-707.

[26] Suzukawa K, Kondo K, Kanaya K, et *al.* Age-related changes of the regeneration mode in the mouse peripheral olfactory system following olfactotoxic drug methimazole-induced damage. J. Comp. Neurol., 2011;519:2154-74.

[27] Mobley AS, Rodriguez-Gil DJ, Imamura F, Greer CA. Aging in the olfactory system. Trends Neurosci. 2014;37:77-84.

[28] Heydel JM, Coehlo A, Theibaud N. et *al.* Odorant-binding proteins and xenobiotic metabolizing enzymes: implications in olfactory perireceptor events. Anat. Rec. 2013;296:1333-45.

[29] Krishna NS, Getchell TV, Dhooper N. et *al.* Age- and gender-related trends in the expression of glutathione S-transferases in human nasal mucosa. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1995; 104:812-22.

[30] Khan M, Vaes E, Mombaerts P. Temporal patterns of odorant receptor gene expression in adult and aged mice. Mol. Cell Neurosci. 2013;57:120-9.

[31] Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL. Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1998;855:546-55.

[32] Rombaux P, Huart C, Deggouj N, et *al.* Prognostic value of olfactory bulb volume measurement for recovery in postinfectious and posttraumatic olfactory loss. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2012;147:1136-41.

[33] Segura B, Baggio HC, Solana E, Palacios EM, et *al.* Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. Behav. Brain Res. 2013;246:148-53.

[34] Wang J, Eslinger PJ, Smith MB, Yang QX. Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2005;60:510-4.

[35] Doty RL, Reyes PF, Gregor T. Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. Brain Res. Bull. 1987;18:597-600.

[36] Albers MW, Gilmore GC, Kaye J, et *al.* At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2015;11:70-98.

[37] Roberts RO, Christianson TJ, Kremers WK, et *al.* Association between olfactory dysfunction and amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia. JAMA Neurol. 2016;73:93-101.

[38] Yoon JH, Kim M, Moon SY, et *al.* Olfactory function and neuropsychological profile to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A 5-year follow-up study. J. Neurol. Sci. 2015;355:174-9.

[39] Devanand DP, Lee S, Manly J, et *al.* Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. Neurology. 2015;84:182-9.

[40] Yamagishi M, Ishizuka Y, Seki K. Pathology of olfactory mucosa in patients with Alzheimer's disease. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1994;103:421-7.

[41] Mandler M, Walker L, Santic R, et *al.* Pyroglutamylated amyloid-β is associated with hyperphosphorylated tau and severity of Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2014;128:67-79.

[42] Servello A, Fioretti A, Gualdi G, et *al.* Olfactory Dysfunction, Olfactory Bulb Volume and Alzheimer's Disease: Is There a Correlation? A Pilot Study1. J. Alzheimers. Dis. 2015;48:395-402.

[43] Cho H, Choi JY, Hwang MS, et *al.* Tau PET in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Neurology. 2016;87(4):375-83.

[44] Schiffman SS, Graham BG, Sattely-Miller EA, et *al.* Taste, smell and neuropsychological performance of individuals at familial risk for Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging. 2002; 23:397-404.

[45] Olofsson JK, Josefsson M, Ekström I, et *al.* Long-term episodic memory decline is associated with olfactory deficits only in carriers of ApoE-∈4. Neuropsychologia. 2016;85:1-9.

[46] Bianchi AJ, Guepet-Sordet H, Manckoundia P. Modifications de l'olfaction au cours du vieillissement et de certaines pathologies neurodégénératives : mise au point. Rev. Med. Int. 2015;36:31-37.

DISCUSSION

M. Jean-Marc LÉGER

Les relations entre troubles olfactifs et maladie de Parkinson sont anciennement connues. En revanche l'évaluation d'un déficit olfactif chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer me paraît liée à la compréhension de vos tests, dont vous avez expliqué qu'ils étaient le seul moyen diagnostique. Que pensez-vous de cet obstacle à l'évaluation qui va augmenter avec l'aggravation du déficit cognitif ?

Les tests olfactifs, notamment d'identification des odeurs, sont extrêmement difficile à réaliser chez un patient ayant un trouble cognitif avancé. Les seuls tests, les plus simples, que l'on peut réaliser dans de tels cas sont des tests de détection. Si le trouble cognitif est très sévère, aucun test ne peut être réalisé.

M. Jean-Louis WEMEAU

Il y a une grande évidence dans le règne animal d'interrelations entre olfaction et comportement sexuel. Chez les humains existe le modèle pathologique génétiquement transmis de la dysphasie olfacto-génitale du syndrome de Kallman de Morsier responsable d'anosmie et d'hypogonadisme. Le niveau d'imprégnation par les hormones gonadiques (œstrogènes, androgènes) influence-t-il les capacités olfactives des individus ?

Le sexe influence les capacités olfactives: il est reconnu, sur de grandes cohortes de sujets sains, que l'odorat des femmes est meilleur que l'odorat des hommes. Après la ménopause, les altérations olfactives liées à l'âge semblent moins sévères chez les patients sous traitement hormonal substitutif que chez les femmes sans ce traitement.

M^me^ Monique ADOLPHE

Avez-vous dans vos consultations des cas d'augmentation de l'odorat ?

Ce sont des motifs de consultation exceptionnels. Ils ne représentent moins de 10 cas dans notre consultation sur une durée de près de 25 ans.

De même avez-vous des patients appelés des « nez » soit en parfumerie soit en œnologie ?

Nous n'avons pas en consultation de sujets appelés « nez » en parfumerie sauf s'ils ont dans leur vie une pathologie olfactive qui, bien entendu, va entraîner des conséquences professionnelles considérables. C'est également le cas chez les œnologues et les cuisiniers.

M. Jacques ROCHEMAURE

L'anosmie, fréquente chez les asthmatiques, est souvent très invalidante. La corticothérapie la fait régresser transitoirement. Quelle place garde la chirurgie dans ce domaine ?

L'anosmie est le marqueur de la polypose naso-sinusienne qui associée à l'asthme et à une intolérance aux AINS, à l'aspirine et aux sulfites représente la triade de Widal (Samster aux USA). La chirurgie ne vit que des échecs d'un traitement médical bien mené, contrôlé chez les patients ayant une polypose naso-sinusienne invalidante. Cela représente environ 20 % des patients ayant une polypose naso-sinusienne.

M. Yves GROSGOGEAT

Les facteurs iatrogènes sont importants dans l'anosmie de la senescence. Quelles sont les molécules le plus souvent incriminées ?

Il existe peu de lésions olfactives liées à des médicaments. Les médicaments sont beaucoup plus en cause dans les troubles de la gustation. Nous avons interrogé la base de données des accidents des médicaments il y a une dizaine d'années : moins de 20 cas étaient répertoriés.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1449-1451, séance du 18 octobre 2016

Séance thématique : « Pathologie cardio-vasculaire et sexe féminin »

INTRODUCTION

Jean-Paul BOUNHOURE *

Contrairement à une idée fausse et largement répandue, les maladies cardiovasculaires ne sont pas l'apanage du sexe masculin : le sexe féminin paie un lourd tribut à la pathologie cardiovasculaire. Les statistiques de l'OMS montrent que la mortalité cardio et neuro vasculaire est plus élevée chez les femmes, après la ménopause. Principale cause de mortalité et de morbidité avec 42 % de décès chez les femmes européennes, la pathologie cardiovasculaire féminine est devenue un véritable problème de santé publique qui nécessite des mesures de prévention largement diffusées, des actions de dépistage mieux organisées et des études thérapeutiques spécifiques, réservées au sexe féminin.

L'impact des maladies cardiovasculaires sur la mortalité et la morbidité dans le sexe féminin reste encore très largement sous estimé par les pouvoirs publics, le corps médical dans son ensemble et les femmes elle mêmes. **Le risque cardio neuro vasculaire est sous évalué, insuffisamment détecté et en général sous traité.**

La pathologie principale demeure l'infarctus du myocarde, cause de de 20 % environ des décès féminins, suivi par les accidents vasculaires cérébraux, 15 % des décès et les autres pathologies vasculaires, 10 %.

La progression des MCV peut s'expliquer par les modifications des comportements féminins devenus comparables à ceux des hommes dans le monde actuel.

L'effet protecteur des estrogènes naturels pourrait être amoindri par **la progression des facteurs de risque athérogènes,** en particulier l'exposition **précoce et prolongée au tabac**. Fait majeur et angoissant, une enquête de la Fédération de Cardiologie constate que la première cigarette est fumée en moyenne à l'âge de 11 ans, que le tabagisme progresse dans les lycées, les collèges, toutes les collectivités. On constate aujourd'hui, une prévalence croissante du diabète, de l'obésité, des dyslipidémies, de l'hypertension et de la sédentarité.

Mais les conditions mêmes de la vie féminine ont changé, la place de la femme n'est plus restreinte aux travaux domestiques, aux charges de la vie familiale et à la maternité. Les femmes cumulent avec les contraintes de la vie familiale, les difficultés

* Membre de l'Académie nationale de médecine

financières, des responsabilités croissantes dans la vie professionnelle, dans le monde des enteprises, du commerce, sources des stress psycho émotionnels répétés, de conflits, de contraintes au travail, de prises de décisions importantes : elles sont soumises à des rythmes de vie éprouvants.

D'autres situations à risque sont à prendre en compte, risques de la pré éclampsie, du diabète gestationnel, risques de thromboses veineuses et artérielles des contraceptifs.

Le **Pr. Mounier Vehier**, Présidente de la Fédération Française de Cardiologie, Chef de Service au CHU de Lille de médecine vasculaire et d'HTA, **montre qu'il n'y a pas une HTA au cours de la grossesse mais des HTA de mécanismes différents ayant des conséquences dangereuses pour la mère et le fœtus.** Elle souligne l'importance du dépistage précoce de l'hypertension gestationnelle, de la pré éclampsie et de l'éclampsie, les particularités et les difficultés du traitement de l'HTA de la femme enceinte ou peu de classes pharmacologiques sont utilisables. Elle insiste sur les risques immédiats mais aussi les conséquences à long terme de l'Hypertension gravidique avec la nécessité d'un suivi médical prolongé.

Le Pr. Spaulding, de l'Hôpital Européen G. Pompidou, exposera les aspects particuliers de la maladie coronaire chez la femme, la localisation et la morphologie des lésions athéromateuses coronaires différentes anatomiquement des lésions masculines. Dans le sexe féminin, la symptomatologie douloureuse est souvent atypique, les tests d'effort fréquemment ininterprétables, les difficultés du diagnostic imposant nécessité d'explorations isotopiques et coronarographiques. Surtout l'infarctus du myocarde survenant chez des femmes âgées est associé à un taux de décès important. **Le pronostic est médiocre avec une mortalité supérieure à celle du sexe masculin malgré le recours aux techniques actuelles de revascularisation rapide**

Le Pr. Juilliere Président Honoraire de la Société Française de Cardiologie, expose les particularités de l'insuffisance cardiaque dans le sexe féminin, la cardiopathie hypertensive, les lésions valvulaires, les cardiomyopathies sont les étiologies les plus courantes. L'insuffisance cardiaque à fonction ventriculaire gauche préservée avec hypertrophie ventriculaire gauche est la forme la plus fréquente et on connait les difficultés et les limites des traitements actuels de ce type d'insuffisance cardiaque qui est moins sensible aux effets bénéfiques des IEC et des béta bloquants, par rapport à ceux constatés dans le sexe masculin.

Les thérapeutiques recommandées semblent avoir une efficacité moindre à celle rencontrée chez les hommes et la digoxine parait moins bien tolérée. Par contre les techniques de resynchronisation semblent avoir des résultats favorables si on respecte les indications conseillées par les experts.

La contraception est un progrès médical et social qui a transformé la vie des femmes. Éviter les grossesses non désirées et les avortements qui en résultent, demeure un objectif prioritaire de santé publique, sachant que la contraception orale est utilisée par 80 % des femmes jeunes. Le risque de thromboses veineuses demeure élevé même avec les pilules de 3^{e} et 4^{e} génération. Le professeur Christin-Maitre, membre

de l'équipe du Pr. Bouchard, fait une mise au point sur ce problème essentiel, les mécanismes des phénomènes thrombo-emboliques, leur fréquence, la détection des femmes
a risque. Elle insiste sur la place de la recherche pharmacologique pour la mise sur le marché de contraceptifs nouveaux et la nécessité d'assurer une information détaillée des femmes utilisatrices.

En conclusion, en dépit d'avancées considérables, beaucoup de progrès restent à faire dans la détection et le traitement des cardiopathies du sexe féminin. Tous les auteurs s'accordent pour demander des études thérapeutiques prolongées, comportant des effectifs conséquents, dévolues à la pathologie cardiaque féminine, surtout dans les domaines de la maladie coronaire et de l'Insuffisance cardiaque, la recherche de nouveaux contraceptifs. La prévention primaire, la détection des sujets à risque doivent être développés et mieux organisés, vu les transformations saisissantes de la vie féminine au cours des dernières décennies.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1453-1463, séance du 18 octobre 2016

COMMUNICATION

Hypertensions artérielles de la grossesse : un nouveau consensus

Mots-clés : Hypertension artérielle. Grossesse. Éclampsie. HELLP syndrome. Mesure de la pression artérielle. Surveillance ambulatoire de la pression artérielle. Soins ambulatoires. Troubles du postpartum. Accident vasculaire cérébral. Décès maternel

Hypertension and pregnancy: a new expert consensus statement.

Key-words: Hypertension. Pregnancy. Eclampsia. HELLP syndrome. Blood Pressure Determination. Blood Pressure Monitoring, Ambulatory. Ambulatory Care. Puerperal Disorders. Stroke. Maternal Death

Claire MOUNIER-VEHIER *

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

RÉSUMÉ

Les HTA de la grossesse sont une pathologie fréquente, notamment au cours de la première grossesse, symptômes tardifs (à partir du deuxième trimestre de la grossesse) d'un trouble de la placentation, survenant entre 12 et 16 semaines d'aménorrhée (SA). Il s'en suit une dysfonction endothéliale généralisée avec des complications maternelles et fœtales, parfois létales. L'hypertension artérielle (HTA) au cours de la grossesse et en post-partum immédiat (6 semaines après l'accouchement) est définie par une pression artérielle systolique (PAS) J 140 mm Hg ou une pression artérielle diastolique (PAD) J 90 mm Hg. L'HTA, spécifiquement gestationnelle, survient pendant ou après la 20éme SA. La pré-éclampsie (PE) est l'apparition d'une HTA et d'une protéinurie après 20 SA (> 300mg/L). Le HELLP syndrome est une variante clinique de la PE mais le tableau est souvent incomplet et fruste au début. Il associe une hémolyse (H = Hemolysis), une cytolyse hépatique (EL = Elevated Liver enzymes) et une thrombopénie (LP = Low Platelets). Le HELLP syndrome est doté d'une lourde morbidité maternelle et fœtale. Il n'y a pas de traitement curatif de cette maladie vasculo-placentaire hormis l'interruption de la gros-

* Univ. Lille, CHU Lille, Médecine Vasculaire et HTA, Institut Cœur-Poumon, F-59000 Lille, France. Présidente de la Fédération Française de Cardiologie.

Tirés-à-part : Professeur Claire Mounier-Vehier, même adresse
Article reçu le 6 juillet 2016, accepté le 10 octobre 2016

sesse. Le traitement de l'HTA, au cours des 6 premiers mois de grossesse, cherche à éviter les complications maternelles de l'HTA, sans être délétère sur le développement fœtal. L'objectif tensionnel est, pour toutes, une PAS inférieure à 160 mm Hg et une PAD comprise entre 85 et 100 mm Hg. À plus long terme, les sociétés savantes dont la Société française d'HTA et le Collège des gynécologues et obstétriciens français, considèrent la PE comme un facteur de risque spécifique d'HTA chronique, d'accidents coronaires, d'accidents vasculaires cérébraux, d'insuffisance rénale chronique et de mortalité cardio-neuro-vasculaire. Le risque de complications est d'autant plus important que la grossesse s'est compliquée d'accidents maternels et fœtaux ou encore survenus précocement pendant la grossesse (avant 34 SA). Paradoxalement, l'information de ces femmes à risque est insuffisante par méconnaissance et par manque de sensibilisation des professionnels de santé. L'éducation de ces femmes est donc un enjeu majeur de prévention, en développant des consultations d'information et d'annonce au décours de l'accouchement, en les incitant à optimiser leur hygiène de vie avec un suivi coordonné tout au long de leur vie. Dans cet objectif, et en partenariat avec le Collège national des gynécologues et obstétriciens français, la Société française d'hypertension artérielle vient de publier un consensus consacré aux hypertensions de la grossesse avec 22 recommandations. Très innovantes, celles-ci soulignent l'opportunité de mettre en place des parcours de soins structurés, qui outre le suivi de ces femmes à risque, visent à améliorer les pratiques des professionnels de santé.

SUMMARY

Elevated BP is a frequent occurrence during pregnancy, particularly for women in their first pregnancy. This is a late symptom (in the second trimester of pregnancy) of a placentation disorder, occurring between 12 and 16 weeks' gestation. It follows a generalized endothelial dysfunction with maternal and fetal complications, sometimes lethal. Hypertension during pregnancy or during the immediate post-partum period (the first 6 weeks after delivery) is defined by systolic blood pressure (SBP) J 140 mm Hg or diastolic blood pressure (DBP) J 90 mm Hg. Gestational hypertension occurs after 20 weeks' gestation. Preeclampsia is the occurrence of hypertension and proteinuria (>300mg/L) after 20 weeks' gestation. HELLP syndrome is a clinical variant of PE but the clinical picture is often incomplete and rough at first. It associates hemolysis (H = Hemolysis), abnormal liver function (EL = Elevated Liver enzymes) and thrombocytopenia (LP = Low Platelets). HELLP syndrome has a heavy maternal and fetal morbidity. Although symptomatic management has improved, there is no specific curative treatment. Only delivery cure the mother's symptoms. In the first 6 months of pregnancy, the primary goal of treatment is to avoid maternal complications of severe hypertension, without being deleterious for fetal growth. A SBP goal <160 and a DBP goal between 85 and 100 mm Hg is recommended in pregnancy. During the long-term follow-up, American and European scientific societies, French society of hypertension and French national college of gynecologists-obstetricians have recognized pre-eclampsia as specific risk in women. Pre-eclampsia is a specific risk factor chronic of hypertension, of coronary events, of stroke, of chronic renal failure and a specific risk factor of cardio-vascular mortality. Paradoxically, information of these women at risk is insufficient due to ignorance and lack of awareness among health professionals. Thus, the education of women has become a major issue of prevention, in developing specific consultation after delivery, encouraging them to optimize their lifestyle with a coordinated follow-up. The implementation of structured care pathway, further monitoring of these women, aims to improve the practices of health professionals. This is what drove the French Society of Hypertension, in partnership with the French National College of Gynecologists-Obstetricians, to develop a highly innovative consensus proposing easy-to-use guidelines.

INTRODUCTION

En France, les maladies cardio-neuro-vasculaires sont la première cause de décès chez les femmes (30,1 % en 2008) [1]. Pourtant, elles restent encore insuffisamment dépistées, traitées, suivies et ne sont pas correctement informées [2-4]. Leur risque hormonal émergeant, incluant les hypertensions artérielles de la grossesse, n'est pas pris en compte dans les registres épidémiologiques ni dans les scores de risque classiques [2-6]. Ces constats nous incitent à une prise de conscience sociétale avec la nécessité de conduire des travaux de recherche dédiés aux spécificités féminines du risque cardio-neuro-vasculaire [3].

La grossesse est, dans la majorité des cas, une situation physiologique de stress vasculaire (placentation) et métabolique (insulino-résistance) permettant la croissance fœtale harmonieuse. Certaines femmes, pour des raisons multifactorielles, vont répondre anormalement à ces mécanismes d'adaptation de la grossesse. Le primum movens est un défaut d'invasion trophoblastique des artères spiralées du myomètre avec la synthèse d'un placenta ischémique en stress oxydatif [7-13]. Il s'en suit une dysfonction endothéliale maternelle généralisée, une insulino-résistance, un placenta de plus en plus hypoperfusé avec des répercussions sur la croissance fœtale. L'hypertension (HTA) gestationnelle et la pré-éclampsie sont ainsi des traductions cliniques tardives de cette dysfonction placentaire précoce [7,14].

La gravité potentielle des HTA gravidiques, pour la mère et pour l'enfant, le risque de récidive sur une grossesse ultérieure, ainsi que le risque pour la mère de développer à distance une HTA chronique ou une autre complication cardio-neuro-vasculaire nous incitent à uniformiser nos pratiques médicales. Dans cet objectif, la Société française d'hypertension artérielle et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français viennent de publier un consensus sur les HTA de la grossesse [15 ; disponible sur www. sfhta.eu]. Les experts : cardiologues, néphrologues, médecin généraliste et gynéco-obstétriciens ont souhaité mieux structurer le parcours de soins de la grossesse avec 22 recommandations sur les prises en charges et le suivi, pendant et au décours de la grossesse. Les points forts du consensus sont rapportés dans une première partie suivie d'un focus sur le devenir maternel à long terme.

DÉFINITIONS

Selon le consensus français, *l'hypertension artérielle au cours de la grossesse ou dans le post-partum immédiat* (période couvrant les 6 semaines qui suivent l'accouchement) est définie comme suit [15] :

Définitions de l'HTA au cours de la grossesse	
HTA lors de la grossesse	PAS ≥ 140 mm Hg ou PAD ≥ 90 mm Hg
HTA légère à modérée	PAS = 140-159 mm Hg ou PAD = 90-109 mm Hg
HTA sévère	PAS ≥ 160 mm Hg ou PAD ≥ 110 mm Hg

L'HTA au cours de la grossesse peut se présenter sous l'un des 3 aspects cliniques suivants : *hypertension artérielle chronique* (pré existante à la grossesse ou constatée avant la 20e SA ; *hypertension artérielle gestationnelle* sans élévation pathologique de la protéinurie (constatée après la 20e SA) ; *pré-éclampsie* définie par une HTA (contrôlée ou non ; chronique ou non) associée à une protéinurie pathologique (> 300 mg/24h ou ratio protéinurie/créatininurie ≥ 30 mg/mmol) découverte après la 20e SA. La pré-éclampsie est *précoce* lorsqu'elle survient avant 34 SA.

La pré-éclampsie est sévère lorsqu'elle est associée à une atteinte organique maternelle ou fœtale sévère c'est à dire avec au moins l'un des critères suivants :

— une HTA sévère ;

— une atteinte viscérale définie par au moins l'un des critères suivants :

- une oligurie inférieure à 500 ml par 24 heures, ou une créatininémie supérieure à 135 μmol/l, ou une protéinurie supérieure à 3 g par 24 heures ;
- un œdème aigu du poumon ;
- une douleur en barre épigastrique persistante ;
- un HELLP syndrome (hémolyse intra-vasculaire, cytolyse hépatique et thrombopénie, en particulier < 100 000/mm^3) ;
- des signes neurologiques persistants (troubles visuels, céphalées, réflexes ostéo-tendineux vifs et polycinétiques, convulsions) ;
- un hématome rétro-placentaire.

Les œdèmes ne sont plus un critère indispensable au diagnostic. Les formes sévères doivent faire l'objet d'une hospitalisation immédiate.

L'éclampsie est définie par une crise convulsive tonico-clonique dans un contexte de pathologie hypertensive de la grossesse.

Tous ces critères diagnostiques sont très tardifs dans l'histoire de la grossesse.

La présentation clinique et l'évolution de la pré-éclampsie sont aussi très variables, dépendant de la précocité d'apparition de celle-ci, de sa sévérité, de son évolution et de l'atteinte fœtale. Le praticien se trouve confronté à trois difficultés majeures : identifier les femmes à risque pour organiser le suivi le mieux adapté, prédire le risque de pré-éclampsie et prédire l'évolution défavorable d'une pré-éclampsie (pronostics maternel et fœtal). La recherche obstétricale s'efforce actuellement

d'identifier de nouveaux marqueurs pronostiques (par exemple des facteurs angiogéniques), pouvant guider la prise en charge de ces grossesses à risque. La vigilance doit être aussi de mise dans le *post partum* immédiat car il s'agit d'une situation potentiellement instable où l'HTA peut apparaitre ou s'aggraver. *L'hypertension de novo du post partum* est plus fréquente entre le 3e et le 6e jour après l'accouchement. Une pré-éclampsie peut aussi survenir dans le post-partum immédiat. L'hypertension de la grossesse disparait le plus souvent après 6 semaines alors que l'hypertension artérielle associée à l'éclampsie sévère rétrocède en 3 à 6 mois [14].

SURVEILLER RÉGULIÈREMENT LA PRESSION ARTÉRIELLE

En l'absence de trouble de placentation, la pression artérielle baisse physiologiquement au cours du 1er trimestre de la grossesse, est stable au cours du 2e trimestre puis remonte à son niveau antérieur au cours du 3e trimestre de la grossesse [16, 17]. Connaître la PA avant la grossesse est un enjeu majeur pour pouvoir différencier les HTA chroniques préexistantes des hypertensions gestationnelles, en raison d'un risque maternel différent. La PA des femmes hypertendues chroniques peut se normaliser au cours de la grossesse s'il n'y a pas de troubles de la placentation. Les traitements antihypertenseurs, adaptés au contexte de grossesse, pourront être réduits voir interrompus en début de grossesse sous couvert d'une surveillance manométrique. La PA sera mesurée en position assise, en milieu médical, après au moins 5 minutes de repos, avec un appareil électronique huméral homologué. En cas d' HTA légère à modérée, l'HTA doit être confirmée par des mesures en dehors du cabinet médical (automesure selon « la règle des 3 » en utilisant un appareil huméral ; ou moyenne diurne de la mesure ambulatoire de PA (MAPA) sur 24 heures), pour s'affranchir d'un effet blouse blanche, fréquent chez la femme enceinte [18]. Les valeurs de référence chez la femme enceinte sont beaucoup plus basses en ambulatoire qu'avec la simple mesure clinique [19]. En tenant compte des recommandations antérieures [20], pour éviter tout sur-traitement, le consensus français considère comme pathologique une PAS ≥ 135 mm Hg ou une PAD ≥ 85 mm Hg au cours de la grossesse [15].

SURVEILLER LA PROTÉINURIE

Le consensus français recommande de dépister une protéinurie par la bandelette ou de la doser par un recueil urinaire, au moins une fois par mois chez toute femme enceinte. Dans tous les cas, un résultat supérieur ou égal à 1+ à la bandelette urinaire nécessite une confirmation au laboratoire sur un échantillon matinal urinaire (rapport protéinurie/créatininurie) ou sur un recueil urinaire des 24 heures. Une protéinurie supérieure à 300 mg/24h ou un ratio protéinurie/créatininurie ≥ 30 mg/mmol (ou ≥ 300 mg/g) sont pathologiques. Découverte après la 20e SA, elle définit la pré-éclampsie chez une femme hypertendue [15].

COMMENT TRAITER LES HTA AU COURS DE LA GROSSESSE ?

Le traitement repose sur des mesures hygiéno-diététiques spécifiques et, dans certains cas, sur un traitement pharmacologique prescrit à doses très progressives, la perfusion placentaire n'étant pas autorégulée. Une baisse trop importante ou trop rapide de la PA pourrait compromettre la croissance fœtale. L'objectif du traitement pharmacologique de l'HTA est de réduire le risque d'accidents cardio-neuro-vasculaires maternels en présence d'une HTA sévère [21]. Le régime alimentaire sera normosodé et les apports hydriques doivent être modérés [22]. En cas de pré-éclampsie sévère, l'hypovolémie « relative » classiquement décrite chez ces femmes ne doit pas être compensée par un remplissage vasculaire important [23]. Une activité physique modérée aérobique au cours de la grossesse ne modifie pas le risque de pré-éclampsie [24]. Il n'existe pas de données suffisantes pour recommander le repos au lit ou une réduction de l'activité physique dans le but de prévenir la pré-éclampsie chez les femmes à risque modéré [25]. Le groupe d'experts français, préconise de traiter toutes les HTA sévères. Dans cette situation, le niveau manométrique est à lui seul porteur d'un risque élevé, en particulier d'accident vasculaire cérébral. Chez les patientes ayant une HTA légère à modérée, il est suggéré d'initier un traitement antihypertenseur dans un contexte plus global de risque cardio-vasculaire élevé ; celui-ci est défini par des antécédents personnels cardio-vasculaires, une association de plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire, une maladie rénale ou encore un diabète pré gestationnel [15]. Sur la base des informations du centre de référence des agents tératogènes (CRAT.fr), le traitement pharmacologique repose sur quatre molécules en première intention (classés par ordre alphabétique) : alpha méthyldopa, nicardipine, nifédipine, labétalol. Le choix de la molécule se fera en fonction du terrain. Toutefois une réserve doit être soulignée pour la nifédipine, bien que cette molécule ne soit plus utilisée couramment en France.

Le résumé des caractéristiques (RCP) de la nifédipine, mis à jour en juillet 2014, par l'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, a notifié des mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour la femme enceinte : « Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un risque tératogène et fœtotoxique de la nifédipine. En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à la nifédipine est insuffisant à ce jour pour pouvoir exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation de la nifédipine est déconseillée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive. Toutefois, la découverte d'une grossesse sous nifédipine n'en justifie pas l'interruption. En cas d'exposition au premier trimestre de la grossesse, une surveillance prénatale orientée sur le cœur et le squelette peut être envisagée » [2]. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et l'aliskiren ne doivent pas non plus être utilisés quel que soit le trimestre de la grossesse et sont contre-indiqués au 2e et

[1] [En ligne] Disponible sur :http://agence-prd.ansm.sante.fr (consulté le 18 octobre 2016)

3e trimestres de grossesse car ils sont fœtotoxiques [25]. S'appuyant sur les résultats la seule étude d'intervention randomisée, l'étude CHIPS [27], le consensus Français propose comme objectif tensionnel sous traitement une PAS inférieure à 160 mm Hg et une PAD comprise entre 85 et 100 mm Hg. Les auteurs de CHIPS ont démontré qu'il n'y avait pas d'intérêt à baisser drastiquement la PAD chez des patientes enceintes ayant une HTA préexistante à la grossesse ou une HTA gravidique, sauf si la femme était à très haut risque [15].

LE DEVENIR À LONG TERME : UN RISQUE À SURVEILLER !

La pré-éclampsie est une pathologie spécifique de la femme due à un défaut de placentation. Le pronostic vital maternel ou fœtal peut être sombre en l'absence de prise en charge coordonnée en centre spécialisé. Le seul traitement curatif est le retrait du placenta ischémié lors de l'accouchement. Hormis les traitements antihypertenseurs, les autres traitements préventifs des complications de la PE associent l'aspirine et le sulfate de magnésium. Sans être détaillés dans cet article, leurs indications sont clairement précisées dans le consensus français dans recommandations « 11, 15 et 16 » [15].

À plus long terme, ces femmes gardent un risque résiduel significatif [8, 28, 29] avec une surmortalité cardio-neuro-vasculaire [30]. Le risque relatif de développer une HTA est multiplié par 4 ; le risque de diabète et de syndrome métabolique, multiplié par 3 ; le risque de coronaropathie et d'accident vasculaire cérébral, multiplié par 2 [30]. Le risque d'accident et de décès cardio-neuro-vasculaires est d'autant plus important que la grossesse s'est compliquée d'accidents maternels et fœtaux ou encore que ceux-ci sont survenus précocement, avant 34 SA [29, 31, 32]. La récurrence des pré-éclampsies est également associée à un sur-risque d'insuffisance rénale chronique [29].

Selon la plupart des auteurs, il y a un véritable continuum du risque CV et métabolique chez la femme. La dysfonction endothéliale et le syndrome métabolique sont communs à la pré-éclampsie et la ménopause [7, 13, 34-37]. Durant la grossesse, la femme présente physiologiquement un profil métabolique « pro-athérogène ». Cet état se traduit par une hypercoagulabilité, une augmentation de l'activité inflammatoire, un débit cardiaque élevé suivie d'une insulino-résistance et d'une hyperlipémie. Lors de chaque grossesse, la femme a une élévation « physiologique » de son risque vasculaire et métabolique. Les femmes, ayant une pré-éclampsie, ont une réponse exacerbée et leur risque résiduel reste supérieur à celui d'une femme ayant eu une grossesse « normale ». En cas de récidive d'une pré-éclampsie, le risque résiduel est, après chaque épisode, un peu plus élevé. Il y a ainsi une sorte de « mémoire additionnelle » du risque [33, 36].

À partir des revues Pubmed, Embase et Cochrane et l'analyse de larges cohortes rétrospectives et prospectives, d'études « cas contrôle » et de méta-analyses, les experts des sociétés savantes considèrent désormais les HTA de la grossesse comme

une situation à risque cardio-neuro-vasculaire à part entière [2, 4, 12]. La meilleure compréhension de la physiopathologie de la pré-éclampsie permet aussi de mieux sensibiliser les professionnels de santé sur la nécessaire prise en compte des antécédents obstétricaux pour optimiser le dépistage et la prévention chez ces femmes sur le long terme [2, 4, 12, 31-33]. Dans tous les cas, les mesures d'hygiène de vie doivent être mises en place le plus tôt possible: alimentation équilibrée, réduction du poids, arrêt du tabac, activité physique régulière, gestion du stress. Le contrôle des facteurs de risque traditionnels est un autre impératif dans cette démarche préventive [37]. Plus récemment, le consensus français préconise des actions, innovantes pour certaines, pour optimiser le suivi au décours de l'accouchement. Il faut retenir principalement [15] :

— la remise aux patientes, à la sortie de la maternité, d'un courrier avec des explications sur la pré-éclampsie, les traitements en cours et les modalités de suivi tensionnel ;

— la « consultation d'information et d'annonce » dans les 2 mois du post-partum ;

— la réalisation d'un bilan à la recherche d'une cause curable d'HTA, 4 à 6 mois après l'accouchement ;

— la préparation d'une nouvelle grossesse avec les objectifs suivants: contrôler les facteurs de risque de la pré-éclampsie ; évaluer le contrôle de l'HTA ; substituer les traitements tératogènes ; différer une nouvelle grossesse si l'HTA n'est pas équilibrée ; remettre un carnet de suivi spécifique « HTA et grossesse » ;

— l'optimisation du dépistage et du contrôle des facteurs de risque dans le suivi à plus long terme, en particulier au moment de la ménopause.

Les propositions du consensus français [15] et des recommandations internationales sont légitimes car la prévention et la prise en charge de ces femmes à risque restent très insuffisantes [28]. Les professionnels de santé sont encore peu informés sur les spécificités féminines du risque cardio-neuro-vasculaire et les facteurs de risque émergeants.

La recherche des antécédents obstétricaux doit désormais faire partie de l'interrogatoire de toute femme à risque. L'éducation précoce des femmes est un autre enjeu majeur de santé publique [2,4,7,12,31]. La mise en place de parcours de soins dédiés, avec le médecin généraliste comme coordonnateur, devrait permettre d'améliorer nos pratiques, en s'appuyant sur une prise en charge plus globale de la santé des femmes. La médecine du travail et les planning familiaux doivent être impliqués dans cette démarche préventive en réseau, car ce sont souvent les seuls acteurs consultés par les femmes en précarité [1,34,37-41].

CONCLUSION

Les HTA de la grossesse dont la pré-éclampsie sont des pathologies spécifiques de la femme. Elles sont considérées, par les sociétés savantes, comme des facteurs de

risque cardio-neuro-vasculaires à part entière. La grossesse est une véritable opportunité de dépistage de ces femmes à risque, ayant parfois décroché d'un suivi coordonné préventif, par manque de temps ou par précarité sociale [34]. L'accompagnement plus structuré de ces femmes aux antécédents de PE devrait permettre de limiter les répercussions délétères de la « transition métabolique et vasculaire » de la péri-ménopause [42-44]. La femmes, les professionnels de santé et les tutelles doivent être informés de ces spécificités hormonales du risque cardio-neuro-vasculaire pour s'impliquer ensemble dans une démarche citoyenne de prévention indispensable en termes d'économie de la santé [1-3,4,37,41,44].

RÉFÉRENCES

[1] Aouba A, Eb M, Rey G, et *al.* Données sur la mortalité en France: principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. Bull Epidémiol Hebd. 2011;22:249-55.

[2] Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et *al.* Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the american heart association. Circulation. 2011;123(11):1243-62.

[3] Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V et *al.* Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. Eur Heart J. 2011;32(11):1362-8.

[4] Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Preeclampsia and future maternal health. J Hypertens. 2010;28(7):1349-55.

[5] Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et *al.* ; American Heart Association Stroke Council ; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing ; Council on Clinical Cardiology ; Council on Epidemiology and Prevention ; Council for High Blood Pressure Research. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45(5):1545-88. Erratum in: Stroke. 2014;45(10);e214. Stroke.2014 May; 45(5):e95.

[6] 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et *al.* ; Task Force Members. J Hypertens. 2013;31(7):1281-357.

[7] Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. Am J Med Sci. 2007;334(4):291-5.

[8] Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. Lancet. 2005; 366(9499):1797-803.

[9] Savitz DA, Danilack VA, Engel SM, Elston B, Lipkind HS. Descriptive epidemiology of chronic hypertension, gestational hypertension, and preeclampsia in New York State, 1995-2004. Matern Child Health J. 2014;18(4):829-38.

[10] Lu J, Zhao YY, Qiao J, Zhang HJ, Ge L, Wei Y. A follow-up study of women with a history of severe preeclampsia: relationship between metabolic syndrome and preeclampsia. Chin Med J (Engl). 2011;124(5):775-9.

[11] Pouta A, Hartikainen AL, Sovio U, Gissler M, Laitinen J, McCarthy MI, Ruokonen A, Elliott P, Järvelin MR. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. Hypertension. 2004;43(4):825-31.

[12] European Society of Gynecology (ESG) ; Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) ; German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R et *al.* ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011; 32(24):3147-97.

[13] Williams D. Pregnancy: a stress test for life. Curr Opin Obstet Gynecol. 2003;15(6):465-71.

[14] Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. JAMA. 2005; 294(21):2751-7.

[15] Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin JM, Denolle T, Fauvel JP, Plu-Bureau G, Tsatsaris V, Blacher J. Hypertension artérielle et grossesse. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, Filiale de la Société française de cardiologie. Presse Med. 2016;45(7-8 Pt 1):682-99.

[16] Krane NK, Hamrahian M.Pregnancy: kidney diseases and hypertension. Am J Kidney Dis. 2007;49(2):336-45.

[17] Macdonald-Wallis C., Silverwood RJ, Fraser A., Nelson SM, Tilling K., Lawlor DA, et *al.* Gestational-age-specific reference ranges for blood pressure in pregnancy: Findings from a prospective cohort. J Hypertens. 2015;33(1):96-105.

[18] Eguchi K, Ohmaru T, Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki H, et *al.* Ambulatory BP monitoring and clinic BP in predicting small-for-gestational-age infants during pregnancy. J Hum Hypertens. 2016;30(1):62-7.

[19] Denolle T, Daniel JC, Calvez C, Ottavioli JN, Esnault V, Herpin D. Home blood pressure during normal pregnancy. Am J Hypertens. 2005;18(9 Pt 1):1178-80.

[20] Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et *al.* ; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens. 2008;26(8):1505-26.

[21] van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, Papatsonis DN, Brown MA, Byaruhanga RN, et *al.* Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(5):624.e1-17.

[22] Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(7):CD001449.

[23] Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, Fetter WP, van Sonderen L, De Vries JI, Wolf H ; PETRA investigators. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. BJOG. 2005;112(10):1358-68.

[24] Meher S, Duley L. Exercise or other physical activity for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev 2006;2:CD005942.

[25] Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD003514.

[26] Center for Disease Control and Prevention. Postmarketing surveillance for angiotensin-converting enzyme inhibitor use during the first trimester of pregnancy-United States, Canada, and Israel, 1987-1995. JAMA. 1997;277:1193-4.

[27] Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et *al.* Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy.N Engl J Med. 2015;372(5):407-17.

[28] Brown DW, Dueker N, Jamieson DJ, Cole JW, Wozniak MA, Stern BJ, et *al.* Preeclampsia and the risk of ischemic stroke among young women: results from the Stroke Prevention in Young Women Study. Stroke. 2006;37(4):1055-9.

[29] Williams D. Long-term complications of preeclampsia. Semin Nephrol. 2011 Jan;31(1):111-22.

[30] Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. Obstet Gynecol. 2009;114(5):961-70.

[31] Newstead J, von Dadelszen P, Magee LA. Preeclampsia and future cardiovascular risk Expert Rev Cardiovasc Ther. 2007;5(2):283-94.

[32] Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2013 ; 28(1):1-19.

[33] Berends AL, de Groot CJ, Sijbrands EJ, Sie MP, Benneheij SH, Pal R, Heydanus R, et *al.* Shared constitutional risks for maternal vascular-related pregnancy complications and future cardiovascular disease. Hypertension. 2008;51(4):1034-41.

[34] Silva LM, Coolman M, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll HA, Hofman A, et *al.* Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia: the Generation R Study. J Hypertens. 2008; 26(6):1200-8.

[35] Al-Nasiry S, Ghossein-Doha C, Polman S, Lemmens S, Scholten R, Heidema W, et *al.* Metabolic syndrome after pregnancies complicated by pre-eclampsia or small for gestational age: a retrospective cohort. BJOG. 2014. doi: 10.1111/1471-0528.13117.

[36] Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? BMJ. 2002;325(7356):157-60.

[37] Berks D, Hoedjes M, Raat H, Duvekot JJ, Steegers EA, Habbema JD. Risk of cardiovascular disease after pre-eclampsia and the effect of lifestyle interventions: a literature-based study. BJOG. 2013;120(8):924-31.

[38] Adams T, Yeh C, Bennett-Kunzier N, Kinzler WL. Long-term maternal morbidity and mortality associated with ischemic placental disease. Semin Perinatol. 2014;38(3):146-50.

[39] Manten GT, Sikkema MJ, Voorbij HA, Visser GH, Bruinse HW, Franx A. Risk factors for cardiovascular disease in women with a history of pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. Hypertens Pregnancy. 2007;26(1):39-50.

[40] Mounier-Vehier C, Boudghene F, Delsart P, Claisse G, Kpogbemadou N, Debarge V, et *al.* Cœur, artères et femmes, un circuit de soins dédié aux femmes à risque cardiovasculaire. Annales de Cardiologie et Angéiologie. 2014;63:192-6.

[41] États Généraux vers un Plan Cœur. Pour une strategie nationale de prevention, de recherche, de prise en charge et d'accompagnement des personnes toucheμs ou menaceμs par une maladie cardiovasculaire, chapitre 1, « les femmes, les grandes oublieμs de la maladie cardiovasculaire. ». [En ligne] Disponible sur : sur www.fedecardio.org (consulté le 18 octobre 2016)

[42] Collins P, Rosano G, Casey C et *al.* Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. Eur Heart J. 2007;28(16):2028-40.

[43] Sarri G, Davies M, Lumsden MA. Guideline Development Group. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. BMJ. 2015;351:h5746.

[44] Collins P, Rosano G, Casey C et *al.* Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. Eur Heart J. 2007;28(16):2028-40.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1465-1473, séance du 18 octobre 2016

COMMUNICATION

Maladie coronaire chez la femme

Mots-clés : Femelle. Vaisseaux coronaires. Syndrome coronarien aigu. Infarctus

Key-words: Female. Coronary Vessels. Acute Coronary Syndrome. Infarction

Christian SPAULDING *

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

RÉSUMÉ

Même si l'incidence de la maladie coronaire est plus faible chez les femmes par rapport aux hommes, le taux de mortalité est plus élevé. Le diagnostic de maladie coronaire et notamment le syndrome coronarien aigu est plus difficile chez la femme en raison de symptômes atypiques. Les femmes présentant un infarctus sont en général plus âgées ; cependant la fréquence de l'infarctus du myocarde croit chez les femmes jeunes en raison de l'augmentation du tabagisme dans ce sous-groupe. Les femmes présentent des lésions coronaires moins sténosantes et moins diffuses mais ont plus souvent des symptômes d'angor. Les facteurs de risque cardiovasculaire classiques ont plus de poids chez la femme sur la survenue d'évènements intercurrents graves. Des mesures de prévention primaire orientées spécifiquement vers les femmes sont nécessaires. De même des études réalisées uniquement chez les femmes doivent être programmées pour mieux comprendre les paradoxes de la maladie coronaire chez la femme. Enfin, les professionnels de santé doivent savoir que le diagnostic de pathologie coronaire est plus difficile chez la femme, afin de détecter précocement cette maladie avant la survenue d'évènements aigus.

SUMMARY

Despite a lower prevalence of coronary artery disease in women compared to men, mortality rate is higher. Diagnosis of coronary artery disease, especially acute coronary syndrome is difficult in women due to atypical symptoms. Women with acute myocardial infarction are

* Hôpital Européen Georges Pompidou, Centre d'expertise de la mort subite, INSERM U 970, Université Paris Descartes, Paris

Tirés à part : Professeur Christina Spaulding, même adresse
Article reçu le 29 juin 2016, accepté le 20 octobre 2016

older. However, the rate of acute myocardial infarction is increasing in young women due to the rise of smoking in this group. Women present with less critical and less diffuse coronary artery lesions but have a higher rate of chest pain. The risk ratio of cardiovascular events due to risk factors is higher in women. Primary prevention targeted towards women are necessary. Studies including only women should be planned to better understand the physiopathology of coronary artery disease. Health care providers should be trained to understand the difficulty of diagnosing coronary artery disease in women, to prevent acute events such as acute myocardial infarction or sudden cardiac death.

INTRODUCTION

Même si l'incidence de la maladie coronaire est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, la mortalité cardiovasculaire est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès chez la femme devant le cancer du sein [1, 2]. C'est donc un problème de santé publique, qui nécessite des mesures de prévention spécifiques.

LA FRÉQUENCE DE LA MALADIE CORONAIRE EST MOINDRE CHEZ LA FEMME MAIS LA MORTALITÉ EST PLUS IMPORTANTE !

En Ile de France, les données prehospitalières et hospitalières des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST (STEMI) sont recueillies dans le registre e-MUST. Entre 2006 et 2010, 5840 hommes (78.9 %) et 1557 femmes (21.1 %) ont été inclus [3]. Les femmes sont plus âgées (72.1 ans [58.3-81.5] vs. 58.0 ans [50.1-67.8], p. <.0001). La mortalité intra-hospitalière est plus élevée chez les femmes : 254 (4.4 %) vs. 143 (9.4 %), p<.0001. Le délai entre le début de la douleur thoracique et l'appel au SAMU est plus long chez les femmes (1.3 heures [0.5-3.3] vs. 0.9 [0.4-2.4], p<.0001). Après des ajustements qui prennent notamment en compte cette différence de prise en charge et l'âge, la mortalité reste plus élevée chez la femme, sans explication nette.

MOINS DE LÉSIONS CORONAIRES SIGNIFICATIVES À LA CORONAROGRAPHIE MAIS UNE MORTALITÉ PLUS ÉLEVÉE

Chez la femme, l'athérome se répartit de façon plus homogène dans les artères coronaires donnant lieu à un remodelage concentrique alors que l'atteinte « masculine » se caractérise par des sténoses plus focales et significatives [4, 5]. De plus, les femmes présentent de façon plus fréquente une dysfonction microvasculaire entraînant une ischémie sous-endocardique même en l'absence de lésions coronaires significatives [5]. Dans l'étude WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study), la mesure de la réserve du flux coronaire montre une vasoréactivité anormale chez les femmes avec des syndromes angineux sans lésions significatives à la

coronarographie. [6]. Les syndromes coronariens aigus sans sténoses significatives se rencontrent plus souvent chez la femme que chez l'homme [7]. Même si les femmes présentant un syndrome coronaire aigu ont des lésions coronaires moins étendues, moins sténosantes et plus diffuses comparée aux hommes, le taux de mortalité et taux d'événements coronariens en l'absence de lésions coronaires obstructives sont plus élevée chez les femmes. Les érosions de plaque sont plus souvent rencontrées chez les femmes jeunes fumeuses avec des syndromes coronariens aigus. [8, 9]. Une dissection spontanée d'une artère coronaire, cause rare de syndrome coronaire aigu, se voit dans 90 % des cas chez des femmes d'environ 50 ans sans facteurs de risque. Ce syndrome est probablement lié à la dysplasie fibromusculaire qui se manifeste surtout chez les femmes. [10]. Enfin le spasme coronaire est plus fréquent chez la femme, notamment les fumeuses.

Ces différences liées au sexe dans la physiopathologie et la progression de la maladie coronaire à un âge moyen sont encore mal comprise et nécessite des études spécifiquement ciblés chez la femme.

PLUS DE SYMPTÔMES D'ANGOR MALGRÉ UNE FRÉQUENCE MOINDRE DE LÉSIONS CORONAIRES SIGNIFICATIVES

Dans la maladie coronaire stable, les symptômes d'angine de poitrine sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme même en l'absence de sténose coronaire significative, ce qui mène souvent à des hospitalisations et des coronarographies répétées [11]. Cependant, le pronostic des femmes avec un angor et sans lésions coronaires significatives est influencé par le nombre de facteurs de risque cardiovasculaires. Les femmes avec un angor et des lésions coronaires non significatives (< 50 %) ont un risque à 5 ans d'avoir un évènement coronarien de 50 % supérieur à celles qui ont un angor sans aucune lésion coronaire [8]. De plus, ce risque est pratiquement doublé pour chaque facteur de risque additionnel (diabète, hypertension....) [8]. La découverte de lésions coronaires non significatives chez la femme doit être une opportunité de mettre en place un dépistage et un traitement des facteurs de risque de la maladie coronaire.

LES MÊMES FACTEURS DE RISQUE QUE LES HOMMES MAIS AVEC UN POIDS PLUS IMPORTANT SUR LA SURVENUE D'ÉVÈNEMENTS INTERCURRENTS GRAVES.

Hommes et femmes partagent les mêmes facteurs de risque cardiovasculaires « classiques » : diabète, hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, mais ceux-ci ont un poids différent chez les femmes [13, 14]. Fumer a un effet particulièrement délétère chez les jeunes femmes avec une augmentation du risque de maladie coronaire de 60 % par rapport aux hommes, notamment chez les femmes prenant

des contraceptifs oraux [15]. L'hypertension artérielle est plus fréquente chez les femmes âgées et avec une plus grande fréquence d'accidents vasculaires cérébraux, d'hypertrophie ventriculaire gauche, ou d'insuffisance cardiaque à fonction préservée. Le diabète de type 2 s'accompagne aussi d'un risque de complication cardiovasculaire supérieure chez les femmes. Une méta analyse reprenant 37 études montrent que le risque de décès coronarien est de 50 % supérieur chez les femmes diabétiques par rapport aux les hommes [16]. Les raisons de ces excès de mortalité sont multiples : des lésions athéromateuses plus diffuses, une atteinte vasculaire plus importante, un traitement moins agressif du diabète... Chez les jeunes femmes, la prévalence de l'hypercholestérolémie est moindre que chez les hommes, mais au-dessus de 65 ans ce rapport s'inverse. L'hypertriglycéridémie et un taux bas de cholestérol HDL sont des facteurs de risque plus important chez la femme que chez l'homme. Dans le syndrome métabolique, le risque relatif d'une résistance à l'insuline, d'une hypertension, de la CRP-HS (C réactive protéine ultrasensible) est plus important chez la femme que chez l'homme.

L'augmentation du risque cardiovasculaire en post ménopause a longtemps été attribuée à la perte de l'effet protecteur des œstrogènes. Les œstrogènes circulant ont un effet régulateur sur les lipides, les marqueurs inflammatoires, la coagulation et un effet vasodilatateur direct sur la paroi vasculaire. Il paraissait donc logique de proposer une substitution hormonale en post ménopause pour réduire le risque cardiovasculaire. Malheureusement de grandes études randomisées n'ont pas confirmé ce bénéfice [17]. D'autres études ont même démontré une augmentation du risque cardiovasculaire chez les femmes de plus de 60 ans recevant une thérapie hormonale en post ménopause [18]. Une monothérapie par œstrogènes, plutôt qu'un traitement combiné, aurait un rôle protecteur d'un point de vue cardiovasculaire chez les femmes entre 50 et 59 ans [19]. Son utilisation pour la prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire n'est donc pas recommandée dans la population générale. Néanmoins, la substitution hormonale peut offrir d'autres bénéfices en post ménopause c'est pourquoi son utilisation doit être discutée au cas par cas.

Le stress, la dépression et l'anxiété sont associées avec un risque cardiovasculaire plus important chez les femmes que chez les hommes. La cardiomyopathie de stress est 9 fois plus fréquente chez les femmes. La surcharge pondérale ou l'obésité comme le manque d'une activité physique régulière sont également des facteurs qui accentuent le risque cardiovasculaire. Les maladies auto-immunes sont aussi plus fréquemment associées à une maladie cardiovasculaire chez les femmes que chez les hommes. Le risque cardiovasculaire est aussi plus important chez les femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du sein

Certains facteurs de risque sont spécifiques aux femmes. La survenue d'une pré-éclampsie ou d'un diabète durant la grossesse favorise la survenue de maladies cardiovasculaires à long terme. Il en est de même pour les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques ou une ménopause précoce.

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE CORONAIRE CHEZ LA FEMME : DES DIFFICULTÉS LIÉES AUX SYMPTÔMES ATYPIQUES

Comme nous l'avons vu précédemment, les symptômes sont souvent atypiques surtout chez les femmes en dessous de 55 ans. Or celles-ci ont la réputation d'être relativement protégées contre les maladies cardiovasculaires. Les différences dans la progression de l'athéromatose entre les femmes et les hommes peuvent expliquer en partie ces présentations plus atypiques. Lorsque la maladie progresse avec l'âge vers des lésions coronaires plus obstructives, les symptômes deviennent plus typiques et se rapprochent de ce que l'on observe chez l'homme.

L'épreuve d'effort simple a une moins bonne valeur diagnostique chez la femme que chez l'homme. Un examen d'imagerie (par exemple une scintigraphie) peut augmenter la performance diagnostique de la maladie coronaire chez la femme. Enfin, la coronarographie peut être prise en défaut. Les femmes peuvent avoir une vasoréactivité coronaire anormale qui contribue à la symptomatologie alors qu'elles n'ont pas de sténoses coronaires ou des sténoses non significatives.

LE MÊME TRAITEMENT MAIS DES EFFETS SECONDAIRES PLUS IMPORTANTS

Les femmes bénéficient autant des thérapeutiques de reperfusion (angioplastie ou thrombolyse) dans le syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST. Malheureusement, des registres montrent que les femmes présentent un délai à la reperfusion [3] et bénéficient moins souvent d'une coronarographie ou d'une angioplastie [20]. Les femmes bénéficient autant que les hommes du traitement médical (bêtabloquants, statines, antiaggrégants plaquettaires, anticoagulants) mais sont souvent moins bien traités que les hommes [20]. Cependant, une augmentation des complications hémmoragiques est retrouvée dans de nombreux registres sur les syndromes coronaires aigus où les patients sont traités par anticoagulants et une double antiaggrégation plaquettaire [3]. .Les femmes bénéficient également de la réadaptation cardiaque après un évènement aigu.

COMMENT RÉDUIRE LA MORTALITÉ LIÉE À LA MALADIE CORONAIRE CHEZ LA FEMME ?

Une éducation du public est nécessaire afin de faire connaître l'existence de la maladie coronaire chez la femme et ses symptômes afin de permettre un diagnostic précoce avant la survenue d'évènements graves, et une prise en charge rapide en cas d'occlusion coronaire. Les médecins, notamment les urgentistes et les cardiologues doivent tenir compte de l'atypie des symptômes chez la femme dans leur démarche

diagnostic. L'imagerie (scintigraphie, échographie ou IRM de stress) doit être préférée à l'épreuve d'effort lors de la recherche d'une ischémie myocardique. La lutte contre le tabagisme chez les jeunes femmes doit être intensifiée. Enfin, des programmes de recherche fondamentale doivent être crées pour mieux comprendre les particularités de la maladie coronaire chez la femme, et des études cliniques de prévention et de traitement doivent être réalisés soit spécifiquement chez la femme, soit en prévoyant une population suffisamment grande pour permettre des études de sous-groupe chez la femme [21, 22].

RÉFÉRENCES

[1] Healy B. The Yentl syndrome. N Engl J Med. 1991;325:274-276.

[2] Townsend et *al.* Cardiovascular disease in Europe, epidemiological update 2015. Eur Heart J. 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv428

[3] Benamer H, Bataille S, Tafflet M, Jabre M et *al.* Longer Pre-hospital Delays and Higher Mortality and in Women with STEMI: the e-MUST registry. Eurointervention. 2016;12(5):e542-9

[4] Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey Merz CN. Women and ischemic heart disease. Evolving knowledge. J Am Coll Cardiol. 2009;54:156-75.

[5] Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN, et *al.* ; National Institutes of Health- National Heart, Lung, and Blood Institute. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health- national Heart, Lung and Blood Institutesponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation WISE). Circulation. 2004;109:2993-9.

[6] Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et *al.* Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia. Results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2825-32.

[7] Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. JAMA. 2005;293:477-84.

[8] Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson D, Shaw LJ, Handberg EM, et *al.* Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease. A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women take Heart Project. Arch Intern Med. 2009;169:843-50.

[9] Arant CB, Wessel TR, Ridker PM, Olson MB, Reis SE, Johnson DB, et *al.* Multimarker approach predicts adverse cardiovascular events in women evaluated for suspected ischemia: a report from the NHLBI-sponsored WISE-study. Clin Cardiol. 2009;32:244-50.

[10] Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller ChE, Starovoytov A, Ricci D, Robinson S et *al.* Spontaneous Coronary Artery Dissection: Association With Predisposing Arteriopathies and Precipitating Stressors and Cardiovascular Outcomes. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7:645-55.

[11] Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyoralaù K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men. A systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. Circulation. 2008;117:1526-36.

[12] Anand S, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH et *al.* Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. Eur Heart J. 2008;29:932-40.

[13] Huxley R, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Lancet. 2011;378:1297-305.

[14] Maas AHE-M, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, et *al.* Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women Proceedings of the Workshop held in Brussels on Gender Differences in Cardiovascular disease, 29 September 2010, Eur Heart J. 2011;32:1362-8.

[15] Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ. 2006; 332:73-8.

[16] Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-33.

[17] Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et *al.* Women's Health Initiative investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med. 2003;349:523-34.

[18] O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et *al.* Early invasiveversus conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA. 2008;300:71-80.

[19] Manson J, Chlebowski RT, Stefanick M, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et *al.* Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Post stopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA. 2013;310 (13):1353-68.

[20] Simon T. FAST-MI: differences entre les hommes et les femmes Annal Cardiol Angiol. 2013; 62:221-6.

[21] McSweeney JC ; Rosenfeld AG ; Abel WM, Braun LT, Burke LE et *al.* Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: State of the Science A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;133:1302-31.

[22] Mehta LS ; Beckie TM ; DeVon HA ; Grines CL ; Krumholz HM et *al.* Acute Myocardial Infarction in Women A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;133:916-47.

DISCUSSION

M. Pierre BÉGUÉ

La précocité du tabagisme chez les jeunes filles est préoccupante. À cet âge où le développement n'est pas terminé, pensez-vous que les structures artérielles coronariennes sont encore plus sensibles ? Le tabac serait alors un véritable épiphénomène sur des cellules en croissance ?

Le tabagisme chez les jeunes filles est un véritable fléau. Dans FAST —MI, registre français des infarctus du myocarde, la fréquence et la mortalité de l'infarctus est en régression sauf dans un sous-groupe : les femmes jeunes. Le tabagisme est le facteur de

risque prédominant chez la femme jeune, et des actions vigoureuses doivent être prises pour lutter contre ce danger, notamment chez les jeunes filles

M. Pierre-François PLOUIN

Après un événement coronaire, est-ce que les hommes et les femmes sont également traités, et est-ce la réduction du risque relatif par les statines et les antiagrégants diffèrent entre les sexes ?

Certaines études ont montré des réductions du risque relatif moindre de certains médicaments chez la femme. Par ailleurs les femmes sont dans la plupart des registres moins bien traités que les hommes, avec des prescriptions moindres de médicaments essentiels tels que les statines ou les anti-aggrégants. Une éducation des médecins et du public est nécessaire pour corriger cette anomalie.

M. André KAHAN

Dans certaines connectivites, comme la sclérodermie systémique, maladie rare à grande prédominance féminine, chez les femmes avec douleurs thoraciques, souvent atypiques, avec artères coronaires proximales normales sur la coronarographie, l'atteinte organique ou fonctionnelle des artères coronaires distales est très fréquente ; les évaluations pharmacodynamiques ont montré une diminution de la réserve coronaire et une réversibilité, partielle, des anomalies de perfusion myocardique.

Pourrait-on envisager, dans la population générale des femmes en bonne santé apparente, avec douleurs thoraciques atypiques et artères coronaires proximales normales sur la coronarographie, une évaluation similaire pour préciser les mécanismes et la thérapeutique ?

L'atteinte de la microcirculation coronaire est plus fréquente chez la femme et peut expliquer les douleurs thoraciques chez des patients avec des coronaires angiographiquement normales. L'étude de la microcirculation est possible lors d'une coronarographie, mais n'est pas faite de façon routinière. Une approche non invasive est plus facile, mais moins spécifique

M. Daniel BONTOUX

M. Jean-Paul Bounhoure avait fait ici même, il y a quelques années, une communication sur la mortalité consécutive à une forte émotion. Les accidents dramatiques sont-ils en rapport avec la cardiomyopathie de stress, dont il vient d'être question, et sont-ils plus fréquents (ou moins rares) chez la femme que chez l'homme ?

La cardiomyopathie de stress est plus fréquente chez la femme.

M. Pierre GODEAU

Quel est l'intérêt des explorations coronaires dans les angors et cardiomyopathies normales ?

Quel est le mécanisme du takotsubo, cardiomyopathie de stress avec hypersécrétion de catécholamine ?

La coronarographie est l'examen de référence permettant d'affirmer ou d'éliminer une atteinte des coronaires. Elle permet également de faire des tests de provocation à la recherche d'un spasme coronaire. Elle ne permet pas d'éliminer (en dehors de la réalisation d'examens particuliers) les atteintes de la microcirculation.

Le mécanisme exact de la cardiomyopathie de stress est encore débattu. L'hypothèse la plus admise est celle d'une toxicité directe des cathécolamines sur le myocarde avec sidération transitoire.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1475-1484, séance du 18 octobre 2016

COMMUNICATION

Insuffisance cardiaque et sexe féminin

Mots-clés : Défaillance cardiaque. Femmes. Sexe. Grossesse. Traitement médicamenteux. Oestrogènes

Heart failure and female gender

Key-words: Heartfailure. WomEn. Sex. Pregnancy. Drug therapy. Estrogens

Yves JUILLIÈRE *

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

L'insuffisance cardiaque présente des particularités différentes selon le sexe. Ces disparités se caractérisent par une prévalence plus élevée selon l'âge et une morbi-mortalité moindre chez la femme que chez l'homme. Les étiologies diffèrent avec des particularités propres liées à la grossesse. Le statut hormonal pourrait expliquer ces différences. Des différences existent également en termes de traitement. Cependant, les recommandations internationales doivent s'appliquer, même si la validation de ces recommandations se fait à partir d'un pourcentage faible de femmes participant aux grands essais randomisés.

SUMMARY

The specificities of heart failure are different by gender. These disparities are characterized by higher prevalence according to age, and less morbidity-mortality in women than in men. Etiologies are different with specificities related to pregnancy. Hormonal status might explain these differences. In addition, there are differences in terms of treatment. However, international recommendations have to be applied, even if the validation of the guidelines is made from a weak percentage of women participating to the large randomized trials.

* Département de Cardiologie, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, CHU Nancy-Brabois, Allée du Morvan, 54500 — Vandœuvre-les-Nancy

Tirés à part : Professeur Yves Juillière, même adresse
Article reçu le 2 octobre 2016, accepté le 10 octobre 2016

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie grave, sévère et couteuse. Certaines différences font ressortir l'importance du sexe féminin dans cette pathologie. Tout d'abord, la femme présente des caractéristiques anatomiques cardiaques qui lui sont propres. Ainsi, le cœur féminin possède des cavités ventriculaires plus petites et une masse ventriculaire plus faible que celui des hommes, même lorsque les mesures sont rapportées à la surface corporelle [1]. Ensuite, le vieillissement de la population est très marqué dans nos sociétés industrialisées où il existe une proportion toujours plus forte de patients âgés, phénomène qui ne va qu'en s'accentuant avec une prédominance féminine qui s'élève au fil des tranches d'âge considérées. Les prédictions de l'OCDE. en 2015 font état d'une espérance de vie en France de 85,6 ans pour les femmes alors qu'elle n'est que de 79 ans pour les hommes [2]. Enfin, l'amélioration de la prise en charge des pathologies cardiovasculaires dans nos pays est liée à une meilleure prise en compte de la gestion des facteurs de risque associée à des traitements de plus en plus efficace. Cela a pour corolaire une diminution très nette de la mortalité cardiovasculaire, notamment en France [3], ce que l'on retrouve autant chez les hommes que chez les femmes, même si elle est plus importante chez les hommes. De ce fait, la France comme l'ensemble des pays industrialisés, voit sa population vieillir avec une proportion de personnes âgées de plus en plus féminine. C'est dans ce contexte que l'IC se développe, fruit de l'interaction entre de nombreuses étiologies et de nombreuses comorbidités pour aboutir à des atteintes de la fonction cardiaque entraînant soit une IC systolique soit une IC à fonction systolique préservée, l'ensemble étant aggravé par sa survenue chez des patients atteints de cardiopathies anciennes ou avec un cœur sain mais vieillissant [4].

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'IC est une maladie grave dont la mortalité est supérieure à celle de nombreux cancers tant chez l'homme que chez la femme [5]. La prévalence de l'insuffisance cardiaque augmente avec l'âge pour devenir extrêmement importante au-delà de 80 ans, concernant alors plutôt la femme que l'homme [6].

En 2013 en France, la moyenne d'âge des patients IC est de 78 ans et il existe une petite prédominance féminine de 51 à 52 % [7]. Cette prédominance féminine se retrouve autant dans l'IC aiguë ou l'IC chronique. Sur un échantillon de près de 70 000 patients hospitalisés pour la première fois pour IC en France en 2009 (moyenne d'âge de 79 ans) [8], on constate une incidence augmentant de façon extrêmement importante avec l'âge, cette incidence étant toutefois supérieure chez l'homme. La mortalité en cours d'hospitalisation ou dans les 30 jours qui suivent la sortie d'hôpital est de 10 % chez les femmes, 6 % durant l'hospitalisation et 4 % dans les 30 jours après la sortie. Les ré-hospitalisations de toutes causes durant le premier mois concernent 16,7 % des femmes [8]. Dans tous les cas, hommes ou femmes, la

mortalité globale apparaît largement supérieure lorsqu'on la compare à celle des patients non IC [9]. Toutefois, cette mortalité globale demeure discrètement moins élevée chez les femmes que chez les hommes. Néanmoins, si l'on regarde l'évolution de la mortalité globale des patients IC au fil des années en France, on constate une diminution régulière, passant de 41,3 % en 2000 à 28 % à 2010 chez la femme (courbe de diminution identique chez l'homme) [10]. Le problème de santé publique actuel demeure néanmoins le fait que le nombre d'hospitalisations tend à augmenter, cette augmentation étant surtout le fait des ré-hospitalisations après une première hospitalisation pour IC. [11]

L'IC atteint également la qualité de vie des patients survivants avec cependant un ressenti qui reste toujours meilleur chez la femme que chez l'homme [12].

PHYSIOPATHOLOGIE

Afin d'expliquer les différences qui existent entre l'homme et la femme dans le domaine de l'IC, on se tourne volontiers vers le rôle des hormones sexuelles, androgènes pour l'homme et œstrogènes pour la femme. Ces hormones auraient des effets systémiques avec parfois une prédisposition néonatale, et des effets directs sur les cellules cardiaques pour aboutir à des modifications au niveau des mastocytes, des fibroblastes, des cardiomyocytes et des cellules immunitaires [13]. Le rôle des œstrogènes serait globalement cardioprotecteur avec des effets vasodilatateurs, anti-apoptotiques et de limitation des principales hormones vasoconstrictives [13]. A l'opposé, les effets connus de la testostérone sont plutôt opposés et délétères avec hypertrophie, apoptose, inflammation myocardique et augmentation de facteurs immunitaires et fibrotiques [14].

ÉTIOLOGIES

Les femmes comme les hommes ont un risque de développer une IC secondairement à toutes les cardiopathies connues. Toutefois, des causes peuvent être retrouvées plus fréquemment chez la femme : hypertension artérielle, dysthyroïdie, diabète, obésité, valvulopathies et une certaine sensibilité à l'ischémie myocardique [15]. Les femmes peuvent présenter des formes particulières de cardiopathies : cardiopathies liées au chromosome X, cardiomyopathie du péripartum, cardiomyopathie de Tako-Tsubo, ou cardiomyopathie toxique avec une forte sensibilité à l'alcool ou aux antracyclines [16].

Néanmoins, la femme présente une mortalité globale moindre que celle de l'homme sans influence de l'étiologie ischémique. De même, ce risque moindre se retrouve, quel que soit le niveau de fraction d'éjection ventriculaire gauche ou l'âge [17].

Il n'empêche que l'IC à fraction d'éjection préservée et l'insuffisance cardiaque post-hypertensive sont plus fréquemment retrouvés chez la femme alors que l'étiologie ischémique ou l'étiologie diabétique est plus souvent le fait de l'homme [18].

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée

L'IC à fraction d'éjection préservée est liée à l'hypertension, au vieillissement mais aussi à certains facteurs de risque comme l'athérosclérose et le diabète. Il s'avère que ces éléments sont souvent présents chez la femme, ceci expliquant pourquoi cette pathologie concerne plus fréquemment le sexe féminin [19]. Au-delà de 45 % de fraction d'éjection ventriculaire gauche et quel qu'en soit la valeur, on retrouve une prédominance féminine certaine [20]. L'analyse des données des registres de populations européennes ou américaines donne les mêmes résultats : l'IC à fraction d'éjection préservée concerne les patients âgés, plus volontiers des femmes, avec plus d'hypertension artérielle et de fibrillation atriale et moins de cardiopathie ischémique et de diabète [21, 22]. La mortalité demeure plus faible dans l'IC à fraction d'éjection préservée [23].

Grossesse

La grossesse modifiant l'hémodynamique cardiaque et vasculaire, les femmes atteintes d'IC sont prédisposées à développer des complications lorsqu'elles sont enceintes. Ces complications peuvent être d'ordre cardiaques pour la mère elle-même mais aussi néonatales pour le fœtus. On retrouve aussi un risque accru d'hypertension induite par la grossesse et d'hémorragie du post-partum [24].

Dans ce contexte particulier qu'est une grossesse, il est possible de voir apparaître une cardiomyopathie du péripartum [25]. Il s'agit d'une forme non familiale d'IC du péripartum caractérisée par l'apparition d'une cardiomyopathie dilatée idiopathique liée à une dysfonction systolique ventriculaire gauche survenant habituellement dans les 3 derniers mois de grossesse ou dans les 6 mois suivant l'accouchement, alors qu'aucune autre cause d'IC n'est présente. L'incidence est importante dans les pays africains (1/100 à 1/1000 accouchements) et est en voie d'accroissement dans les sociétés industrialisées (aux Etats-Unis, on note un chiffre de 1/4300 accouchements en 1993 passant à 1/2200 en 2002) [25].

C'est une pathologie qui régresse volontiers dans les 6 mois suivant le diagnostic. D'ailleurs, la fréquence de l'amélioration est plus importante dans le cas d'une cardiomyopathie du péripartum que chez les femmes présentant des cardiomyopathies non liées au péripartum ou dans les cardiomyopathies dilatées atteignant les hommes [14]. La mortalité reste une mortalité peu sévère, ce qui n'exclut pas la possibilité de cas extrêmement graves pouvant conduire parfois jusqu'à la mise en place d'assistance ventriculaire gauche. Il existe un certain nombre de biomarqueurs de cette pathologie, biomarqueurs très spécifiques (NT-Pro-BNP, 16kDA-prolactine, interféron γ, captepsine D, microRNA-146a) mais aucun n'a fait la preuve d'un rôle majeur dans la pathologie [25].

TRAITEMENT

Les recommandations européennes viennent d'être de nouveau mises à jour en 2016 et font état d'un traitement de l'IC chronique extrêmement pointu [26]. Pour respecter les recommandations dans le domaine du traitement, un certain nombre d'éléments liés au sexe avec une influence biologique importante, doivent être considérés car pouvant venir influencer la thérapeutique : l'âge, le statut hormonal, l'existence d'antécédents de grossesse, les conditions de vie, la qualité d'accès aux soins, la profession, les coûts de traitements, la localisation géographique et la culture ethnique [27].

Traitement médicamenteux

Le traitement médical chronique est recommandé uniquement pour l'IC systolique et doit être le même pour les hommes que pour les femmes. L'impact qu'ont pu avoir ces recommandations sur la survie globale lors des dernières des décennies est bien établi par des courbes de survie s'améliorant au fil de l'introduction des différentes classes thérapeutiques depuis l'avènement des IEC en 1987 [28]. Toutefois en France, et malgré les mêmes recommandations, la prescription de la triple association de drogues recommandées (IEC, bêtabloquants et diurétiques) 30 jours après la sortie d'une hospitalisation pour IC, est extrêmement faible chez les hommes (37 %) comme chez les femmes (35 %) [8]. Il n'empêche qu'adapter ces recommandations, basées sur des grands essais cliniques, à la population féminine reste largement peu validé puisque seulement 20 à 25 % des femmes sont incluses dans ces différents essais cliniques.

Ainsi, lorsqu'on étudie les méta-analyses des grands essais cliniques portant sur les IEC, on constate que l'impact de ce traitement dans la population féminine reste peu marqué puisqu'il apporte une réduction de mortalité de seulement 8 %, non significative [29]. Par contre, les bêtabloquants conservent leur efficacité et ce, quel que soit le sexe [29].

La digoxine a fait également beaucoup parler d'elle avec une étude démontrant un sur-risque de mortalité chez les femmes traitées par digoxine [30]. Cela est en fait lié à une sensibilité à la digoxine plus marquée chez la femme. Les concentrations sériques étaient plus élevées que celles de l'homme avec un produit devenant délétère au-dessus de 1 ng/ml [31]. Ainsi, lorsqu'on cherche à obtenir une concentration de digoxinémie entre 0,5 et 1,1 ng/ml chez la femme, on voit disparaître l'effet toxique sur la mortalité et apparaît un effet favorable sur la réduction des hospitalisations pour IC, quelle que soit la fraction d'éjection ventriculaire gauche [32].

Au final, en matière de traitement médical, les IEC ont un effet moins favorable chez la femme que chez l'homme, les bêtabloquants ont un effet identique (à l'exception peut-être du métoprolol où l'effet chez la femme apparaît moins marqué) et il y a un effet important de la digoxine à prendre en compte en fonction de la concentration

sérique plasmatique [14]. Il n'y aurait pas de différence concernant les autres classes médicamenteuses recommandées, sous réserve encore une fois du faible nombre de femmes incluses dans les essais.

Traitement électrique

En matière de traitement électrique, les femmes ont une réponse beaucoup plus favorable à la resynchronisation que les hommes [14, 33]. Par contre, l'implantation d'un défibrillateur ne semble pas apporter de bénéfice net [14, 34].

Traitement de l'IC à fraction d'éjection préservée

Comme nous l'avons vu, la femme est plus souvent concernée par l'IC à fraction d'éjection préservée. Malheureusement, dans cette pathologie, il n'existe aucune recommandation thérapeutique puisque l'ensemble des essais cliniques qui l'ont concernée, se sont tous avérés négatifs [26].

CONCLUSION

L'insuffisance cardiaque concerne la femme dans plus de 50 % des cas et souvent des femmes âgées. Elles souffrent surtout de cardiopathie hypertensive ou valvulaire sans oublier les problèmes spécifiques liés à la grossesse. La survie globale est néanmoins meilleure chez la femme avec un rôle possiblement cardioprotecteur des oestrogènes. Les recommandations thérapeutiques sont constituées de preuves nettement moins robustes pour leur application chez la femme.

RÉFÉRENCES

[1] Salton CJ, Chuang ML, O'Donnell CJ, Kupka MJ, Larson MG, Kissinger KV et *al.* Gender differences and normal left ventricular anatomy in an adult population free of hypertension. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1055-1060.

[2] OCDE. Statistiques de l'OCDE sur la santé. [En ligne] disponible sur : www.OECD.org/fr/els/systemes-sante

[3] Aouba A, Péquignot F, Le Toullec A, Jougla E. Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004. Bull Epidémiol Hebd. 2007;35-36:308-314.

[4] Ertl G and Rutschitzka F. The year in cardiology 2013:heart failure. Eur Heart J. 2014;35:470-473.

[5] Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, and McMurray JJ. More " malignant " than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. Eur J Heart Failure. 2001;3:315-22.

[6] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014;129:e28-e292.

[7] Tuppin P, Rivière S, Rigault A, Tala S, Drouin J, Pestel L et *al.* Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. Arch Cardiovasc Dis. 2016;109:399-411.

[8] Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillière Y et *al.* First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. Arch Cardiovasc Dis. 2013;106:570-585.

[9] Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillière Y et *al.* Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: a national observational study. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107:158-168.
Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Juilliere Y, de Peretti C, and Olié V. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. Bull Epidémiol Hebd. 2014; 21-22:386-394.

[10] Gabet A, Juilliere Y,Lamarche-Vadel A, Vernay M, and Olie V. National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000-2012. Eur J Heart Fail. 2015;17:583-590.

[11] De Peretti C, Perel C, Tuppin P, Iliou MC, Juilliere Y, Gabet A et *al.* Perception de la santé et restrictions d'activité des adultes avec cardiopathie ischémique (CPI) et/ou insuffisance cardiaque (IC), France. Bull Epidémiol Hebd. 2014;9-10:172-181.

[12] Deschepper CF and Llamas B. Hypertensive cardiac remodeling in males and females. From bench to the bedside. Hypertension. 2007;49:401-407.

[13] Fairweather D, Cooper LT, and Blauwet LA. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy. Curr Probl Cardiol. 2013;38:7-46.

[14] Ginghina C, Botezatu CD, and Jurcut R. A personalized medicine target: heart failure in women. J Med Life. 2011;4:280-286.

[15] Shin JJ, Hamad E, Murthy S, Pina IL. Heart failure in women. Clin Cardiol. 2012;35:172-177.

[16] O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Pina IL, Granger CB et *al.* Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Circulation. 2007;115:3111-3120.

[17] Azad N, Kathiravelu A, Minoosepeher S, Hebert P, and Fergusson D. Gender differences in the etiology of heart failure: a systematic review. J Geriatr Cardiol. 2011;8:15-23.

[18] Scantlebury DC and Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? Curr Opin Cardiol. 2011;26:562-568.

[19] Cleland JGF, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et *al.* The Euroheart Failure Survey programme. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J. 2003;24:442-463.

[20] Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, et *al.* Differences between pts with a preserved and a depressed LV function: a report from the EuroHeart Failure Survey. Eur Heart J. 2004;25:1214-1220.

[21] Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL, et *al.* Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. J Am Coll Cardiol. 2003; 41:217-223.

[22] Kenchaiah S and Vasan RS. Heart failure in women: insights from the Framingham Heart Study. Cardiovasc Drug Ther. 2015;29:377-390.

[23] Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, et *al.* Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. Circulation. 2001; 104:515-521.

[24] Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, and Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. Eur Heart J. 2015;36:1090-1097.

[25] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et *al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-2200.

[26] Harvey RE, Coffman KE, and Miller VM. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. Womens Health. 2015;11:239-257.

[27] Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, and Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of HF with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006; 355:251-25.

[28] Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson, SW, Tu W, Maglione M, et *al.* Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A meta-analysis of major clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1529-1538.

[29] Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex differences in digoxin efficacy in the treatment of heart failure. N Engl J Med. 2002;347:1403-1411.

[30] Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group trial. A retrospective analysis. J Am Coll Cardiol. 2005;46:497-504.

[31] Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, et *al.* Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure:a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. Eur Heart J. 2006;27:178-186.

[32] Cheng YJ, Zhang J, Li WJ, Lin XX, Zeng WT, Tang K, et *al.* More favorable response to CRT in women than in men. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7:807-815.

[33] Bergau L, Seegers J, and Zabel M. Sex differences in ICD benefit. J Electrocardiol. 2014; 47:869-873.

DISCUSSION

M. Gilles CRÉPIN

Vous avez souligné l'effet protecteur des œstrogènes. Dans les différentes cohortes analysées d'insuffisances cardiaques mais surtout d'infarctus, avez-vous trouvé une relation avec l'hypo-œstrogénie de la ménopause (en particulier quand elle est précoce, avant 40 ans) et inversement avec les traitements œstrogéniques de substitution ?

Aucune relation n'a été démontrée entre l'hypo-œstrogénie de la ménopause et le pronostic de l'insuffisance cardiaque. Les traitements substitutifs n'ont pas fait preuve d'efficacité dans l'insuffisance cardiaque. Les résultats de petites études dans ce domaine sont contradictoires malgré l'évidence du rôle protecteur potentiel des œstrogènes en recherche fondamental.

M. Jacques MILLIEZ

Quels sont les risques des bêta-mimétiques pour traiter la menace d'un accouchement prématuré ?

Les bêta-mimétiques, du fait de l'accélération de la fréquence cardiaque qu'ils induisent, sont susceptibles d'aggraver l'insuffisance cardiaque.

M. Richard VILLET

Chez les patientes atteintes de cancer du sein nous utilisons des drogues cardio toxiques, je pense notamment aux anthracyclines et aux inhibiteurs d'HER2 comme le Trastuzumab (Herceptine) et je voudrais vous posez deux questions :

Y a-t-il des facteurs de risque à rechercher avant traitement qui pourraient modifier nos prescriptions (nous nous contentons de la FEV) ?

Il n'y a pas de facteurs prédictifs bien individualisés. On se contente de vérifier que la FEVG est normale avant l'instauration du traitement chimiothérapique et de la surveiller afin de stopper le traitement en cas d'apparition d'une altération de la FEVG.

À l'arrêt du traitement qu'en est-il de la récupération cardiaque et y a-t-il des moyens d'aider à une récupération éventuelle ?

À l'arrêt du traitement chimiothérapique, tout peut se voir : aggravation, stabilisation ou récupération. Mais la récupération est possible sous traitement par IEC et bêtabloquants. Ces patientes sont d'ailleurs souvent très réceptives au traitement bêtabloquant. En cas de récupération, on ne conseille pas d'arrêter les traitements médicaux même si aucune preuve n'existe de l'utilité d'un traitement au long cours après régression de l'atteinte myocardique.

M. Jean-Louis WEMEAU

Dans les causes d'insuffisance cardiaque, juste après l'hypertension artérielle, vous avez cité les dysfonctions thyroïdiennes. Faut-il craindre plutôt les états thyrotoxiques ou l'hypothyroïdie ?

Tous les types de dysfonctionnements thyroïdiens sont susceptibles de mener à une insuffisance cardiaque. L'hypothyroïdie peut conduire à l'apparition d'une cardiomyopathie dilatée. La thyréotoxicose peut entraîner une insuffisance cardiaque à débit élevé.

M. Jean-François CORDIER

Le cœur droit n'est-il pas méconnu, et l'insuffisance ventriculaire droite, par exemple en cas :

— *d'hypertension pulmonaire primitive ou médicamenteuse ;*

— *d'hypertension pulmonaire sur insuffisance cardiaque à fraction systolique préservée (où une réaction de la paroi vasculaire peut entraîner une hypertension pulmonaire) ;*

— *de maladie respiratoire chronique (par exemple bronchopneumopathie chronique obstructive) ?*

L'insuffisance ventriculaire droite est un des facteurs pronostiques majeurs de l'insuffisance cardiaque quel que soit le sexe. Un patient supporte en général une dysfonction ventriculaire gauche, même sévère sur le plan anatomique, tant que son ventricule droit fonctionne correctement. C'est la dégradation de cette fonction droite qui fait tomber le patient dans un état de défaillance cardiaque majeure. Cette fonction droite est aussi l'élément majeur à prendre en compte lorsqu'on envisage une transplantation cardiaque ou la pose d'une assistance ventriculaire. Le chirurgien cardiaque est très réfractaire à opérer les patients avec défaillance droite car il sait que cela est source de complications hémodynamiques majeures en post-opératoire. L'existence d'une insuffisance ventriculaire droite importante est d'ailleurs un critère d'exclusion pour le recours à ces gestes chirurgicaux.

De ce fait, l'étude de l'existence d'une hypertension artérielle vasculaire pulmonaire est systématique afin d'éliminer les patients présentant une atteinte vasculaire pulmonaire fixée.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1485-1496, séance du 18 octobre 2016

COMMUNICATION

Risque cardiovasculaire de la contraception hormonale chez la femme

Mots-clés : Thrombose. Contraception. Œstrogènes. Infarctus du myocarde. Accident vasculaire cérébral

Cardiovacular risk of hormonal contraception in women

Key words : Thrombosis. Contraception. Estrogens. Myocardial infarction. stroke

Sophie CHRISTIN-MAITRE *

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

RÉSUMÉ

La pilule œstroprogestative (EP) a vu le jour en 1960. Des cas de phlébites et d'embolie pulmonaire sous pilule EP ont été décrits immédiatement, dans les mois qui ont suivi. Malgré la baisse d'œstrogènes au cours des années, le risque vasculaire le plus important d'une contraception EP reste le risque veineux. Il est évalué entre 4 à 8/ 10 000 années-femmes. Ce risque est proportionnel à la dose d'œstrogène et au type de progestatif. Pour évaluer ce risque, l'association des deux composés, œstrogènes et progestatif, est à prendre en considération, et non pas uniquement la génération du progestatif. Le risque veineux augmente avec la présence d'une thrombophilie et l'âge de la femme, surtout après 40 ans. Il est à mettre en perspective avec le risque de thrombose du postpartum qui est de 40 à 60/ 10 000 AF. Le risque artériel d'infarctus ou d'accident vasculaire cérébral sous contraception EP est environ 10 fois plus faible que le risque veineux. La contraception progestative pure n'est pas associée à une augmentation du risque vasculaire veineux ou artériel.

La contraception EP représente encore à ce jour une avancée majeure pour les couples. Au vu de son efficacité, elle permet de planifier les grossesses et d'éviter les grossesses non désirées. De plus, elle présente des avantages non contraceptifs. Le risque vasculaire d'une

* Université Pierre et Marie Curie, INSERM U933, Service d'Endocrinologie, Hôpital Saint Antoine, AP-HP, 184 rue du faubourg St Antoine 75012 Paris ;
e-mail : sophie.christin-maitre@aphp.fr

Tirés à part : Professeur Sophie Christin-Maitre Service d'Endocrinologie, Hôpital Saint Antoine, AP-HP, 184 rue du faubourg St Antoine 75012 Paris
Article reçu le 2 novembre 2016

contraception EP existe mais il reste faible. Afin de le réduire, une éducation médicale est nécessaire afin que les praticiens recherchent systématiquement la présence de facteurs de risque veineux et artériels, pour chaque femme, à chaque renouvellement de la contraception. Des avancées sur les facteurs de risque de thrombose devraient minimiser encore plus le risque veineux dans les années à venir.

SUMMARY

A combined pill containing estrogen and progestin was born in 1960. Venous thrombosis and pulmonary embolisms have been reported in women taking this contraception, few months afterwards. Although the estrogen dose has been lowered over the years, the most important cardiovascular risk of a combined pill remains the venous thromboembolic (VTE) risk. It is estimated around 4-8/ 10 000 women-year (WY). It depends on the amount of estrogen as well as the type of progestin. In order to evaluate this risk, both components, such as estrogens and progestins should be taken into account, as the generation of the progestin by itself is insufficient. VTE risk increases in case of thrombophilia and with the age of the woman, especially after the age of 40. It should be put into perspective with the VTE risk observed in the postpartum period as it reaches 40-60/ 10 000 WY. The arterial risk of myocardial infarction and stroke in women taking a combined hormonal contraception is 10 times lower than the VTE risk. Hormonal contraception with progestin only is not associated with VTE risk or arterial risk.

Combined hormonal contraception still represents a major advance. Due to its efficacy, couples may plan their pregnancies and avoid undesired pregnancies. Furthermore, this type of contraception has non contraceptive benefits. The vascular risk remains low. In order to decrease this risk, physicians should be educated in order to evaluate cardiovascular risk factor, for each woman, at each treatment renewal. Advances on risks factors of thrombosis should minimize even more VTE risk within the next years.

INTRODUCTION

La première contraception œstroprogestative (EP) a vu le jour en 1960 sous le nom d'Enovid®. Entre 1961 et 1963 ont été décrits 347 cas de phlébite et 35 cas mortels d'embolie pulmonaire chez des femmes prenant ce type de contraception [1]. Dans ce chapitre, après un état des lieux des différents types de contraception utilisés à travers le monde et un rappel sur des différents types de contraception hormonale seront présentées les données sur les risques veineux et artériels des contraceptions œstroprogestatives ainsi que les risques des contraceptions progestatives pures.

ÉTATS DES LIEUX DE LA CONTRACEPTION

Selon les dernières données des Nations Unies, la prévalence de la contraception chez les femmes en âge de procréer, âgées de 15 à 49 ans dans le monde s'élève à 63 % [2]. Il est intéressant de noter que la répartition des types de contraception est très variable en fonction des continents. En effet, 28 % des femmes en Amérique latine,

24 % des femmes en Asie et 20 % en Amérique du Nord ont encore recours à la stérilisation féminine, contre moins de 5 % en Europe. La contraception hormonale, qui comprend la somme des pilules, des implants et des injectables est utilisée par moins de 10 % des femmes en Asie, 18 % des femmes en Amérique du Nord, 22 % des femmes en Amérique latine et 25 % des femmes en Europe. En France la contraception hormonale représente 40 à 50 % des méthodes contraceptives. À ce jour, plus de 104 millions de femmes à travers le monde utilisent au quotidien une contraception hormonale [3].

DIFFÉRENTS TYPES DE CONTRACEPTION HORMONALE

Parmi les contraceptions hormonales, il est important de distinguer les contraceptions œstroprogestatives (EP), des contraceptions progestatives pures.

Les contraceptions œstroprogestatives

Les contraceptions EP se distinguent tout d'abord par la quantité d'œstrogènes contenue dans chaque comprimé. La majorité des pilules contiennent de l'éthinyl estradiol (EE), un œstrogène puissant non dégradé au niveau digestif. Les pilules disponibles à l'heure actuelle contiennent de 50 à 10 microgrammes (μg) d'EE. Il existe de plus, depuis 2009 en France, une pilule contenant du valérate d'estradiol qui est un œstrogène de synthèse, métabolisé en 17 β estradiol au niveau de la paroi intestinale à la dose de 1, 2, 3 mg selon les comprimés. Depuis 2009, il existe une pilule contenant du 17 β estradiol à la dose de 1,5 mg par comprimé. Le type du progestatif contenu dans la pilule EP détermine la génération de la pilule œstroprogestative. Les progestatifs de première génération, très peu utilisés à l'heure actuelle, sont la noréthistérone et le lynestrénol. Les progestatifs de 2^{e} génération sont le lévonorgestrel, le norgestrel et ceux de 3^{e} génération le gestodène, le norgestimate et le désogestrel. Le terme de génération vient de l'époque à laquelle le progestatif a été utilisé dans les pilules EP. Au fil des années de nouveaux progestatifs ont été développés et utilisés dans les pilules EP, afin d'avoir un effet androgénique plus faible. Les dernières pilules disponibles contiennent d'autres progestatifs, comme l'acétate de cyprotérone, la drospirénone, l'acétate de chlormadinone et le dienogest. Ces progestatifs ont été appelés 4^{e} génération mais ils devraient plutôt être classés en « nouveaux progestatifs » ou « autres progestatifs ». Le progestatif contenu dans les pilules EP, disponibles à l'heure actuelle, joue un rôle antigonadotrope. L'œstrogène est présent essentiellement pour régulariser les saignements et éviter la carence œstrogénique secondaire à l'insuffisance gonadotrope. Les contraceptions œstroprogestatives sont disponibles surtout sous forme de pilule mais aussi de patches ou d'anneaux vaginaux.

Les contraceptions progestatives pures

Les contraceptions progestatives pures comprennent surtout les microprogestatifs, qui jouent un rôle essentiellement local, en modifiant la glaire et la mobilité des spermatozoïdes. Certaines pilules contraceptives possèdent un rôle antigonadotrope, cependant moins important que l'effet des contraceptions EP, raison pour laquelle la prise de ce type de contraception doit être très régulière. La contraception avec des molécules appelées macroprogestatifs, même si elle est utilisée en France, n'a pas d'autorisation de mise sur le marché car l'indice de Pearl n'a jamais été déterminé pour ce type de contraception. Elles possèdent un effet antigonadotrope et sont réservées aux femmes qui ont des contre-indications aux autres contraceptions. La contraception progestative pure existe aussi sous forme d'un implant contenant de l'étonogestrel, mis en place dans le bras, avec un inserteur, pour une durée de 3 ans. De plus, deux types de dispositifs intrautérins ou système intra-utérin (SIU) contenant respectivement 52 ou 13,5 mg de lévonorgestrel, sont disponibles. Une contraception progestative très utilisée aux États-Unis et dans les pays en voie de développement mais très peu en France est l'injection intramusculaire d'acétate de médroxyprogestérone, pour une durée de 3 mois. Une autre forme de contraception progestative est la contraception d'urgence. Elle existe sous forme d'un comprimé de lévonorgestrel à 1,5 mg. Il existe une autre forme de contraception d'urgence disponible en France, l'acétate d'ulipristal, qui fait partie d'une nouvelle classe de molécule les SPRMs pour Selective Progesterone Receptor Modulators.

RISQUE VEINEUX DES CONTRACEPTIONS ŒSTROPROGESTATIVES

Le principal risque des contraceptions EP est le risque veineux. En effet, la Food and Drug Administration (FDA) a publié sur son site en 2011, un rapport sur le nombre d'évènements cardiovasculaires chez les femmes sous pilule [4]. Ces chiffres ont été établis sur un total de 898 251 années-femmes. Pour 10 000 années femmes, le nombre d'infarctus est de 0,67, le risque d'accident vasculaire cérébral de 0,87 et le risque de maladie veineuse thromboembolique de 6,96. Le risque veineux est ainsi 10 fois plus élevé que le risque artériel.

Le risque veineux comprend la somme des phlébites, des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses cérébrales. Ce risque avec la prise de la première pilule Enovid® a été décrit dès 1961 et la relation avec la concentration d'EE a été établie dans les années qui ont suivi. Cette pilule contenait un œstrogène, le mestranol, qui est équivalent à une dose de 150 μg d'EE. Ainsi, une diminution progressive de la dose d'EE a eu lieu au cours des années avec en parallèle une diminution du risque de thrombose veineuse [5]. Ce risque est passé d'environ 40 pour 10 000 utilisatrices dans les années 60 à un risque égal à 4 à 8 pour 10 000 utilisatrices à l'heure actuelle. Si la corrélation entre la concentration d'EE et le risque de phlébite est bien établie pour une dose supérieure à 35 μg, il n'existe pas de démonstration formelle d'une corrélation entre le risque de thrombose et une dose inférieure à 35 μg, c'est-à-dire

égale à 25, 20, 15 ou 10 μg d'EE. Le risque veineux dépend non seulement de la dose d'EE mais aussi du type de progestatif contenu dans la pilule EP. En effet, le risque de phlébite chez une femme non utilisatrice est de 2 à 4 pour 10 000 femmes, chez une femme utilisant une pilule de 2e génération de 4 à 6 pour 10 000 femmes, et avec une pilule de 3e génération de 6 à 8 pour 10 000 femmes [6, 7, 8]. Il est important de comparer ce risque absolu au risque veineux observé lors d'une grossesse qui est de 5 à 20 pour 10 000 et surtout par rapport au risque veineux observé dans les 12 semaines du postpartum qui est de 40 à 60 pour 10 000 [9]. Ainsi le risque veineux observé en postpartum immédiat d'une grossesse normale est 10 fois plus élevé que le risque observé lors de la prise d'une pilule. Selon la méta-analyse réalisée par Plu-Bureau et *al.*, le risque de phlébite d'une pilule contenant un progestatif de type drospirénone par rapport à celui d'une pilule contenant du lévonorgestrel est de 1,7 (IC 95 % : 1,4-2,2) [10]. Ce risque est proche de celui des pilules contenant de l'acétate de cyprotérone, puisqu'il est de 1,8 (1,4-2,3) [10]. Une équipe d'épidémiologistes de Londres a publié dans le British Medical Journal (BMJ) une méta-analyse du risque veineux, évaluant tous les types de pilule EP [11]. Cette analyse a permis de quantifier le risque veineux en tenant compte à la fois de la dose d'EE et du type de progestatif. Elle montre que si le risque relatif de thrombose est de 1 chez la femme non utilisatrice de pilule EP, il est de 4 pour une femme prenant une pilule contenant 30 ou 35 μg d'EE associé à de la drospirénone ou de l'acétate de cyprotérone. Par contre, ce risque relatif est supérieur à 5 pour une pilule contenant du lévonorgestrel, progestatif de 2e génération avec 50 μg d'EE. À l'inverse, le risque est seulement de 2,5 pour une pilule contenant du norgestimate, progestatif de 3e génération avec 35 μg d'EE [11]. Ainsi la notion de génération, tenant compte du type de progestatif est devenue obsolète. Pour chaque pilule EP, il est nécessaire de tenir compte à la fois de la quantité d'œstrogène contenu dans la pilule EP ainsi que du type de progestatif. Une étude de cohorte française, publiée récemment dans le BMJ, a inclus presque 5 millions de femmes [12]. Cette étude réalisée par des médecins de la caisse d'assurances maladie et de l'ANSM (Agence Nationale pour la Sécurité Médicamenteuse) a eu pour but d'étudier le nombre d'évènements cardiovasculaires chez des femmes utilisant des pilules EP remboursées, sur une période allant de juillet 2010 à septembre 2012. Il s'agit d'un suivi de cohorte. Le critère primaire de jugement était la première hospitalisation pour un évènement vasculaire chez une femme sous contraception EP. Pour les pilules contenant du lévonorgestrel, le nombre d'embolies pulmonaires observé a été statistiquement plus faible pour des doses d'EE de 20 μg versus des doses de 30 à 40 μg, avec un risque de 0,74 (IC 95 % 0,59-0,91). La différence était significative pour les pilules contenant du désogestrel mais non pour celle contenant du gestodène [12]. Cette étude suggère que pour un même progestatif, le lévonorgestrel, il existe un risque plus faible lorsque la dose d'EE est de 20 versus 30 ou 40 μg d'EE. Cependant cette étude de cohorte ne peut représenter une preuve formelle d'un risque moindre d'une dose de 20 versus 30 à 40 μg d'EE. Il est à noter que les pilules contenant des progestatifs de 3e génération et les autres progestatifs ne sont pas évalués dans cette cohorte puisque ces pilules ne sont pas remboursées en France.

Le risque veineux dépend d'autre part, de l'âge de la femme. En effet, Lidegaard et *al.* ont montré sur les cohortes de femmes au Danemark, que le risque de phlébite augmente avec l'âge, même chez les non utilisatrices de pilule [8]. Chez les utilisatrices, ce risque devient très significatif après l'âge de 39 ans. Il existe de plus un effet starter, c'est à dire un risque veineux plus élevé la première année de prise de pilule EP. A van Hylcklama et *al.* ont montré que le risque par rapport aux non utilisatrices était de 12,6 (IC 95 % 7,1-22,4) lors des 3 premiers mois de la prise d'une pilule EP [7]. Cet effet starter est en grande partie dû à la révélation de pathologies de la coagulation. Une étude récente italienne cas-contrôle, réalisée sur 909 femmes, vient de montrer que le risque veineux est le plus élevé lors d'une prise courte d'une pilule EP chez une femme ayant une thrombophilie par rapport au risque d'une prise longue ou très longue chez une femme sans thrombophilie [13], avec des risques respectivement de 62,2 (IC 95 % 29,8-129,6) versus 6,6 (IC 95 % 4,9-8,8). Dans cette étude, les pathologies de la coagulation les plus fréquentes étaient dans 14,4 % des mutations du facteur V Leiden, dans 13,3 % des mutations du gène de la prothrombine, dans 13,4 % des homocystéinémies et dans 12 % des élévations du facteur VIII. Les anomalies de la protéine C, de la protéine S et de l'antithrombine n'étaient présentes que dans 5,3 % des cas de thrombose [13]. À ce jour, la Haute Autorité de Santé recommande de prendre en compte les facteurs de risque plutôt que de dépister systématiquement la thrombophilie. Il est donc important dans l'interrogatoire de rechercher un antécédent thromboembolique veineux personnel mais aussi familial au premier degré, survenu avant l'âge de 50-60 ans. L'absence d'antécédents familiaux ne permet cependant pas d'éliminer un trouble de coagulation, probablement parce que certaines étiologies d'anomalies de la coagulation ne sont pas encore identifiées. L'étude PILGRIM, étude cas-contrôle réalisée à Marseille a eu pour but de déterminer les facteurs de risque de survenue de thrombose veineuse chez les femmes sous pilule EP [14]. Les facteurs retrouvés sont la thrombophilie sévère mais aussi l'obésité et un tabagisme actif. Pour la première fois, un groupe sanguin différent du groupe O a été retrouvé comme un facteur de risque de thrombose. L'explication du lien entre le groupe sanguin et la thrombose reste inconnue à ce jour. Des recherches sur des polymorphismes génétiques associés au risque de thrombose veineuse sont en cours et pourraient permettre de mieux cibler les femmes à risque de thrombose veineuse.

Le mécanisme de survenue d'un évènement veineux sous pilule EP fait intervenir essentiellement la modification des protéines hépatiques, en particulier des facteurs de la coagulation sous l'effet des œstrogènes. L'EE est un œstrogène puissant, qui ne se lie pas à la SHBG (Sex Hornome Binding Globulin). Contrairement au 17 β estradiol, l'EE est peu métabolisé au niveau hépatique et réalise plusieurs passages hépatiques. Un marqueur suggéré comme un des meilleurs marqueurs de l'effet œstrogénique d'une pilule EP est la modification du taux de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) lors de la prise de cette pilule. En effet, le taux de cette protéine s'élève sous l'effet des œstrogènes. Il est associé de manière positive à la résistance à la protéine C activée et à la génération de thrombine [15]. Cependant, ce taux n'est

pas toujours corrélé à la survenue d'évènements thrombotiques veineux. Il est à noter que le risque de thrombose veineuse est identique quelle que soit la voie d'administration de la contraception EP. En effet, il est identique entre la pilule, le patch ou l'anneau vaginal contenant de l'EE [16]. Le risque veineux chez les femmes utilisant une pilule contenant du valérate d'estradiol ou du 17β estradiol n'est pas publié à ce jour. Il est à noter que si la dose des pilules contenant de l'EE est aux alentours de 20 à 30 μg par comprimé, la dose de 17β estradiol est de 1 à 3 mg. Des données concernant le risque veineux des pilules contenant un œstrogène différent de l'EE devraient être disponibles courant 2017.

LE RISQUE ARTÉRIEL DES CONTRACEPTIONS ŒSTROPROGESTATIVES

Le risque artériel comprend la somme du risque d'infarctus du myocarde et du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique. Une méta-analyse réalisée par Baillargeon et *al.* en 2005, a montré avec les pilules contenant moins de 50 μg d'EE, un risque d'infarctus égal à 1,84 (IC 95 % 1,38-2,44) et un risque d'accident vasculaire cérébral égal à 2,12 (IC 95 % 1,56-2,86) par rapport aux non utilisatrices [17]. Il existe donc un léger sur risque mais il est important de rappeler que ce risque en risque absolu est extrêmement faible dans cette population de femmes jeunes. La revue de Pettiti et *al.*, publiée dans le New England Journal of Medicine en 2003, a évalué l'excès de cas d'infarctus du myocarde et/ou d'accident vasculaire cérébral, imputables à la prise de la pilule EP, en fonction des tranches d'âge des femmes, entre 20-24 ans, 30 –34 ans et 40-44 ans [18]. Parmi les femmes non fumeuses, ces chiffres d'excès de pathologie cardiovasculaire sont respectivement de 0,4/ 0,6/ 2 pour 100 000 AF d'utilisation, pour les 3 tranches d'âge. Ils passent à 1/2/20 parmi les fumeuses et 4/7/29 chez les femmes hypertendues. L'Organisation Mondiale de la Santé vient de publier la 5e édition des critères de prescription d'une contraception et recommande comme seul geste clinique à réaliser lors d'une prescription d'une pilule EP, la prise de la pression artérielle [19]. Ces chiffres d'excès d'infarctus et d'accidents vasculaires cérébraux montrent une augmentation importante du risque artériel, surtout après l'âge de 40 ans. Ainsi, la prescription de pilule EP après cet âge est à éviter. En présence de facteurs de risque vasculaire, comme une dyslipidémie, un diabète, une obésité ou un tabagisme, des précautions d'emploi de la contraception EP sont à respecter. Des recommandations de prescription de la contraception chez les femmes à risque vasculaire ont été émises par la Société Française d'Endocrinologie et ont été reprises par l'HAS [20]. Dans la revue de Pettiti, il est intéressant de comparer les chiffres d'accidents vasculaires avec le nombre de décès imputables à une grossesse au sein des mêmes tranches d'âge. Les décès liés à la grossesse sont respectivement de 10/ 12/45, soit des chiffres beaucoup plus élevés que lors de la prise d'une pilule [18]. G Plu-Bureau et *al.* en 2013, ont réalisé une méta-analyse illustrant le fait qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative du risque d'infarctus myocardique ou d'accident vasculaire ischémique cérébral sous pilule EP, en

fonction du type de progestatif qu'il soit de 2e ou de 3e génération [21]. Une étude Cochrane évaluant le risque artériel des pilules EP a été publiée fin 2015 [22]. Parmi les 1298 études publiées dans la littérature, 24 ont été retenues. Les données ont montré que le risque relatif des utilisatrices versus les utilisatrices pour l'accident vasculaire ischémique est de 1,7 (IC 95 % 1,5-1,9), pour l'infarctus de 1,6 (IC 95 % 1,2-2,1). Ces chiffres sont assez proches de la méta-analyse de 2003. L'étude Cochrane ne montre pas de différence de risque artériel en fonction du type de progestatif. Par contre le risque cardiovasculaire artériel est plus élevé pour les pilules contenant plus de 50 μg d'EE [22]. Cependant ces pilules ne sont quasiment plus utilisées à l'heure actuelle. L'étude de cohortes ayant inclus presque 5 millions de femmes françaises a montré après ajustement sur le type de progestatif, un risque d'accident vasculaire cérébral moindre pour les pilules contenant 20 μg d'EE versus 30-40 μg d'EE, avec un risque relatif de 0,82 (IC 95 % 0,7-0,96) [12]. Cette baisse du risque relatif est aussi constatée pour le risque d'infarctus avec un risque relatif de 0,56 (IC 95 % 0,39-0,79). Comme il s'agit d'une étude de cohortes, il n'existe pas de preuve absolue et il pourrait exister par exemple un biais de prescription. Cependant la prescription d'une pilule contenant 20 μg d'EE aurait pu être plus importante chez des femmes ayant un facteur de risque vasculaire plus élevé, ce qui aurait à l'inverse majoré le risque artériel.

RISQUES VEINEUX ET ARTÉRIEL DES CONTRACEPTIONS PROGESTATIVES PURES

Il existe beaucoup moins de données disponibles sur les risques vasculaires des contraceptions progestatives pures. Une des raisons principales est que leur prescription est moins diffuse et plus récente, en particulier pour l'implant ou les dispositifs intra-utérins contenant un progestatif. Une méta-analyse a montré l'absence de risque veineux sous contraception progestative pure, à l'exception de l'acétate de médroxyprogestérone [23]. Une étude réalisée à Brest, a inclus 502 femmes, âgées de moins de 50 ans, ayant un antécédent de thrombose veineuse. En raison de la contre-indication aux œstrogènes, vu l'antécédent de phlébite, certaines femmes étaient sous contraception progestative pure et d'autres sous contraception non hormonale. Cette étude de cohorte a montré une absence de différence statistiquement significative sur le taux de récidive de phlébite entre les deux groupes de femmes [24]. Ainsi, le risque veineux sous contraception progestative n'est pas augmenté. Dans cette étude, aucune femme n'était sous acétate de médroxyprogestérone.

En ce qui concerne le risque d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus, il n'existe pas d'augmentation du risque sous contraception progestative pure, sauf avec l'acétate de médroxyprogestérone [25, 26].

Ainsi, la contraception progestative pure semble une contraception idéale sur le plan cardiovasculaire. Cependant, ce type de contraception n'est pas toujours bien

tolérée car elle peut être associée à des troubles du cycle à type de spotting ou de saignements abondants. De plus, certaines contraceptions progestatives, comme l'implant et surtout l'acétate de médroxyprogestérone peuvent induire une certaine prise de poids. Enfin, sachant que leur effet antigonadotrope est le plus souvent faible, ces contraceptions n'ont pas d'effet bénéfique sur l'acné et/ou la pilosité et elles peuvent éventuellement les majorer.

CONCLUSION

Les contraceptions EP ont représenté et représentent encore à l'heure actuelle une avancée majeure pour la vie des femmes, et des couples, car elles permettent de planifier la survenue de grossesses et d'éviter les grossesses non désirées. Leur principal risque sur le plan statistique est le risque veineux qui reste cependant faible. Le risque artériel est exceptionnel mais souvent avec des répercussions cliniques graves. Quelques évaluations ont été réalisées et ont montré que ces risques devraient pouvoir être évités dans environ 40-50 % des cas, si les facteurs de risque étaient systématiquement bien pris en considération. Ainsi, la prévention auprès des médecins et l'éducation des médecins et des femmes représentent des étapes majeures dans la prescription d'une contraception hormonale. L'OMS vient de publier en 2016 la 5e édition des recommandations de prescription d'une contraception [19]. Pour chaque prescription, il est nécessaire de mettre dans un plateau de la balance le risque veineux et le risque artériel et dans l'autre plateau, l'efficacité, la tolérance et les effets non contraceptifs de la pilule EP comme la diminution de la dysménorrhée, des métrorragies, de l'acné et de l'hirsutisme et même la diminution du risque de cancer de l'ovaire.

La contraception idéale du futur devra être une contraception tout aussi efficace et tout aussi bien tolérée, avec les mêmes bénéfices que les pilules EP mais avec un risque vasculaire si possible encore plus faible.

RÉFÉRENCES

[1] Tyner ET. Oral contraception and venous thrombosis. JAMA. 1963;185:131-2.

[2] [En ligne] Dispnible sur : www.un.org/en/development/desa/population/publications/dataset/contraception

[3] Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27:3-12.

[4] [En ligne] Dispnible sur : www.fda.goc/Drugs/ DrugSafety/ucm^{2}777346.htm

[5] Bottiger LE, Boman G, Eklund G, Westerholm B. Oral contraceptives and thromboembolic disease : effets of lowering oestrogen content. Lancet. 1980;1:1097-101.

[6] Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis : meta-analysis. BMJ. 2001;323:131-4.

[7] van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effets of oestrogen dose and progestogen type : results of the MEGA case-control study. BMJ. 2009; 339:e2921.

[8] Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses : Danish cohort study BMJ. 2011;343:e6423.

[9] [En ligne] Disponible sur : www.fda.goc/Drugs/DrugSafety/ucm^{2}99305.htm

[10] Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico. M Hormonal contraceptives and venous thromboembolism : an epidemiological update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27:25-34.

[11] Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis : systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2013;347 : e 5298.

[12] Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, Alla F, Zureik M. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke and myocardial infarction in five million French women : cohort study. BMJ. 2016;353:e2002.

[13] Martinelli I, Maino A, Abbattista M, Bucciarelli P, Passamonti SM, Artoni A, et *al.* Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study. Throm Res. 2016;141:153-57.

[14] Suchon P, Ai Frouh F, Henneuse A, Ibrahim M, Brunet D, Barthet MC, et *al.* Risk factors for venous thromboembolism in women under combined oral contraceptive. The PILI Genetic Risk Monitoring (PILGRIM) study. Thromb Haemost 2016; 115:135-42.

[15] Hugon-Rodin J, Alhenc-Gelas M, Hemker HC, Brailly-Tabard S, Guiochon-Mantel A, Plu-Bureau G, et *al.* Sex hormone-binding globulin and thrombin generation in women using homronal contraception. Biomarkers. 2016;1-5 [epub ahead of print]

[16] Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception : follow-up study, Denmark 2001-10. BMJ. 2012;344:e2290.

[17] Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease : a meta-analysis J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:3863-70.

[18] Pettiti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. N Engl J Med. 2003;349:1443-50.

[19] [En ligne] Dispnible sur : www.who.int/reproductivehealth/publication/family_planning/Ex-Summ-MEC-5/en

[20] Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, Chabbert-Buffet N, Christin-Maitre S, Conard J, et *al.* Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders : guidelines of the French Society of Endocrinology. Ann Endocrinol. 2012;73:469-87.

[21] Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease : an epidemiological update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27:35-45.

[22] Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives : the risk of myocardial infarction and ischemic stroke cochrane Database Syst Rev. 2015 ; 8:CD011054.

[23] Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM . Progestin-only contraception and thromboembolism : a systematic review. Contraception. 2016;30037-46 [epub ahead of print]

[24] Le Moigne E, Tromeur C, Delluc A, Gouillou M Alavi Z, Lacut K, et *al.* Risk of recurrent venous thromboembolism on progestin-only contraception : a cohort study. Haematologica. 2016;101:12-4.

[25] Chakhtoura Z, Canonico M Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke : a meta-analysis. Stroke. 2009;40:1059-62.

[26] Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only conraceptives and the risk of acute myocardial infarction : a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1169-74.

DISCUSSION

M. Pierre GODEAU

Faut-il faire une recherche systématique de thrombophilie avec une prescription de pilule contraceptive. Serait-ce trop coûteux en politique de santé publique ?

Plusieurs sociétés savantes européennes et la Haute Autorité de Santé se sont posé la question de la recherche systématique d'une thrombophilie avant la prescription d'une pilule oestroprogestative. La réponse à l'heure actuelle est qu'il n'est pas souhaitable de faire cette recherche. Les arguments sont que d'une part toutes les anomalies de la coagulation ne sont pas décelables lors d'un bilan de thrombophilie, que d'autre part la présence de certaines anomalies ne s'accompagne pas obligatoirement de la survenue de thromboses sous pilule. Il n'existe pas à ce jour d'étude ayant prouvé que le dépistage permettait d'éviter des évènements thromboemboliques. De plus, des études de modélisation économique suggèrent que le rapport coût-efficacité de la recherche de thrombophilie est très élevé. En effet le nombre d'évènements potentiellement évités serait très faible pour un coût très important. Il est par contre recommandé de rechercher des antécédents thromboemboliques personnels ou familiaux, survenus avant l'âge de 50-60 ans, chez un apparenté du 1er degré et d'évaluer à chaque prescription et/ou renouvellement de pilule oestroprogestative, les facteurs de risque de thrombose.

Mme Marie-Odile RÉTHORÉ

Dans beaucoup de centres on exige la prise de contraceptif pour les jeunes femmes handicapées mentales. Je constate beaucoup de phlébites en particulier chez les trisomiques 21. Que faire en cas de cardiopathie congénitale ?

S'il existe une cardiopathie congénitale, la contraception à privilégier est la contraception progestative. En effet, une contraception oestroprogestative est contre-indiquée en cas de pathologie cardiaque avérée. Sachant que la contraception progestative, en dehors de l'acétate de médroxyprogestérone ne comporte pas de risque veineux, un implant progestatif représente potentiellement une bonne solution.

M. Jean-Yves LE GALL

Des études ont-elles été réalisées pour confirmer et préciser la notion de prédisposition génétique ?

Des études sont en cours afin de mieux connaître les prédispositions génétiques de risque de thrombose veineuse. À titre d'exemple, l'étude PILGRIM (PILI Genetic Risk Monitoring), coordonnée par le groupe de PE Morange à Marseille a évalué différents polymorphismes situés sur les gènes *KNG1, F11, F5, F2, PROCR, FGG, TSPAN et SLC44A2*. À ce jour, une vingtaine de variation de gènes sont connues comme impliquées dans le risque veineux. Ces polymorphismes représentent cependant moins de 5 % de l'héritabilité de thrombose. Ainsi, des recherches sont nécessaires pour mieux connaître les populations à risque de thrombose.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1497-1498, séance du 18 octobre 2016

Conclusion de la séance thématique : « Pathologie cardio-vasculaire et sexe féminin »

Jean-Paul BOUNHOURE * et André VACHERON *

La séance thématique proposée et construite par Jean-Paul Bounhoure, comporte quatre communications et démontre que les femmes ne sont pas à l'abri du risque cardiovasculaire même avant la ménopause :

— La première communication présentée par Claire Mounier-Vehier, Professeur de Médecine Vasculaire au CHU de Lille et Présidente de la Fédération Française de Cardiologie, est consacrée aux hypertensions de la grossesse et au devenir maternel.
— La seconde prononcée par le Professeur Christian Spaulding, Professeur de Cardiologie à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP), est consacrée à la maladie coronaire chez la femme. Christian Spaulding est l'un des meilleurs spécialistes de l'angioplastie coronaire en France.
— La troisième, consacrée à l'insuffisance cardiaque chez la femme est prononcée par le Professeur Yves Juilliere du CHU de Nancy, qui a présidé la Société Française de Cardiologie en 2014 et 2015.
— La quatrième consacrée aux risques cardiovasculaires de la contraception chez la femme, est prononcée par le Professeur Sophie Christin-Maitre, collaboratrice de notre collègue, Philippe Bouchard, qui a dû se déplacer à l'étranger.

L'hypertension artérielle de la grossesse est un facteur de risque indépendant. Elle n'est pas univoque. Elle peut préexister à la grossesse, être véritablement gestationnelle, survenant pendant ou après la 20e semaine d'aménorrhée, s'accompagner de protéinurie, c'est la prééclampsie qui peut être sévère avec œdème aigu du poumon, troubles neurologiques, HELLP syndrome, et en l'absence d'un traitement hypertenseur efficace, évoluer vers l'éclampsie avec ses crises tonicocloniques et des accidents maternels et fœtaux parfois dramatiques. A long terme, la prééclampsie laisse un risque résiduel d'hypertension artérielle chronique, d'insuffisance rénale, de morbidité et de mortalité cardiovasculaire et cérébrovasculaire justifiant un suivi au long cours après l'accouchement souligné par le consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle (HTA et grossesse) de décembre 2015.

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Même si l'incidence de la maladie coronaire est plus faible chez la femme que chez l'homme, sa mortalité est plus élevée. Ses symptômes sont souvent atypiques, son diagnostic et sa prise en charge cardiologique souvent retardés. La tabac semble encore plus délétère pour les coronaires féminines avec érosions des plaques athéromateuses, favorisant la thrombose et l'infarctus, surtout en cas de contraception estroprogestive (surrisque de 60 %).

L'insuffisance cardiaque est une pathologie sévère relativement fréquente chez la femme âgée et très âgée. L'hypertension artérielle, les valvulopathies, notamment le rétrécissement aortique calcifié, la fibrillation auriculaire en sont les causes les plus fréquentes, provoquant des insuffisances cardiaques, avec fraction d'éjection préservée. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, sont moins efficaces que chez l'homme. Les bêtabloquants ont un effet identique.

Madame Sophie Christin-Maitre a rappelé que la contraception estroprogestative qui a vu le jour en 1969 avec l'ENOVID, est la méthode de contraception la plus utilisée en France en raison de son efficacité et da sa simplicité d'utilisation. Mais elle comporte des risques vasculaires surtout veineux, de phlébites et d'embolies pulmonaires (risque 2 à 6 fois plus élevé que chez les non utilisatrices, surtout en cas d'âge supérieur à 35 ans, de surpoids et d'antécédents familiaux de thrombose). Le risque de thrombose artérielle, compliqué d'accident vasculaire cérébral est 5 à 10 fois plus faible que le risque veineux. Il est favorisé par l'hypertension artérielle et surtout le tabagisme. Avant 35 ans et plus encore après, l'association tabac-pilule estroprogestative augmente significativement le risque d'infarctus myocardique et cérébral.

Comme nous l'avons indiqué au début de la séance, il est capital de détecter et de prendre en charge **précocement** tous les facteurs de risque cardiovasculaire chez la femme comme chez l'homme.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1499-1504

PRÉSENTATIONS D'OUVRAGE

Séance du 27 septembre 2016

Michel Huguier. Trois grands esprits de la Renaissance sur les routes de l'Europe, Loyola, Sittow, Vésale. Éditions Fiacre, 2016. 1 vol. 283 p.

Les récits de voyage sont toujours source d'enseignement. Tantôt, ce sont les voyageurs, eux-mêmes, qui les racontent, tantôt ce sont des écrivains curieux de l'époque où ils ont eu lieu et des personnages qui les ont accomplis. Michel Huguier, qui est un grand voyageur, est de ceux-là. Son goût de l'histoire l'a déjà conduit à écrire un livre sur une année charnière de la III^e^ république, 1905, et un autre sur le devenir de l'Indochine Française durant la Seconde Guerre mondiale. Dans ce nouvel ouvrage, il quitte le XX^e^ siècle pour le XV^e^ et le XVI^e^, période de la Renaissance qui connut une profonde transformation de l'Europe avec la découverte du Nouveau Monde, le retour aux sources gréco-latines de notre civilisation, les débuts de l'imprimerie, une floraison de grands artistes, peintres, sculpteurs et architectes, la Réforme et la Contre-réforme tridentine, la démonstration de la rotation de la Terre autour du Soleil et, enfin, la connaissance de l'anatomie du corps humain et les débuts de la chirurgie. Michel Huguier a choisi de nous parler des voyages de trois personnages de cette époque, un peintre, Michel Sittov, un prêtre, Ignace de Loyola, un anatomiste et chirurgien, André Vésale.

Michel Sittov est un peintre oublié dont on peut encore admirer quelques œuvres de motif religieux dont l'assomption de la Vierge, l'ascension du Christ, le couronnement de la vierge et un portrait de Marie-Madeleine sous les traits de Catherine d'Aragon. Né à Reval, en Livonie qui inclut l'actuelle Estonie, en 1468 ou 69, il fit son éducation à Bruges dans l'atelier de Memling. Ses voyages ont été dictés par la recherche de commanditaires. Il a, pour cela, fréquenté les principales cours européennes dont celle d'Isabelle de Castille à Tolède, celle d'Henri VII à Londres où il peignit, Catherine d'Aragon, première épouse du futur Henri VIII, celle de Philippe Le Beau à Bruxelles. Il retourna ensuite à Reval récupérer l'héritage de son père que son beau-père lui disputait. Puis, il recommença ses pérégrinations, toujours dans les cours européennes où sa réputation lui assurait des commandes. Appelé au Danemark par Christian II, il fut ensuite convié à la cour de Marguerite d'Autriche à Malines, puis revint en Espagne récupérer des dettes non soldées. C'est là qu'il peignit la Pieta de la Chapelle royale de Grenade. Il retourna, enfin, à Reval où il passa les dernières années de sa vie, homme connu et respecté, titulaire de charges administratives dans la Cité telle la maîtrise de l'Ordre de Saint Canut. Comme on le voit, curieusement pour un peintre, il n'alla jamais en Italie et resta toujours inspiré par les maîtres flamands. Décédé en 1525 ou 26, il connut les premières

années de la Réforme puisque Luther afficha dès 1517 sa célèbre « protestation » sur les portes de la cathédrale de Wittenberg, mais mourut dans la foi catholique. Michel Sittov, comme beaucoup de peintres de cette époque, voyagea donc beaucoup, appelé par les grands, fuyant les épidémies et les guerres. Ses œuvres voyagèrent aussi beaucoup alors qu'il était en vie et, bien sûr, plus tard suite aux acquisitions des amateurs et des musées. Il est toujours possible d'en admirer quelques-unes que caractérisent l'harmonie des couleurs, les contrastes entre ombres et lumière et une composition centrée sur un personnage sans ajouts secondaires.

Avec Ignace de Loyola né 25 ans après Sittow, on aborde l'histoire de la Contre-réforme et la fondation de l'ordre des jésuites. Il naquit à Azpeitia en Pays basque espagnol d'une famille de petite noblesse et eut une jeunesse tumultueuse, s'adonnant au jeu, aux aventures galantes et à l'usage des armes. Blessé au siège de Pampelune dont il assurait la défense contre une coalition Franco-Navarraise, il revint à Azpeitia, la jambe cassée, et dut rester immobilisé. Il passa alors son temps à lire des ouvrages religieux. Il réfléchit à sa vie passée et, pour expier ses péchés, décida de faire pénitence en allant en pèlerinage à Jérusalem, décision encouragée par ce qu'il appelle « une visitation » de Notre-Dame et de l'Enfant Jésus. Il traversa l'Espagne vivant d'aumônes et distribuant aux pauvres tout l'argent qui lui était donné. Il arriva à trouver un bateau à Barcelone partant pour Gaète dont le capitaine accepta de le faire voyager gratuitement. Il arriva à Rome sans jamais être découragé par les multiples difficultés rencontrées. Il reçut l'autorisation du pape de se rendre en Terre Sainte et marcha jusqu'à Venise. Grâce à l'appui d'un compatriote rencontré par hasard il obtint une audience du Doge qui l'autorisa à embarquer pour Chypre, possession de Venise. De là, il trouva un autre bateau qui l'amena à Jaffa, puis chemina jusqu'à Jérusalem où il fut logé par les franciscains qui, pour des raisons de sécurité, limitèrent ses déplacements aux lieux saints chrétiens de la ville. Après un court séjour, il repartit par le même chemin et, après avoir subi une tempête, toucha terre dans les Pouilles et remonta la côte adriatique jusqu'à Venise. De là, il suivit la vallée du Pô et, après avoir été arrêté par les Impériaux, puis par les Français qui étaient en guerre, il arriva à Gênes d'où un bateau le conduisit à Barcelone. Là, il décida de perfectionner ses connaissances en latin et théologie à l'Université Alcala de Henares, près de Madrid. En même temps, il constitua un groupe de compagnons auxquels il donnait des exercices spirituels. Il poursuivit ses études à Salamanque et, enfin, à Paris où il resta 8 ans. Il vécut toujours d'aumônes, impressionnant par sa charité et son mépris de l'argent. Il passa avec succès ses examens, puis retourna en Espagne qu'il quitta après un bref séjour pour revenir en Italie, d'abord à Bologne, puis à Venise où il retrouva ses compagnons et fut ordonné prêtre. Ne pouvant retourner en Terre Sainte du fait de la guerre avec les Ottomans, il rejoignit Rome. Là, il rédigea ses célèbres « exercices spirituels » et les statuts de l'ordre qu'il souhaitait créer avec ses compagnons, statuts qui seront approuvés par Paul III. Il mourut à Rome en 1556. Le compte-rendu de son autopsie que M. Huguier a examiné montre une fistule entre les voies biliaires et une branche de la veine porte. Même s'il n'a pas participé au Concile de Trente, Ignace de Loyola a

formé les théologiens qui y ont réaffirmé les dogmes de l'Église catholique. Ses voyages ont servi d'exemple aux pères jésuites qui, avec François Xavier, sont partis évangéliser le Japon et la Chine dès le XVI^e^ siècle et, un siècle plus tard, le Paraguay. Des trois voyageurs dont M. Huguier est le biographe, c'est certainement celui qui a le plus marché ayant fait tous ses voyages sur la terre ferme à pied.

Le troisième héros de Michel Huguier, né en dernier à Bruxelles en 1514, est André Vésale. De famille médicale, il étudia dans sa ville natale, puis alla poursuivre ses études à Montpellier et, enfin à Paris où il vécut à la même époque qu'Ignace de Loyola. Formé par Jean Fernel et Sylvius qui a laissé son nom à l'artère sylvienne, Vésale n'était pas satisfait par l'enseignement livresque conforme aux écrits de Galien qu'on lui infligeait, assorti de rares autopsies faites par des barbiers ignorants. Devenu maître es Arts, Vésale regagna Louvain et continua à se passionner pour l'anatomie. Rencontrant des difficultés pour obtenir des cadavres à disséquer, il partit à Padoue où il soutint sa thèse et, déjà célèbre, devint à 23 ans chargé de cours, puis rapidement titulaire de la chaire d'anatomie. Disséquant de nombreux cadavres, ce qui n'était pas interdit par l'Église au XVI^e^ siècle, mais limité à l'enseignement, il put rectifier des affirmations de Galien, comme la communication interventriculaire. C'est à Padoue qu'il prépara et publia son ouvrage célèbre d'anatomie « De humanis corporis fabrica » dont nous possédons un exemplaire de l'édition originale à la bibliothèque de l'Académie. Cet ouvrage à la base de la terminologie anatomique encore usitée actuellement comporte plus de 300 illustrations décrivant le corps humain. La célébrité de Vésale lui assura de nombreuses propositions. Resté peu de temps à Pise, il la quitta pour devenir premier médecin de l'empereur Charles-Quint en 1543. Il le suivit dans ses déplacements nombreux dans ses états couvrant l'Espagne, les Pays-Bas, une partie de l'Italie, de la France actuelle et de l'Allemagne. Il rencontra vraisemblablement Ambroise Paré à Hesdin dans le Pas-de-Calais, ville conquise aux Français par les Impériaux. Vésale et Ambroise Paré étaient dans les deux camps opposés, et se trouvèrent ensemble au chevet du Seigneur de Martigues blessé durant le siège. Après l'abdication de Charles-Quint en 1555, Vésale rejoignit son successeur, Philippe II qui s'installa à Madrid. La célébrité de Vésale lui attirait une riche clientèle. En 1557, il fut appelé en consultation auprès d'Henri II, blessé à la tête au cours d'une joute, mais ne put que constater la sévérité des lésions. Michel Huguier rétablit ensuite la vérité sur le pèlerinage de Vésale à Jérusalem qu'il décida lui-même après avoir obtenu l'accord du roi et, non, sur l'injonction de l'Inquisition. Il partit de Venise, passa par Chypre et arriva à Jérusalem où il resta 5 mois. Reparti avec l'intention d'occuper de nouveau la chaire d'anatomie de Padoue après la mort de Fallope, il tomba malade sur le bateau et fut débarqué à Zante au sud de Corfou où il mourut.

Ce livre est la preuve de la culture étendue de Michel Huguier. Pour nous éclairer, il a rédigé des annexes qui relatent en détail des événements concomitants aux voyages de ses trois héros. Le lecteur peut ainsi mieux comprendre leurs décisions, leurs réussites et leurs échecs. Je ne peux que vous engager à le lire.

Raymond Ardaillou

Bull. Acad. Natle Méd., *200*, nº 7, 1499-1504

Séance du mardi 4 octobre 2016

Marie Boissière *Bretonneau, correspondance d'un médecin*. Tours : Presses universitaires François-Rabelais, 2016. 3 tomes, 1655 pages.

En 2012 pour le 150e anniversaire de la mort du « médecin de Tours », l'Université de Tours a formulé le projet de réunir toute sa correspondance, et de le proposer à une élève archiviste-paléographe de l'école nationale des chartes. Marie Boissière fut pressentie à cette fin et elle accepta de mener à bien sa thèse d'école des chartes, qu'elle soutiendra en 2013.

Marie Boissière a un bac sciences mention bien, une licence d'histoire et lettres modernes de la Sorbonne. Elle a été élève conservateur à la BNF au département des sciences et des techniques, à la *Health Sciences* de l'Université du Michigan, ainsi qu'à Bethesda, à Lyon, à Caen, à l'institut national d'histoire de l'art. Elle est actuellement à 29 ans conservateur à la BNF.

Une partie de la correspondance du « médecin de Tours » (1778-1862) avait été publiée par Paul Triaire et sa biographie par le doyen Émile Aron, qui m'en avait gratifié.

Le travail de Marie Boissière porte sur la correspondance, de 1798 où Pierre Fidèle Bretonneau (PFB) commence ses études à Paris et tient au courant de ses difficultés son père jusqu'à 1859, soit trois ans avant son décès. Cette correspondance porte, pendant 61 ans, sur 494 lettres écrites ou reçues par plus de 40 correspondants. Analysées en détail, elles proviennent de la BU Émile Aron de Tours, du fonds Cloquet, l'ancien professeur de dessin de PFB, conservé à la bibliothèque municipale de Tours. Des lettres proviennent de l'académie nationale de médecine, de la BIU de Paris, mais aussi de Londres, Uppsala et il est probable que d'autres sont encore dans des mains privées après achat en salles de ventes.

Le premier tome, de 333 pages, porte sur la formation à l'exercice de la pratique du médecin de Tours, comme il sera appelé, après avoir été d'abord officier de santé à Chenonceaux, à la suite de son père.

En 1801, à 23 ans il épouse sa première femme, de 23 ans son aînée, Marie-Thérèse Adam, lectrice et héritière de Mme Dupin, la propriétaire du château. PFB s'installe à la Renaudière propriété de son épouse, où il dispose d'un jardin et d'un laboratoire où il se livre à des expériences, réalise des pipettes, des thermomètres, des baromètres, car il est habile de ses mains. Par le neveu de celle-ci, le préfet le nommera maire de Chenonceaux de 1803 à 1807.

La place de médecin-chef à l'hospice de Tours se libérant, s'il veut y accéder, il lui faut être docteur. Il part à nouveau à Paris, où il soutiendra sa thèse en 1814, à 36 ans, sur l'effet des pansements compressifs dans les lésions cutanées. A. Dubois y siégeait, critiqué par le chirurgien Alexis Boyer et défendu par Philippe Pinel qui lui dira qu'il faut avoir le courage de combattre l'opinion des professeurs quand on a de bonnes raisons ; c'est le seul moyen de faire avancer l'art.

Le deuxième tome est plus volumineux, 745 pages, car il concerne la période la plus féconde, de 1820 à 1840. Devenu médecin-chef de l'hospice général de Tours, il recueille des observations cliniques et pathologiques, avec les interrogations et réactions aux découvertes et idées nouvelles développées par PFB.

Ces travaux et idées de P.F.B s'inscrivent dans la révolution médicale au début du XIXe siècle, comme si la Révolution avait libéré les esprits de la gangue scolastique préalable.

PFB est dans la lignée de l'école anatomo-clinique de Bichat, Corvisart et Laennec. Mais, son grand mérite est d'avoir conçu la spécificité des maladies, d'après les lésions spécifiques qu'il observe dans la diphtérie et la dothiénentérie, qui sera appelée fièvre typhoïde, alors même que leur agent causal microbien est encore inconnu. Sa conception de la contagion et de la spécificité des maladies ouvre la voie à Pasteur et à la microbiologie et fait l'objet des échanges épistolaires de PFB avec ses élèves Velpeau, le chirurgien et Trousseau, le médecin, qui le soutiennent contre l'impérialiste doctrinaire Broussais. Ce dernier prétendait à l'inverse, qu'un déterminant commun aspécifique, une gastro-entérite, entraînerait des réactions particulières selon les patients, le terrain, et ainsi les maladies, qu'il traitait de manière univoque par saignées et purgations. Il prolongeait en somme le diafoirisme sectaire dénoncé par Molière et avançait trop tôt la notion de terrain génétique.

Ses élèves veillent aussi que les idées originales de leur maître ne tombent pas dans le domaine public, en raison de sa négligence à écrire. Quelle curieuse rétention à communiquer aux sociétés savantes, alors qu'il est un épistolaire aussi affirmé, mais j'en ai connu de la sorte.

La qualité de la relation entre maître et élèves est touchante, très éloignée des comportements actuels. Trousseau n'omet jamais d'achever ses lettres sans assurer son maître de toute sa reconnaissance. La réputation de PFB est telle qu'il reçoit des lettres de son autre élève Lassègue, de l'influent Chaptal, du chansonnier Béranger, de l'anglais William Stokes. Il écrit même à Claude Bernard.

Le troisième tome est celui de la retraite, de 1841 à1862. Retraité oui, mais pas en retrait. Il est sollicité pour examiner et traiter des malades. Mérimée lui demande conseil. Tocqueville fait état de lettres restées sans réponse. C'est le médecin non parisien le plus connu dans toute l'Europe. La retraite est l'occasion pour PFB de se livrer entièrement à sa passion pour l'horticulture, il échange des plants et des graines et communique ses secrets de jardinier. Il est aussi apiculteur.

En résumé, cette correspondance, réunie et commentée avec la maîtrise d'une chartiste, montre le vrai visage d'un médecin d'exception. Il le doit à son caractère. D'être un homme libre, ne tenant pas compte de l'opinion d'autrui, sûr de ce que François Jacob, le prix Nobel, appelait « sa statue intérieure », la force de son moi, la partie la plus intime modelée tout au long de la vie, au gré des évènements et des rencontres.

Le caractère, c'est cela qui compte, non l'avoir, le savoir ou le talent, « essayez de tenir davantage vos résolutions » écrit-il à Armand Trousseau dans la lettre 214 de

1827. La meilleure preuve d'indépendance d'esprit de PFB en est dans sa vie intime, conjugale. Il se marie en premières noces avec une femme de 23 ans son aînée. De telles unions, il est vrai, n'étaient pas exceptionnelles après la Révolution, car elles comportaient des avantages pour les impécunieux. Ainsi fit Vicq d'Azyr. Pendant son veuvage, PFB entretiendra une relation avec une divorcée et s'occupera de son fils, comme un père. Lui qui n'engendrera pas d'enfants, sera l'égal d'un père pour ses élèves, qui le considèreront comme tel, d'où l'affection manifestée dans leurs lettres : « avec mille tendresses », ponctue Armand Trousseau.

A plus de 80 ans, il se remarie avec une jeunette de 18 ans, avec plus de soixante ans d'écart. C'était Sophie Moreau, la nièce de son élève, le psychiatre dit Moreau de Tours, qui la lui avait confiée comme secrétaire. PFB, dans des billets touchants tient à préciser qu'il a mis tous ses efforts pour l'en dissuader, mais il a dû céder. À son tour, Sophie sera veuve précocement et en secondes noces, elle épousera le comte Clary, une famille connue.

Le portrait de PFB, qui est dans la salle des bustes de l'académie, peint par le tourangeau Berthon, montre une ardeur juvénile dans le regard clair et affirmé.

Une telle correspondance instruit non seulement sur l'histoire de la médecine, mais aussi sur l'état sociétal de la France et sur la situation politique. Né sous l'Ancien régime, il est élève de la Patrie révolutionnaire, officier de santé sous l'Empire, médecin-chef sous la monarchie de juillet, décoré de la LH par le prince-président Louis-Napoléon Bonaparte. Ainsi cette correspondance, mise en situation, est-elle très précieuse. Elle servira de modèle aux futures entreprises de ce genre.

Mais on réalise, de ce fait, que notre époque, qui dispose d'un outil informatique inégalé, pour la rapidité des échanges qu'elle permet, les efface aussitôt. Toutefois, ces documents fugaces en apparence, doivent légalement être conservés par les opérateurs, mais pour un temps limité. C'est pourquoi cette correspondance est un document précieux disponible à la Bibliothèque de l'Académie.

Jacques Battin

VIE DE L'ACADÉMIE

Compte-rendu des 34e journées médicales scientifiques de l'union médicale balkanique des 7 et 8 octobre 2016

Pierre-François PLOUIN *

L'Union médicale balkanique (UMB) a été fondée à Bucarest le 24 octobre 1932 lors de la réunion de la 3e Conférence balkanique. Elle regroupe des sections nationales de médecins d'Albanie, de Bulgarie, de Chypre, de Grèce, de Macédoine, de Moldavie, de Roumanie, de Serbie et de Turquie. La langue officielle de l'UMB est le français et la plupart des présidents et secrétaires des sections nationales sont francophones.

L'Académie nationale de médecine (ANM) entretient des liens étroits avec l'UMB avec deux objectifs : soutenir un groupe actif de médecins francophones dans des pays dont la langue n'est pas le français, souvent anciens résidents du Collège de médecine des hôpitaux de Paris, et maintenir des liens personnels, notamment avec les présidents et secrétaires des sections nationales de l'UMB.

Les Journées Médicales Scientifiques de l'UMB sont organisées chaque année dans un des pays de l'UMB. L'ANM est invitée à ces Journées où elle est représentée par l'un de ses membres, le même quelques années de suite pour renforcer ces liens (Pr Huguier de 2007 à 2015, Pr Plouin en 2016).

Les 34e Journées ont été organisées cette année à Bucarest par l'Académie Roumaine, les 7 et 8 octobre, à l'initiative du Docteur Camélia DIACONU, Organisatrice du congrès, et du Professeur Vasile SARBU, Secrétaire Général de l'UMB. La cérémonie d'ouverture, à laquelle participaient C. Diaconu, V. Sarbu et PF Plouin a été l'occasion de rappeler les anciennes relations de l'UMB et de l'ANM et sa tradition francophone. Représentant l'ANM, PF Plouin a fait la conférence d'ouverture sur *Données et recommandations récentes concernant les hypertensions endocrines.*

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1507-1511

Compte-rendu de la séance des membres correspondants du mardi 18 octobre 2016

« La Thérapie cellulaire »

Présentation par Michel Huguier (Président de la 2e division) et Jean-Louis Dufier (Secrétaire de la 2e division)

Cette séance, organisée par le professeur Francis Michot, a été conçue pour intéresser différentes spécialités chirurgicales et des confrères d'autres spécialités qui ont été invités ainsi que les membres de l'Académie nationale de chirurgie.

Nous espérons qu'elle inaugurera des comptes-rendus comme celui-ci dans le Bulletin de notre Académie et sera l'objet, les années suivantes en séances plénières, de séances des membres correspondants. L'intérêt de nos dernières réunions annuelles de ce type nous semble le mériter.

*
* *

Thérapie cellulaire en ophtalmologie par Muriel Perron (Directrice de Recherche CNRS. CERTO: Centre d'Étude et de Recherche Thérapeutique en Ophtalmologie. SCaNR : Stem Cells and Neurogenesis in the Retina. Institut des Neurosciences Paris-Saclay (Neuro-PSI). Université Paris-Sud, Orsay)

Les dystrophies rétiniennes, comme la rétinite pigmentaire ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), conduisent à une dégénérescence des photorécepteurs et à une perte consécutive de la vision. En France, près de 1,3 million de personnes sont atteintes de DMLA et les rétinopathies pigmentaires affectent 40 000 personnes environ. Aucune thérapie curative n'existeà ce jour et seuls sont disponibles des traitements visant à ralentir l'évolution de la maladie. Dans ce contexte, l'essor actuel de la biologie des cellules souches et de la médecine régénérative fait naître l'espoir de développer de nouvelles approches de thérapies cellulaires pour combattre ces dégénérescences rétiniennes.

La stratégie la plus largement explorée repose sur l'utilisation de cellules souches exogènes cultivées *in vitro*, induites à différencier vers un lignage d'intérêt, puis greffées. Des transplantations de précurseurs de photorécepteurs issus de cellules souches ont permis de restaurer la vision de souris aveugles, offrant des perspectives thérapeutiques prometteuses. L'intégration des cellules dans la rétine est cependant actuellement remise en question après la découverte de phénomènes de fusion cellulaire. D'autres équipes s'intéressent à la transplantation de cellules de l'épithé-

lium pigmentaire rétinien à partir de cellules souches embryonnaire ou de cellules souches reprogrammées provenant du patient lui-même. Des essais cliniques de phase I et II sont d'ores et déjà en cours aux États-Unis, en Angleterre ou encore au Japon, pour évaluer la sécurité de cette approche et évaluer les effets thérapeutiques attendus.

Une alternative à de telles procédures consisterait à stimuler *in vivo* le potentiel régénératif du tissu rétinien par la mobilisation de cellules souches endogènes. Cette approche a l'avantage d'éviter certaines difficultés liées à l'utilisation d'un greffon (notamment les risques associés à une intervention chirurgicale délicate ou celui d'un rejet immunitaire) ainsi que les coût financiers très importants liés à la culture *in vitro*. La rétine des mammifères est dépourvue de capacité régénérative efficace mais contient diverses populations de cellules à potentiel souche, c'est à dire quiescentes et différenciées à l'état normal mais susceptibles de se reprogrammer et de se diviser en cas de lésion. L'exploitation de ce potentiel pour traiter les maladies dégénératives de la rétine est donc l'objet d'un nombre croissant d'études. Mobiliser ces cellules souches quiescentes en stimulant leur prolifération et leur potentiel neurogénique représente donc une stratégie potentielle pour compenser les pertes neuronales chez les patients atteints de neurodégénérescences rétiniennes. Cependant, l'étude des mécanismes moléculaires sous-tendant ces processus n'en est qu'à ses débuts et nécessite une bien meilleure connaissance des gènes et voies de signalisation impliqués.

*
* *

Thérapie cellulaire en chirurgie cardiaque par Philippe Menasché (Département de Chirurgie cardio-vasculaire, Université Paris Descartes & INSERM U-970, Hôpital Européen Georges Pompidou 20, rue Leblanc 75015 Paris, France)

La thérapie cellulaire cardiaque est pratiquée aujourd'hui dans le cadre de multiples essais cliniques chirurgicaux menés dans des indications diverses : insuffisance cardiaque ischémique, cardiomyopathie dilatée, cardiopathies congénitales, complément à la mise en place d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche. La question est de savoir si ce traitement est désormais susceptible de faire l'objet d'une pratique plus courante. Pour cela, trois conditions principales doivent être réunies. La première est de mieux préciser le type cellulaire idéal, qui peut d'ailleurs varier avec l'indication (myogenèse ou angiogenèse). Même si ce sujet reste controversé, il existe un faisceau convergent de données suggérant que les cellules les plus fonctionnellement efficaces sont celles dont le phénotype est aussi proche que possible du tissu à réparer, d'où notre choix de greffer des cellules cardiaques progénitrices dérivées de cellules souches embryonnaires humaines dans le cadre de l'essai clinique ESCORT actuellement en cours. La seconde condition est d'optimiser la rétention des cellules. La reconnaissance des limites et inconvénients des injections intra-myocardiques en de multiples sites explique l'intérêt croissant porté au dépôt épicardique d'un patch cellularisé. L'inclusion des cellules dans un patch a en effet

pour avantage, non seulement d'optimiser leur rétention, mais aussi de fournir une trame tridimensionnelle favorisant leur survie, prolifération et différentiation. Ainsi se trouve souligné le rôle croissant et fondamental de l'ingéniérie des matériaux comme complément de la stricte thérapie cellulaire. La troisième condition est de valider le mécanisme d'action prédominant des cellules : création d'un nouveau tissu myocardique par les cellules greffées ou, beaucoup plus vraisemblablement, sécrétion de facteurs activant des voies endogènes de réparation tissulaire par différents mécanismes (augmentation de l'angiogenèse, diminution de la fibrose, peut-être recrutement de cellules souches cardiaques). Cette hypothèse paracrine a de fortes implications pratiques : elle renforce l'intérêt des patchs pour optimiser la rétention des cellules et leur donner ainsi le temps nécessaire pour libérer les facteurs sous-tendant leurs effets protecteurs ; elle incite au recours à des cellules allogéniques dont les avantages sont connus (reproductibilité, disponibilité immédiate), dès lors que l'objectif devient seulement de retarder (et non plus d'éviter indéfiniment) leur rejet, d'où une simplification des protocoles d'immunosuppression (limités à 1 mois dans notre protocole clinique) et une balance risques/bénéfices cliniquement acceptable ; enfin, la confirmation que les effets cardio-protecteurs des cellules pourraient être récapitulés par les facteurs qu'elles sécrètent laisse même entrevoir une thérapie a-cellulaire, seulement fondée sur l'administration de ces facteurs, avec comme corollaire vraisemblable une simplification de la chaîne de production, des contrôles-qualité, et une diminution des coûts pouvant contribuer à une plus grande diffusion clinique de la technique.

*
* *

La Thérapie cellulaire en chirurgie plastique par Guy Magalon (Service de Chirurgie Plastique et Réparatrice, Hôpital de la Conception, Marseille)

La **Réinjection de graisse autologue** selon la méthode de Sydney Coleman est maintenant bien connue, la technique et les indications sont bien codifiées et les résultats satisfaisants.

Depuis l'idée originale, les évolutions ont été multiples :

— La **Micro réinjection,** grâce à du matériel de prélèvement et d'injection beaucoup plus petit, permet d'obtenir des micro lobules de 0,5 mm. Le tissu graisseux devient un véritable filler sous dermique.

— La préparation des **« nanofat »** utilise de nouveaux dispositifs qui éliminent de façon mécanique les cellules graisseuses et gardent les cellules régénératives. On obtient un produit très fluide à usage intra dermique.

— La **Fraction Vasculaire Stromale** (**FVS**) du tissu adipeux a été découverte en 2001. Il est possible avec 120 gr de graisse et une préparation enzymatique, d'extraire plusieurs dizaines de millions de cellules contenant entre 3 et 5 % de **Cellules souches** multipotentes. La Fraction Vasculaire Stromale sera préparée

dans un laboratoire de Thérapies Cellulaires avec un dispositif médical marqué CE et sera utilisée dans le même temps opératoire.

Ce produit peut être aussi cryocongelé, stocké et utilisé plus tard.

Le **Plasma Riche en Plaquettes** (**PRP**)

Il est possible d'isoler les plaquettes sanguines, de les séparer des globules rouges et des globules blancs par une simple centrifugation. Les plaquettes, cellules sans noyau, sont un réservoir de facteurs de croissance qui interviennent dans la cicatrisation, en favorisant la production de collagène, ou encore, en recrutant des cellules souches impliquées dans la régénération tissulaire.

L'utilisation de plaquettes est extrêmement populaire en médecine du sport et du fait de leurs propriétés trophiques, dans le rajeunissement des tissus et la repousse des cheveux.

L'avenir immédiat est dans la réalisation de **mélanges** tels que : Plasma Riche en Plaquettes (PRP) ou Fraction Vasculaire Stromale (FVS) avec Graisse ou Micro graisse, car il a été prouvé scientifiquement que les produits autologues lorsqu'ils sont mélangés, se potentialisent.

En **conclusion**, vos cellules utilisées de façon autologues vont permettre de vous soigner. Il sera nécessaire d'avoir une collaboration entre les cliniciens, les scientifiques et les industriels, de réaliser des protocoles multi centriques, si possible randomisés en double aveugle pour valider ces nouvelles thérapeutiques.

*
* *

Thérapie cellulaire en chirurgie digestive par Valérie Bridoux, Francis Michot (Service de chirurgie digestive, CHU de Rouen)

La thérapie cellulaire a été proposée en chirurgie digestive dans le cadre du traitement de l'incontinence anale par incompétence sphinctérienne. Les travaux réalisés chez l'animal ont en effet mis en évidence, la possibilité d'une régénération sphinctérienne avec restauration des pressions. Les premières études chez l'homme ont ensuite rapporté son efficacité à court et moyen terme, mais il s'agissait d'études ouvertes et portant sur de faibles effectifs.

En collaboration avec l'unité INSERM U905 et le laboratoire de biothérapies, un essai randomisé de phase 2 comparant les injections intra-sphinctériennes de myoblastes autologues à l'injection d'un placebo dans le traitement de l'incontinence anale a été mené au sein du service de chirurgie digestive du CHU de Rouen.

Le critère d'évaluation principal était la variation du score symptomatique de Wexner à 6 mois. Tous les patients bénéficiaient d'un bilan pré-opératoire complet (score de qualité de vie, manométrie ano-rectale, échographie endo-anale, test électro-physiologiques) renouvelé à 6 et 12 mois.

De Février 2012, à Juillet 2014, 24 patients avec incontinence anale sévère ont été inclus dans cette étude. Aucun patient n'a présenté d'événement indésirable grave.

À 6 mois, il existait une diminution significative du score de Wexner dans le bras « myoblastes » (9 vs 15, p. <0,05) et dans le bras « placebo » (10 vs 15, p. <0,05), mais sans différence significative entre les deux groupes (p = 0,68, critère principal).

À 12 mois, le score de Wexner continuait à s'améliorer de manière significative dans le groupe myoblastes (6,5 vs 15, p. <0,01), alors que l'effet placebo s'estompait dans l'autre groupe (14 vs 15, p. = 0,35). Ainsi le nombre de répondeurs à 12 mois, était plus élevé dans le bras traité que dans le bras placebo (58 % vs 8 %, p. <0,05).

Dans le groupe traité, il existait également, une amélioration à 12 mois, de 2 domaines du score de qualité de vie FIQL (domaines mode de vie et comportement, p. <0,05) ; en revanche, aucune modification significative des données paracliniques n'a été mise en évidence.

Cette étude confirme que l'injection intra-sphinctérienne de myoblastes autologues est bien tolérée par les patients, avec un bénéfice clinique à 12 mois chez près de 60 % des patients et ce, en dépit d'un effet placebo transitoire à 6 mois.

Ce traitement représente l'espoir d'un traitement curatif de l'incontinence anale par incompétence sphinctérienne et justifie la mise en place d'essais multi-centriques de phase 3.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1513-1528, séance du 20 septembre 2016

ACTES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Séance du mardi 20 septembre 2016

Présidence de M. Pierre Bégué, *président*

ORDRE DU JOUR

Séance dédiée : « La maladie de Lyme »
Organisateurs : François Bricaire et Patrick Choutet

Introduction : quels enjeux médicaux et sociétaux aujourd'hui ? par Patrick Choutet (Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine. Institut National de Médecine Agricole, Tours)

Communications

Comment poser un diagnostic de maladie de Lyme ? par Daniel Christmann (Maladies Infectieuses et Tropicales. Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg)

Sémiologie persistante polymorphe après piqûre de tique : maladie de Lyme ? par Christian Perronne (Infectiologie, Hôpitaux universitaires de Paris — Île de France — Ouest AP-HP, Université de Versailles Saint Quentin, Paris-Saclay — Garches)

Performances des méthodes biologiques dans le diagnostic et le suivi de la borréliose de Lyme par Benoît Jaulhac (CNR des Borrelia-Borreliella et EA 7290, Faculté de Médecine et Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Plateau Technique de Microbiologie, Strasbourg)

Les tiques : infections, co-infections et moyens de prévention par Muriel Vayssier (INRA, UMR BIPAR, Anses. École nationale vétérinaire d'Alfort)

Conclusion : Comment mener les recherches pour répondre aux incertitudes actuelles ? par François Bricaire (Membre de l'Académie nationale de médecine)

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès survenu à Paris le 19 juin 2016 du Professeur Josette NAFFAH, membre correspondant étranger dans la 3e division, section des sciences biologiques.

Le professeur Josette Naffah, correspondante à titre étranger dans la 3e division, est décédée le 19 juin 2016 à l'âge de 88 ans.

Son externat se déroule à Paris de 1953 à 1955. Elle reçoit une formation de néphrologie chez Jean Hamburger, qui présidera sa thèse de médecine à Paris en 1956. Par son mariage elle quitte la France et part exercer au Liban. Elle va se consacrer à la génétique, qu'elle avait apprise chez son maitre Lamy et elle enseigne à la Faculté française de médecine de Beyrouth. Elle y est chef de clinique en 1958. Elle se forme à la cyto-génétique à la Sorbonne, à Villejuif et aux Enfants-malades. Elle crée le premier laboratoire hospitalo-universitaire de cyto-génétique, qui fut longtemps le seul dans cette région du Proche-Orient. Chargée de cours de génétique en 1967, elle devient professeur de génétique appliquée en 1980. Elle travaille de façon originale sur les dermatoglyphes. Mais, surtout, elle développe de nombreuses recherches sur des pathologies héréditaires variées, spécifiques à cette région : maladie périodique, craniosynostoses, trisomie 21, entre autres.

L'autre volet important de sa carrière est représenté par l'enseignement de la médecine et la défense de la langue française. Grâce à ses travaux et à sa forte personnalité elle devient vice-doyen de la faculté de médecine en 1977, puis Doyen de 1981 à 1986. La faculté et les laboratoires subissent les dommages incessants dus à la guerre et aux bombardements. Elle fait face avec courage aux difficultés matérielles en maintenant un bon niveau des études. Elle défend la francophonie avec énergie à la conférence des Doyens de facultés de médecine de langue française. Elle est très exigeante sur le niveau des études de spécialités, ce qui vaut à beaucoup d'élèves de la faculté de Beyrouth d'être admis aux concours des internats en France.

À son retour en France elle participa à l'enseignement d'embryologie-génétique à la faculté Bichat de 1991 à 1993 et travailla dans le laboratoire de Jérôme Lejeune. Elle fut élue membre correspondant étranger dans notre compagnie en 1995.

Elle n'a pas cessé de défendre au Liban la médecine française et la francophonie avec vigueur et courage durant toute sa longue carrière.

Elle fut chevalier dans l'ordre national du mérite en 1988 et conseiller au Conseil de l'association libanaise de l'Ordre souverain de Malte en 1985.

Je vous demande un moment de recueillement à sa mémoire.

DISTINCTIONS

Ordre national de la Légion d'honneur

Mme Anne Dejean-Assémat et M. Bernard Devauchelle sont promus au grade d'officier.

MM. Pierre Bégué et Éric Vivier sont nommés au grade de chevalier.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

La ministre de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche remercie, par lettre du 22 août 2016, sous la signature de sa cheffe de cabinet Eléonore Slama, pour l'envoi du rapport sur « L'avenir de l'immunologie clinique et l'allergologie ».

La ministre des affaires sociales et de la santé remercie, par lettre du 18 juillet 2016 sous la signature de son chef de cabinet Grégory Guillaume, pour l'envoi des rapports sur « L'avenir de l'immunologie clinique et l'allergologie » et sur la « Prise en charge des maladies chroniques. Redéfinir et valoriser le rôle du médecin généraliste ».

M. Thierry Beaudet, Président de la Mutualité Française, remercie pour l'envoi du rapport sur la « Prise en charge des maladies chroniques. Redéfinir et valoriser le rôle du médecin généraliste ».

Le Dr Jean-Marcel Mourgues, Président de la Section santé publique et démographie médicale de l'Ordre national des médecins, remercie pour l'envoi du rapport sur la « Prise en charge des maladies chroniques. Redéfinir et valoriser le rôle du médecin généraliste ».

Mme Agnès Artiges, Secrétaire général de l'Académie nationale de pharmacie, remercie pour l'envoi des rapports sur « L'avenir de l'immunologie clinique et l'allergologie » et sur la « Prise en charge des maladies chroniques. Redéfinir et valoriser le rôle du médecin généraliste ».

M. François Commeinhes, Sénateur de l'Hérault, remercie pour l'envoi du rapport sur la « Prise en charge des maladies chroniques. Redéfinir et valoriser le rôle du médecin généraliste ». Il précise « qu'il est à la disposition de l'Académie afin de porter la traduction parlementaire qu'elle souhaiterait envisager de ses travaux ».

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1513-1528, séance du 20 septembre 2016

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Alain Bugat, Président de l'Académie des Technologies, adresse le dernier rapport de son Académie sur « La perception des risques ».

M^me^ Anne Courreges, Directrice générale de l'Agence de Biomédecine, adresse le « Rapport d'information au Parlement et au Gouvernement sur le développement des connaissances et des techniques dans les domaines de compétences de l'Agence ».

M. Yvon Lebranchu (Tours), membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales, pose sa candidature à un siège de membre titulaire dans cette même division.

M. Francis Michot (Rouen), membre correspondant dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales, pose sa candidature à un siège de membre titulaire dans cette même division.

M. Yves Dauvilliers (Montpellier) pose sa candidature à un siège de membre correspondant dans la 4e division, section médecine et société.

M. Christian Perronne (Garches) pose sa candidature à un siège de membre correspondant dans la 4e division, section médecine et société.

M. Guillaume Dighiero pose sa candidature à un siège de membre associé étranger dans la 3e division, sciences biologiques et pharmaceutiques.

M. David Harris (Sydney — Australie) pose sa candidature à un siège de membre associé étranger dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Hans-Peter Zenner (Tübingen — Allemagne) pose sa candidature à un siège de membre correspondant étranger dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

M. Jean-Louis Peix (Lyon) remercie pour son élection au titre de membre titulaire dans la 2e division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

M. Olivier Claris (Bron) remercie pour son élection au titre de membre correspondant dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Jean-Pierre Vaillancourt (St-Hyacinthe — Québec) remercie pour son élection au titre de membre correspondant étranger dans la 4e division, santé publique

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1513-1528, séance du 27 septembre 2016

Séance du mardi 27 septembre 2016

Présidence de M. Pierre Bégué, *président*

ORDRE DU JOUR

Séance dédiée : « La santé des médecins »

Organisateurs : Jean-Pierre Olié et Bruno Falissard

Communications

La santé des médecins : quelques éléments de discussion à partir d'une analyse textométrique de la littérature par Bruno Falissard (Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP/INSERM U1018))

Risque suicidaire et risque addictif chez le médecin par Louis Jehel (Psychiatrie et psychologie médicale, psychotraumatologie et addictologie, Hôpital Pierre-Zobda-Quitman, CHU de Martinique)

La santé somatique des médecins par Jean-Francois Gehanno (Médecine du travail, CHU de Rouen)

Conclusion : L'Observatoire Santé des Médecins par Patrick Bouet (Président du Conseil national de l'Ordre des médecins)

Présentation d'ouvrage

Trois grands esprits de la Renaissance sur les routes de l'Europe, Loyola, Sittow, Vésale par Michel Huguier. Éditions Fiacre 2016. *Présentation par Raymond Ardaillou*

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès survenu à Nantes (Loire-Atlantique) le 24 septembre 2016 du Professeur Guy Nicolas, membre titulaire dans la 4e division, section médecine et société.

Le Professeur Guy Nicolas est décédé à Nantes le 25 septembre 2016.

Il est né le 2 septembre 1930 dans la Loire Atlantique, à Saint Sébastien sur Loire. Ses études de médecine terminées, il commence une carrière à la Faculté de médecine toute récente de Nantes, en 1960.

Interne médaille d'or il suivit ses maîtres le Doyen Bocquin, le Président J-P. Kerneis et le Professeur Jean Horeau. Il fallait, dans cette Faculté récente, que les jeunes chefs de clinique qui voulaient entrer dans le système hospitalo-universitaire se chargent de deux disciplines afin d'accélérer la construction de la Faculté. Guy Nicolas suivit son maître Horeau pour la création du service de cardiologie et il embrassa également la médecine sociale et légale à la suite du professeur Perrin.

Cette situation particulière explique que tout au long de sa carrière il ait poursuivi deux activités concomitantes dans ces deux disciplines, la cardiologie et la médecine légale.

Professeur agrégé de cardiologie en 1966 puis titulaire en 1975, il prit la direction du service de cardiologie du CHU de Nantes en 1975.

Il y a travaillé sur 3 thèmes : la réanimation cardiaque, l'hypothermie accidentelle et la pathologie du myocarde. Il mit en place une unité de soins intensifs cardiologiques qui permit d'abaisser significativement la mortalité de l'infarctus du myocarde. Il en fut de même grâce à la prise en charge codifiée qu'il mit au point pour les hypothermies accidentelles.

En médecine légale, son intérêt en cardiologie se porta sur les traumatismes cardiaques et la mort subite. Il travailla à l'Institut médico-légal de Paris sur les morts-subites où il nota la grande fréquence des lésions coronariennes.

En 1992, son activité se transforma car il fut appelé à la vice-présidence du nouveau Haut Comité de Santé publique où il produisit plusieurs rapports importants sur la santé des français.

Il a fait plus de trois cents publications et il a rédigé trois livres dont un précis de thanatologie médico-légale.

Il fut élu membre correspondant dans la section de médecine sociale en 1998 et membre titulaire dans la 4e division en 2010. Il a présidé récemment la commission éthique et droit.

Parmi ses fonctions diverses, on note qu'il fut expert près de la cour de cassation en 1979, membre de la commission d'AMM de 1987 à 1993, membre de la commission de transparence de 1994 à 1996 puis du conseil d'administration de l'Agence de médicament de 1996 à 1998.

Il était depuis 2000 conseiller médical au Ministère de la santé auprès du directeur chargé des Hôpitaux.

Il était Officier dans l'Ordre national de la Légion d'Honneur.

Je vous demande un instant de recueillement à sa mémoire.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1513-1528, séance du 4 octobre 2016

Séance du mardi 4 octobre 2016

Présidence de M. Pierre Bégué, *président*

ORDRE DU JOUR

Vote

Éméritat de M. Jean-Pierre Nicolas, membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques

Éméritat de M. Marc Girard, membre titulaire dans la 4ème division, section des sciences vétérinaires

Éméritat de M. Gilles Crépin, membre titulaire dans la 2ème division

Séance dédiée à l'épilepsie

Organisateurs : Jean-Michel Vallat et Sophie Dupont

Introduction par Philippe Derambure (Neurophysiologie clinique, CHU de Lille)

Communications

Nouvelles classifications en épilepsie par Édouard Hirsch (Centre de Référence et d'exploration des épilepsies, CHRU de Strasbourg)

Actualités thérapeutiques : apport des nouveaux médicaments, focus sur la chirurgie et la stimulation par Sophie Dupont (Unité d'épileptologie, Clinique Paul Castaigne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, UPMC, CRICM, Paris)

Le risque de mort soudaine dans l'épilepsie (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) par Philippe Ryvlin (Neurosciences Cliniques, CHU vaudois, Lausanne, Suisse)

Conclusion par Sophie Dupont

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1513-1528, séance du 4 octobre 2016

Présentation d'ouvrage

Bretonneau. Correspondance d'un médecin par Marie Boissière. Éditions Université François Rabelais de Tours, 2015. *Présentation par Jacques* Battin

NÉCROLOGIE

Le Président annonce

— le décès survenu à Rio-de-Janeiro (Brésil) le 6 août 2016 du Professeur Ivo Pitanguy, membre associé étranger dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le professeur Ivo Pitanguy, membre associé étranger dans la 2ème division, est décédé le 6 août 2016 à l'âge de 90 ans.

Né en 1926 à Belo Horizonte au Brésil, fils de chirurgien, il fit ses études de médecine à l'Université de Minas Gerais, puis à l'Université de Rio de Janeiro et s'intéressa très tôt à la chirurgie réparatrice. Il est un précurseur de la chirurgie plastique et esthétique, d'abord pour la réparation des traumatismes. Après son internat de chirurgie générale il part comme résident aux États-Unis, à Bethesda, puis à la Mayo Clinic et enfin à New York dans le service de chirurgie plastique de John Marquis Converse. De retour au Brésil dans l'hôpital de Pronto Socorro, il est contacté par Marc Iselin et il vient donc en Europe. Il travaille chez Marc Iselin à Nanterre, dont il sera l'assistant durant deux ans et il rencontre en France Dufourmentel, Morel-Fatio. Il part ensuite en Grande-Bretagne et il travaille chez Harold Gillies et Kilner.

À son retour au Brésil il se consacre à cette chirurgie et il crée le service des brûlés de l'hôpital Pronto Socorro ainsi que le premier service de chirurgie de la main et de chirurgie plastique. Il enseigne avec brio la chirurgie plastique dans le cadre de l'Université catholique pontificale et également de l'Institut Carlos Chagall.

Il fait construire une clinique privée qui devient centre de référence national et international pour sa spécialité. La clinique est intégrée au sein de la 38e infirmerie de Santa Casa, ce qui lui permettra de traiter aussi la population défavorisée.

Sa grande activité lui permet de former environ 800 élèves durant ses quarante années de pratique. Il publie de nombreux ouvrages (17 livres) et d'innombrables articles sur sa spécialité, environ 900 publications. Il a fait de très nombreuses conférences internationales et il fut invité dans le monde entier, où il reçut de nombreuses distinctions honorifiques. En France il fut promu Officier de la légion d'Honneur et Citoyen d'honneur de la Ville de Paris. Il était membre de la Société française de chirurgie plastique. Il fut élu membre associé étranger dans notre compagnie en 2010.

Ce chirurgien novateur avait une grande exigence éthique envers les plus pauvres, qu'il opérait souvent à titre gracieux. Il affectionnait aussi l'écologie et la nature, ayant acquis une ile pour y protéger les animaux sauvages.

Il était présent lors de la visite de l'Académie de médecine à RIO en mai 2009 et il avait alors rendu hommage à ses maitres français.

Il laissera un souvenir durable de pionnier de la chirurgie plastique et réparatrice dans le monde.

Je vous demande un moment de recueillement en sa mémoire.

— **le décès survenu à Arès (Gironde) le 17 septembre 2016 du Professeur Michel Portmann, membre correspondant dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.**

Le Professeur Michel Portmann, membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, est décédé le 17 septembre 2016 à Arès, près de Bordeaux.

Il était l'héritier d'une longue histoire de l'oto-rhino-laryngologie puisque son grand-père Émile Jules Moure fut à l'origine de la discipline ORL et que son père Georges Portmann fut connu mondialement dans sa spécialité.

Né en 1926 à Bordeaux, il poursuit ses études de médecine à la Faculté de Bordeaux. Interne en 1947, docteur en médecine en 1951, il se consacre comme sa famille à l'otorhinolaryngologie et est chargé du centre de Phono-Audiologie à l'Université de Bordeaux en 1952. Il est Professeur agrégé en 1955, et Professeur titulaire en 1978, chef de service de la clinique ORL du CHU de Bordeaux.

Il fut un des pionniers de la microchirurgie de l'oreille comme en témoignent ses nombreuses publications, plus de 400, concernant la chirurgie de la surdité, de l'otospongiose, des tympanoplasties, ou des neurinomes de l'acoustique. Il s'est intéressé très tôt également au développement de la phono-audiologie, ayant créé un centre à Bordeaux, dès 1952. Ce centre comportait déjà une section d'orthophonie, novatrice pour l'époque.

Il fonda en 1954, en collaboration avec son épouse Claudine Portmann, un centre pour la réhabilitation de centaines d'enfants handicapés auditifs.

Michel Portmann s'est attaché à développer l'enseignement de sa spécialité en France et à l'étranger. Il fit créer une Fondation Georges Portmann réunissant les anciens élèves et spécialistes du monde entier.

Il avait écrit de nombreux ouvrages, tels que le précis d'audiométrie clinique, le traité de techniques chirurgicales ORL et cervico faciales, un précis d'ORL chez Masson.

Il était extrêmement connu et il appartenait à de très nombreuses Sociétés Savantes aux États-Unis, en Grande Bretagne, en Amérique latine.

Il était Docteur Honoris Causa des Universités de Louvain et de Kunming.

Il fut élu membre correspondant de notre Compagnie dans la Division de chirurgie en 1987.

Il était Chevalier dans l'Ordre national de la Légion d'Honneur et Commandeur des Palmes Académiques.

Je vous demande un moment de recueillement à sa mémoire.

CORRESPONDANCE OFFICIELLE

M. Daniel Janicot, Président de la Commission nationale française pour l'UNESCO, propose de venir exposer devant le Conseil d'administration les activités de sa commission notamment dans les domaines qui concernent l'Académie de médecine.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

Le Pr Stephan Cunane sollicite le parrainage de l'Académie pour la réunion organisée conjointement avec les Prs Jean-Paul Tillement, Jean-Jacques Hauw et Vassillios Papadopoulos dans le cadre des Rencontres médicales et scientifiques France-Québec, qui se tiendra à Québec les 1er et 2 octobre 2017 sur le thème : « Nouvelles stratégies préventives et curatives des maladies neuro-dégénératives : place de l'imagerie ».

Le parrainage est accordé.

Le Médecin général Henri Julien, membre correspondant dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales, pose sa candidature à un siège de membre titulaire dans cette même division.

ÉMÉRITAT

M. Jean-Pierre Nicolas, membre titulaire dans la 3ème division, section des sciences biologiques, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

M. Marc Girard, membre titulaire dans la 4ème division, section des sciences vétérinaires, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

M. Gilles Crépin, membre titulaire dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales, est admis à faire valoir ses droits à l'éméritat.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1513-1528, séance du 11 octobre 2016

Séance du mardi 11 octobre 2016

Présidence de M. Pierre Bégué*, président*

ORDRE DU JOUR

Éloge

Éloge de M. Étienne Fournier (1923-2015) par Guy Dirheimer

Séance dédiée :
« Prise en charge actuelle des déficits sensoriels sévères. Aspects médicaux et socio-économiques »
Organisateur : Patrice Tran Ba Huy

Introduction par Patrice Tran Ba Huy

Communications

Réhabilitation des surdités profondes ou totales bilatérales par André Chays (Service d'ORL, CHU Reims)

L'incidence de la vision sur la mobilité au cours du vieillissement par Jean-Louis Dufier (Membre de l'Académie nationale de médecine)

Approche diagnostique, pronostique et thérapeutique des troubles olfactifs liés à l'âge par Pierre Bonfils (Service d'ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, Hôpital Européen Georges Pompidou et Hôpital Cochin, Faculté de Médecine Paris Descartes, Université Paris V, Paris)

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M^me^ Catherine Barthélémy et MM. Étienne Hirsch et Bernard Poulain, codirecteurs de l'Institut Thématique Multi-Organisme (ITMO) Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie sollicitent le parrainage de l'Académie pour le colloque de lancement du « Réseau Recherche Autisme » qui se tiendra à l'Académie de médecine le vendredi 10 février 2017.

Le parrainage est accordé.

M^me^ Maria Dorobantu (Bucarest — Roumanie) pose sa candidature à un siège de membre correspondant étranger dans la 1^ère^ division, médecine et spécialités médicales.

M. Victor A. Voicu (Bucarest — Roumanie) pose sa candidature à un siège de membre correspondant étranger dans la 3^ème^ division, sciences biologiques et pharmaceutiques.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1513-1528, séance du 18 octobre 2016

Séance du mardi 18 octobre 2016

Présidence de M. Pierre Bégué*, président*

ORDRE DU JOUR

Séance thématique :
« Pathologie cardio-vasculaire et sexe féminin »
Organisateurs : Jean-Paul Bouhnoure et André Vacheron

Introduction par Jean-Paul Bounhoure

Communications

Hypertensions artérielles de la grossesse et devenir maternel : un nouveau consensus par Claire Mounier-Vehier (Service de Médecine Vasculaire et Hypertension artérielle Université de Lille, CHU de Lille, Institut Cardio-Pulmonaire, Lille)

Maladie coronaire chez la femme par Christian Spaulding (Centre d'expertise de la mort subite, INSERM U 970, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris)

Insuffisance cardiaque et sexe féminin par Yves Juilliere (Département de Cardiologie, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, CHU Nancy-Brabois, Vandœuvre-les-Nancy)

Risque cardiovasculaire de la contraception chez la femme par Sophie Christin-Maitre (Service d'Endocrinologie, Hôpital Saint Antoine, AP-HP, Université Paris VI)

Conclusion par André Vacheron

NÉCROLOGIE

Le Président annonce le décès survenu à Bordeaux (Gironde) le 2 septembre 2016 du Professeur Louis-Philippe DoutreE, membre correspondant dans la 2ème division, chirurgie et spécialités chirurgicales.

Le Professeur Louis-Philippe Doutre, correspondant dans la 2ème division, est décédé le 2 septembre 2016 à Bordeaux.

Il est né le 14 novembre 1920 à Bordeaux et il devint Professeur de clinique chirurgicale à la Faculté de médecine de Bordeaux, où il était spécialisé en chirurgie digestive. Il s'est particulièrement intéressé à la chirurgie du pancréas, des voies biliaires et du colon. Il a aussi beaucoup travaillé sur la chirurgie portale ainsi que sur les explorations et sur l'imagerie de l'appareil hépatobiliaire.

Sur ses 240 publications, 148 sont indexées dans Publimed. On y remarque en particulier son intérêt pour le pancréas artificiel, pour les insulinômes pancréatiques, la pathologie colique. Il fut un enseignant brillant et actif, Directeur du CES de chirurgie de Bordeaux, membre du comité consultatif des Universités, membre du conseil de l'université de Bordeaux II.

Il fut chargé de plusieurs missions et voyages d'études par différents ministères au Liban, en Algérie, au Canada, à Madagascar. Surtout, il contribua fortement aux relations avec la République populaire de Chine où il avait des élèves. Il fut nommé membre Honoris causa de l'Université de Kunming au Yunnan, en 1988.

Il fit de très nombreuses communications dans des congrès français et étrangers.

Il était membre de l'Académie de chirurgie et il fut élu membre correspondant, dans notre Académie, en 1982.

Il était Officier dans l'Ordre national de la Légion d'Honneur.

Je vous demande un moment de recueillement à sa mémoire.

CORRESPONDANCE NON OFFICIELLE

M. Michel Fardeau sollicite le parrainage de l'Académie pour le Colloque Jules Dejerine qui se tiendra à l'Hôpital de la Salpêtrière, le vendredi 10 février 2017.

Le parrainage est accordé.

Par arrêté du 12 octobre, Alfred Spira est nommé membre titulaire, représentant de l'Académie nationale de médecine au Conseil d'administration de l'Agence Nationale de Santé Publique, Élisabeth elefant est nommée suppléante.

M. Régis Gonthier (Saint-Étienne) renouvelle sa candidature à un siège de membre titulaire dans la 1ère division, médecine et spécialités médicales.

M. Reiner A. Veitia (Paris) pose sa candidature à un siège de membre correspondant dans la 3ème division, section des sciences biologiques.

Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, nº 7, 1513-1528, séance du 25 octobre 2016

Séance du mardi 25 octobre 2016

Présidence de M. Pierre Bégué*, président*

ORDRE DU JOUR

Éloge

Éloge de M. Bernard Hillemand (1923-2015) par Jacques Hureau

Séance dédiée :
« Prise en charge actuelle de l'incontinence anale de l'adulte »

Organisateur : Michel Malafosse

Introduction par Michel Malafosse

Communications

Un traitement médical est-il suffisant pour traiter l'incontinence anale ? par Anne-Marie Leroi (Physiologie, CHU de Rouen)

Le traitement chirurgical peut-il guérir l'incontinence anale ? par Francis Michot (Chirurgie digestive, CHU de Rouen)

Conclusion par Michel Malafosse

Présentation d'ouvrage

La dopamine dans tous ses états par Jean Costentin. Éditions Docis, 2015. *Présentation par Jean-Paul Tillement*

CRÉATION D'UN GROUPE DE TRAVAIL

« Multimorbidité » coordonné par Gérard Bréart, rattaché à la commission XVI (Parcours de soins et organisaion des soins).

Cette proposition est votée à l'unanimité

BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

La **longueur des textes** ne doit pas dépasser 10 pages dactylographiées en Times New Roman, taille des caractères 12, interligne simple (figures, tableaux, références inclus).

Le bulletin s'adressant à des lecteurs qui, pour la plupart, ne sont pas des spécialistes du thème retenu, **l'introduction** doit : donner les informations nécessaires et suffisantes à la compréhension de la suite de l'article ; exposer l'intérêt spécifique du travail.

Les **références** doivent répondre aux normes internationales (dites « Convention de Vancouver »), c'est-à-dire être appelées suivant l'ordre d'apparition dans le texte.

En assurant le respect des consignes aux auteurs, le questionnaire disponible dans les « consignes détaillées » sur le site internet de l'Académie permettra de réduire les délais de publication de votre travail.

Nous vous remercions d'avance de suivre scrupuleusement ces recommandations.

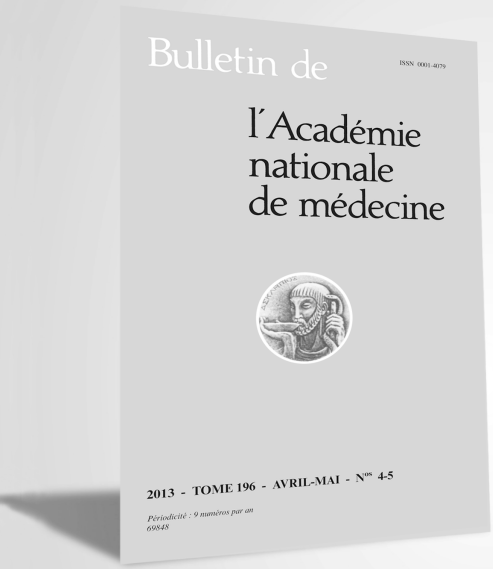
Avant d'entreprendre la rédaction de leur texte, les auteurs sont invités
à se procurer les « Consignes détaillées », sur le site internet de l'Académie :
http://www.academie-medecine.fr/articles-du-bulletin/
ou à l'adresse ci-dessous

Académie nationale de médecine
16, rue Bonaparte
75272 Paris Cedex 06
Tél : 01.42.34.57.71 — Fax : 01.40.46.87.55
Email : s.duchaffaut@academie-medecine.fr

4 BONNES RAISONS DE VOUS ABONNER

au Bulletin de l'académie nationale de médecine

ELSEVIER MASSON



Profitez d'avantages exclusifs !

1. **Recevez 9 numéros par an de votre revue** dans sa version papier + des suppléments.
2. **Consultez votre revue sur le site EM-consulte*** (www.em-consulte.com) dans ses versions française et anglaise.
3. **Bénéficiez d'un accès illimité à votre revue 24h/24 où que vous soyez.**

- Accédez aux archives et aux dossiers thématiques de votre revue depuis 2010.
- Recevez directement sur votre messagerie le sommaire du dernier N° paru.
- Découvrez, en avant première, les articles qui seront publiés dans les prochains numéros de votre revue.
- Faites des recherches grâce à un moteur de recherche pertinent.

4. **Restez en contact avec Elsevier Masson.** Une équipe dédiée se tient à votre disposition par téléphone (01 71 16 55 99) ou par e-mail (infos@elsevier-masson.fr).

Suivez au mieux les évolutions et avancées scientifiques sur l'éthique médicale, et améliorez sans cesse la qualité des soins apportés à vos patients.

Rédacteur en chef : *J. Cambier*
Indexations : *Bioresearch Index, Current Contents, Medline (Index Medicus), EMBASE (Excerpta Medica), Pascal (INIST-CNRS).*

Publication officielle de l'Académie Nationale de Médecine.

Abonnez-vous en ligne sur : www.elsevier-masson.fr/revue/BANM

* L'accès à la version numérique de votre revue sur www.em-consulte.com est réservé aux particuliers et aux étudiants pendant toute la durée de l'abonnement. Pour les institutions, un abonnement spécifique est prévu. Pour plus de renseignements, contacter le service commercial. Email : abo-institutions@elsevier-masson.fr

Elsevier Masson SAS – Société par actions simplifiée au capital de 675 376 euros - RCS Nanterre B 542 037 031 -
Locataire gérant de la Société d'édition de l'Association d'enseignement médical des hôpitaux de Paris SA.

Printed in France *Le Directeur de la publication* M. Daniel COUTURIER.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 PARIS), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1er juillet 1992-art. L 122-4 et L 122-5 et Code Pénal art. 425).

© 2016, Académie de Médecine, Paris

Imprimé par l'Imprimerie F. Paillart
86, chaussée Marcadé 80100 Abbeville
Académie de Médecine, éditeur, Paris — Dépôt légal 4e trimestre 2017 — No 0190.